

微流控器件中的多相流动

陈晓东 胡国庆[†]

中国科学院力学研究所非线性力学国家重点实验室, 北京 100190

摘 要 微流控技术及微流控器件是近年来发展迅速的多学科交叉研究领域. 相比于传统方法, 微流控技术能够实现对微量多相流体的精准操控, 可应用于化学分析、先进材料合成、蛋白质结晶、单细胞培育及检测、信息处理等领域. 该文回顾微流控器件中的多相流动现象, 概述其所涉及的流体力学机理, 阐述实现多相微流控的各种方法, 并分析多相微流控技术的应用现状及面临的挑战, 最后总结针对多相微流动问题的数值模拟方法和实验测量技术, 展望多相微流控器件的研究方向及应用前景.

关键词 微尺度流动, 多相流动, 液滴, 微流控器件

中图分类号: O359 文献标识码: A DOI: 10.6052/1000-0992-14-063

收稿日期: 2014-10-08; 录用日期: 2015-01-27; 在线出版日期: 2015-02-10

[†] E-mail: guoqing.hu@imech.ac.cn

引用方式: 陈晓东, 胡国庆. 微流控器件中的多相流动. 力学进展, 2015, 45: 201503

Chen X D, Hu G Q. Multiphase flow in microfluidic devices.

Advances in Mechanics, 2015, 45: 201503

© 2015《力学进展》版权所有

1 引言

Manz 等 (1990) 首次提出以微电子机械系统技术为基础的“微型全分析系统 (micro total analysis systems, μ TAS)”概念, 标志着微流控研究开始真正获得重视并进入快速发展的阶段. 这些系统最早用于化学分析, 后来随着应用领域的扩展, “微流控芯片 (microfluidic chip)”、“芯片实验室 (lab on a chip)”和含义更广的“微流控器件 (microfluidic device)”成为更通用的说法. 微流控器件利用结构各异的微通道和形式多样的外加力场, 对微量流体或样品在微观尺度上进行精确操纵、处理与控制, 从而将传统实验室的部分乃至全部功能, 包括采样、稀释、加试剂、反应、分离、检测等集成在一次性或可多次重复使用的微芯片上 (林炳承 2013). 相比于传统方法, 微流控器件具有低成本、低能耗、易自动化、快速灵活、高便携性等优势, 直接面对社会各行各业的实际需求, 在疾病诊断、细胞研究、药物筛选、环境监测、绿色能源、材料合成等各个领域开展应用, 展示出广阔前景. 微流控既是一门科学也是一门技术, 为未来提供了一种崭新的甚至是革命性的能力 (Whitesides 2006). 这种微型化反映了人类对资源枯竭的忧虑和对资源利用的优化, 因此被认为是继大规模集成电路芯片之后又一次具有深远意义的科学技术革命, 可能对人类未来的生活方式和生存质量产生深远影响. 2004 年 9 月美国 Business 2.0 杂志的封面文章称它是“改变人类的七种技术”之一. 2006 年 7 月的《Nature》杂志也推出名为“Insight: Lab on a Chip”的一系列专题评论文章.

微流控器件最初主要应用在化学和生物学科, 因此绝大多数开创性研究往往首先由这些领域的学者提出和完成, 如 George Whitesides, Andreas Manz, Jed Harrison, Stephen Quake, Mike Ramsey 等均为化学或生物工程学科的专家. 但另一方面, 微通道表面/体积比的增加使得原本被忽略的因素逐渐凸显出来, 与表面密切相关的传热、传质、表面物性作用大大增强, 流体运动呈现出与宏观尺度下不同的特性 (Stone et al. 2004, Squires & Quake 2005, 李战华等 2012). 对微尺度流动特性和机理的认识不足已成为制约微流控器件进一步发展的主要瓶颈之一, 因此微尺度流体力学获得了国际力学界的极大关注. 从 2004 年起,《Annual Reviews of Fluid Mechanics》发表了一系列微纳尺度流动研究方面的综述文章, 包括流动机理、表面效应、电动流动现象、可视化测量技术、多相流动、生物分子在微纳受限空间的运动等. 2007 年, 国际理论与应用力学联合会 (IUTAM) 将第一届流体力学最高奖 Batchelor 奖颁发给普林斯顿大学的 Howard Stone 教授, 表彰其在微尺度流体力学等领域作出的开创性研究工作 (胡国庆 2008).

微流控器件的最重要功能之一是以液体为介质, 实现在高度可控条件下微通道中各种物质的输运. 如果这些物质为单个小分子或者离子, 在流场中可以被看成是分布

的质点并与液体运动一致, 这时流动可按照单一流体进行处理. 而在很多生化反应和分析中, 包括了大量更大尺度的生物大分子、细胞、颗粒、液滴等, 它们的尺度在几个纳米 (DNA 分子) 到 10 微米 (人体细胞) 量级之间, 其在微通道中的运动不能简单地用质点处理方式简化, 必须考虑其尺寸效应, 从而形成微尺度多相流动.

对多相流动的描述, 除了流体运动方程外, 还需要考虑复杂的相间作用以及对应的物理因素的影响, 具体包括在油/水、气/水、液/固等界面上的作用. 由于篇幅的限制, 本文侧重对微尺度多相流动中最为复杂的液滴现象进行评述. 有关微流控中的 DNA 分子、细胞、颗粒等运动现象和规律, 可参见其他综述文章 (Zare & Kim 2010, Zhang & Xing 2010, Chen et al. 2012, Kim & Yoo 2012, Mai et al. 2012, Karimi et al. 2013). 关于涉及到气液相变 (蒸发和冷凝) 的热力气动 (thermopneumatic) 现象, 尤其是在微泵、微阀方面的应用, 可参考综述文章 (Zhang et al. 2007, Nisar et al. 2008, Amirouche et al. 2009). 对于更为复杂的涉及到气泡流的两相热沉方面的研究进展, 可参见其他综述文章 (Adham et al. 2013, Kadam & Kumar 2014).

基于液滴或者气泡的多相微流控是近年来微流控技术中快速发展的最重要分支之一. 微尺度液滴长久以来在石油开采、食品添加、制药、化妆品、化学反应催化等工业领域发挥着重要作用. 传统的“自上而下 (top-down)”制备方法, 很难精确控制这些微液滴的组成和大小, 而微流控技术则提供了一种“自下而上 (bottom-up)”的新方法来实现对微液滴物理化学特性的精确控制. 就封闭微通道中的液滴而言, 2 种互不相溶的液体, 比如水和油, 分别被赋予分散相和连续相的功能, 前者以微小体积单位的液滴形式分散于后者之中. 每一个液滴均可被视为独立的微反应器, 其反应具有更快的传质传热效率, 能大大减少昂贵试剂的消耗, 同时液滴与液滴之间相对独立, 避免了交叉污染, 因此液滴已被广泛用于蛋白质结晶 (Shim et al. 2007b, Cohen et al. 2010, Li et al. 2010)、酶筛选 (Shim et al. 2009, Venancio-Marques et al. 2012)、微纳米颗粒制备 (Xu et al. 2005, Um et al. 2008, Choi et al. 2009, Ogończyk et al. 2011, Kantak et al. 2012)、单细胞研究 (Joensson & Andersson Svahn 2012, Lagus & Edd 2013b)、模式生物研究 (Clausell-Tormos et al. 2008, Shi et al. 2008), 甚至信息学上 (Prakash & Gershenfeld 2007, Lee & Yoo 2011). 此外, 在基础和理论研究领域, 在微通道中能够实现单个液滴的精确操控, 并可直接观察, 对于某些流动机理的阐述变得更简单直接 (Zhao & Middelberg 2011). 需要强调的是, 本文只论述封闭微通道中的多相流动现象及其应用, 而不包括基于电浸润的数字微流控 (digital microfluidics) (Fair 2007, Berthier 2013) 和开放式的微通道 (Casavant et al. 2013). 数字微流控是基于绝缘基底上的电润湿作用, 通过控制基底下方的微电极阵列的电压切换, 来实现液滴的移动、混合、反应、分析和分裂, 所涉及的流动现象相对简单, 器件性能更多地取决于绝缘层厚度的控制及微电极的制造. 数字微流控具有控制灵活的优点, 但其应用仍大大受限于微

电极的尺寸、可规模化程度、电场动态反应和多个液滴在同一基底上的潜在交叉污染等问题. 开放式通道在处理交界面结合上有较为灵活的优势, 但主要是针对某些特定问题发展起来的最新方法, 其广泛应用尚有待时日.

多相微流控的优点源于界面可变形和空间受限的特点, 因而需要考虑表面张力、界面浸润性的变化. 界面的存在将非线性效应引入到微流动中, 而壁面的存在又使多相微流动中的物理现象显著有别于自由界面流动的情况. 深入研究微尺度多相流机制将推进液滴微流控器件的优化设计和技术创新.

本文从流动现象、控制方法、实际应用、研究方法回顾多相微流控的发展. 第 2 节介绍多相微流动中的物理机制; 第 3 节回顾多种多相流动现象, 包括液滴生成、复杂乳化液生成、液滴的融合、分裂、混合、捕捉和存储; 第 4 节总结各种主动、被动的流动控制方法; 第 5 节回顾多相微流控在颗粒/纤维制备、药物制造和单细胞分析方面的应用; 第 6 节讨论数值模拟方法和流场实验测量方法. 最后展望微尺度多相流的研究方向和多相微流控器件的应用前景.

2 多相微流动机理

2.1 界面效应

界面张力是不相容流体交界面处, 由于分子引力不均衡而产生的沿着界面的张力. 它是多相流动与单相流动的主要区别. 界面的曲率会导致内外产生压力突变, 即拉普拉斯压力 (Laplace pressure), 其表达式为 $\Delta P = \sigma(1/R_1 + 1/R_2)$, 其中 σ 为界面张力系数, R_1 和 R_2 为三维界面的 2 个主曲率半径. 界面张力引起的流动和压力变化在多相流动演变过程中起着作用.

首个使用微通道装置生成微尺度液滴的工作由 Thorsen 等 (2001) 报道. 生成微尺度液滴的优点是可以得到较宏观尺寸液滴更大的表面积与体积之比. 表面积/体积比的变化和微小尺度使得传质和传热迅速, 显著提高生化反应速率. 另外微液滴分散在不相容的液体中, 相当于成为各自独立自主的微反应器. 独立的微反应器可用于实现高通量的并行研究, 同时小体积的特点也减小了昂贵试剂用量, 节约了实验成本 (Schneider et al. 2013). 液体通过独立的通道进入液滴生成装置, 当 2 种不相溶的流体接触时, 其与通道的浸润性决定了多相流生成形式. 从水相的角度而言, 当界面与通道之间的接触角为锐角时, 称壁面为亲水性, 反之为疏水性. 亲水性通道可生成水包油的液滴, 而疏水性的通道可生成油包水的液滴 (Okushima et al. 2004). 图 1 为液滴在不同流动速度下的润湿情况 (Jensen 2002), 演示了接触角对微通道中多相流形式的影响. 液滴在微通道中静止时, 界面与壁面接触形成三相 (油、水、壁面) 接触线. 接触线处的界面与壁面形成静态接触角. 当外加压力驱动液滴运动时, 接触角随液滴速度

动态变化. 这是由于真实固体表面在一定程度上存在粗糙不平, 接触角在相对稳定的 2 个角度之间变化, 即接触角滞后现象. 接触角滞后性使液滴前后的接触角度不同, 分别称为前进接触角 θ_A 和后退接触角 θ_R . 随着运动速度的增加, 液滴前方界面在流场的压力作用下脱离壁面形成液膜. 在更大的流速下, 接触线会消失, 液滴与壁面之间形成完整的液膜, 实现润滑 (Probstein 1994, Jensen 2002). 所形成的液膜通常很薄, 厚度在 100 nm 左右, 为通道高度的 1%~5% (Baroud et al. 2010).

在多相微流控系统中, 通常采取在连续相中添加表面活性剂的方式来降低界面张力, 控制液滴的生成和输运. 表面活性剂浓度的空间分布受流动和分子扩散等因素的影响 (Stone & Leal 1990, Eggleton et al. 2001), 导致界面张力的空间变化, 而这些变化又会反过来影响界面流动. 表面活性剂的一个重要作用是保证生成的乳化液中液滴互不相融, 这是液滴作为微反应器的最低要求 (Baret 2012). 如图 2(a) 所示, 当 2 个液滴相互靠近时, 液滴需要将界面间的流体排出实现融合. 表面活性剂将乳化液稳定在一个亚稳定状态 (Bibette et al. 1999), 其中有 2 个作用机制: 一是相互靠近的界面之间存在表面活性剂分子的空间排斥作用; 二是界面之间连续相在排出过程中的流动导致界面活性物质向外流动, 表面活性剂浓度分布发生变化, 引起 Marangoni 应力, 产生沿着界面向液膜中心的 Marangoni 对流 (如图 2(b) 所示), 阻碍连续相的排出、延长排液时间, 从而使乳化液稳定 (Dai & Leal 2008). 图 2(c) 为各种流量比下生成的不同大小和密集程度的油包水液滴 (Holtze et al. 2008), 即使在液滴相互挤压变形较大的情

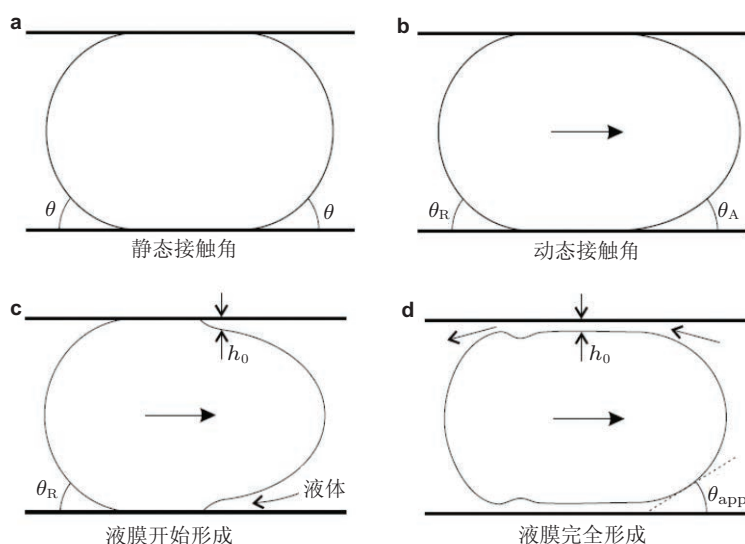


图 1

随流速增加而变化的表面浸润性能 (Jensen 2002)

况下, 表面活性剂仍能保持液滴的稳定性. 生成后的液滴可以在微通道中长时间密集存放而不会出现融合 (图 2(d)), 从而为细胞孵化等研究提供足够长的时间.

2.2 无量纲参数

与宏观情形类似, 多相微流动可以用无量纲参数进行机理性描述. 若只考虑无外加力场作用的情况, 两相流动问题可由 4 个独立的无量纲参数描述, 即雷诺数 (Reynolds number, Re)、韦伯数 (Weber number, We) 和 2 种流体的密度比及黏性比, 可分别表示为 $Re = \rho UL/\mu$, $We = \rho U^2 L/\sigma$, $\alpha = \rho_c/\rho_d$ 和 $\beta = \mu_c/\mu_d$, 其中 U 为特征速度, L 为特征长度, ρ 为密度, μ 为黏性系数, 下标 c 和 d 分别表示连续相 (continuous phase) 和离散相 (dispersed phase) 流体. 雷诺数是流体惯性力 ($\rho U^2/L$) 和黏性力 ($\mu U/L^2$) 的比值, 韦伯数可以看作流体惯性与界面张力相对重要性的量度. 在微流动中雷诺数和韦伯数通常都很小, 这说明黏性和表面张力的作用都较重要. 在研究微流动中液滴生成、输运等问题时, 常使用毛细数 (capillary number, Ca), $Ca = \mu U/\sigma$, 来表征黏性和表面张力

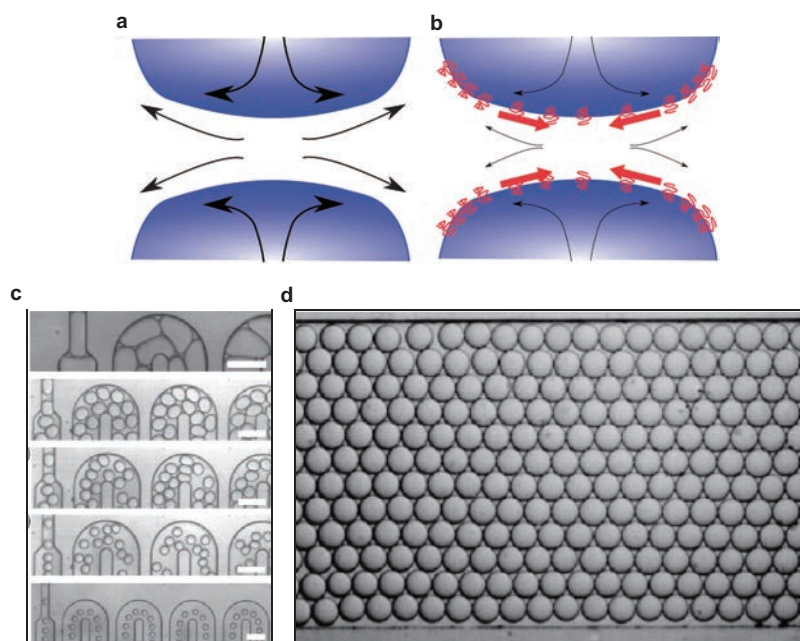


图 2

表面活性剂对界面的稳定作用. (a) 相互靠近的液滴将它们之间的连续相向外排出以融合 (Baret 2012); (b) 存在表面活性剂时, 流动使表面活性剂的浓度分布产生变化, 形成 Marangoni 应力 (红色箭头), 阻碍连续相液膜排出 (Baret 2012); (c) 不同大小和密集程度的油包水液滴 (Holtze et al. 2008); (d) 液滴在微通道中长时间密集存放 (Holtze et al. 2008)

的相对重要性. 若毛细数大, 黏性作用主导流体流动, 界面发生较大变形; 反之, 表面张力起主导作用, 界面较稳定, 不易发生变形. 另外, 由于多相微流动现象在受限通道中进行, 通道的各种几何尺寸之间的比值、离散液滴大小与通道尺寸的关系等也是考察微流控装置中液滴生成、输运的重要无量纲参数.

在存在界面的两相流动中, 可用邦德数 (Bond number) 来表示重力与表面张力的相对关系, 即 $Bo = \Delta\rho g L^2 / \sigma$, 其中 $\Delta\rho$ 是流体密度差, g 为重力加速度. 微通道中的邦德数通常远小于 1, 即重力的影响相对表面张力较弱, 在一般情况下可以忽略重力的作用. 而对于微通道中连续相和分散相密度差较大或长时间运动的情况, 则需要考虑重力的影响. 例如, Stan 等 (2013) 通过浮力来平衡液滴在微通道中受到的侧向力, 实现对侧向力的测量. 其他外加力场 (如电场、温度场等) 的情况可根据研究问题的不同而构造其他相关的无量纲参数, 来表征外加力与表面张力的相对重要性, 描述其中的作用机制.

2.3 多相微流动特点

大量实验结果表明, 微米特征尺度下连续性假设依然适用 (李战华等 2012), 而纳米尺度下连续性假设的适用性还需实验验证. 与宏观多相流动现象不同, 微流控芯片中的流动特征尺度很小, 一般在 $0.1\mu\text{m}$ 到 1mm 之间. 从上述无量纲参数的定义可知: 流动的雷诺数和韦伯数都很小, 具有黏性层流的特点, 黏性力和表面张力的作用较惯性力强. 流体的黏性比和界面张力是影响微尺度多相流动的主要因素. 此外, 微流控系统的流动在受限空间进行, 通道壁面对界面的限制作用以及流体的壁面浸润性都是微尺度多相流区别于宏观多相流的特点.

与宏观多相流动相同, 微尺度下的多相流动可以通过以下的不可压缩 Navier-Stokes 方程表示

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$$

$$\rho(\partial_t \mathbf{u} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u}) = -\nabla p + \nabla \cdot (2\mu \mathbf{D}) + \sigma \kappa \delta_s \mathbf{n} + \mathbf{F}$$

其中, $\mathbf{u}$ 为速度矢量, ρ 为流体密度, μ 为黏性系数, $\mathbf{D}$ 为应变张量 ($D_{ij} = (\partial_i u_j + \partial_j u_i)/2$), σ 为界面张力, δ_s 为狄拉克函数 (表示界面张力集中在两相界面上), κ 为界面曲率半径, $\mathbf{n}$ 为垂直界面向外的单位矢量, $\mathbf{F}$ 为外加力.

壁面上速度的边界可分为无滑移和滑移 2 种. 无滑移边界条件认为, 贴近壁面处的流体速度与固体表面速度一致, 而滑移边界条件则认为, 流体速度在物体表面存在一个滑移速度, 所对应的滑移长度表示滑移速度滞止为零所对应的沿壁面法向的长度. 边界滑移受流体剪切率、表面亲疏水性、表面粗糙度、表面双电层和纳米气层等因素的影响. 这些因素往往耦合出现, 难以定量描述. 边界滑移对特征尺度为毫米以

上的宏观流动影响很小, 一般采用无滑移边界条件. 由于靠近壁面处的流动剪切率与空间尺度成反比, 微流动中的速度梯度会显著提高, 越小的通道内越容易发生壁面滑移. 实验表明: 光滑疏水表面实验测量得到的滑移长度一般在 10~100 nm 之间, 光滑亲水表面滑移长度相比要小一个量级 (李战华等 2012). 一般可认为微米特征尺度的流动问题可采用无滑移边界条件, 而更小的纳米尺度流动需要考虑壁面滑移现象. 因此, 在微流控器件多相流研究中, 宏观尺度下的边界处理方法仍然适用, 可根据不同的数值模拟方法来相应进行边界条件的设置.

微流控中的界面在微通道中受到壁面限制, 界面不稳定性的发生条件和形式与宏观情况不尽相同. 例如, 2 种流体在通道连接处相互挤压, 导致一种流体发生颈缩, 断裂为离散的液滴. 液滴或者气泡的形成不是由于剪切力作用, 而是由于压力差诱导产生. 这种模态是多相微流动特有的液滴生成方式. 而微流控中由于多相流流体之间的剪切引起的 Plateau-Rayleigh 不稳定 (也称为毛细不稳定性) 与宏观情况类似, 不同之处是外部流体的速度分布呈现泊肃叶流形式, 并受到壁面的限制作用. 壁面的限制作用减小界面上扰动的发展速度 (Guillot et al. 2007), 即产生一定程度上的稳定作用. 从应用角度而言, 界面不稳定性导致的液滴生成是多相微流动研究中更关心的问题, 具体将在 3.1 节中概述相关问题和回顾研究进展.

3 多相微流动现象

3.1 液滴生成

微流动控制技术中常用的液滴生成方法是通过微通道的设计, 使由体积 (如注射器泵) 或压力 (如压力容器) 驱动的不相容的连续相和离散相分别在各自的通道流动, 2 种流体在通道的交汇处相遇, 连续相对离散相进行挤压或剪切作用, 促使界面不稳定而断裂, 生成离散液滴. 相比利用微尺寸阀门的主动方法而言, 被动方法不需要外界作用来控制界面, 完全利用微流控装置的流动特性来促使界面发生毛细不稳定性, 从而生成液滴 (Nunes et al. 2013). 这种被动液滴生成技术可以实现大小均一、空间分布均匀的连续液滴串 (Christopher & Anna 2007). 生成液滴的多分散性 (即液滴直径分布的标准偏差除以平均直径) 通常很小, 约为 1%~3% (Baroud et al. 2010).

微流控液滴生成装置可按结构分为 3 种基本形式: 同轴流动 (coaxial)、交叉流动 (cross-flowing) 和流动聚焦 (flow-focusing) (如图 3 所示). 不同流量和流体物性的情况下会产生多个不稳定性形态, 又可将液滴形成过程分为挤压式 (squeezing)、滴流式 (dripping) 和射流式 (jetting). 不相溶流体交汇处的几何参数、各相的流量和流体的物性 (黏性、密度) 以及界面张力决定了局部的流动状态, 对液滴生成过程的控制要求对其机理有完整的认识. 由于参数众多, 采用无量纲参数表征流动的特性可以对液滴

生成过程进行量化. Nunes 等 (2013) 综合现有实验研究发现: 连续相和离散相的毛细数 (分别为 $Ca_c = \mu_c U_c / \sigma$ 和 $Ca_d = \mu_d U_d / \sigma$), 以及离散相的韦伯数 ($We_d = \rho_d U^2 d_d / \sigma$) 是决定液滴生成形式的重要无量纲参数.

3.1.1 同轴流动

同轴流动形式的微液滴生成由 Cramer 等 (2004) 首次实现. 该类装置通常将玻璃毛细管固定在截面为圆形或方形的通道中心, 离散相和连续相分别通过玻璃管和玻璃管与通道之间的空隙进入液滴生成装置. 两相界面在连续相的剪切作用下发生由表面张力引起的 Plateau-Rayleigh 不稳定性, 失稳后形成液滴. 根据从玻璃毛细管出发的液柱破碎成液滴的过程, 可分为 2 个明显的液滴生成模态: 滴流式和射流式 (分别如图 3(a) 和 3(b) 所示). 滴流模式下液柱前端在靠近毛细管口处收缩, 夹断后形成液滴; 射流模式中, 液滴在毛细管口下游一定距离的液柱端部形成.

Utada 等 (Utada et al. 2007, Utada et al. 2008) 和 Guillot 等 (Guillot et al. 2007, Guillot et al. 2008) 通过稳定性分析研究了同轴式液滴生成通道中受连续相限制的离散相液柱的状态变化. 滴流向射流模态的转变可看作是绝对不稳定性向对流不稳定性的转变. 两类不稳定性分别根据扰动增长和抵抗对流的能力而命名: 绝对不稳定性中, 扰动增长快于对流而向上、下游传播, 产生自激震荡, 扰动在固定的空间点上存在; 而对流不稳定性由扰动的对流主导, 将系统内的噪声放大并向下游传播, 液滴在连续液柱端部破碎 (Huerre & Monkewitz 1990). 另外, Guillot 等 (2007) 使用润滑近似法分析了滴流和射流模态转换受黏度比、毛细数和当量受限系数的影响规律, 其中当量受限系

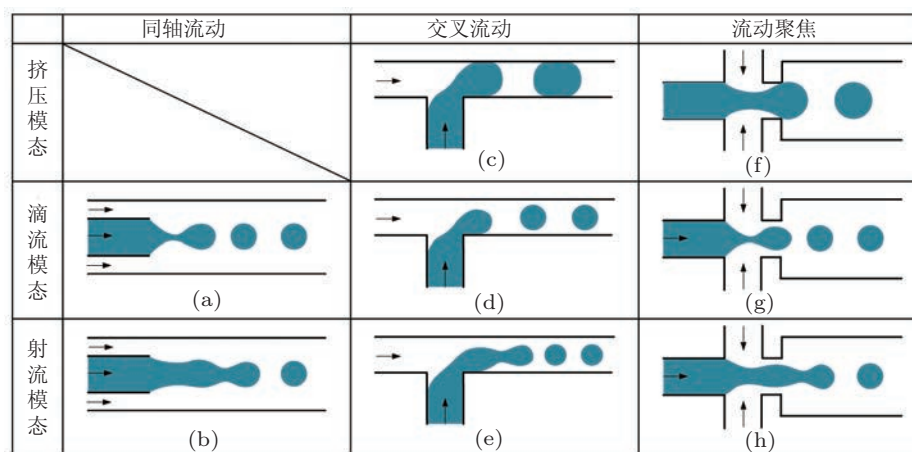


图 3

3 种基本液滴生成装置原理图 (蓝色为离散相, 白色为连续相)

数定义为射流的半径与方形外通道有效半径的比值. 对于特定的受限系数, 绝对不稳定性发生在毛细数低于某一临界值时, 临界值随受限系数的增加而减小. 该理论所得到的临界值与实验观察吻合较好. 上述理论中假设通道为圆柱形, 而实际上不稳定性受到方形通道的短边尺寸的抑制. 这是由于界面张力作用下的三维液柱趋向于减小表面积, 而被挤压的准二维液柱被扰动后会趋向于增加其表面积 (Migler 2001, Humphry et al. 2009). Nunes 等 (2013) 通过已有实验观察 (Jeong et al. 2005, Guillot et al. 2007, Utada et al. 2007) 发现: 基于连续相的毛细数和基于离散相的韦伯数是决定同轴流动装置流动模态的重要参数. 在不同的黏性比、流量比和通道宽高比的情况下, 滴流模态发生在 $O(10^{-3}) < Ca_c < O(1)$ 和 $O(10^{-3}) < We_d < O(1)$ 的情况下; 而射流式发生在 $O(10^{-3}) < Ca_c < O(10)$ 和 $O(10^{-1}) < We_d < O(10^3)$ 的情况下 (Nunes et al. 2013), 这充分说明黏性剪切应力和流体惯性与毛细压力的平衡关系决定了流动的模式.

3.1.2 交叉流动

交叉流动液滴生成装置中最常见的是 T 型装置, 其原理图如图 3(c) 所示. 该微液滴生成方式由 Thorsen 等 (2001) 首次报道, 使用压力控制的流动在微通道中生成油包水的液滴. 离散相在通道交汇处与连续相接触形成界面, 连续相对界面的挤压和剪切作用使离散相在端部发生颈缩, 进而在表面张力的作用下夹断形成液滴. T 型装置在液滴微流控中应用广泛, 它制造简单、操作方便、可以实现同步化的液滴生成, 生成大尺寸液滴的频率可达到每秒几百 (Seemann et al. 2012). 通常观察到的液滴生成模态为挤压式、滴流式和射流式, 分别如图 3(c)~图 3(e) 所示. 挤压模态下, 离散相进入主通道后充满主通道, 形成穿过离散相的压力差, 促使界面在离散相出口处变形, 发生颈缩, 并最终断裂为液滴. 滴流模态下, 离散相前端受连续相黏性剪切力作用, 在未阻碍主通道之前破碎为液滴. 该模态下液滴直径和通道当量直径的比值与毛细数成反比 (Nunes et al. 2013). 当连续相和离散相的流量足够大时, 流动状态会变为射流式, 其破碎机制与同轴流动中的射流模态类似.

虽然对于液滴破碎过程的理解并不成熟, 但反映液滴大小和生成频率与流量和几何尺寸关系的比例法则已有大量研究. 挤压模态下液滴在通道中的长度可以通过流量控制模型来表示, 大量的实验 (Tice et al. 2003, Garstecki et al. 2006, Xu et al. 2006b, Xu et al. 2008) 发现液滴长度的比例法则可以表示为 $L/w = a + b(Q_d/Q_c)^c$, 其中 L 为液滴长度, w 为通道宽度, Q_d 和 Q_c 分别为离散相和连续相体积流量, a , b 和 c 为依赖于 T 型通道几何尺寸的拟合参数. 上述液滴大小比例法则与流体的物性参数无关, 而数值计算 (De Menech 2006) 和实验研究 (van Steijn et al. 2007, Christopher et al. 2008) 发现密度比在液滴生成过程中非常重要. Christopher 等 (2008) 发展了扩展的比例定律来衡量黏性比和通道宽度比的影响, 同时也提出与实验吻合的关于液滴生成率的比例

定律. 当增加连续相的流量, 液滴生成状态会由挤压式变为滴流式, 液滴直径和通道直径的比值随毛细数的增加而减小. 实验发现液滴直径与毛细数的关系为 (Thorsen et al. 2001, Xu et al. 2006a, Xu et al. 2008): $d_d \propto (1/Ca_c)^\kappa$, 其中 κ 为依赖于 T 型通道几何尺寸的拟合参数. Glawdel 等 (2012a) 根据实验观察 (Glawdel et al. 2012b) 建立了理论模型来描述 T 型通道中挤压和过渡模态下的液滴生成过程, 该物理模型通过 3 部分描述了流量、毛细数和几何参数对液滴形成的影响. 模型所得到的液滴大小、生成频率和间距都与实验吻合较好 (差别在 10% 左右), 同时发现主通道的高宽比与毛细数的比值是决定施加在液滴表面挤压力大小的重要参数. Nunes 等 (2013) 总结已有实验观察 (Tice et al. 2004, Xu et al. 2006c, Abate et al. 2009a) 发现 T 型通道中的液滴生成模态主要与连续相的毛细数有关. 滴流和射流模态转换的临界 Ca_c 在 $O(10^{-2})$ 和 $O(10^{-1})$ 之间, 且受黏性影响不大. 随着连续相毛细数的变化, 模态从挤压式 ($O(10^{-4}) < Ca_c < O(10^{-2})$), 变化为滴流式 ($O(10^{-3}) < Ca_c < O(10^{-1})$), 再变为射流式 ($O(10^{-2}) < Ca_c < O(10^{-1})$) (Nunes et al. 2013).

3.1.3 流动聚焦

流动聚焦是 Gañán-Calvo 在 1998 年提出的一种毛细流动现象 (Gañán-Calvo 1998), 毛细管流出的流体由外围流体驱动, 经过小孔汇聚后形成稳定的锥形, 锥顶端在不稳定性机制下破碎为单分散性液滴 (司廷等 2011). 流动聚焦式微流控液滴生成装置由 Anna 等 (2003) 和 Dreyfus 等 (2003) 提出, 其基本原理如图 3(f) 所示. 两股连续相相对流动, 对中间的离散相进行挤压, 多股流体同时流过小尺寸通道产生挤压和拉伸流动, 使离散相变形后破碎为液滴. 该装置中的液滴大小可通过离散相和连续相流量的比值进行调节, 可生成较 T 型通道更小的液滴. 流动聚焦式液滴生成装置相当于 2 个 T 型装置的合并, 因而其流动模态与 T 型装置相似, 也可以分为挤压式、滴流式和射流式 (分别如图 3(f)~图 3(h) 所示). 流动聚焦式通道结构较 T 型通道复杂, 但其有效几何结构可以通过离散相和连续相的流量进行调节, 因而在控制液滴大小上有很大的灵活性. 流动中的汇聚作用每秒上千的频率, 生成极小的液滴 (Seemann et al. 2012). 由于几何参数较多, 流动聚焦装置很难使用简单的比例定律来关联液滴大小和主要尺寸参数.

Garstecki 等 (2005) 研究了气液两相流动聚焦通道中低毛细数情况下的挤压式破碎过程, 提出流量控制破碎模型, 液滴大小只与离散型和连续相的流量比值有关. 与无限制流动不同, 受通道壁面影响的界面破碎过程是准静态过程, 每个时刻都保持了界面的能量最小. 准静态特征是形成可控、高流量、单分散性液滴的基础. 气液界面破碎过程的实验图像表明: 在破碎前的颈缩过程中, 颈部尺寸匀速变化, 尺寸缩小到一定尺寸后快速减小完成破碎过程. 颈缩部分的几何形状可以看做是在 2 个边缘之

间的界面, 其中一个为气体出口, 另一个为汇聚口的出口. Garstecki 等 (2005) 还使用 Surface Evolver 软件对界面的稳定性进行分析, 验证了颈缩的准稳态特征. 当轴对称的液桥形成后, 界面在 Plateau-Rayleigh 不稳定机制下快速破碎. Funfschilling 等 (2009) 进一步通过速度场的实验测量表明: 流动聚焦装置中的挤压模态由离散相前端对多通道的阻塞作用而引起的压力差主导, 其机理类似于 T 型装置中的挤压模态. 由于几何形状复杂, 目前缺乏对挤压模态和滴流模态之间的临界状态的研究, 也没有清晰的比例法则来描述 2 个模态之间的转换. 在滴流模态下, 离散相进入交叉部位在速度剪切的作用下迅速破碎为液滴, 随着连续相流向下游. 射流模式下, 外围连续相将内部离散相拉伸, 使离散相以液柱的形式通过聚焦部位, 下游界面失稳后破碎为液滴. 在流动聚焦装置中, 毛细数仍然是控制流动的重要参数, 连续相和离散相的毛细数都影响流动状态. 毛细不稳定和黏性阻力共同影响液滴的生成过程, 进一步影响液滴大小 (Christopher & Anna 2007). Nunes 等 (2013) 通过已有实验观察 (Ward et al. 2005, Seo et al. 2007, Cubaud & Mason 2008, Abate et al. 2009a) 发现, 滴流式在 Ca_c 和 Ca_d 约小于 1 的情况下发生, 而 2 个毛细数大于 1 的情况下为射流模式, 黏性剪切力和毛细压力的相互作用决定了流动的模式.

3.2 复杂乳化液生成

乳化液是包含 2 种或多种不相溶流体的亚稳定系统, 一种液体以液滴的形式存在于另外一种液体中. 传统乳化液的形成方式是将 2 种流体混合, 并加入表面活性剂, 搅拌后形成乳化液. 近年来复杂几何结构的乳化液, 包括双面乳化液 (Hasinovic & Friberg 2011)、多重乳化液 (Adams et al. 2012)、多层乳化液 (Kim & Weitz 2011), 引起了人们的广泛兴趣, 在食品、制药、化妆品、材料和化工等应用领域有着很大潜力 (Choi et al. 2014). 例如, 食品加工中, 多重乳化液可以用来制作低脂肪食品, 或控制味道从内部液滴向外部环境的释放. 很多研究也尝试制备水/油/水的乳化液, 将药物包裹在内部液滴中, 使用溶剂蒸发法还可将乳化液中的液滴转化为聚合物微胶囊 (Freytag et al. 2000), 可用以控制释放或进行靶向给药 (Nakano 2000). 传统的两步式复杂乳化液的生成使用高速搅拌器, 每步都会有较宽的直径分布, 这会恶化最终复杂乳化液的单分散性. 使用微流控方法可以生成高度单分散的复杂乳化液, 同时大小、形状和隔间都可以精确调节控制. 常用的基于流动的微流控复杂乳化液生成方法有两类 (Choi et al. 2014): 玻璃毛细管微流控乳化和基于软光刻芯片的微流控乳化.

玻璃毛细管乳化装置广泛应用于制备单乳化液和多层乳化液, 装置由在玻璃载片上同轴装配的玻璃毛细管组成. 一种流体通过内毛细管流动, 另一种流体在外毛细管中以相同或相反的方向流动, 生成高度单分散性的乳化液 (Utada et al. 2007). 毛细管微流控装置中毛细管对齐工整, 提供真实的三维流动, 流量控制简单. 该装置的优势是

可以通过简单地改变毛细管表面浸润性, 来消除溶剂兼容性的问题 (Choi et al. 2014). Utada 等 (2005) 制造了毛细管微流控装置, 将 2 个圆柱毛细管嵌套在方形毛细管中, 装置结合了同轴式和流动聚焦式流动形态, 可生成完整的双乳化液 (如 图 4(a) 所示). 为了生成更复杂的乳化液, 可将同轴式液滴生成装置串联, 进行逐步乳化. 例如, Chu 等 (2007) 使用了 4 个连续排列的同轴式装置实现了三重乳化液的生成 (如 图 4(b) 所示). 装置包括一个圆柱状注射毛细管、2 个过渡毛细管和收集管. 此外复杂乳化液也可以使用一步法在毛细微流控装置中生成, 例如, Kim 和 Weitz (2011) 设计了巧妙的一步乳化方法来生成单分散性的复杂乳化液 (如 图 4(c) 所示). 通道的限制作用使界面流动稳定, 多股流体经过表面改性的玻璃毛细装置, 通过单个孔口流出, 形成分层同轴的多相射流, 破碎后可生成多重乳化液. 根据流量的不同, 界面破碎也可分为滴流式和射流式. 实验发现滴流式由最中心的液体触发, 容易形成三或四重洋葱状乳化液液滴. 在射流模式下, 中心液体破碎速度较外围流体快, 可生成多个核心液滴的多重乳化液 (如 图 4(d) 所示).

使用弹性聚合物成型的软光刻技术在微流控装置制造领域已经成为一种最简单

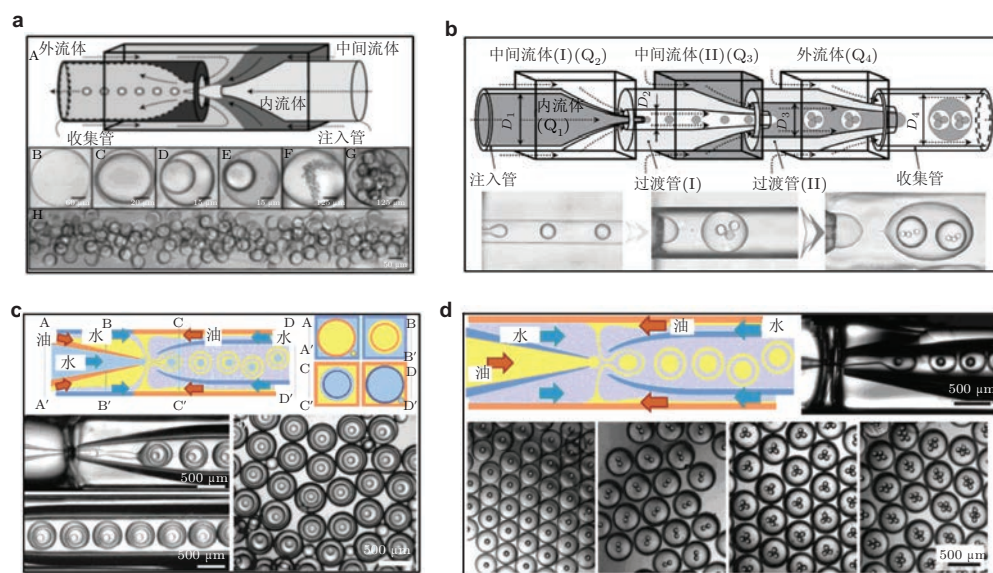


图 4

毛细管微流控复杂乳化液生成装置. (a) 毛细管微流控双乳化液生成装置的原理图和生成乳化液的图像 (Utada et al. 2005); (b) 连续排列的同轴毛细管微流控实现三重复杂乳化液的生成 (Chu et al. 2007); (c) 一步式乳化方法生成单分散性的洋葱状四重乳化液的原理图和实验图像 (Kim & Weitz 2011); (d) 一步式乳化方法生成多核复杂乳化液的原理图和实验图像 (Kim & Weitz 2011)

便捷的技术. 通过将微流控液滴生成装置进行串联, 并进行适当的表面改性, 实现复杂乳化液的生成. 其精确性和可扩展性尤其适合控制乳化液滴的形态和高单分散性. 例如, Okushima 等 (2004) 使用有 2 个 T 型结构的通道实现了双重乳化液滴的生成, 如 图 5(a) 所示. 为得到 W/O/W(water-in-oil-in-water) 乳化液, 油包水的液滴在上游疏水性交汇处形成, 随后在下游亲水性通道交汇处生成水包油液滴. 基于 T 型装置的复杂乳化液的生成装置设计简单, 生成过程稳定高效. Abate 和 Weitz (2009) 使用流动聚焦装置的串联实现了各种多重乳化液液滴的生成, 如 图 5(b) 所示. 第 1 个流动聚焦装置形成了单乳化液, 随后触发了第 2 个装置中双乳化液的生成, 以此类推. 最近, Romanowsky 等 (2012) 制作了一种并行微流控双乳化液生成装置, 使用了 15 个液滴生成单元形成二维或三维阵列, 如 图 5(c) 所示. 各单元可同步生成双乳化液, 且大小相等, 如 图 5(d) 所示. 装置可整日稳定运行, 以超过每天 1 kg 的速度生产单核双乳化液. 该设计可在一个芯片上集成上百个液滴生成装置, 有望实现每年几吨的产业规模生产率.

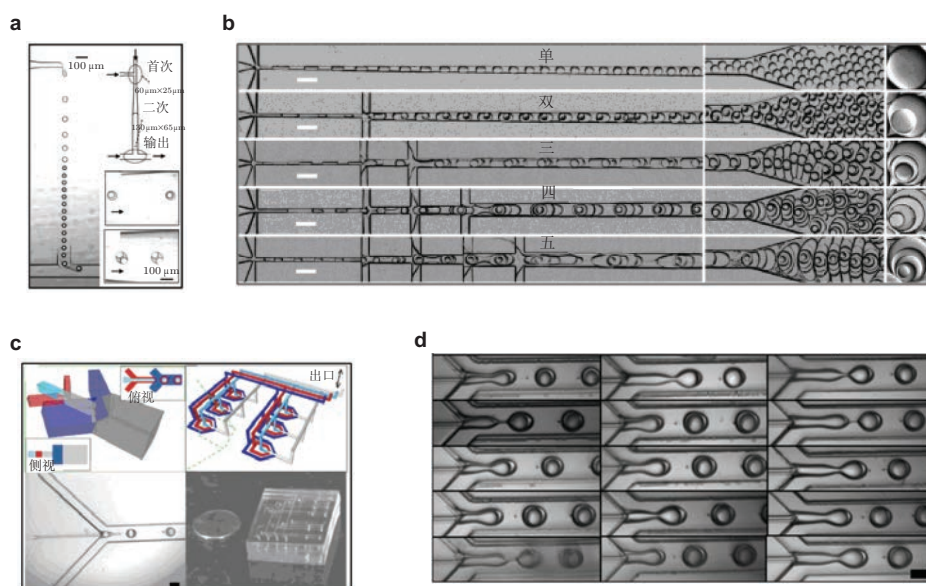


图 5

使用软光刻技术制造的复杂乳化液生成装置. (a) 使用 2 个连贯的 T 型通道生成双重乳化液滴 (Okushima et al. 2004); (b) 使用串联的流动聚焦微通道实现多重乳化液的生成 (Abate & Weitz 2009); (c) 微流动双乳化液并行生成装置的原理图和实物图 (Romanowsky et al. 2012); (d) 15 个并行液滴生成器在同一时刻的显微照片 (Romanowsky et al. 2012)

3.3 液滴融合

微流控系统微液滴可以作为独立的微反应器来进行化学和生物反应. 为了向已有液滴加入新试剂来进行反应, 需要其与另外的液滴进行可控的融合. 相互靠近的液滴可在变截面的简单通道中融合, 但只适合于无表面活性剂或表面活性剂的稳定作用较差的情况下. 该类装置中最重要的步骤是减小 2 个液滴之间的距离, 使液滴相互靠近 (Seemann et al. 2012). 例如, Tan 等 (2007) 使用三岔微通道结构实现了等距液滴融合. 液滴之间的连续相在宽通道中向侧方流动, 减小了液滴之间的距离, 液滴相遇后融合 (如图 6(a) 所示). Niu 等 (2008) 在微通道中设计规则排列的柱状结构来形成被动的融合腔, 使前方液滴减速或停止与后方液滴融合 (如图 6(b) 所示). 另外,

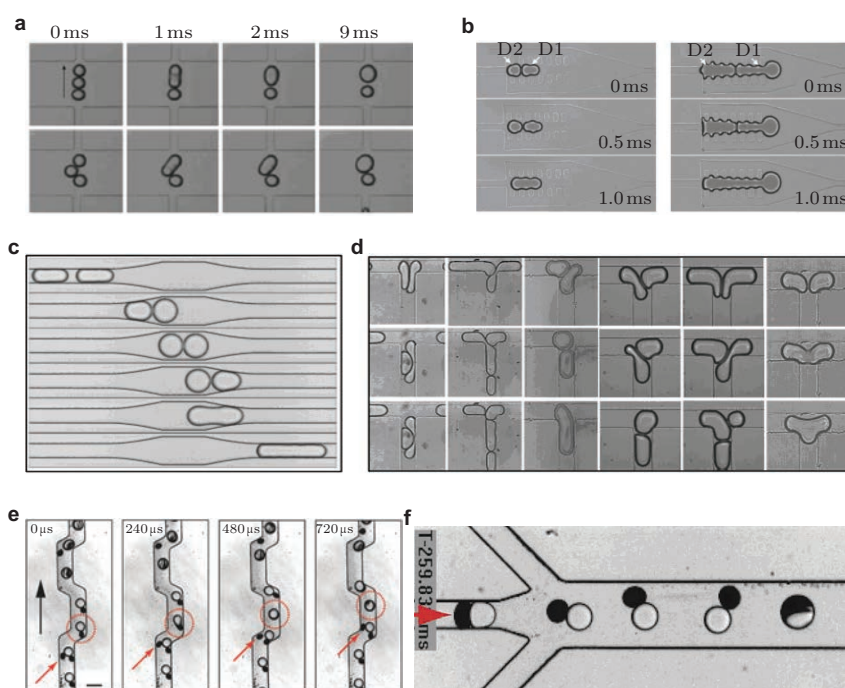


图 6

液滴融合装置. (a) 液滴在通道中减速并相互靠近后融合 (Tan et al. 2007); (b) 液滴规则排列柱状结构的融合腔中减速后融合 (Niu et al. 2008); (c) 液滴对在扩张-收缩通道中相互靠近后, 在分离过程中融合 (Bremond et al. 2008); (d) 液滴在 T 型通道中相互作用, 在相对速度较低时发生融合 (Christopher et al. 2009); (e) 表面活性剂浓度不同的液滴在变形通道中融合 (Mazutis et al. 2009); (f) 通过微通道设计使大小不同的液滴靠近组成液滴对, 液滴在扩张通道中运动时流动将两液滴拉开的过程中促使了界面接触, 实现液滴融合 (Mazutis & Griffiths 2012)

Bremond 等 (2008) 设计了扩张-收缩的通道, 两液滴在扩张通道中靠近, 而收缩通道中前方液滴在加速的过程中使两液滴间的液膜面积减小, 而液滴形状恢复时会使液膜更薄, 进而促使两液滴融合 (如 图 6(c) 所示). 液滴也会在 T 型通道的连接处相互挤压, 在两液滴的相对速度足够低时发生融合 (如 图 6(d) 所示). 高碰撞速度下液滴相互作用而不会融合, 2 个短液滴的相互作用会发生相对滑移, 而长液滴更倾向于将对方分段 (Christopher et al. 2009). 为避免滑移和分裂的发生, 需要将流动的毛细数控制在临界值以下. Mazutis 等 (2009) 利用表面活性剂的过渡状态结合适当的通道几何形状的变化, 实现了大小液滴的一对一选择性融合 (如 图 6(e) 所示). 该方法简单可靠, 频率可达到上千次每秒. Mazutis 和 Griffiths (2012) 还通过微通道设计使大小不同的液滴靠近组成液滴对, 扩张通道中的流动将两液滴拉开 (如 图 6(f) 所示), 产生与 图 6(c) 所示情况类似的界面变化, 实现液滴融合.

3.4 液滴分裂

通过对通道几何结构的设计可将单个液滴分裂为多个液滴, 提高液滴的生成效率, 同时也可用于多种尺寸的液滴的生成. 例如, Link 等 (2004) 展示了 2 种被动实现液滴分裂的方法, 一种是液滴在 T 型通道中流向 2 个分支, 在连续挤压和拉伸的作用下从中间断裂为大小精确的子液滴 (如 图 7(a) 所示); 另一种是利用通道中设计的障碍物,

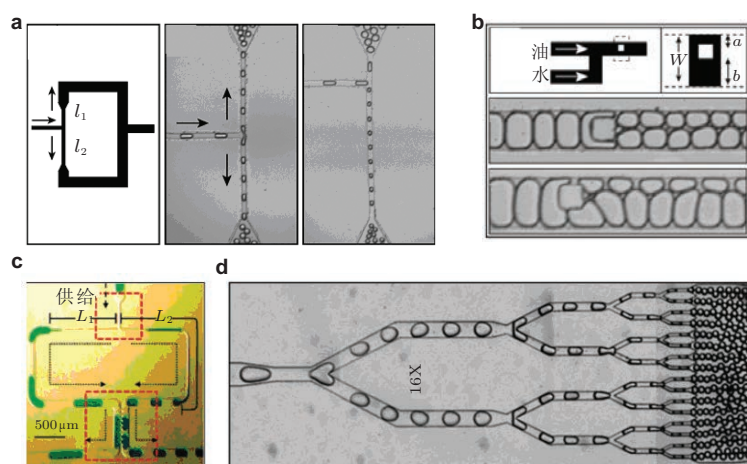


图 7

液滴分裂装置. (a) 液滴在 T 型通道的等大和非等大分裂 (Link et al. 2004); (b) 液滴在通道中受障碍物影响变形破碎 (Link et al. 2004); (c) 在 T 型通道两侧设计回路结构防止下游液滴的积累引起的流阻变化, 以保持分裂率的固定 (Nie & Kennedy 2010); (d) 使用 Y 型通道对液滴进行多级分裂 (Abate & Weitz 2011).

使液滴发生大变形而断裂为 2 个子液滴 (如 图 7(b) 所示). 2 种方法都可以将液滴分割为等大或非等大液滴, 可分别通过改变 T 型通道两侧分支通道的长度而改变相对流阻、改变通道中障碍物的位置及大小实现. Nie 和 Kennedy (2010) 设计不同几何尺寸的通道, 利用流阻对长柱状液滴进行被动分裂 (如 图 7(c) 所示). 回路结构防止下游液滴堆积引起的流阻的时间变化, 从而保持了固定的分裂率. 通过回路下游设计的通道间的多个开口使两侧连续相贯通, 在平衡了压力的同时也避免了离散相的交换. 实验发现分裂后液滴大小比依赖于回流通道的几何尺寸以及柱状液滴的流入频率, 该装置的液滴大小比可达到 34. Abate 和 Weitz (2011) 使用 Y 型通道对液滴进行等大分割, 如 图 7(d) 所示. 为了提高微通道装置的产出率, 大液滴经过了多级树形通道分裂后达到期望的大小. 该装置也被证明可用于双重乳化液液滴的分裂, 形成大小均一的双重乳化液子液滴.

3.5 液滴内部混合

试剂的快速混合是微通道中化学和生物反应进行的必要条件 (Song et al. 2003b), 对反应动力的研究也尤为重要 (Zeng et al. 2011). 连续微流控装置中的流动常为层流, 试剂的混合通常靠缓慢的浓度扩散来实现, 多相微流控中常采用特殊的通道结构实现液滴内试剂的快速混合 (Song et al. 2003b). 直通道中的速度呈现类似抛物线的分布, 速度在壁面为零, 而在中心线为最大值. 液滴中存在对称的回流区域, 虽然在单独的回流区域中可实现对流混合, 但各回流区域之间依靠扩散作用混合, 且速度较慢. 为加强液滴内部的混合, 弯曲通道可在液滴内部形成非对称的回流区域 (如 图 8(a) 所示), 通过反复的折叠和拉伸作用实现对流混合 (如 图 8(b) 所示). 其他用于快速混合的通道几何形状还包括: 蜿蜒形 (Liau et al. 2005)、不同角度的锯齿形 (Sarrazin et al. 2007)、矩形拐角 (Tung et al. 2009) 等. 微通道中的快速混合促进了在液滴中进行化学反应的研究, 例如, Song 和 Ismagilov (2003)、Liau 等 (2005) 量化了液滴中的反应动力学. 另外, Song 等 (2003a) 研究了混合过程的比例法则, Tice 等 (2004) 研究了流体黏性对混合的影响.

3.6 液滴捕捉和存储

某些应用通常要求在液滴生成与试剂反应之间存在较长的时间差, 无法在液滴生成装置的下流直接进行反应或数据提取, 如蛋白质结晶和细胞培养等. 这就要求液滴生成后在下流捕捉并存储. 现有的液滴捕捉机制有: 旁路孔腔、障碍物、侧壁限制等 (Schneider et al. 2013). 各种捕捉系统可以分为两类: 一种需要连续流动来保持液滴的捕捉状态, 另一种在液滴捕捉后不需要流动来维持 (Schneider et al. 2013). 图 9(a) 和 图 9(b) 是 2 种第一类捕捉系统. Edgar 等 (2009) 在通道边缘设计底部有孔的孔腔, 第

一个液滴在流场的作用下捕捉到孔腔中, 后续的液滴通过蛇形通道流过第一个已占有孔腔而捕捉到下一个孔腔中 (如 图 9(a) 所示). Huebner 等 (2009) 使用如 图 9(b) 所示的凹槽阵列实现液滴储存. 流线通过单个凹槽底部的孔而带动液滴进入凹槽, 实现

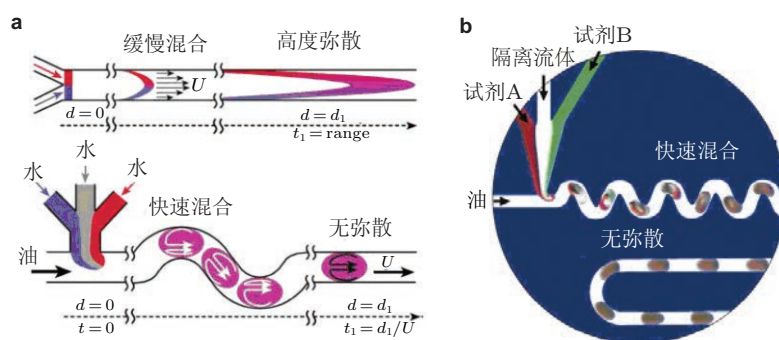


图 8

液滴在微通道中的内部混合 (Song et al. 2003b). (a) 直通道与弯通道中液滴内部混合对比示意图; (b) 液滴内部快速混合过程的显微镜照片

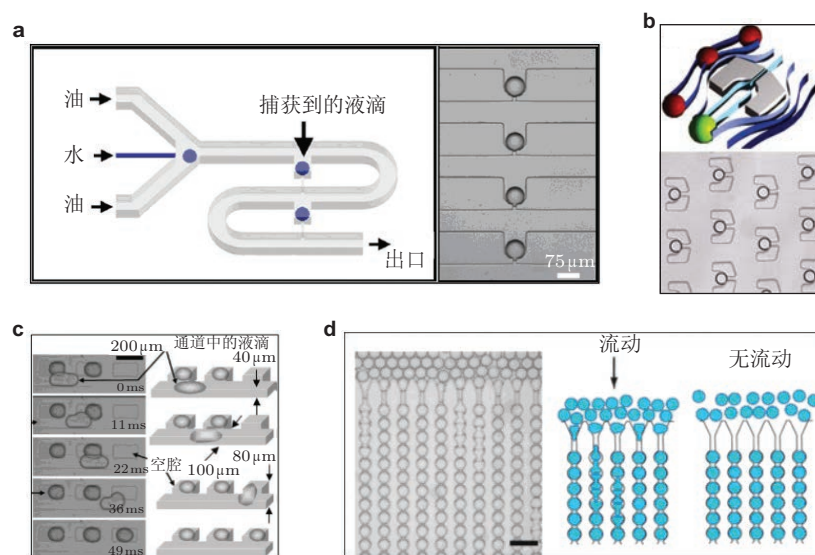


图 9

液滴捕捉装置. (a) 将流动中的液滴捕捉到通道侧壁的孔腔中 (Edgar et al. 2009); (b) 将液滴捕捉到阵列排列的凹槽中 (Huebner et al. 2009); (c) 受限液滴在运动过程中进入尺寸较大的孔腔 (Shim et al. 2007a); (d) 液滴在密排的孔结构中捕捉并存储 (Schmitz et al. 2009)

液滴捕捉. 预先封装在液滴中的细胞可以在此阵列中完成孵化等生化过程, 反向的流动可以使液滴退出凹槽以完成后续的分析. 图 9(c) 和 图 9(d) 为 2 种第二类捕捉系统. Shim 等 (2007a) 在直通道旁设计了尺寸较大的孔腔实现液滴的自动存储. 液滴生成后在受限通道运动至孔腔后, 柱状液滴在表面张力的驱动下进入较大的孔腔变为表面能量最小的球形 (如 图 9(c) 所示). Schmitz 等 (2009) 通过设计密排的孔结构来限制液滴的运动, 形成了由大量皮升大小液滴组成的阵列, 如 图 9(d) 所示. 液滴在有流动的情况下进入受限通道中, 而当流动停止, 液滴就会限制在与其大小接近的结构中.

4 控制方法

4.1 主动控制

4.1.1 电场

电场广泛应用于破坏乳化液, 特别是在原油开采领域. 在乳化液周围施加电场, 促进离散的液滴相互吸引, 变形并融合形成较大液滴, 大液滴在重力的作用下快速沉积而实现水和油两相的分离. 电场对液滴的作用已被越来越多地应用于微流动中, 成为精确控制液滴融合的灵活有效的手段. 例如, Priest 等 (2006) 使用在微通道壁上沉积的电极来促使液滴融合 (如 图 10(a) 所示), 这种液滴相互靠近的情况使用几伏的电压就可以实现电融合. Ahn 等 (2006a) 使用独立的 T 型通道生成大小不等的液滴, 由

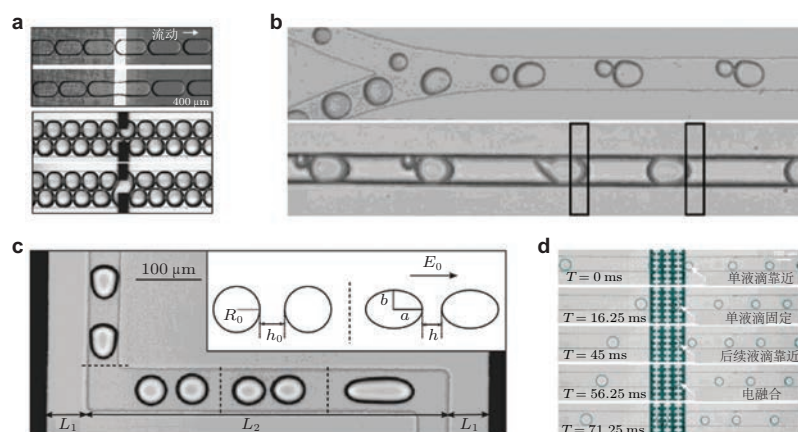


图 10

微流控电融合装置. (a) 微通道中液滴的定向电融合 (Priest et al. 2006); (b) 大小不同的液滴在微通道中同步后在局部电场的作用下融合 (Ahn et al. 2006a); (c) 研究液滴在均匀电场中融合的微流控装置 (Thiam et al. 2009); (d) 液滴在局部电场下减速相互靠近后融合 (Zagnoni et al. 2010)

于小液滴移动较快, 会追赶上大液滴而形成同步的液滴对. 在随后的融合通道中, 大小液滴在局部的沿流动方向的电场作用下融合. Chabert 等 (2005) 使用圆柱形电极对毛细管中一定距离的 2 个液滴施加电场促进融合. 他们发现直流电场不足以使液滴融合, 而需要施加交流电场. 另外, Chabert 等 (2005) 发现当电压超过一定数值后, 液滴反而不会融合. 这种情况下, 两液滴变形并相互接触, 接着又相互排斥, 同时伴随着两液滴之间的液桥断裂和小液滴的生成. 类似的, Thiam 等 (2009) 在矩形微通道中研究了两液滴在交流电场下的相互作用, 得到了不同液滴间隔和电场强度下的相图. 采用特殊制造工艺保证了电场在沿着厚度方向上均匀分布 (如 图 10(c) 所示). Thiam 等 (2009) 发现通过改变 NaCl 浓度而增加水相的电导率不会对液滴融合的临界电场强度产生明显的作用, 这是由于水相和油相的电导率差别较大 (Lundgaard et al. 2006). 实验确定了 3 个液滴状态, 即稳定、融合、局部融合. 其中局部融合与 Chabert 等 (2005) 观察到的液滴排斥现象类似, 液桥可能断裂来使两液滴相互排斥或者持续存在于两液滴之间, 而其中的机理尚未明确. 另外, 使用局部电场可实现任意距离液滴的融合, 如 Zagnoni 等 (2010) 采用特殊设计的电极使通过电场的液滴会减速变形, 最终与后续液滴接触融合 (如 图 10(d) 所示).

除了在液滴融合方面的应用, 电场还可以控制液滴生成、混合和实现分拣. Kim 等 (2007) 使用电场控制流动聚焦液滴装置中的液滴大小, 如 图 11(a) 所示. 电极嵌入聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 固化芯片中并与流体接触, 形成沿着液

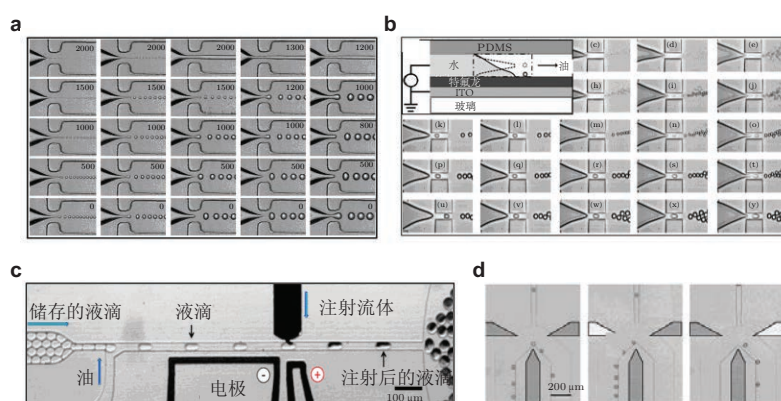


图 11

使用电场控制液滴运动. (a) 使用沿流动方向电场对聚焦装置中液滴大小进行控制 (Kim et al. 2007); (b) 使用垂直流动方向电场对聚焦装置中液滴大小进行控制 (Gu et al. 2008); (c) 通过电场将试剂注入到液滴中 (Abate et al. 2010a); (d) 使用电场实现液滴的双向操作 (Ahn et al. 2006b)

滴生成方向的电场. 在固定的流量下, 液滴大小随着电压的增加而减小, 使用电压可以更灵活地控制液滴大小, 最小液滴可以达到 $1\mu\text{m}$. Gu 等 (2008) 将电浸润和流动聚焦装置结合, 实现了电场对液滴生成的控制, 液滴直径在 $5\mu\text{m}$ 到 $50\mu\text{m}$ 之间变化 (如图 11(b) 所示). Abate 等 (2010a) 设计了如图 11(c) 所示的微流控装置, 可将一种液体直接注射到液滴中. 通过驱动电场的开关, 可以实现选择性的注入. Ahn 等 (2006b) 在通道底部设计电极, 使液滴在介电电泳力的作用下偏移, 实现高速分拣 (如图 11(d) 所示). 通过两侧电极的开关组合, 可以改变 Y 型通道中液滴的走向.

4.1.2 温度场

温度可以改变流体的黏性和界面张力, 局部热控制技术可用于精确控制液滴生成和运动. Baroud 等 (2007) 使用激光对水/油界面进行局部加热, 形成热毛细流动, 改变液滴生成装置中液滴大小和实现液滴分拣. 如图 12(a) 所示, 激光关闭时, 液滴在流

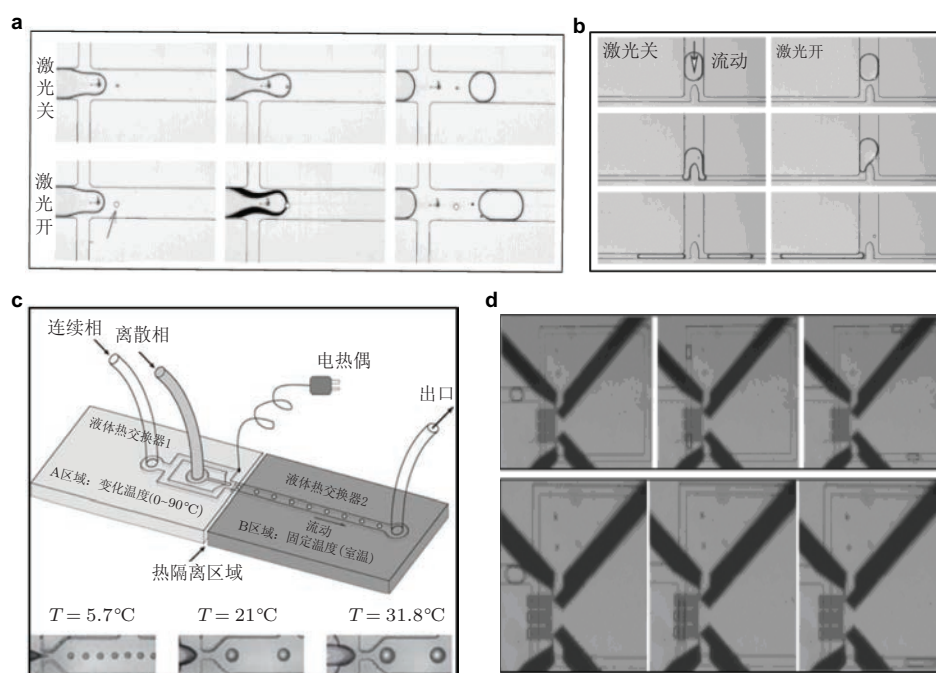


图 12

使用温度场对液滴进行操控. (a) 使用激光使两相界面处产生热毛细效应, 阻碍液滴运动, 实现对液滴大小的控制 (Baroud et al. 2007); (b) 利用激光点对液滴的阻碍作用实现液滴分拣 (Baroud et al. 2007); (c) 通过温度改变连续相流体黏性, 从而控制所生成液滴大小 (Stan et al. 2009); (d) 微流控装置中集成微加热器降低流阻和引入热毛细效应, 控制液滴分裂后子液滴的大小 (Yap et al. 2009)

动聚焦装置中稳定地生成并向下游输运. 当激光打开后, 激光点对界面产生阻碍作用, 使生成的液滴尺寸增加. 实验发现阻挡时间随着激光功率线性增加, 液滴长度随着阻挡时间线性增加. Baroud 等 (2007) 结合实验观察和数值计算发现界面上的热毛细流动产生与液滴运动方向相反的力. 这种阻碍机制还可以用于液滴分拣, 如 图 12(b) 所示. Stan 等 (2009) 通过温度改变连续相流体的黏性, 从而控制流动聚焦装置中生成液滴的大小. 如 图 12(c) 所示, 液滴生成装置放置在 2 个铜液体换热器上, 液滴生成装置及其上游的温度在 0°C 到 90°C 之间变化, 而下游温度保持恒定. 同时改变温度和连续相的流量扩展了液滴大小和液滴速度的变化范围. Yap 等 (2009) 在微流控装置中集成了微加热器来降低流阻和引入热毛细效应, 在 T 型分叉通道中实现了控制液滴分裂后子液滴大小的目的 (如 图 12(d) 所示). 装置的操作温度介于 25°C 和 38°C 之间, 具有生物兼容性. 另外, Cordero 等 (2009) 使用激光加热液滴界面, 促使液滴内部在热毛细作用下产生流动来促进液滴内部的混合.

4.1.3 声场

表面声波是另外一种有效主动的控制手段, 能够用于控制液滴运动. Franke 等 (2009) 使用快速交替变化的射频场在压电衬底上产生了椭圆形振动位移, 这种波动在微通道中以声速传播, 可推动液滴沿着波传播的方向运动, 实现 Y 型通道中的液滴分拣 (如 图 13(a) 所示). 由于声波传播只依靠连续相的压缩性, 所以该方法具有应用广泛、结构简单、不需要标记的特点 (Zeng et al. 2011). 最近, Schmid 和 Franke (2013) 使用表面声波控制流动聚焦装置中液滴生成过程, 实现了液滴大小的实时控制而不改变流量 (如 图 13(b) 所示). 将 PDMS 模板附着在沉积了交错换能器的压电衬底上, 交错换能器由 2 个交错的梳子状金电极组成, 可实现 161 MHz 到 171 MHz 的驱动频率.

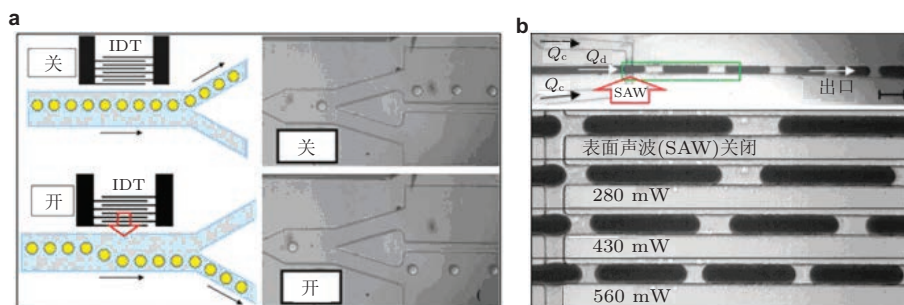


图 13

使用声场对液滴进行控制. (a) 使用表面声波对微通道中的液滴进行作用实现液滴分拣 (Franke et al. 2009); (b) 表面声波对微通道中的液滴形成过程进行控制 (Schmid & Franke 2013)

声波的作用位置靠近流动聚焦装置中液滴的断裂位置. 施加声波后, 流动聚焦装置中的液滴破碎方式在声波的作用下发生改变, 破碎过程呈现非对称性, 证明了在 PDMS 通道中可使用声波对液滴大小进行精确控制.

4.2 被动控制

4.2.1 侧向迁移

液滴、颗粒等离散相在受限微通道中运动时必然受到壁面的限制作用, 该作用导致离散相向中心偏移, 同时通道中流场的惯性效应使离散相向壁面迁移. 液滴、可变形颗粒的形状改变也会影响其受到的侧向力. 液滴、颗粒在微通道中的侧向迁移与流体的密度、黏性、界面张力、液滴/颗粒大小与通道尺寸的比值有关, 各种因素的相互作用会使液滴/颗粒平衡在一个特定的位置上, 可用于液滴/颗粒的聚集、分拣、筛选.

管道中的惯性迁移现象最早由 Segré 和 Silberberg 发现 (Segré & Silberberg 1961, Segré & Silberberg 1962), 该现象表明小颗粒在低雷诺数的管流中会迁移至距管道中心线约 0.6 倍半径的圆环位置上. 这表明颗粒在随周围流体运动时受到垂直于流动方向的侧向力的作用. 对于该现象的机理性研究通常是采用渐近展开方法 (Saffman 1965, Ho & Leal 1974, Schonberg & Hinch 1989, Hogg 1994, Asmolov 1999, Matas et al. 2009), 对颗粒在受限的二维泊肃叶流动中的受力进行分析. 其中 Ho 和 Leal (1974) 指出侧向力源于作用在颗粒周围的剪切流场, 而不是壁面引起的速度滞后或者滑移 - 旋转 (slip-spin) 机理 (Rubinow & Keller 1961). 颗粒的扰动表面剪切 (disturbance stresslet) 和它与流场剪切的壁面修正的相互作用产生了指向中心线的力, 而表面剪切与流场速度剖面的曲率的相互作用产生了指向速度剪切率增加方向的力. 随着微流动的发展, 惯性迁移现象逐步被证明可用于颗粒、液滴、细胞等离散相的高效、高通量分离 (Di Carlo 2009). 目前对于颗粒和细胞的惯性迁移的研究较多, 读者可参考 (Di Carlo 2009, 王企鲲和孙仁 2012) 等综述文章.

与颗粒不同的是, 液滴或气泡受到的侧向力会由于变形和内部流体旋转而更加复杂. 微通道中液滴迁移的研究较少, 需要集中在实验研究上. 例如, Hur 等 (2011) 研究了不同黏性的液滴在宽高比为 2.3 的直通道中的惯性迁移. 他们发现变形液滴的平衡位置较刚性颗粒会更靠近通道中心. 随着液滴与周围流体的黏性比从 970 减小到 4.6, 平衡位置逐渐靠近通道中心. 而黏性比小于 4.6 时, 平衡位置逐渐靠近通道壁面 (如图 14(a) 所示). 雷诺数远小于 1 的情况下, 惯性效应可以忽略, 通道壁面对液滴的作用力、液滴的变形引起的作用力变化主导其在微通道中的侧向迁移. 在考虑重力效应的情况下, Stan 等 (2011) 研究了低雷诺数下液滴和气泡的平衡位置受黏性比、流动速度和大小的影响, 通道的宽高比为 1.6. 发现低雷诺数下, 变形和惯性效应引起的侧向力

的分析模型无法提供满意的定量结果. 在后续的研究中, Stan 等 (2013) 通过浮力平衡侧向力的方法, 测量了非惯性力的大小, 结果表明侧向力由中心线向壁面呈现逐渐增加的趋势. 最近, Hatch 等 (2013) 实验研究了低雷诺数下不同黏性和黏弹性液滴在油相中的侧向迁移, 如 图 14(b) 所示. 他们发现黏性比为 0.5~10 的弱黏弹性液滴向靠近通道壁面的高剪切梯度的区域迁移, 而其他黏性比或牛顿流体液滴会偏向低剪切梯度的通道中心线, 同时也发现低表面张力的强黏弹性液滴会偏向通道边缘. 这些观察结果可以用于实现与液滴大小无关的液滴分类, 而分类效率仍然依赖于液滴大小、流体黏弹性、液滴变形和流动剪切率分布.

4.2.2 表面改性

在形成油包水液滴的微通道中, 通道表面通常为疏水性, 微通道壁面的表面改性可以促使液滴融合. Fidalgo 等 (2007) 使用紫外线光聚合表面改性技术 (Wang et al. 2005) 将亲水的聚丙烯酸 (PAA) 嫁接到 PDMS 基底上. 当液滴流经亲水性 PAA 条纹, 壁面接触角发生变化, 液滴会被固定在该位置, 后续液滴达到此位置后会与前面的液滴融合并混合. 当流动的黏性阻力克服界面能量后, 固定的液滴就会从该位置释放, 重新进入疏水性区域并形成液滴 (如 图 15(a) 所示). 在液滴捕获、融合、脱离过程中液滴的单分散特性不会发生改变.

表面改性的另外一个作用是可以实现复杂乳化液的生成, 水相和油相交替包裹的液滴需要在疏水性和亲水性交替变化的液滴生成装置中进行 (Okushima et al. 2004, Utada et al. 2005, Chu et al. 2007, Aserin 2008, Abate & Weitz 2009), 如 图 15(a) 和

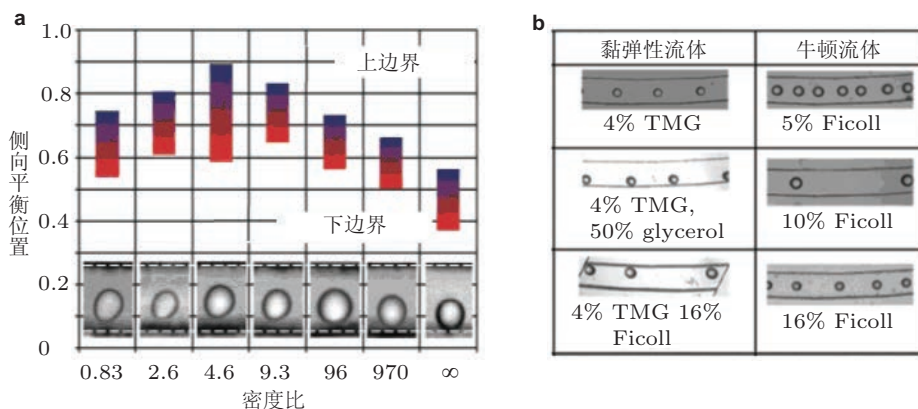


图 14

液滴在微通道中的侧向迁移. (a) 不同密度比下油滴的平衡位置范围 ($X_{eq} = 0$ 为壁面, $X_{eq} = 1$ 为中心线.); (b) 不同流体黏性和黏弹性情况下液滴平衡位置

图 15(b)所示. 通常使用的表面改性方法是使用紫外线促进通道壁面发生聚合反应, 该方法需要微米级分辨率来对光照进行空间控制, 且需要准确的光学对齐, 很难用于制造相同模式的多个设备, 具有技术上的挑战性 (Abate et al. 2010b). 而利用微通道的固有特性, 通过流量将表面改性剂限制在一定空间区域的方法可以克服光聚合改性的缺点. 例如, Abate 等 (2010b) 将反应性单体溶液从 2 个串联的流动聚焦液滴生成装置的出口注入, 将无腐蚀性流体以 10 倍的流量从乳化液滴内部流体和中间流体的进口注入, 而连续相出口作为表面改性过程的出口. 两股流体在第 2 个液滴生成装置相遇并形成稳定清晰的界面, 实现了限制改性剂空间分布的目的, 得到表面改性的双乳化液生成装置如图 15(b) 所示.

5 多相流应用

5.1 微粒/微纤维制备

人们每天接触的食品、消费品、化妆品和药品属于广泛的胶体物质, 通常由几个简单的或复杂的液体和固体成分构成, 包括聚合物凝胶、颗粒悬浮液、乳液和泡沫. 立法和消费者对“天然”或“可持续”成分的需求催生了对微观结构可控性生成的广泛兴趣 (Erni et al. 2009). 例如, 凝胶和非凝胶的多糖等生物聚合物被用于改变最终产品的使用性能及消费者接受度 (Erni et al. 2007). 传统上, 这些添加剂包括增稠剂和稳定剂, 而很少关注超分子或中尺度物质改变胶体结构的潜在能力. 在乳液中, 悬浮的液滴在流动中产生的各种非球形形态, 液滴凝胶化后产生的非球形颗粒可改进悬浊液的流变性质, 而用于控制和操纵悬浊液的物理性质, 例如弹性模量、屈服应力和其他流变属性, 或沉积/乳化稳定性 (Marti et al. 2005).

Nunes 等 (2013) 总结了用于颗粒和纤维制备的各种微流控装置几何结构、固化方

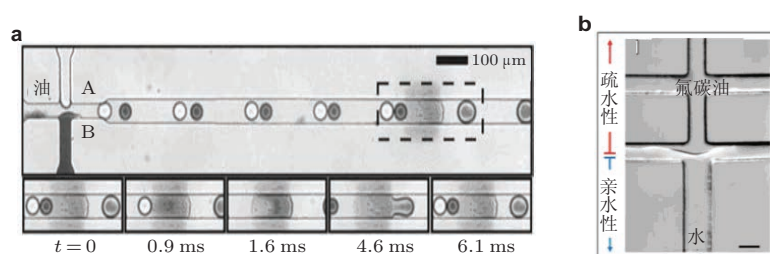


图 15

表面改性在微流控装置中的应用. (a) 表面改性诱导液滴融合过程 (Fidalgo et al. 2007); (b) 使用流量限制方法实现局部表面改性 (Abate et al. 2010b)

法、颗粒和纤维化学成分. 用于颗粒和纤维制备液滴和液丝通过同轴、T 型和流动聚焦通道生成. 使用频率较高的固化方法包括: 自由基聚合、缩聚反应、离子交联、冷却、溶剂萃取、自组装. 方法的选择取决于所用液体的属性、所需的颗粒或纤维的成分和物理特性, 以及最终的应用 (Nunes et al. 2013). 球形颗粒可以在乳化液生成以后在芯片外进行固化, 是由于表面张力趋向于使液滴变为球形, 非球形的颗粒需要在芯片上进行. 例如, Xu 等 (2005) 使用流动聚焦装置连续生成单分散性的液滴, 液滴的形状通过体积大小和通道截面面积改变, 并在下游通过聚合作用或冷却使液滴快速固化, 如 图 16(a) 所示. 该方法适合于多种材料, 所形成的微球的直径呈现窄粒度分布, 可生成各种形状的颗粒, 如球形、棒状、圆盘形、椭球形等 (如 图 16(b) 所示). Choi 等 (2011) 使用简单的流动聚焦装置实现了快速制作复杂形状的微纤维, 包括单孔、双孔和带状等形式. 如 图 16(c) 所示, 聚合物以射流的形式在周围流体中流动, 并在后续的通道内通过光聚合作用固化. 光固化流体和不可光固化的模板流体同时进入微通道, 三相接触线在界面上移动使光固化流体对模板流体进行包裹, 可形成核-壳射流. 聚合物在光聚合作用下固化后形成中空微纤维. 图 16(d) 左图为生成微纤维的

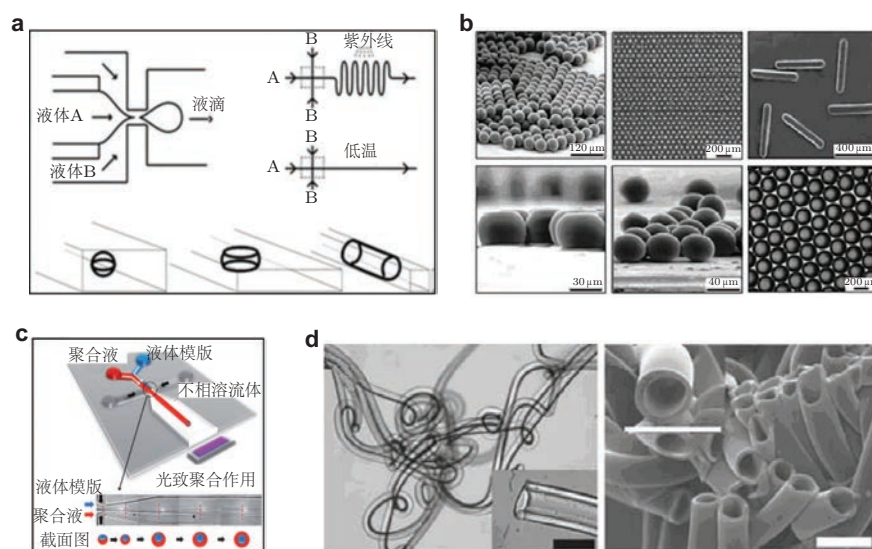


图 16

微流控颗粒和纤维制造装置. (a) 用于生成微颗粒的微流控装置的示意图 (Xu et al. 2005); (b) 微流控装置生成的各种形状微颗粒的光学显微镜照片 (Xu et al. 2005); (c) 用于微纤维的微流控装置的示意图和实验图像 (Choi et al. 2011); (d) 微流控装置生成的微纤维的明场照片和扫描电镜照片 (Choi et al. 2011)

明场图像, 纤维直径高度均一, 中空纤维的内外界面都很清晰. 通过图 16(d) 右图的扫描电镜图片可以发现微纤维的外壳厚度均匀.

5.2 药物制造

药物的大小及其分布是给药过程中的关键因素, 决定了药物释放的速度和剂量. 传统方法进行药物颗粒的大小及其分布的控制较为困难, 很有必要开发可靠的方法生成单分散性的、具有靶向给药能力的药物载体. 快速发展的微流控技术能够对纳升体积的流体进行操作, 精确的控制混合和反应, 有创建智能靶向药物输送系统的可能性 (Vladisavljević et al. 2013). 多相微流控可以生成高度均一、大小精确、多组分的液滴, 是智能给药系统的理想模板. 使用多相微流控方法可以生成包括微颗粒、微胶囊、微凝胶在内的先进材料, 满足药物进行封装和控制释放的要求 (Zhao 2013).

可降解微粒子作为给药的载体有着广泛的应用. 传统基于乳化液的颗粒制造方法得到的颗粒具有较宽的尺寸分布和释放速率, 而微流控方法生成的载药微粒大小均一, 有利于提供一致的释放速率. 例如, Xu 等 (2009) 使用流动聚焦装置用生物可降解的聚合物生成了单分散性的载药微粒, 并研究了微粒的给药特性. 溶解了药物的聚乳酸/二氯甲烷溶液作为离散相, 在乙烯醇水溶液的作用下形成液滴. 所得到的单乳化液在缓冲液中稀释后, 在离心汽化器中去除二氯甲烷, 得到的颗粒经过离心分离后清洗, 再冻干形成干燥的载药微粒. 所得微粒的多分散性系数仅为 3.9%. 释放动力学分析表明: 采用微流控装置生成的颗粒比传统方法生成的颗粒释放缓慢; 更重要的是微流控装置生成的颗粒的初始突发释放速度很小 (如图 17(a) 所示). 为深入研究初始突发释放问题, Xu 等 (2009) 将 2 种方法生成的微粒在盐酸水溶液中静置一小时, 发现微流控制备的微粒表面基本没有变化, 而传统方法生成的微粒表面生成了气孔 (如图 17(b) 所示). 这是由于传统方法中药物在颗粒表面富集, 而微流控装置能够制备药物分布表里均一的微粒. 这证明了微流控装置在控制药物释放方面的优势.

微胶囊是指微米级别的颗粒、气泡或者液滴包裹在外壳中. 外壳作为屏蔽, 将内核与外部环境隔开, 因此微胶囊成为包裹、输运、控制释放等各种技术中很有潜力的物质形态. 在微胶囊制造领域, 微流控技术可对多种流体进行精确控制, 以克服传统制造方法中微囊大小结构分布不均、装载程度变化大、释放动力学控制性差等 (Datta et al. 2014). 前景广阔的方法是使用微流控在生成复乳化液, 核心物质的液滴被包括在另一种流体的液滴中, 该液滴悬浮在连续相流体中; 紧接着对中间相进行固化, 使其生成硬壳的微胶囊. 核心物质的体积和硬壳的厚度都可以通过调节微流控装置的流量来实现, 且生成的微胶囊有很高的单分散性, 其组分和形态都可以进行高精度的操控. 例如, Windbergs 等 (2013) 将 2 种可协同作用的抗癌药物分别溶解在制作内核和外壳的流体中, 使用一步式双乳化微毛细管液滴生成装置, 得到了同时装载 2 种药物

的双乳化液滴, 液滴经过冷却、过滤、干燥后得到单分散性的微胶囊 (如 图 18(a) 所示). 这种方式下, 2 种药物可以相互独立, 并可通过调节流量调节其浓度, 对外壳的厚度进行精确控制. 更重要的是 2 种药物同时以需求的浓度封装, 并可在同一位置释放, 实现最佳的协同作用. 图 18(b) 显示了生成的微胶囊在 37°C 下的释放过程. 类脂外壳在融化过程中向外释放药物, 当外壳液化后内部的液滴开始释放另外一种药物.

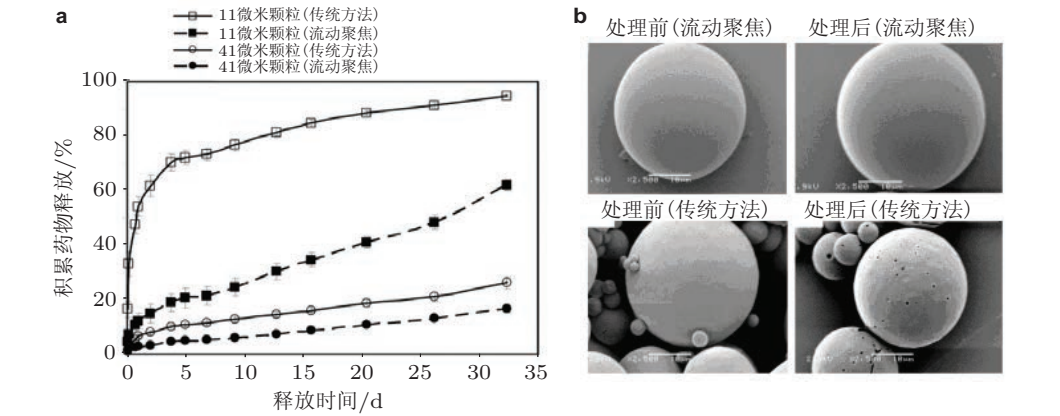


图 17

(a) 微流控装置制备的单分散微粒与传统方法制备的多分散微粒的药物释放曲线的对比 (Xu et al. 2009); (b) 经过盐酸水溶液处理前后微粒的表面变化 (Xu et al. 2009)

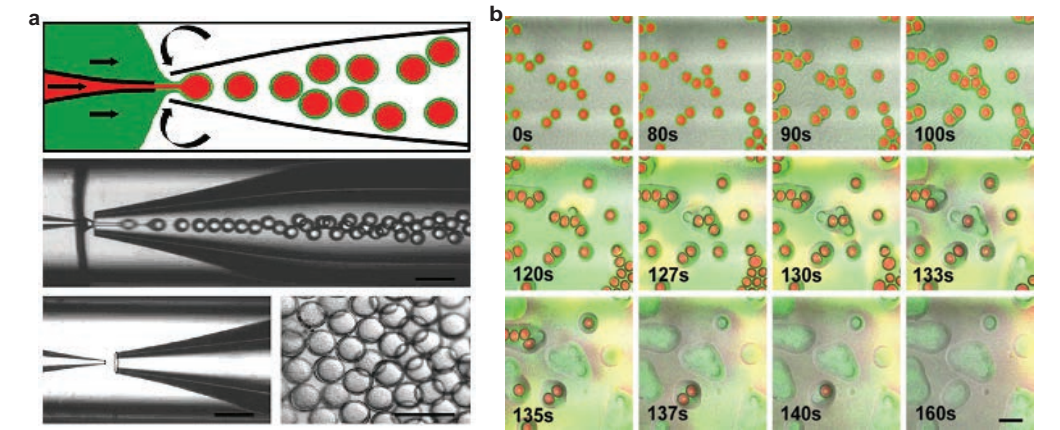


图 18

(a) 用于生成核心 - 外壳结构微胶囊的微毛细管双乳化液滴生成装置 (Windbergs et al. 2013); (b) 微胶囊的释放过程 (Windbergs et al. 2013)

5.3 聚合酶链式反应

聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术 (Mullis et al. 1992) 是由 Kary Mullis 在 1983 年发明的分子生物学技术 (Bartlett & Stirling, 2003). PCR 技术可将单个 DNA 放大几个数量级, 生成上千甚至百万个特定 DNA 序列的拷贝. PCR 已经成为医学和生物学研究中常用的、甚至不可缺少的技术手段, 应用于 DNA 测序、基因功能分析、遗传疾病诊断、基因指纹识别、检测和诊断传染性疾病等领域. 在微流控装置中进行的 PCR 可降低昂贵生物试剂的消耗, 并因其升温降温速率快而能缩短 DNA 扩增所需时间 (Schaerli et al. 2008). 不同于基于单相连续微流控的 PCR, 多相微流控技术可将 DNA 试样以飞升到纳升的大小离散到油相中, 生成独立控制的反应器, 避免了通道壁面对试剂影响. 另外, PCR 可在大量离散的液滴中平行进行, 降低了液滴间的交叉污染, 同时也消除了 PCR 的偏向性和非特异性扩增, 在单分子 PCR 放大领域有巨大的应用前景 (Zhu et al. 2012).

在离散液滴中进行单个 DNA 的 PCR 扩增是对原始原型细胞进化的生物等效模拟, 是生物实验的有力手段. 例如, Schaerli 等 (2008) 设计了高通量的连续流式 PCR 装置, 实现了单 DNA 分子的 PCR 扩增. 在图 19(a) 所示的放射状 PCR 装置中, 油相、

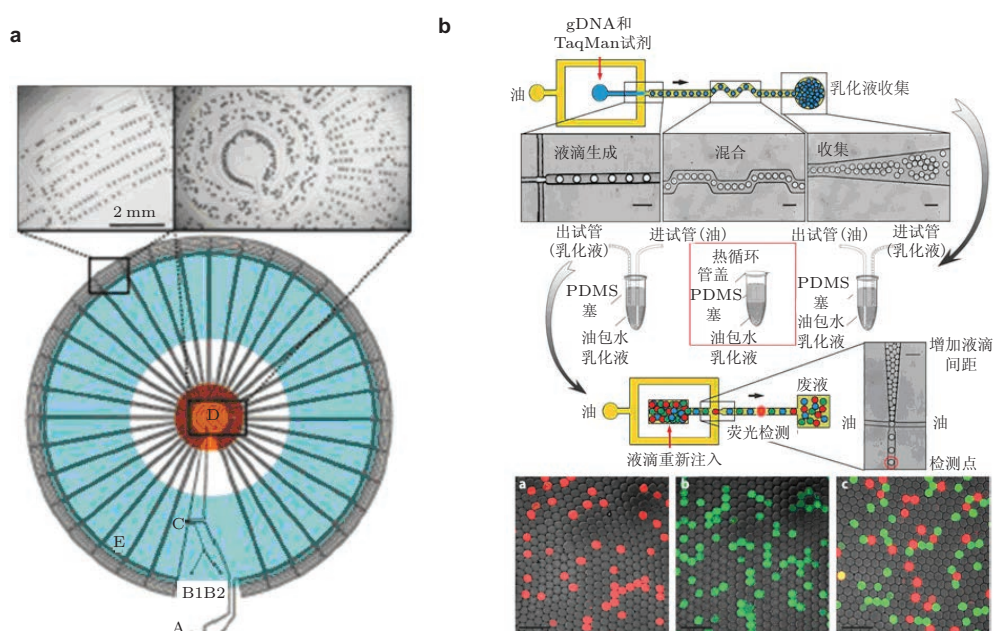


图 19

基于液滴的微流控 PCR 装置. (a) 圆盘形高通量连续流式 PCR 装置 (Schaerli et al. 2008); (b) 用于检测稀有突变 DNA 的 PCR 流程 (Pekin et al. 2011)

样本和 PCR 试剂分别从 A、B1 和 B2 进入 T 型通道 (C) 形成油包水的液滴. 液滴流经内圈的加热区进行 DNA 变性, 随后流经外周的低温区进行 DNA 退火和延伸. 完成一个周期后, 液滴流回中心区域进行新的 PCR 循环. 在 34 次循环后, 液滴通过 F 流出. 整个 PCR 过程仅需 17 分钟, 避免了对整个装置的热循环. 该装置的放大倍数可达到 5×10^6 , 可满足在单个液滴中进行单分子 PCR 的需求. 肿瘤 DNA 的变异特征可作为区分癌细胞的生物标记物, 但癌变 DNA 数目稀少, 需要较高灵敏度的定量检测过程来实现检测. 基于液滴的微流控装置可以在上百万个液滴内进行数字 PCR, 实现稀少癌变 DNA 的定量检测. 例如, Pekin 等 (2011) 设计并实现了如图 19(b) 所示的 PCR 流程. 首先通过荧光基团将突变型和野生型 (wild-type) DNA 分别标记为红色和绿色; 随后试样和 PCR 试剂在微流控装置中离散为油包水的液滴, 保证每个液滴中有少于一个的 DNA 靶标; 将生成的乳化液收集在试管中, 在芯片外进行热循环 PCR 放大; 然后将乳化液重新注入到芯片中, 并通过油相侧流增加液滴间距; 液滴流过荧光计数区域, 通过光学装置辨别标记物颜色, 得到突变型和野生型基因的比例. 该方法充分利用了液滴微流控高通量的优势, 可在 20 万个野生型基因中检测到一个突变型基因.

5.4 单细胞分析

细胞是生命的基本组件, 对细胞群体行为的划分可用于确定涉及疾病细胞的类型, 以及描述细胞的相互作用 (Cristofanilli et al. 2005). 细胞生物技术已发展到单细胞层次, 使得人们对细胞的多样性有更深入的认识, 即使同基因的细胞, 也会有大小、基因表达和生长特性的不同. 为准确描述和最终阐明细胞各种多样性的根本原因, 需要对足够大数量的单个细胞进行分析以正确地描述细胞种群, 这类方法统称为高通量单细胞分析技术. 其中最顶尖的技术是激光流式细胞术, 使用激光来检测荧光分子和分析单细胞光散射特性 (Joensson & Andersson Svahn 2012).

微液滴的大小非常适合进行单个基因、细胞或微生物 (大小通常为 $1 \mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$) 的操控, 在微通道中可以自动进行并且有很高的通量 (每秒成千上万个液滴) (Baret 2012). 近几年来, 涉及到微流控单细胞分析技术的研发显著增加 (Joensson et al. 2012). 快速发展的微流控技术可以克服传统单细胞分析中的诸多挑战. 基于液滴的微流控技术可以将细胞封装在单分散性的皮升 (10^{-12}L) 大小的液滴里, 并进行每秒钟上千个液滴的高通量操控. 这种单分散性和高通量性既满足单细胞分析的要求, 又可扩展单细胞分析的适用范围. 大多数传统的细胞生物学实验是在大量细胞悬液中进行, 而细胞的分泌物会被周围的介质稀释并混合 (Lagus & Edd 2013b). 单分散性液滴封装使分泌物浓度的量化控制成为可能. 封装在液滴中的单细胞同时具有独立的空间和直接的外界环境, 单个细胞与其他液滴化学隔离, 细胞分泌的分子能很快在液滴中达到可探测的浓度. 高通量性则容许处理和分析几万到几百万个细胞, 同时保证分析可以精确地

描述多样性的细胞群, 为发现罕见的细胞种类或进行定向进化实验提供充足的生物学空间 (Solvás 2011, Zagnoni & Cooper 2011).

当装载细胞的悬液作为水相流入液滴生成装置, 细胞会被封装在生成的液滴中. 如果将细胞悬液直接输送到液滴生成装置, 生成的液滴中会封装随机个数的细胞, 液滴中细胞的数目会呈现泊松 (Poisson) 概率分布 (Huebner et al. 2007). 为了使液滴中只封装一个细胞, 通常要对细胞悬液进行高度稀释, 这样会有大量的液滴不包含细胞, 导致试剂浪费和细胞通量的降低, 还需要对液滴进行额外的分类以剔除空液滴 (Velasco et al. 2012). 现有研究中有 3 种方法可改善细胞封装的泊松分布问题, 第 1 种是使用细胞触发的封装 (Chabert & Viovy 2008), 即在流动中细胞的存在促使射流断裂形成液滴 (如图 20(a) 所示); 第 2 种是对紧密的可变形的胶体颗粒进行逐个封装 (Abate et al. 2009b), 如图 20(b) 所示, 但该方法在应用中需要预先将细胞封装在胶体颗粒中来减轻细胞在紧密封装中受到的流体应力; 第 3 种是利用窄通道中的惯性迁移和排序效

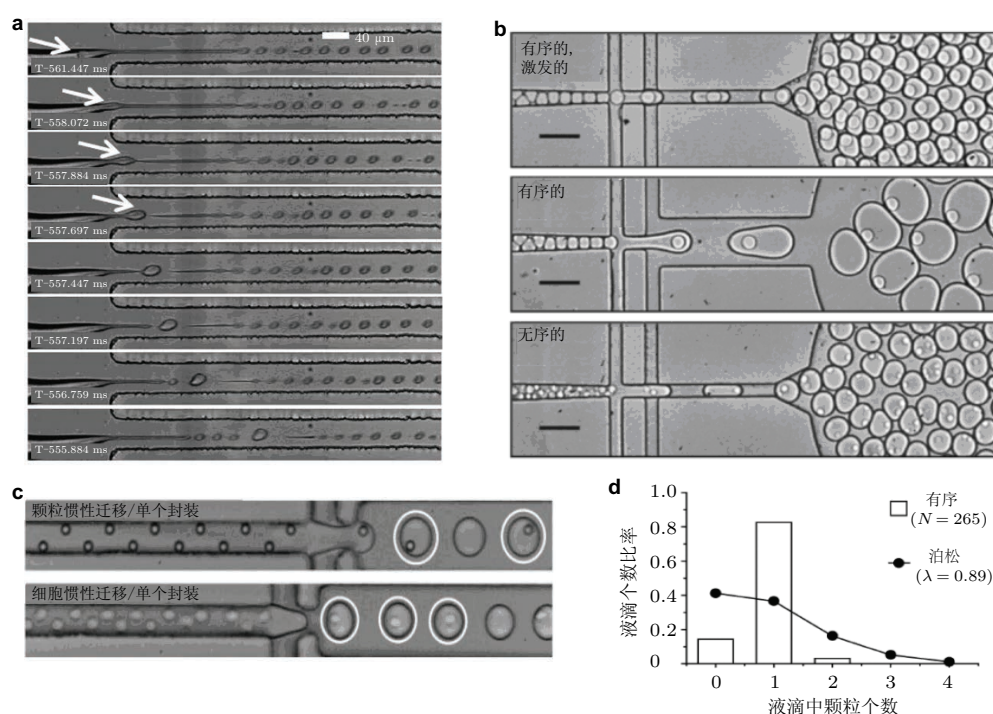


图 20

微流控单细胞封装装置. (a) 细胞触发的液滴封装 (Chabert & Viovy 2008); (b) 对包含细胞的可变形胶体颗粒进行逐个封装 (Abate et al. 2009b); (c) 利用窄通道中的惯性效应对细胞进行排序后进行液滴封装 (Edd et al. 2008); (d) 排序与未排序的细胞流的封装后液滴中细胞个数的分布 (Edd et al. 2008)

应对细胞进行排序 (Edd et al. 2008), 随后对流动中接近规则分布的细胞进行液滴封装 (如 图 20(c) 所示), 能够明显改善泊松分布问题 (如 图 20(d) 所示). 相比前 2 种方法, 第 3 种方法简单高效, 只要使液滴生成频率与细胞的通量一致即可. 该方法还被用于高通量的颗粒和细胞配对 (Lagus & Edd 2013a), 能实现高效地共同封装.

5.5 模式生物研究

除了作为一种有效的手段来研究细胞, 微流控还可以用于完整有机体的研究, 特别对分子生物学和发育生物学研究领域的模式生物. 蠕虫是生物学中应用广泛的模式生物. 基于液滴的微流控平台较基于通道的微流控平台在蠕虫分析方面有独特的优势, 所生成的单分散性微液滴作为生物过程的反应器, 为蠕虫分析提供可控的微环境, 并具有高通量的特性. 结合其精确生成和高可重复性, 液滴微流控可通过包裹单个蠕虫, 建立单生物分辨率的液滴矩阵 (Wen & Qin 2012). 例如, Shi 等 (2008) 使用 T 型液滴生成装置将秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 包裹在液滴中, 通过液滴捕捉装置将液滴储存在与其大小接近的孔中 (如 图 21(a) 所示). 整个微流动系统将液滴生成、运动和固定集成到了一个芯片上, 可以对单个线虫进行自动连续操作而不会对其造成损伤. 通过该装置, Shi 等 (2008) 在单生物分辨率下研究了神经毒素对线虫的影响. Clausell-Tormos 等 (2008) 使用流动聚焦装置将线虫卵封装在液滴中, 液滴储存在透气型聚四氟乙烯管内, 线虫可在管道中存活数天并进行繁殖, 完成了包括卵孵化、生长、产卵等不同生长阶段, 如 图 21(b) 所示. Shi 等 (2010) 设计了双层的微流控装置 (如 图 21(c) 所示), 蠕虫在底层的 T 型通道中被包裹在液滴中, 流经上下两层通道的连接处时, 液滴在表面张力的作用下进入顶层孔隙中 (如 图 21(d) 所示), 实现了液滴捕捉. 随后在与孔隙连接的逐渐变窄的锥形通道中实现了线虫的固定, 用于研究外部刺激对单个蠕虫的运动和荧光特性的影响.

5.6 信息处理

从计算机的角度而言, 在微通道中运动的一个液滴或气泡代表一位 (bit), 这样液滴或气泡输送物质的同时有实现逻辑控制操作的能力 (Prakash & Gershenfeld 2007, Lee & Yoo 2011). Prakash 和 Gershenfeld (2007) 研究了气泡在特定微通道结构中表现的逻辑功能, 实现了与/或/非逻辑门 (AND/OR/NOT gates)、反转触发器 (toggle flip-flop)、纹波计数器 (ripple counter)、时间复位 (timing restoration)、环形振荡器 (ring oscillator) 和调制器 (modulator) 等电子学功能.

图 22(a) 所示的与/或逻辑功能的 X 型通道中, 气泡进入连接处后总会向更宽、流阻更小的 A+B 支路运动, 这样由 A 和 B 支路进入的不相互影响的 2 个气泡都会进入 A+B 支路, 实现或运算. 由 A 和 B 支路进入的 2 个气泡相互接近, 首个气泡的

进入使 A+B 支路的流阻增加, 后续气泡会向 AB 支路运动, 这样实现与运算. 改变通道的设计还可以得到更复杂的非/与逻辑功能的通道. 通过设计双稳态的微通道对气泡的捕捉和释放, 还可以实现触发器功能, 如 图 22(b) 所示. 首个气泡进入该装置后会被捕捉到一个孔腔中, 将该支路封堵. 后续气泡会进入另外一个支路, 而在此过程中会对首个气泡产生足够大的压力, 在后续气泡封堵其支路后, 首个气泡会流出该装置. 此过程重复进行, 实现了双稳定流动开关. 通过气泡流动而实现的逻辑功能也具

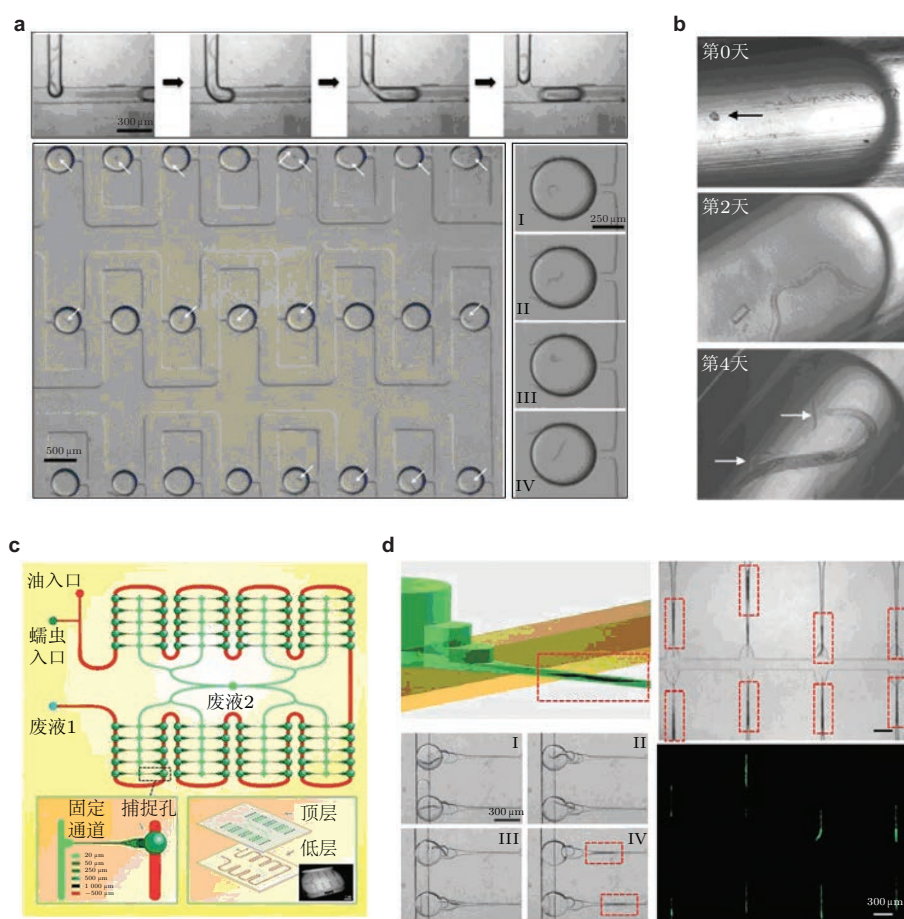


图 21

多相微流控用于研究模式生物. (a) 使用 T 型液滴生成装置将秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 包裹在液滴中, 再将液滴储存在与其大小接近的孔中 (Shi et al. 2008); (b) 线虫在透气型聚四氟乙烯管内的液滴中存活数天 (Clausell-Tormos et al. 2008); (c) 用于单个线虫分析的双层结构的集成微通道装置 (Shi et al. 2010); (d) 通过逐渐变窄的锥形通道实现线虫的固定 (Shi et al. 2010)

有级联和反馈能力, Prakash 和 Gershenfeld (2007) 将 3 个单独的与逻辑门通过圆环结构相连, 使用固定频率的 T 型液滴生成器提供输入 (如 图 22(c) 所示). 在圆环形延迟线路上气泡运动到与逻辑门的输入通道时增加了输出通道的流阻, 所产生的压力脉冲会促使生成另外一个气泡, 这样就实现了环形振荡器的功能, 其振荡频率由延迟线的长度、气泡在延迟线上的运动速度和与逻辑门的传播延迟有关. 对气泡的逻辑操作需要气泡到达逻辑门时有一定时间间隔, 而可扩展性要求去除相对的时间误差, Prakash 和 Gershenfeld (2007) 通过平面流阻阶梯网格结构实现了时间复位 (如 图 22(d) 所示). 两气泡分别在 2 个管道中运动, 领先气泡所在通道中的流量会通过 2 个通道之间设计阶梯支路进入到落后气泡所在通道, 落后气泡加速, 最后达到同步化. 最近, Song 等 (2012) 提出了一种等效的分析模型, 揭示了与同步化相关的流量、结构尺寸, 流体物性、阶梯个数等参数的理论关系. 另外, Maddala 等 (2013) 研究了首尾不对称的阶梯网络中两液滴的同步化问题, 指出结构的不对称性对液滴同步化及编码有很大影响.

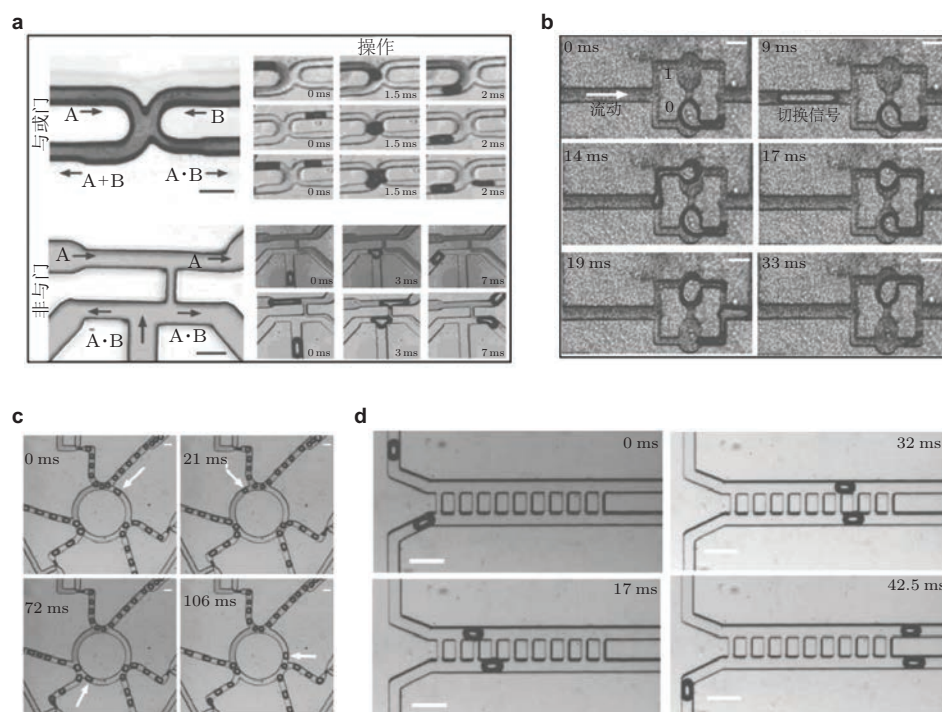


图 22

多相微流控用于信息处理 (Prakash & Gershenfeld 2007). (a) 通过通道设计实现与/或/非逻辑运算功能; (b) 反转触发器装置中实现双稳定开关的功能; (c) 3 个与逻辑门连接实现环形振荡器的功能; (d) 气泡通过阶梯型结构达到同步

6 研究方法

6.1 数值方法

通过量纲分析可知: 多相微流动中黏性、惯性力和表面张力都很重要, 这就要求数值模拟能够求解非线性 Navier-Stokes(N-S) 方程组, 描述并跟踪复杂形状的界面, 尤其是在动态发展的大变形、存在奇异性和拓扑变化的三维受限几何结构的情况下, 是一个对数值模拟的挑战 (Wörner 2012).

6.1.1 连续介质方法

气体动力学中判断连续介质假设是否成立的无量纲数为克努森数 (Knudsen number, $Kn = \lambda/L$, λ 为分子的自由程, L 为流动的特征尺寸). 对于气体而言, 一般认为: 克努森数 (Knudsen number, $Kn = \lambda/L$) 小于 10^{-3} 时, 连续介质假设和 N-S 方程组依然适用; 而 $10^{-3} \leq Kn \leq 10^{-1}$ 时, 需要在 N-S 方程组中引入滑移边界条件 (Gad-el-Hak 1999). 大多数微米特征尺度下的应用中气体 λ 远小于 L , 连续介质假设依然成立. 而液体分子间的结构至今尚不清楚, 难以确定分子自由程的大小, 大量实验测量 (Adrian 1991, Morini et al. 1998, Cui et al. 2004) 表明微米特征尺度下仍可将流体看做连续介质. 可用于两相界面流动问题的数值连续介质方法包括: 流体体积法、水平集法、界面追踪法和相场法, 以及其他变化形式. 连续介质方法在处理多相流动时将描述相演变的方法与动量和能量方程的求解器结合 (Wörner 2012). 某些方法例如边界积分法 (boundary integral method) 仅限于雷诺数接近于零的斯托克斯流 (Stokes flow), 不适合一般的微流控实际工作状态, 就不在文中介绍. 可根据对界面厚度的处理方法, 将基于连续介质的模拟方法分为两类 (Wörner 2012): 一类为零界面厚度 (清晰界面), 另一类为有限界面厚度 (扩散界面). 2 种方法的本质区别是零界面厚度方法中, 界面没有厚度而物理量在界面上不连续, 而有限界面厚度方法中, 界面有一定的厚度, 物理量在界面附近连续变化.

第 1 类零界面厚度方法使用非结构的动网格, 界面被处理为边界来准确表示界面上物理量的跳跃. 这一类方法通常基于任意拉格朗日欧拉方法 (arbitrary Lagrangian-Eulerian, ALE)(Hirt et al. 1974), 通过动网格来实现 (Welch 1995, Hu et al. 2001, Quan & Schmidt 2007). 该方法可以结合局部网格自适, 提高网格质量, 提高计算效率, 捕捉曲率和厚度的变化 (Quan 2011), 但算法都较复杂. 另外, 该类方法无法实现界面融合、破碎或夹断等拓扑变化的自动处理, 需要使用复杂的算法对局部网格进行调整和修复 (Quan et al. 2009).

第 2 类零界面厚度方法通常在结构方格中求解动量方程, 并结合界面表征和对流算法 (Wörner 2012). 这类方法又可分为 2 种, 界面捕捉法 (front-capturing) 和拉格朗日

界面跟踪法 (Lagrangian front-tracking). 前一种方法使用标量场函数来隐式地表示界面, 后一种方法则使用拉格朗日颗粒来显式表达界面, 通过颗粒的运动来跟踪界面. 界面捕捉法包括流体体积法 (volume-of-fluid, VOF)、水平集法 (level set, LS). 各种界面捕捉法中, 界面重建的 VOF 方法有固有质量守恒的优点. VOF 方法使用体积分数 1 和 0 来代表 2 种流体, 界面处网格的体积分数介于 0 和 1. VOF 使用不同的概念来表示重建界面的几何 (Wörner 2012), 包括分段常数 (Noh & Woodward 1976, Hirt & Nichols 1981)、分段线性 (Rudman 1997, Aulisa et al. 2007)、分段抛物线 (Renardy & Renardy 2002, Diwakar et al. 2009) 界面分裂等. 其中分段常数方法已不常用, 被更高精度的分段线性界面计算方法代替. 分段线性方法的缺点是相邻的界面处网格内的重建的线段无法连接. 分段抛物线方法可以提供界面精度, 但在一定情况下会引入界面震荡或波形, 而目前仍不清楚高阶的方法较线性方法在实际应用中是否有优势. 水平集法 (level set, LS) 是由 Osher & Sethian(1988) 提出的一类捕获移动界面的技术, 后被应用于多相流问题 (Sussman et al. 1994, Sethian & Smereka 2003). LS 的基本思路是使用一个光滑标量函数的零水平集来表示界面, 通过对函数的差值得到界面的位置. 在计算过程中, 标量函数不能保持距离函数的性质, 会引入陡峭的小梯度. 这样界面的法相矢量和曲率会不准确, 而且会带来质量守恒方面的严重错误 (Wörner 2012). 这一缺点通常靠引入重新初始化的步骤来弥补, 例如使用偏微分方程来重新初始化 LS 函数 (Sussman et al. 1999). 许多新的改进形式 (Hartmann et al. 2008, Hartmann et al. 2010) 也在发展中, 但频繁地初始化会带来积累的质量损失, 这就需要额外的质量修正步骤来显式地强制质量守恒 (Zhang et al. 2010, Ausas et al. 2011). 最早的拉格朗日方法是 Marker in Cell(MAC) 方法 (Harlow & Welch 1965), 一定数量的离散拉格朗日颗粒在流动中通过颗粒的分布来表示各种流体. 而现代的拉格朗日方法结合界面跟踪法 (Tryggvason et al. 2001), 使用表面标记颗粒来表示界面. 该方法能够得到更准确的界面变形, 但界面单元之间需要保持逻辑联系, 这使得该方法相对复杂 (Wörner 2012). 界面跟踪法无法处理拓扑变化, 需要通过显式的方法处理界面的连接和分裂 (Nobari et al. 1996). 为简化模拟三维拓扑变化时的界面处理, 发展出了点集法 (point-set method)(Torres & Brackbill 2000) 和等高线重建方法 (level contour reconstruction method)(Shin & Juric 2009).

有限界面厚度的方法包括颜色函数流体体积法 (color function volume-of-fluid, CF-VOF)、守恒水平集法 (conservative level set, C-LS) 和相场法 (phase-field, PF). 界面重建的流体体积法的缺点是界面重建过程相对复杂, 这就催生了结合颜色函数的流体体积法. 纯流体仍以 1 和 0 的体积分数来表示, 而界面位于体积函数为 0.5 的等高线上. 该方法的挑战是设计合适的迎风 (upwind) 和顺风 (downwind) 差分格式组合, 来限制迎风格式的扩散和顺风格式的不稳定性, 从而限制界面数值涂抹并保证界面有均匀定常

的厚度分布 (Wörner 2012). Olsson 和 Kreiss(2005) 发展了结合颜色函数流体体积法和水平集法的守恒水平集法, 其中体积分数和界面的定义与颜色函数流体体积法一致. 相场法可以看作是扩散界面法的一种特殊形式, 其中界面使用有小厚度的过渡区域表示. 有限厚度的存在使该方法有明显优势: 可以模拟两相的相容、不相容、部分相容; 移除了接触线应力奇点而可以模拟接触线运动问题 (Seppecher 1996). 相场法的重要问题是界面厚度的网格分辨率, 因为往往需要很多网格来保证界面厚度方向上因变量的平滑变化 (Ding et al. 2007).

6.1.2 格子玻尔兹曼方法

近几年, 介观尺度的格子玻尔兹曼 (lattice Boltzmann, LB) 方法逐渐发展成前景广阔的计算流体力学方法 (Aidun & Clausen 2010), 该方法的基本思路是构建简单的运动模型来包含微观过程的物理本质 (Wörner 2012). LB 方法是推导自线性玻尔兹曼方程的简单显式算法, 通常与正方形 (二维) 或正方体 (三维) 格子集合, 是离散的颗粒分布函数在格子中演化 (Verhaeghe et al. 2009). 在 LB 方法的框架下, 发展出了多个处理不相容多相流体的方法, 颜色梯度法 (color gradient method)(Gunstensen et al. 1991), Shan-Chen 方法 (Shan & Chen 1993)、自由能法 (free energy method)(Swift et al. 1996) 等. 相对连续介质方法而言, LB 方法的主要优点是编写简单, 便于处理几何形状复杂的区域, 并行处理简单 (Nourgaliev et al. 2003). 另外 LB 方法模拟多相流动时不需要跟踪界面, 但能够容易地得到足够尖锐的界面. LB 方法的缺点是流体宏观物性和输运参数不能直接描述为输入参数, 而需要通过分布方程的微观或介观动力学来进行构建 (Wörner 2012). 另外, 流体边界条件不能在网格点上精确地满足, 缺少严格的质量守恒也是 LB 程序常见的问题 (Wörner 2012).

6.1.3 自适应网格加密技术

对于界面的数值模拟需要界面处有足够高的网格精度, 捕捉准确的界面及其变形. 而对于曲率大和厚度小的区域需要更精细的网格, 避免网格精度不足带来的非物理现象. 自适应网格加密 (adaptive mesh refinement, AMR) 技术可对局部网格进行加密或者粗化, 在保证局部网格分辨率的同时避免全局加密, 从而提高计算效率. 在正交结构网格中, 通常有 2 种加密方法, 分块结构化网格 (Sussman & Fatemi 1999, Ginzburg & Wittum 2001, Cenicerros et al. 2010) 和基于树型网格 (Strain 1999, Greaves 2004, Groß et al. 2006, Popinet 2009). 分块结构化网格方法在需要加密的区域嵌套有较密的网格块, 而树形网格对单个网格进行加密或粗化. 后者虽然数据结构复杂, 但可最大程度上减少计算量, 提高计算效率.

AMR 方法的使用过程中要对网格疏密进行动态操作, 这就需要指定加密准则来

确定需要加密的区域. 在有界面的多相流动中, 通常对界面进行加密而在其他区域中使用较粗的网格. 例如在 VOF 方法中可使用体积分数的梯度作为加密准则, 即在体积分数有梯度的界面进行网格加密. 在大变形的情况下, 曲率较大的区域需要更高网格精度, 可直接使用曲率作为加密准则 (Malik et al. 2007, Popinet 2009). 在靠近液滴之间的液膜等区域, 需要厚度特征进行加密. 相比一些算法复杂的加密方法和准则 (Nochetto & Walker 2010, Quan 2011), 我们在充分利用树形网格的固有本质的基础上, 发展了 2 个高效稳健的基于厚度的加密准则 (Chen & Yang 2014), 特别适合多相流动问题中特征尺寸变化较大情况的数值模拟. 其中拓扑导向的加密准则结合树形网格和数字拓扑理论 (Tchon et al. 2005), 可对任意情况下的薄区域进行动态的自适应加密和粗化, 已被应用于互击射流雾化、液滴碰撞和多相微流动等问题的机理性研究 (Chen et al. 2013, Chen & Yang 2014). 图 23(a) 和 23(b) 分别显示了模拟受限液滴在微通道中运动和两液滴在变截面微通道中相互作用时界面处的网格分布 (Chen & Yang 2014), 对薄区域进行高效动态的网格加密可在最大程度上揭示了薄区域中的流体力学本质.

6.1.4 应用实例

数值模拟能够克服实验中测量困难的问题, 是机理性研究的重要手段. 目前微流动中多相流动现象的数值模拟主要集中在液滴生成过程. 例如, De Menech 等 (2008) 使用相场方法研究了 T 型通道中挤压、滴流和射流 3 种模态 (如 图 24(a) 所示). 发现挤压机理是微通道中流体受限的独特现象, 破碎主要由离散相阻碍连续相运动而在上游建立的压力引起, 而与流动的毛细数关系很小. 滴流模态的物理机制与无限制的情况相似, 但也受几何条件的影响, 改变了液滴大小的比例法则. 高流量或低表面张力情况下的射流模态与无限制的情况相似. Gupta 和 Kumar(2010) 使用三维格子玻尔兹

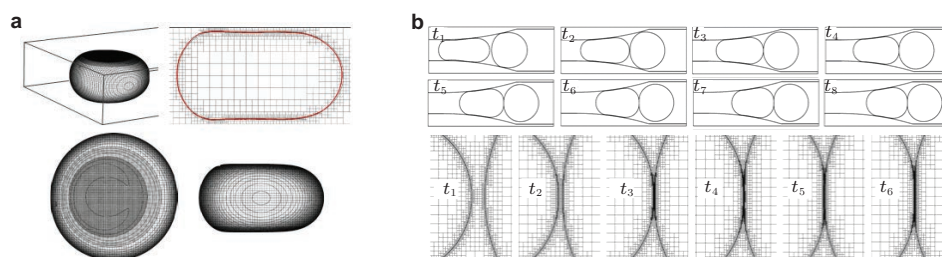


图 23

基于厚度的自适应网格加密技术在模拟液滴运动的应用 (Chen & Yang 2014). (a) 受限液滴在宽高比为 3 的微通道中运动时的界面网格分布情况; (b) 在变截面通道中两液滴之间液膜的动态自适应网格加密

曼方法, 模拟了低毛细数下不同流量和通道深度下 T 型通道中挤压式液滴生成过程 (如 图 24(b) 所示). 模拟发现在固定毛细数下液滴的长度随流量比的增加而线性增加, 在固定的流量比下液滴长度随着毛细数的增加而减小, 在固定毛细数和流量比的情况下液滴体积随通道深度增加. Sivasamy 等 (2011) 使用 Fluent 商业软件建立基于 VOF 方法的二维模型, 研究了 T 型通道液滴生成过程, 得到了挤压式和滴流式破碎过程中离散型和连续相中压力差的变化规律. Li 等 (2012) 使用 Fluent 软件的 VOF 方法模拟了 T 型通道中液滴生成的多个模态 (如 图 24(c) 所示). 在无滑移壁面上设置了 150° 的疏水性接触角, 较真实的模拟了液滴生成过程中界面与壁面的三维浸润情况. 除了 T 型通道, 也有研究者模拟了流动聚焦装置中液滴生成过程. 例如, Liu 和 Zhang(2011) 使用三维格子玻尔兹曼方法, 着重研究了低毛细数下流量比、毛细数和通

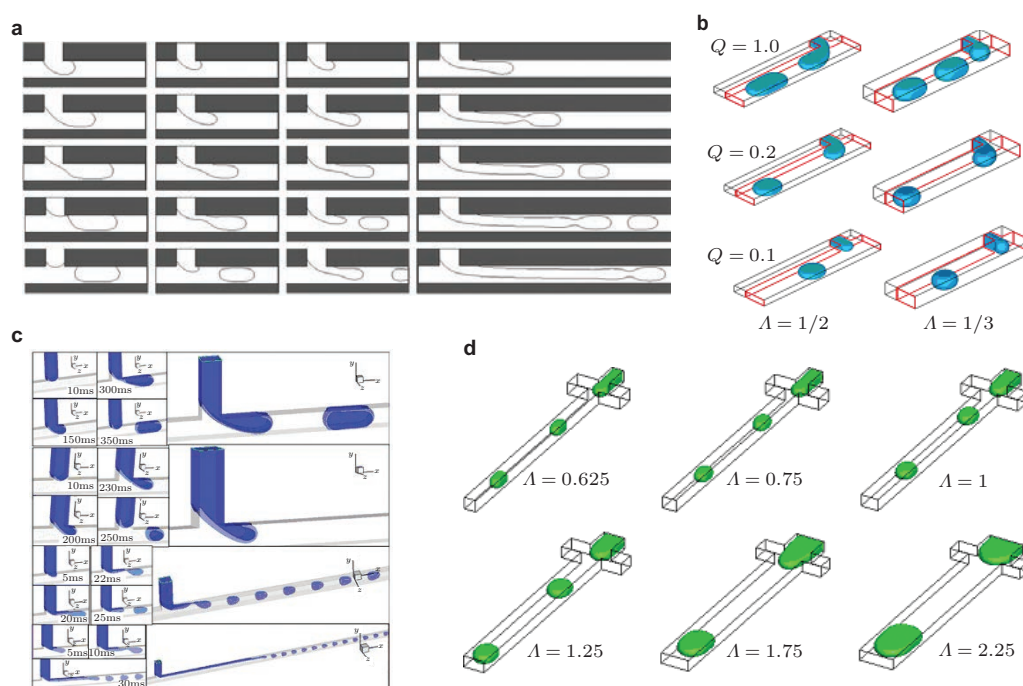


图 24

微流控中液滴生成的数值模拟. (a) 使用相场方法模拟 T 型通道中挤压、滴落和射流的数值模拟 (De Menech et al. 2008); (b) 使用三维格子玻尔兹曼方法模拟 T 型通道中不同流量和通道深度下挤压式液滴生成过程 (Gupta & Kumar 2010); (c) 使用 VOF 方法模拟 T 型通道中液滴生成的多个模态, 较真实的模拟了液滴生成过程中界面与壁面的浸润情况 (Li et al. 2012); (d) 使用三维格子玻尔兹曼方法研究了流通聚焦装置中流量比、毛细数和通道几何尺寸对挤压式生成模态下液滴长度的影响 (Liu & Zhang 2011)

道几何尺寸对挤压式生成模态下液滴长度的影响 (如 图 24(d) 所示). 2 种流体之间的相互作用导致不同的流动模态依赖于毛细数和连续、离散相的流量.

数值模拟可得到微通道中的压力和速度时空分布, 是理解微流控中界面流动机制的有力工具. 例如, 最近 Hoang 等 (2013) 使用 OpenFOAM 软件结合 VOF 方法研究了 T 型通道中受限液滴的三维分裂过程 (几何结构如 图 25(a) 所示). 尽管受限液滴在流动中表现出二维特征, 但在液滴破碎过程的颈缩现象是二维模型无法准确模拟的, 这就需要没有任何几何假设的三维模型来表述. 不同于以往的二维数值模拟 (Afkhani et al. 2011), Hoang 等 (2013) 发现受限液滴的破碎过程可以分为 2 个阶段: 一是液滴在连续相流动作用下的准静态变形过程; 二是由表面张力驱动的三维快速收缩与破碎, 与外加流动无关. 图 25(b) 显示了液滴断裂前颈部收缩中的压力和速度变化, 开始时通道连接处的连续相向 T 型通道的双臂流动, 对液滴产生推挤作用, 使液滴在中间形成颈状结构. 当颈部尺寸小到一定尺寸后, 流体向着颈部流动, 这说明颈部的变形带动周围流体运动, 即进入由表面张力驱动的阶段. 这一破碎过程与 Garstecki 等 (2005) 发现流动聚焦液滴生成装置中低毛细数下的挤压模态下的破碎过程类似. Hoang 等 (2013) 发现如果在第 1 阶段中的外加流场停止, 液滴会恢复到原来的形状, 而第 2 阶段液滴断裂总是发生. 2 个阶段的临界状态可以用临界颈部厚度来表征. 数值模拟发现该临界厚度随着通道的宽高比而变化, 与毛细数、黏度比的关系很小.

6.2 实验方法

多相微流动主要依靠显微镜和高速摄像机观测液滴的生成和输运, 而流场细节需要使用实时速度测量技术. 微粒子图像测速技术 (micro particle image velocimetry, MicroPIV) 是在传统 PIV 技术基础上发展的可用于微流动的流场测量方法 (Santiago et al. 1998, Meinhart et al. 1999). MicroPIV 技术用荧光显微镜观测纳米量级示踪粒

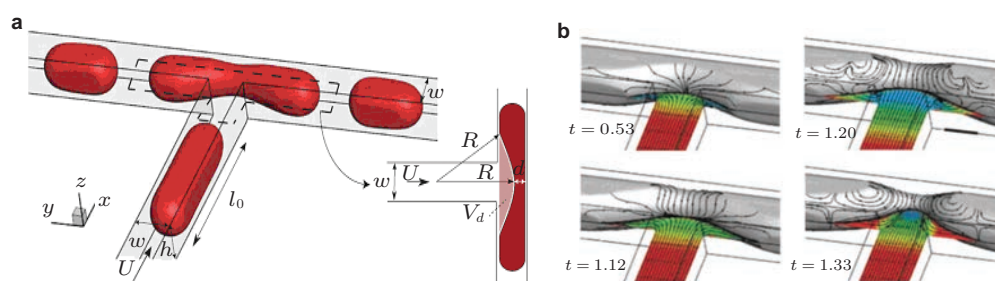


图 25

(a) 液滴在 T 型通道中断裂的三维模型 (Hoang et al. 2013); (b) 液滴断裂过程中的压力和速度分布 (Hoang et al. 2013)

子的运动, 通过对采集到的粒子运动图像进行处理, 获得流场速度矢量分布. 当普通光学显微镜对测量结果带来较大影响时, 可选用激光扫描共焦显微镜 (laser scan confocal microscopy, LSCM)(Park & Kihm 2006). MicroPIV 技术已广泛应用于多相微流动的研究中, 例如, Günther 等 (2004) 使用 MicroPIV 和荧光显微镜技术研究了直通道和弯通道中气液两相流动 (如 图 26(a) 所示). Kinoshita 等 (2007) 使用三维共焦 MicroPIV 技术测量了微通道内液滴内部流动 (如 图 26(b) 所示), 发现当液滴与壁面的间距小到一定值时, 液滴内部会出现回旋流动, 这对研究液滴与壁面间润滑层的黏性流动和液滴内部混合有指导意义. Funfschilling 等 (2009) 利用 MicroPIV 技术测量了液滴生成过程中连续相的速度场 (如 图 26(c) 所示), 揭示了压力诱导生成液滴的机理.

了解多相微流动中弹状流或塞状流的机理是实现高效设计和控制微流动化学生物反应器的关键, 以往实验技术受限于精度和测量范围, 对弹状流的实验测量较为困难. 荧光 MicroPIV 技术在微米级多相流速度测量学上仍然存在多种挑战, 如界面捕捉精度、界面的高强度反射、对流体物性的干扰等 (Khodaparast et al. 2014). 相对简单的粒子阴影测速技术 (particle shadow velocimetry, PSV) 将非荧光的颗粒放置在流体中, 颗粒的折射率较流体大, 这样颗粒、界面和边界在背光照明背景下呈现暗模式. 该技术的潜质在于其能同时分辨界面运动和示踪粒子的速度, 并通过一个低功率光环和一个高速摄像机实现 (Khodaparast et al. 2014). 该方法不仅降低了设备的成本、大小

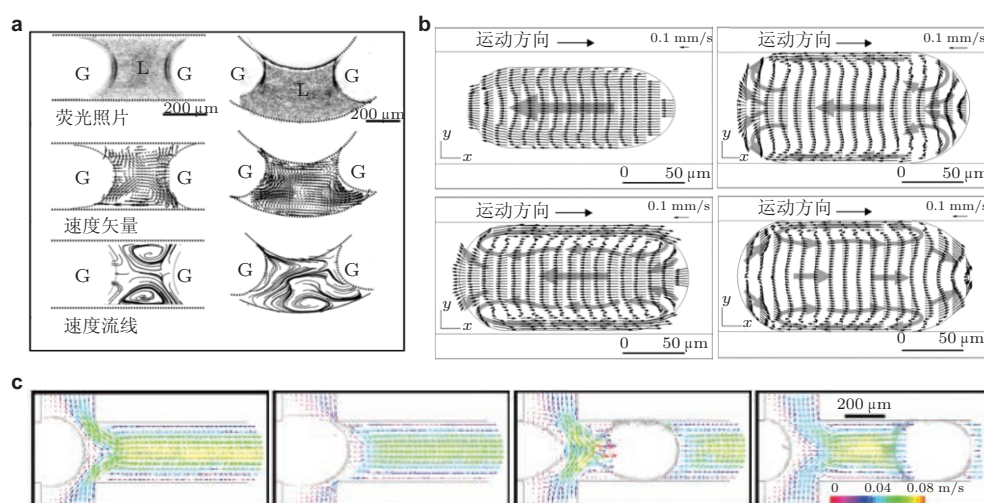


图 26

MicroPIV 技术在微通道流场测量中的应用. (a) 直通道和弯通道中气液两相流动流场 (Günther et al. 2004); (b) 微通道内液滴内部流动 (Kinoshita et al. 2007); (c) 液滴生成过程的流场分布 (Funfschilling et al. 2009)

和复杂性, 还避免了高功率激光的破坏作用, 也不需要多个摄影机和光源的校准和同步. 最近, Khodaparast 等 (2014) 研究了微米尺度的 PSV 方法 (称为 μ PSV) 在圆截面微通道中受限气泡和液滴流场量化方面的效率. 图 27 为使用 μ PSV 技术得到的两相界面形状和气泡或液滴内外的流场信息. 与以往方法不同, 该方法可以同时得到气泡或液滴内外两相的速度分布, 所得到的界面空间分布较清晰.

微通道中的压力测量借助特殊的压力传感器进行, 例如, Ko 等 (2008) 设计制造了集成在微通道中的聚合物压力传感器, 如图 28(a) 所示. 该传感器可用于测量微流控装置的内部压力, 测量范围较广, 可实现准确的局部测量. 最近, Abate 等 (2012) 开发

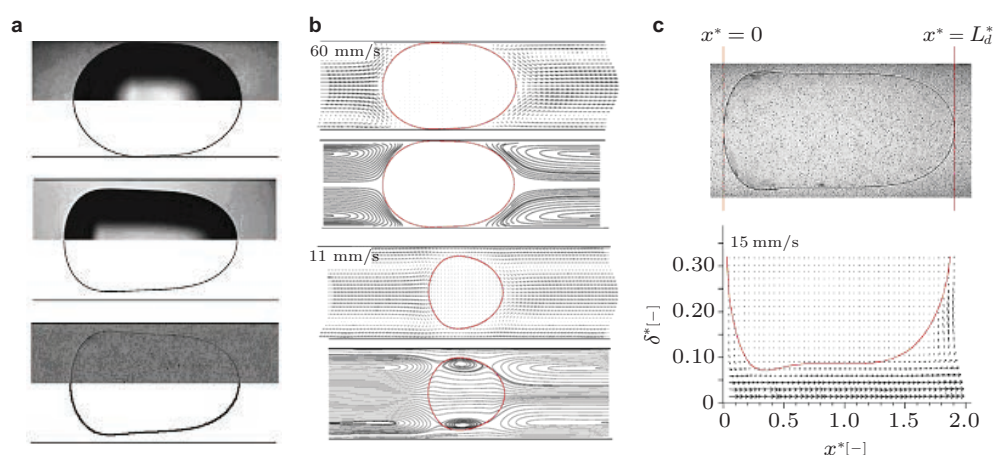


图 27

使用 μ PSV 技术测量微通道中的两相流动 (Khodaparast et al. 2014). (a) 空气/水、空气/甘油和辛醇/蔗糖溶液界面捕捉; (b) 气泡和液滴在管道中运动的速度场和流线; (c) 辛醇液滴与壁面之间的液膜厚度的变化曲线

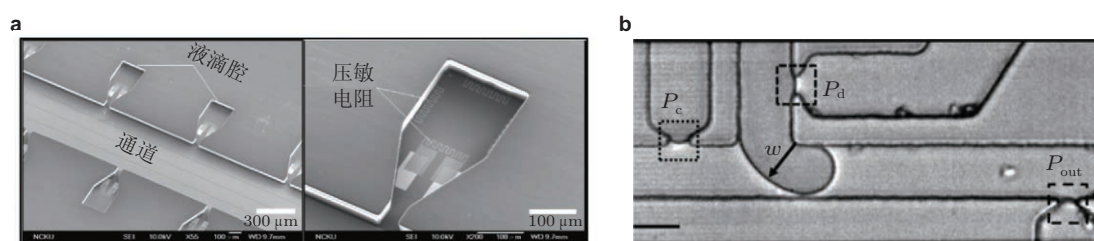


图 28

微通道中的压力传感器. (a) 微压力传感器的扫描电镜图片 (Ko et al. 2008); (b) 利用拉普拉斯传感器来测量 T 型通道中挤压式液滴生成过程中的通道压力变化 (Abate et al. 2012)

了拉普拉斯传感器 (Laplace sensor) 作为压力探针来测量 T 型通道中挤压式液滴生成过程中的通道压力变化 (如 图 28(b) 所示). 拉普拉斯传感器由相互交叉的通道组成, 传感器通道连接在要测量的通道上. 传感器通道中填充与测量流体不相容的流体, 在连接处形成界面, 通过测量实验图像中连接处界面的曲率, 根据拉普拉斯压力定律得到该位置的压强. 实验发现离散相中的压强并不是常数, 而是与连续相中压强成反相位震荡. 同时发现即使在高毛细数下, 压强震荡仍然存在, 这表明受限空间内的液滴生成机理不能全归功于剪切驱动机制, 而是挤压和剪切共同的作用.

7 结束语

多相微流控是近几年来快速发展的研究领域, 面对社会各行各业的实际需求, 在包括疾病诊断、药物筛选、生物研究、环境检测、绿色能源、食品安全、军事反恐等各个领域开展了应用, 展示出巨大的发展前景. 这也成为促进力学工作者加快微尺度多相流基础研究的强大动力. 由于微通道多相流固有的三维特征和界面效应, 即使在层流条件下, 其流动也呈现出高度非线性的复杂规律, 现有知识和研究远未完善, 难以全面解释其中的流动机制. 在后续的工作中, 许多问题值得研究和探索, 例如: 设计具有实际应用价值的液滴微流控器件常常既能高通量处理又能精确控制, 反映到液滴行为上就表现为微通道中液滴的快速生成、输运、分选、融合、破碎、捕获, 单一控制方法显然难以完成上述要求, 因此必须发展综合多种优势的混合控制方法; 多相微流控为制备多组分的微粒、微纤维、微胶囊提供了有效快速的方法, 其涉及 2 种以上流体的复杂多相流动, 急需理论和数值模拟研究的指导, 以解决大规模工业化生产中涉及到的多界面问题; 流体力学应主动向其他学科渗透, 着重针对实际微流控器件中的多相流动问题, 而不是简化后的“干净”流动问题, 深入研究微尺度多相流动的物理机制, 使得多相微流控技术获得进一步发展和广泛应用; 在实验方面, 需要发展能够准确捕捉三维界面运动的可视化技术, 满足空间和时间的测量分辨率要求; 在数值模拟方面, 发展高效准确的数值预测方法, 充分考虑多相微流控的三维特性及壁面的真实作用; 在理论方面, 对影响流动现象的参数进行综合分析, 发展针对工程应用的解析、半解析模型, 为多相微流控器件的设计提供简便快捷的理论依据.

致谢 国家自然科学基金 (11272321 和 11402274) 和科技部 973 计划 (2011CB707604) 项目资助.

参考文献

- 胡国庆. 2008. 第一届 Batchelor 奖获得者 Howard Stone 教授研究工作简评. 力学进展, **38**: 623-624 (Hu G Q, 2008. Brief comments on the research of Professor Howard Stone (the first G.K.Batchelor Prize winner). *Advances in Mechanics*, **38**: 623-624).

- 李战华, 吴健康, 胡国庆, 胡国辉. 2012. 微流控芯片中的流体流动. 北京: 科学出版社.
- 林炳承. 2013. 微纳流控芯片实验室. 北京: 科学出版社.
- 司廷, 尹协振. 2011. 流动聚焦研究进展及其应用. 科学通报, **56**: 537-546 (Si T, Yin X Z. 2011. Progress and application of flow focusing. *Chinese Science Bulletin*, **56**: 537-546).
- 王企鲲, 孙仁. 2012. 管流中颗粒“惯性聚焦”现象的研究进展及其在微流动中的应用. 力学进展, **42**: 692-703 (Wang Q K, Sun R. 2012. Advances in the research on “inertial focus of particles” and its application in microfluidics. *Advances in Mechanics*, **42**: 692-703).
- Abate A, Poitzsch A, Hwang Y, Lee J, Czerwinska J, Weitz D. 2009a. Impact of inlet channel geometry on microfluidic drop formation. *Physical Review E*, **80**: 026310.
- Abate A, Weitz D. 2009. High-order multiple emulsions formed in poly(dimethylsiloxane) microfluidics. *Small*, **5**: 2030-2032.
- Abate A, Mary P, Van Steijn V, Weitz D. 2012. Experimental validation of plugging during drop formation in a T-junction. *Lab on a Chip*, **12**: 1516-1521.
- Abate A R, Chen C-H, Agresti J J, Weitz D A. 2009b. Beating Poisson encapsulation statistics using close-packed ordering. *Lab on a Chip*, **9**: 2628-2631.
- Abate A R, Hung T, Mary P, Agresti J J, Weitz D A. 2010a. High-throughput injection with microfluidics using picoinjectors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**: 19163-19166.
- Abate A R, Thiele J, Weinhart M, Weitz D A. 2010b. Patterning microfluidic device wettability using flow confinement. *Lab on a Chip*, **10**: 1774-1776.
- Abate A R, Weitz D A. 2011. Faster multiple emulsification with drop splitting. *Lab on a Chip*, **11**: 1911-1915.
- Adams L, Kodger T E, Kim S-H, Shum H C, Franke T, Weitz D A. 2012. Single step emulsification for the generation of multi-component double emulsions. *Soft Matter*, **8**: 10719-10724.
- Adham A M, Mohd-Ghazali N, Ahmad R. 2013. Thermal and hydrodynamic analysis of microchannel heat sinks: A review. *Renewable & Sustainable Energy Reviews*, **21**: 614-622.
- Adrian R J. 1991. Particle-imaging techniques for experimental fluid mechanics. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **23**: 261-304.
- Afkhami S, Leshansky A, Renardy Y. 2011. Numerical investigation of elongated drops in a microfluidic T-junction. *Physics of Fluids*, **23**: 022002.
- Ahn K, Agresti J, Chong H, Marquez M, Weitz D. 2006a. Electrocoalescence of drops synchronized by size-dependent flow in microfluidic channels. *Applied Physics Letters*, **88**: 264105.
- Ahn K, Kerbage C, Hunt T P, Westervelt R, Link D R, Weitz D. 2006b. Dielectrophoretic manipulation of drops for high-speed microfluidic sorting devices. *Applied Physics Letters*, **88**: 024104-024103.
- Aidun C K, Clausen J R. 2010. Lattice-Boltzmann method for complex flows. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **42**: 439-472.
- Amirouche F, Zhou Y, Johnson T. 2009. Current micropump technologies and their biomedical applications. *Microsystem Technologies*, **15**: 647-666.
- Anna S L, Bontoux N, Stone H A. 2003. Formation of dispersions using “flow focusing” in microchannels. *Applied Physics Letters*, **82**: 364-366.
- Aserin A. 2008. Multiple Emulsion: Technology and Applications, New York: John Wiley & Sons.
- Asmolov E S. 1999. The inertial lift on a spherical particle in a plane Poiseuille flow at large channel Reynolds number. *Journal of Fluid Mechanics*, **381**: 63-87.

- Aulisa E, Manservigi S, Scardovelli R, Zaleski S. 2007. Interface reconstruction with least-squares fit and split advection in three-dimensional Cartesian geometry. *Journal of Computational Physics*, **225**: 2301-2319.
- Ausas R F, Dari E A, Buscaglia G C. 2011. A geometric mass-preserving redistancing scheme for the level set function. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, **65**: 989-1010.
- Baret J C. 2012. Surfactants in droplet-based microfluidics. *Lab on a Chip*, **12**: 422-433.
- Baroud C N, Delville J-P, Gallaire F, Wunenburger R. 2007. Thermocapillary valve for droplet production and sorting. *Physical Review E*, **75**: 046302.
- Baroud C N, Gallaire F, Dangla R. 2010. Dynamics of microfluidic droplets. *Lab on a Chip*, **10**: 2032-2045.
- Bartlett J M, Stirling D. 2003. A short history of the polymerase chain reaction. In: PCR Protocols, Springer: 3-6.
- Berthier J. 2013. Chapter 1 - Introduction: digital microfluidics in today's microfluidics. Micro-Drops and Digital Microfluidics(Second Edition). 1-6. J. Berthier, William Andrew Publishing
- Bibette J, Calderon F L, Poulin P. 1999. Emulsions: basic principles. *Reports on Progress in Physics*, **62**: 969.
- Bremond N, Thiam A R, Bibette J. 2008. Decompressing emulsion droplets favors coalescence. *Physical Review Letters*, **100**: 024501.
- Casavant B P, Berthier E, Theberge A B, Berthier J, Montanez-Sauri S I, Bischel L L, Brakke K, Hedman C J, Bushman W, Keller N P. 2013. Suspended microfluidics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**: 10111-10116.
- Ceniceros H D, Roma A M, Silveira-Neto A, Villar M M. 2010. A robust, fully adaptive hybrid level-set/front-tracking method for two-phase flows with an accurate surface tension computation. *Communications in Computational Physics*, **8**: 51-94.
- Chabert M, Dorfman K D, Viovy J L. 2005. Droplet fusion by alternating current (AC) field electrocoalescence in microchannels. *Electrophoresis*, **26**: 3706-3715.
- Chabert M, Viovy J-L. 2008. Microfluidic high-throughput encapsulation and hydrodynamic self-sorting of single cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**: 3191-3196.
- Chen J, Li J, Sun Y. 2012. Microfluidic approaches for cancer cell detection, characterization, and separation. *Lab on a Chip*, **12**: 1753-1767.
- Chen X, Ma D, Yang V, Popinet S. 2013. High-fidelity simulations of impinging jet atomization. *Atomization and Sprays*, **23**: 1079-1101.
- Chen X, Yang V. 2014. Thickness-based adaptive mesh refinement methods for multi-phase flow simulations with thin regions. *Journal of Computational Physics*, **269**: 22-39.
- Choi C H, Jung J H, Hwang T S, Lee C S. 2009. In situ microfluidic synthesis of monodisperse PEG microspheres. *Macromolecular Research*, **17**: 163-167.
- Choi C H, Yi H, Hwang S, Weitz D A, Lee C S. 2011. Microfluidic fabrication of complex-shaped microfibers by liquid template-aided multiphase microflow. *Lab on a Chip*, **11**: 1477-1483.
- Choi C H, Kim J, Nam J O, Kang S M, Jeong S G, Lee C S. 2014. Microfluidic design of complex emulsions. *Chem. Phys. Chem.*, **15**: 21-29.
- Christopher G, Anna S. 2007. Microfluidic methods for generating continuous droplet streams. *Journal of Physics D: Applied Physics*, **40**: R319.
- Christopher G, Bergstein J, End N, Poon M, Nguyen C, Anna S L. 2009. Coalescence and splitting of confined droplets at microfluidic junctions. *Lab on a Chip*, **9**: 1102-1109.

- Christopher G F, Noharuddin N N, Taylor J A, Anna S L. 2008. Experimental observations of the squeezing-to-dripping transition in T-shaped microfluidic junctions. *Physical Review E*, **78**: 036317.
- Chu L Y, Utada A S, Shah R K, Kim J W, Weitz D A. 2007. Controllable monodisperse multiple emulsions. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**: 8970-8974.
- Clausell-Tormos J, Lieber D, Baret J-C, El-Harrak A, Miller O J, Frenz L, Blouwolff J, Humphry K J, Köster S, Duan H. 2008. Droplet-based microfluidic platforms for the encapsulation and screening of mammalian cells and multicellular organisms. *Chemistry and Biology*, **15**: 427-437.
- Cohen D E, Schneider T, Wang M, Chiu D T. 2010. Self-digitization of sample volumes. *Analytical Chemistry*, **82**: 5707-5717.
- Cordero M L, Rolfsnes H O, Burnham D R, Campbell P A, McGloin D, Baroud C N. 2009. Mixing via thermocapillary generation of flow patterns inside a microfluidic drop. *New Journal of Physics*, **11**: 075033.
- Cramer C, Fischer P, Windhab E J. 2004. Drop formation in a co-flowing ambient fluid. *Chemical Engineering Science*, **59**: 3045-3058.
- Cristofanilli M, Hayes D F, Budd G T, Ellis M J, Stopeck A, Reuben J M, Doyle G V, Matera J, Allard W J, Miller M C. 2005. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**: 1420-1430.
- Cubaud T, Mason T G. 2008. Capillary threads and viscous droplets in square microchannels. *Physics of Fluids*, **20**: 053302.
- Cui H-H, Silber-Li Z-H, Zhu S-N. 2004. Flow characteristics of liquids in microtubes driven by a high pressure. *Physics of Fluids*, **16**: 1803-1810.
- Dai B, Leal L G. 2008. The mechanism of surfactant effects on drop coalescence. *Physics of Fluids*, **20**: 040802.
- Datta S S, Abbaspourrad A, Amstad E, Fan J, Kim S H, Romanowsky M, Shum H C, Sun B, Utada A S, Windbergs M. 2014. 25th Anniversary article: Double emulsion templated solid microcapsules: Mechanics and controlled release. *Advanced Materials*, **26**: 2205-2218.
- De Menech M. 2006. Modeling of droplet breakup in a microfluidic T-shaped junction with a phase-field model. *Physical Review E*, **73**: 031505.
- De Menech M, Garstecki P, Jousse F, Stone H. 2008. Transition from squeezing to dripping in a microfluidic T-shaped junction. *Journal of Fluid Mechanics*, **595**: 141-161.
- Di Carlo D. 2009. Inertial microfluidics. *Lab on a Chip*, **9**: 3038-3046.
- Ding H, Spelt P D, Shu C. 2007. Diffuse interface model for incompressible two-phase flows with large density ratios. *Journal of Computational Physics*, **226**: 2078-2095.
- Diwakar S, Das S K, Sundararajan T. 2009. A quadratic spline based interface (QUASI) reconstruction algorithm for accurate tracking of two-phase flows. *Journal of Computational Physics*, **228**: 9107-9130.
- Dreyfus R, Tabeling P, Willaime H. 2003. Ordered and disordered patterns in two-phase flows in microchannels. *Physical Review Letters*, **90**: 144505.
- Edd J F, Di Carlo D, Humphry K J, Köster S, Irimia D, Weitz D A, Toner M. 2008. Controlled encapsulation of single-cells into monodisperse picolitre drops. *Lab on a Chip*, **8**: 1262-1264.
- Edgar J S, Milne G, Zhao Y, Pabbati C P, Lim D S, Chiu D T. 2009. Compartmentalization of chemically separated components into droplets. *Angewandte Chemie International Edition*, **48**: 2719-2722.
- Eggleton C D, Tsai T-M, Stebe K J. 2001. Tip streaming from a drop in the presence of surfactants. *Physical Review Letters*, **87**: 048302.

- Erni P, Windhab E J, Gunde R, Graber M, Pfister B, Parker A, Fischer P. 2007. Interfacial rheology of surface-active biopolymers: Acacia senegal gum versus hydrophobically modified starch. *Biomacromolecules*, **8**: 3458-3466.
- Erni P, Cramer C, Marti I, Windhab E J, Fischer P. 2009. Continuous flow structuring of anisotropic biopolymer particles. *Advances in Colloid and Interface Science*, **150**: 16-26.
- Fair R B. 2007. Digital microfluidics: is a true lab-on-a-chip possible? *Microfluidics and Nanofluidics*, **3**: 245-281.
- Fidalgo L, Abell C, Huck W. 2007. Surface-induced droplet fusion in microfluidic devices. *Lab on a Chip*, **7**: 984.
- Franke T, Abate A R, Weitz D A, Wixforth A. 2009. Surface acoustic wave (SAW) directed droplet flow in microfluidics for PDMS devices. *Lab on a Chip*, **9**: 2625-2627.
- Freytag T, Dashevsky A, Tillman L, Hardee G, Bodmeier R. 2000. Improvement of the encapsulation efficiency of oligonucleotide-containing biodegradable microspheres. *Journal of Controlled Release*, **69**: 197-207.
- Funfschilling D, Debas H, Li H Z, Mason T G. 2009. Flow-field dynamics during droplet formation by dripping in hydrodynamic-focusing microfluidics. *Physical Review E*, **80**: 015301.
- Günther A, Khan S A, Thalmann M, Trachsel F, Jensen K F. 2004. Transport and reaction in microscale segmented gas-liquid flow. *Lab on a Chip*, **4**: 278-286.
- Gañán-Calvo A M. 1998. Generation of steady liquid microthreads and micron-sized monodisperse sprays in gas streams. *Physical Review Letters*, **80**: 285.
- Gad-El-Hak M. 1999. The fluid mechanics of microdevices—the Freeman scholar lecture. *Journal of Fluids Engineering*, **121**: 5-33.
- Garstecki P, Stone H A, Whitesides G M. 2005. Mechanism for flow-rate controlled breakup in confined geometries: A route to monodisperse emulsions. *Physical Review Letters*, **94**: 164501.
- Garstecki P, Fuerstman M J, Stone H A, Whitesides G M. 2006. Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction—scaling and mechanism of break-up. *Lab on a Chip*, **6**: 437-446.
- Ginzburg I, Wittum G. 2001. Two-phase flows on interface refined grids modeled with VOF, staggered finite volumes, and spline interpolants. *Journal of Computational Physics*, **166**: 302-335.
- Glawdel T, Elbuken C, Ren C L. 2012a. Droplet formation in microfluidic T-junction generators operating in the transitional regime. II. Modeling. *Physical Review E*, **85**: 016323.
- Glawdel T, Elbuken C, Ren C L. 2012b. Droplet formation in microfluidic T-junction generators operating in the transitional regime. I. Experimental observations. *Physical Review E*, **85**: 016322.
- Greaves D. 2004. A quadtree adaptive method for simulating fluid flows with moving interfaces. *Journal of Computational Physics*, **194**: 35-56.
- Groß S, Reichelt V, Reusken A. 2006. A finite element based level set method for two-phase incompressible flows. *Computing and Visualization in Science*, **9**: 239-257.
- Gu H, Malloggi F, Vanapalli S A, Mugele F. 2008. Electrowetting-enhanced microfluidic device for drop generation. *Applied Physics Letters*, **93**: 183507.
- Guillot P, Colin A, Utada A S, Ajdari A. 2007. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds numbers. *Physical Review Letters*, **99**: 104502.
- Guillot P, Colin A, Ajdari A. 2008. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low Reynolds number in various geometries. *Physical Review E*, **78**: 016307.

- Gunstensen A K, Rothman D H, Zaleski S, Zanetti G. 1991. Lattice Boltzmann model of immiscible fluids. *Physical Review A*, **43**: 4320-4327.
- Gupta A, Kumar R. 2010. Effect of geometry on droplet formation in the squeezing regime in a microfluidic T-junction. *Microfluidics and Nanofluidics*, **8**: 799-812.
- Harlow F H, Welch J E. 1965. Numerical calculation of time-dependent viscous incompressible flow of fluid with free surface. *Physics of Fluids*, **8**: 2182.
- Hartmann D, Meinke M, Schröder W. 2008. Differential equation based constrained reinitialization for level set methods. *Journal of Computational Physics*, **227**: 6821-6845.
- Hartmann D, Meinke M, Schröder W. 2010. The constrained reinitialization equation for level set methods. *Journal of Computational Physics*, **229**: 1514-1535.
- Hasinovic H, Friberg S E. 2011. One-step inversion process to a Janus emulsion with two mutually insoluble oils. *Langmuir*, **27**: 6584-6588.
- Hatch A C, Patel A, Beer N R, Lee A P. 2013. Passive droplet sorting using viscoelastic flow focusing. *Lab on a Chip*, **13**: 1308-1315.
- Hirt C, Amsden A A, Cook J. 1974. An arbitrary Lagrangian-Eulerian computing method for all flow speeds. *Journal of Computational Physics*, **14**: 227-253.
- Hirt C W, Nichols B D. 1981. Volume of fluid (VOF) method for the dynamics of free boundaries. *Journal of Computational Physics*, **39**: 201-225.
- Ho B, Leal L. 1974. Inertial migration of rigid spheres in two-dimensional unidirectional flows. *Journal of Fluid Mechanics*, **65**: 365-400.
- Hoang D, Portela L, Kleijn C, Kreutzer M, Van Steijn V. 2013. Dynamics of droplet breakup in a T-junction. *Journal of Fluid Mechanics*, **717**: R4.
- Hogg A J. 1994. The inertial migration of non-neutrally buoyant spherical particles in two-dimensional shear flows. *Journal of Fluid Mechanics*, **272**: 285-318.
- Holtze C, Rowat A, Agresti J, Hutchison J, Angile F, Schmitz C, Köster S, Duan H, Humphry K, Scanga R. 2008. Biocompatible surfactants for water-in-fluorocarbon emulsions. *Lab on a Chip*, **8**: 1632-1639.
- Hu H H, Patankar N A, Zhu M. 2001. Direct numerical simulations of fluid-solid systems using the arbitrary Lagrangian-Eulerian technique. *Journal of Computational Physics*, **169**: 427-462.
- Huebner A, Srisa-Art M, Holt D, Abell C, Hollfelder F, Edel J. 2007. Quantitative detection of protein expression in single cells using droplet microfluidics. *Chemical Communications*, **12**: 1218-1220.
- Huebner A, Bratton D, Whyte G, Yang M, Abell C, Hollfelder F. 2009. Static microdroplet arrays: a microfluidic device for droplet trapping, incubation and release for enzymatic and cell-based assays. *Lab on a Chip*, **9**: 692-698.
- Huerre P, Monkewitz P A. 1990. Local and global instabilities in spatially developing flows. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **22**: 473-537.
- Humphry K J, Ajdari A, Fernández-Nieves A, Stone H A, Weitz D A. 2009. Suppression of instabilities in multiphase flow by geometric confinement. *Physical Review E*, **79**: 056310.
- Hur S C, Henderson-Maclennan N K, McCabe E R, Di Carlo D. 2011. Deformability-based cell classification and enrichment using inertial microfluidics. *Lab on a Chip*, **11**: 912-920.
- I Solvas X. 2011. Droplet microfluidics: recent developments and future applications. *Chemical Communications*, **47**: 1936-1942.
- Jensen M J. 2002. Bubbles in microchannels. *Master project*, Denmark: MIC-Technical University of

- Denmark.
- Jeong W J, Kim J Y, Choo J, Lee E K, Han C S, Beebe D J, Seong G H, Lee S H. 2005. Continuous fabrication of biocatalyst immobilized microparticles using photopolymerization and immiscible liquids in microfluidic systems. *Langmuir*, **21**: 3738-3741.
- Joensson H N, Andersson Svahn H. 2012. Droplet microfluidics—a tool for single-cell analysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**: 12176-12192.
- Kadam S T, Kumar R. 2014. Twenty first century cooling solution: Microchannel heat sinks. *International Journal of Thermal Sciences*, **85**: 73-92.
- Kantak C, Zhu Q, Beyer S, Bansal T, Trau D. 2012. Utilizing microfluidics to synthesize polyethylene glycol microbeads for Förster resonance energy transfer based glucose sensing. *Biomicrofluidics*, **6**: 022006.
- Karimi A, Yazdi S, Ardekani A. 2013. Hydrodynamic mechanisms of cell and particle trapping in microfluidics. *Biomicrofluidics*, **7**: 021501.
- Khodaparast S, Borhani N, Thome J. 2014. Application of micro particle shadow velocimetry μ PSV to two-phase flows in microchannels. *International Journal of Multiphase Flow*, **62**: 123-133.
- Kim H, Luo D, Link D, Weitz D A, Marquez M, Cheng Z. 2007. Controlled production of emulsion drops using an electric field in a flow-focusing microfluidic device. *Applied Physics Letters*, **91**: 133106.
- Kim S H, Weitz D A. 2011. One-step emulsification of multiple concentric shells with capillary microfluidic devices. *Angewandte Chemie*, **123**: 8890-8893.
- Kim Y W, Yoo J Y. 2012. Transport of solid particles in microfluidic channels. *Optics and Lasers in Engineering*, **50**: 87-98.
- Kinoshita H, Kaneda S, Fujii T, Oshima M. 2007. Three-dimensional measurement and visualization of internal flow of a moving droplet using confocal micro-PIV. *Lab on a Chip*, **7**: 338-346.
- Ko H, Liu C, Gau C, Jeng D. 2008. Flow characteristics in a microchannel system integrated with arrays of micro-pressure sensors using a polymer material. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, **18**: 075016.
- Lagus T P, Edd J F. 2013a. High-throughput co-encapsulation of self-ordered cell trains: Cell pair interactions in microdroplets. *RSC Advances*, **3**: 20512-20522.
- Lagus T P, Edd J F. 2013b. A review of the theory, methods and recent applications of high-throughput single-cell droplet microfluidics. *Journal of Physics D: Applied Physics*, **46**: 114005.
- Lee B, Yoo J Y. 2011. Droplet bistability and its application to droplet control. *Microfluidics and Nanofluidics*, **11**: 685-693.
- Li L, Du W, Ismagilov R F. 2010. Multiparameter screening on slip chip used for nanoliter protein crystallization combining free interface diffusion and microbatch methods. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**: 112-119.
- Li X B, Li F C, Yang J C, Kinoshita H, Oishi M, Oshima M. 2012. Study on the mechanism of droplet formation in T-junction microchannel. *Chemical Engineering Science*, **69**: 340-351.
- Liau A, Karnik R, Majumdar A, Cate J H D. 2005. Mixing crowded biological solutions in milliseconds. *Analytical Chemistry*, **77**: 7618-7625.
- Link D, Anna S L, Weitz D, Stone H. 2004. Geometrically mediated breakup of drops in microfluidic devices. *Physical Review Letters*, **92**: 054503.
- Liu H, Zhang Y. 2011. Droplet formation in microfluidic cross-junctions. *Physics of Fluids*, **23**: 082101.
- Lundgaard L, Berg G, Ingebrigsten S, Atten P. 2006. Electrocoalescence for oil-water separation: Fundamental aspects. In: *Emulsions and Emulsion Stability*, CRC Press. 549-592.

- Maddala J, Wang W S, Vanapalli S A, Rengaswamy R. 2013. Traffic of pairs of drops in microfluidic ladder networks with fore-aft structural asymmetry. *Microfluidics and Nanofluidics*, **14**: 337-344.
- Mai D J, Brockman C, Schroeder C M. 2012. Microfluidic systems for single DNA dynamics. *Soft Matter*, **8**: 10560-10572.
- Malik M, Fan E S C, Bussmann M. 2007. Adaptive VOF with curvature-based refinement. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, **55**: 693-712.
- Manz A, Graber N, Widmer H. 1990. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **1**: 244-248.
- Marti I, Höfler O, Fischer P, Windhab E J. 2005. Rheology of concentrated suspensions containing mixtures of spheres and fibres. *Rheologica Acta*, **44**: 502-512.
- Matas J-P, Morris J F, Guazzelli 2009. Lateral force on a rigid sphere in large-inertia laminar pipe flow. *Journal of Fluid Mechanics*, **621**: 59.
- Mazutis L, Baret J-C, Griffiths A D. 2009. A fast and efficient microfluidic system for highly selective one-to-one droplet fusion. *Lab on a Chip*, **9**: 2665-2672.
- Mazutis L, Griffiths A D. 2012. Selective droplet coalescence using microfluidic systems. *Lab on a Chip*, **12**: 1800-1806.
- Meinhart C D, Wereley S T, Santiago J G. 1999. PIV measurements of a microchannel flow. *Experiments in Fluids*, **27**: 414-419.
- Migler K B. 2001. String formation in sheared polymer blends: coalescence, breakup, and finite size effects. *Physical Review Letters*, **86**: 1023.
- Morini G, Spiga M, Tartarini P. 1998. Laminar viscous dissipation in rectangular ducts. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, **25**: 551-560.
- Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. 1992. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Biotechnology Series*, **51**: 263-273.
- Nakano M. 2000. Places of emulsions in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **45**: 1-4.
- Nie J, Kennedy R T. 2010. Sampling from nanoliter plugs via asymmetrical splitting of segmented flow. *Analytical Chemistry*, **82**: 7852-7856.
- Nisar A, Aftuipurkar N, Mahaisavariya B, Tuantranont A. 2008. MEMS-based micropumps in drug delivery and biomedical applications. *Sensors and Actuators B*, **130**: 917-942.
- Niu X, Gulati S, Edel J B. 2008. Pillar-induced droplet merging in microfluidic circuits. *Lab on a Chip*, **8**: 1837-1841.
- Nobari M, Jan Y J, Tryggvason G. 1996. Head-on collision of drops—a numerical investigation. *Physics of Fluids*, **8**: 29-42.
- Nochetto R H, Walker S W. 2010. A hybrid variational front tracking-level set mesh generator for problems exhibiting large deformations and topological changes. *Journal of Computational Physics*, **229**: 6243-6269.
- Noh W F, Woodward P. 1976. SLIC (simple line interface calculation). In: Proceedings of the Fifth International Conference on Numerical Methods in Fluid Dynamics, June 28–July 2, 1976, Twente University, Enschede, Springer.
- Nourgaliev R R, Dinh T N, Theofanous T G, Joseph D. 2003. The Lattice Boltzmann equation method: theoretical interpretation, numerics and implications. *International Journal of Multiphase Flow*, **29**: 117-169.

- Nunes J, Tsai S, Wan J, Stone H. 2013. Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fibre synthesis. *Journal of Physics D: Applied Physics*, **46**: 114002.
- Ogończyk D, Siek M, Garstecki P. 2011. Microfluidic formulation of pectin microbeads for encapsulation and controlled release of nanoparticles. *Biomicrofluidics*, **5**: 013405.
- Okushima S, Nisisako T, Torii T, Higuchi T. 2004. Controlled production of monodisperse double emulsions by two-step droplet breakup in microfluidic devices. *Langmuir*, **20**: 9905-9908.
- Olsson E, Kreiss G. 2005. A conservative level set method for two phase flow. *Journal of Computational Physics*, **210**: 225-246.
- Osher S, Sethian J A. 1988. Fronts propagating with curvature-dependent speed: algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations. *Journal of Computational Physics*, **79**: 12-49.
- Park J S, Kihm K D. 2006. Use of confocal laser scanning microscopy (CLSM) for depthwise resolved microscale-particle image velocimetry (μ -PIV). *Optics and Lasers in Engineering*, **44**: 208-223.
- Pekin D, Skhiri Y, Baret J C, Le Corre D, Mazutis L, Salem C B, Millot F, El Harrak A, Hutchison J B, Larson J W. 2011. Quantitative and sensitive detection of rare mutations using droplet-based microfluidics. *Lab on a Chip*, **11**: 2156-2166.
- Popinet S. 2009. An accurate adaptive solver for surface-tension-driven interfacial flows. *Journal of Computational Physics*, **228**: 5838-5866.
- Prakash M, Gershenfeld N. 2007. Microfluidic bubble logic. *Science*, **315**: 832-835.
- Priest C, Herminghaus S, Seemann R. 2006. Controlled electrocoalescence in microfluidics: Targeting a single lamella. *Applied Physics Letters*, **89**: 134101.
- Probstein R. 1994. Physicochemical Hydrodynamics: An Introduction, New York: Wiley and Sons.
- Quan S, Schmidt D P. 2007. A moving mesh interface tracking method for 3D incompressible two-phase flows. *Journal of Computational Physics*, **221**: 761-780.
- Quan S, Lou J, Schmidt D P. 2009. Modeling merging and breakup in the moving mesh interface tracking method for multiphase flow simulations. *Journal of Computational Physics*, **228**: 2660-2675.
- Quan S. 2011. Simulations of multiphase flows with multiple length scales using moving mesh interface tracking with adaptive meshing. *Journal of Computational Physics*, **230**: 5430-5448.
- Renardy Y, Renardy M. 2002. PROST: A parabolic reconstruction of surface tension for the volume-of-fluid method. *Journal of Computational Physics*, **183**: 400-421.
- Romanowsky M B, Abate A R, Rotem A, Holtze C, Weitz D A. 2012. High throughput production of single core double emulsions in a parallelized microfluidic device. *Lab on a Chip*, **12**: 802-807.
- Rubinow S, Keller J B. 1961. The transverse force on a spinning sphere moving in a viscous fluid. *Journal of Fluid Mechanics*, **11**: 447-459.
- Rudman M. 1997. Volume-tracking methods for interfacial flow calculations. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, **24**: 671-691.
- Saffman P. 1965. The lift on a small sphere in a slow shear flow. *Journal of Fluid Mechanics*, **22**: 385-400.
- Santiago J G, Wereley S T, Meinhart C D, Beebe D, Adrian R J. 1998. A particle image velocimetry system for microfluidics. *Experiments in Fluids*, **25**: 316-319.
- Sarrazin F, Prat L, Di Miceli N, Cristobal G, Link D, Weitz D. 2007. Mixing characterization inside microdroplets engineered on a microcoalescer. *Chemical Engineering Science*, **62**: 1042-1048.
- Schaerli Y, Wootton R C, Robinson T, Stein V, Dunsby C, Neil M A, French P M, Demello A J, Abell C, Hollfelder F. 2008. Continuous-flow polymerase chain reaction of single-copy DNA in microfluidic

- microdroplets. *Analytical Chemistry*, **81**: 302-306.
- Schmid L, Franke T. 2013. SAW-controlled drop size for flow focusing. *Lab on a Chip*, **13**: 1691-1694.
- Schmitz C H, Rowat A C, Köster S, Weitz D A. 2009. Dropspots: a picoliter array in a microfluidic device. *Lab on a Chip*, **9**: 44-49.
- Schneider T, Kreutz J, Chiu D T. 2013. The potential impact of droplet microfluidics in biology. *Analytical Chemistry*, **85**: 3476-3482.
- Schonberg J A, Hinch E. 1989. Inertial migration of a sphere in Poiseuille flow. *Journal of Fluid Mechanics*, **203**: 517-524.
- Seemann R, Brinkmann M, Pfohl T, Herminghaus S. 2012. Droplet based microfluidics. *Reports on Progress in Physics*, **75**: 016601.
- Segré G, Silberberg A. 1961. Radial particle displacements in poiseuille flow of suspensions. *Nature*, **189**: 209-210.
- Segré G, Silberberg A. 1962. Behaviour of macroscopic rigid spheres in Poiseuille flow Part 2. Experimental results and interpretation. *Journal of Fluid Mechanics*, **14**: 136-157.
- Seo M, Paquet C, Nie Z, Xu S, Kumacheva E. 2007. Microfluidic consecutive flow-focusing droplet generators. *Soft Matter*, **3**: 986-992.
- Seppacher P. 1996. Moving contact lines in the Cahn-Hilliard theory. *International Journal of Engineering Science*, **34**: 977-992.
- Sethian J, Smereka P. 2003. Level set methods for fluid interfaces. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **35**: 341-372.
- Shan X, Chen H. 1993. Lattice Boltzmann model for simulating flows with multiple phases and components. *Physical Review E*, **47**: 1815-1819.
- Shi W, Qin J, Ye N, Lin B. 2008. Droplet-based microfluidic system for individual *Caenorhabditis elegans* assay. *Lab on a Chip*, **8**: 1432-1435.
- Shi W, Wen H, Lu Y, Shi Y, Lin B, Qin J. 2010. Droplet microfluidics for characterizing the neurotoxin-induced responses in individual *Caenorhabditis elegans*. *Lab on a Chip*, **10**: 2855-2863.
- Shim J-U, Cristobal G, Link D R, Thorsen T, Jia Y, Piattelli K, Fraden S. 2007a. Control and measurement of the phase behavior of aqueous solutions using microfluidics. *Journal of the American Chemical Society*, **129**: 8825-8835.
- Shim J U, Cristobal G, Link D R, Thorsen T, Jia Y, Piattelli K, Fraden S. 2007b. Control and measurement of the phase behavior of aqueous solutions using microfluidics. *Journal of the American Chemical Society*, **129**: 8825-8835.
- Shim J U, Olguin L F, Whyte G, Scott D, Babbie A, Abell C, Huck W T, Hollfelder F. 2009. Simultaneous determination of gene expression and enzymatic activity in individual bacterial cells in microdroplet compartments. *Journal of the American Chemical Society*, **131**: 15251-15256.
- Shin S, Juric D. 2009. A hybrid interface method for three-dimensional multiphase flows based on front tracking and level set techniques. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, **60**: 753-778.
- Sivasamy J, Wong T-N, Nguyen N-T, Kao L T-H. 2011. An investigation on the mechanism of droplet formation in a microfluidic T-junction. *Microfluidics and Nanofluidics*, **11**: 1-10.
- Song H, Bringer M R, Tice J D, Gerdts C J, Ismagilov R F. 2003a. Experimental test of scaling of mixing by chaotic advection in droplets moving through microfluidic channels. *Applied Physics Letters*, **83**: 4664-4666.

- Song H, Ismagilov R F. 2003. Millisecond kinetics on a microfluidic chip using nanoliters of reagents. *Journal of the American Chemical Society*, **125**: 14613-14619.
- Song H, Tice J D, Ismagilov R F. 2003b. A microfluidic system for controlling reaction networks in time. *Angewandte Chemie*, **115**: 792-796.
- Song K, Zhang L, Hu G. 2012. Modeling of droplet traffic in interconnected microfluidic ladder devices. *Electrophoresis*, **33**: 411-418.
- Squires T M, Quake S R. 2005. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale. *Reviews of Modern Physics*, **77**: 977-1026.
- Stan C A, Tang S K, Whitesides G M. 2009. Independent control of drop size and velocity in microfluidic flow-focusing generators using variable temperature and flow rate. *Analytical Chemistry*, **81**: 2399-2402.
- Stan C A, Guglielmini L, Ellerbee A K, Caviezel D, Stone H A, Whitesides G M. 2011. Sheathless hydrodynamic positioning of buoyant drops and bubbles inside microchannels. *Physical Review E*, **84**: 036302.
- Stan C A, Ellerbee A K, Guglielmini L, Stone H A, Whitesides G M. 2013. The magnitude of lift forces acting on drops and bubbles in liquids flowing inside microchannels. *Lab on a Chip*, **13**: 365-376.
- Stone H, Leal L. 1990. The effects of surfactants on drop deformation and breakup. *Journal of Fluid Mechanics*, **220**: 161-186.
- Stone H A, Stroock A D, Ajdari A. 2004. Engineering flows in small devices: microfluidics toward a lab-on-a-chip. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **36**: 381-411.
- Strain J. 1999. Tree methods for moving interfaces. *Journal of Computational Physics*, **151**: 616-648.
- Sussman M, Smereka P, Osher S. 1994. A level set approach for computing solutions to incompressible two-phase flow. *Journal of Computational Physics*, **114**: 146-159.
- Sussman M, Almgren A S, Bell J B, Colella P, Howell L H, Welcome M L. 1999. An adaptive level set approach for incompressible two-phase flows. *Journal of Computational Physics*, **148**: 81-124.
- Sussman M, Fatemi E. 1999. An efficient, interface-preserving level set redistancing algorithm and its application to interfacial incompressible fluid flow. *SIAM Journal on Scientific Computing*, **20**: 1165-1191.
- Swift M R, Orlandini E, Osborn W R, Yeomans J M. 1996. Lattice Boltzmann simulations of liquid-gas and binary fluid systems. *Physical Review E*, **54**: 5041-5052.
- Tan Y C, Ho Y L, Lee A P. 2007. Droplet coalescence by geometrically mediated flow in microfluidic channels. *Microfluidics and Nanofluidics*, **3**: 495-499.
- Tchon K F, Khachan M, Guibault F, Camarero R. 2005. Three-dimensional anisotropic geometric metrics based on local domain curvature and thickness. *Computer-Aided Design*, **37**: 173-187.
- Thiam A R, Bremond N, Bibette J. 2009. Breaking of an emulsion under an ac electric field. *Physical Review Letters*, **102**: 188304.
- Thorsen T, Roberts R W, Arnold F H, Quake S R. 2001. Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device. *Physical Review Letters*, **86**: 4163.
- Tice J D, Song H, Lyon A D, Ismagilov R F. 2003. Formation of droplets and mixing in multiphase microfluidics at low values of the Reynolds and the capillary numbers. *Langmuir*, **19**: 9127-9133.
- Tice J D, Lyon A D, Ismagilov R F. 2004. Effects of viscosity on droplet formation and mixing in microfluidic channels. *Analytica Chimica Acta*, **507**: 73-77.
- Torres D, Brackbill J. 2000. The point-set method: Front-tracking without connectivity. *Journal of Computational Physics*, **165**: 620-644.

- Tryggvason G, Bunner B, Esmaeeli A, Juric D, Al-Rawahi N, Tauber W, Han J, Nas S, Jan Y J. 2001. A front-tracking method for the computations of multiphase flow. *Journal of Computational Physics*, **169**: 708-759.
- Tung K Y, Li C C, Yang J T. 2009. Mixing and hydrodynamic analysis of a droplet in a planar serpentine micromixer. *Microfluidics and Nanofluidics*, **7**: 545-557.
- Um E, Lee D S, Pyo H B, Park J K. 2008. Continuous generation of hydrogel beads and encapsulation of biological materials using a microfluidic droplet-merging channel. *Microfluidics and Nanofluidics*, **5**: 541-549.
- Utada A, Lorenceau E, Link D, Kaplan P, Stone H, Weitz D. 2005. Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device. *Science*, **308**: 537-541.
- Utada A S, Fernandez-Nieves A, Stone H A, Weitz D A. 2007. Dripping to jetting transitions in coflowing liquid streams. *Physical Review Letters*, **99**: 094502.
- Utada A S, Fernandez-Nieves A, Gordillo J M, Weitz D A. 2008. Absolute instability of a liquid jet in a coflowing stream. *Physical Review Letters*, **100**: 014502.
- Van Steijn V, Kreutzer M T, Kleijn C R. 2007. μ -PIV study of the formation of segmented flow in microfluidic T-junctions. *Chemical Engineering Science*, **62**: 7505-7514.
- Velasco D, Tumarkin E, Kumacheva E. 2012. Microfluidic encapsulation of cells in polymer microgels. *Small*, **8**: 1633-1642.
- Venancio-Marques A, Liu Y-J, Diguët A, Di Maio T, Gautier A, Baigl D. 2012. Modification-Free Photocontrol of β -Lactam Conversion with Spatiotemporal Resolution. *ACS Synthetic Biology*, **1**: 526-531.
- Verhaeghe F, Luo L-S, Blainpain B. 2009. Lattice Boltzmann modeling of microchannel flow in slip flow regime. *Journal of Computational Physics*, **228**: 147-157.
- Vladisavljević G T, Khalid N, Neves M A, Kuroiwa T, Nakajima M, Uemura K, Ichikawa S, Kobayashi I. 2013. Industrial lab-on-a-chip: Design, applications and scale-up for drug discovery and delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**: 1626-1663.
- Wörner M. 2012. Numerical modeling of multiphase flows in microfluidics and micro process engineering: a review of methods and applications. *Microfluidics and Nanofluidics*, **12**: 841-886.
- Wang Y, Lai H-H, Bachman M, Sims C E, Li G, Allbritton N L. 2005. Covalent micropatterning of poly(dimethylsiloxane) by photografting through a mask. *Analytical Chemistry*, **77**: 7539-7546.
- Ward T, Faivre M, Abkarian M, Stone H A. 2005. Microfluidic flow focusing: Drop size and scaling in pressure versus flow-rate-driven pumping. *Electrophoresis*, **26**: 3716-3724.
- Welch S W. 1995. Local simulation of two-phase flows including interface tracking with mass transfer. *Journal of Computational Physics*, **121**: 142-154.
- Wen H, Qin J. 2012. Analysis of *Caenorhabditis elegans* in microfluidic devices. *Science China Chemistry*, **55**: 484-493.
- Whitesides G M. 2006. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, **442**: 368-373.
- Windbergs M, Zhao Y, Heyman J, Weitz D A. 2013. Biodegradable core-shell carriers for simultaneous encapsulation of synergistic actives. *Journal of the American Chemical Society*, **135**: 7933-7937.
- Xu J, Li S, Tan J, Wang Y, Luo G. 2006a. Preparation of highly monodisperse droplet in a T-junction microfluidic device. *AIChE Journal*, **52**: 3005-3010.
- Xu J, Luo G, Li S, Chen G. 2006b. Shear force induced monodisperse droplet formation in a microfluidic device by controlling wetting properties. *Lab on a Chip*, **6**: 131-136.

- Xu J, Li S, Tan J, Luo G. 2008. Correlations of droplet formation in T-junction microfluidic devices: from squeezing to dripping. *Microfluidics and Nanofluidics*, **5**: 711-717.
- Xu J H, Li S W, Tan J, Wang Y J, Luo G S. 2006c. Preparation of highly monodisperse droplet in a T-junction microfluidic device. *AIChE Journal*, **52**: 3005-3010.
- Xu Q, Hashimoto M, Dang T T, Hoare T, Kohane D S, Whitesides G M, Langer R, Anderson D G. 2009. Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery. *Small*, **5**: 1575-1581.
- Xu S, Nie Z, Seo M, Lewis P, Kumacheva E, Stone H A, Garstecki P, Weibel D B, Gitlin I, Whitesides G M. 2005. Generation of monodisperse particles by using microfluidics: control over size, shape, and composition. *Angewandte Chemie*, **117**: 734-738.
- Yap Y F, Tan S H, Nguyen N T, Murshed S S, Wong T N, Yobas L. 2009. Thermally mediated control of liquid microdroplets at a bifurcation. *Journal of Physics D: Applied Physics*, **42**: 065503.
- Zagnoni M, Le Lain G, Cooper J M. 2010. Electrocoalescence mechanisms of microdroplets using localized electric fields in microfluidic channels. *Langmuir*, **26**: 14443-14449.
- Zagnoni M, Cooper J. 2011. Droplet microfluidics for high-throughput analysis of cells and particles. *Methods in Cell Biology*, **102**: 25.
- Zare R N, Kim S. 2010. Microfluidic platforms for single-cell analysis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, **12**: 187-201.
- Zeng S, Liu X, Xie H, Lin B. 2011. Basic technologies for droplet microfluidics. In: *Microfluidics*. Berlin: Springer.
- Zhang C, Xing D, Li Y. 2007. Micropumps, microvalves, and micromixers within PCR microfluidic chips: Advances and trends. *Biotechnology Advances*, **25**: 483-514.
- Zhang C, Xing D. 2010. Single-molecule DNA amplification and analysis using microfluidics. *Chemical Reviews*, **110**: 4910-4947.
- Zhang Y, Zou Q, Greaves D. 2010. Numerical simulation of free-surface flow using the level-set method with global mass correction. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, **63**: 651-680.
- Zhao C X, Middelberg A P. 2011. Two-phase microfluidic flows. *Chemical Engineering Science*, **66**: 1394-1411.
- Zhao C X. 2013. Multiphase flow microfluidics for the production of single or multiple emulsions for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**: 1420-1446.
- Zhu Z, Jenkins G, Zhang W, Zhang M, Guan Z, Yang C J. 2012. Single-molecule emulsion PCR in microfluidic droplets. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **403**: 2127-2143.

(责任编辑: 靳刚)

Multiphase flow in microfluidic devices

CHEN Xiaodong HU Guoqing[†]

LNM, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract Recent years have witnessed the rapid development of microfluidic technology and microfluidic devices as a multi-disciplinary research field. Compared to conventional methods, microfluidic technology enables us to precisely manipulate the small volume of multiphase fluids for chemical analysis, advanced materials synthesis, protein crystallization, single-cell cultivation and detection, information processing, etc. In this paper, we review the multiphase flow phenomena in microfluidic devices, summarize the fluid mechanics involved, describe various methods to achieve multiphase microfluidic flow, and analyze the state-of-the-art of applications and challenges in this field. Finally, numerical simulation methods and experimental measurement techniques for multiphase microflows are provided. Opportunities for future research and application of microfluidic devices are suggested.

Keywords microfluidics, multiphase flow, droplet, microfluidic device



胡国庆, 中国科学院力学研究所非线性力学国家重点实验室研究员, 博士生导师. 现任中国力学学会副秘书长. 曾在美国、加拿大、英国、以色列等国家长期从事研究工作, 目前开展微纳米流体力学机理和微纳流控芯片设计理论的研究, 侧重于微纳尺度颗粒、细胞、液滴、生物大分子等输运及其在生化领域的应用. 主持国家 973 计划、国家自然科学基金、中科院知识创新重要方向项目等多项课题. 在 *ACS Nano*, *Lab on a Chip*, *Biosensors & Bioelectronics*, *Analytica Chimica Acta*, *Physics of Fluids*, *Biomicrofluidics*, *Electrophoresis* 等国际重要学术期刊发表 SCI 论文近 40 篇.

Received: 08 October 2014; accepted: 27 January 2015; online: 10 February 2015

[†] E-mail: guoqing.hu@imech.ac.cn

Cite as: Chen X D, Hu G Q. Multiphase flows in microfluidic devices.

Advances in Mechanics, 2015, 45: 201503

© 2015 *Advances in Mechanics*.