

微流控液滴技术:微液滴生成与操控

陈九生 蒋稼欢*

(重庆大学生物工程学院 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘 要 微液滴技术因具有高通量两相分割分离能力,吸引众多不同领域研究者的关注。本文回顾了微流控液滴技术领域的一些基本技术思路,涉及微液滴的流控生成方法,包括水动力法、电动法、气动法、光控法等,以及液滴生成后的操控技术,如液滴定向位移、融合、裂分、混合、分选、捕获等,同时对这些方法作了简要评述。

关键词 微流控; 微液滴; 生成; 操控; 综述

1 引言

微液滴技术是在微尺度通道内,利用流动剪切力与表面张力之间的相互作用将连续流体分割分离成离散的纳升级及以下体积的液滴的一种微纳技术。它是近年来发展起来的一种全新的操纵微小液体体积的技术^[1]。迄今为止,文献中报道的微液滴类型主要有气-液相液滴和液-液相液滴两种。气-液相液滴由于容易在微通道中挥发和造成交叉污染而限制了其应用。液-液相液滴根据连续相和分散相的不同又分为水包油(O/W),油包水(W/O),油包水包油(O/W/O)以及水包油包水(W/O/W)等,可以克服液滴挥发、交叉污染等缺点,因而是微流控液滴技术发展的侧重所在,也是本文关注的重点。液-液相微液滴由于体积小、液滴样品间无扩散、可避免样品间的交叉污染、反应条件稳定、适当操控下可实现迅速混合等优点,是一种十分理想的微反应器,已经被用于化学和生命科学等领域研究微尺度条件下众多的反应及其过程^[2]。如:化学合成^[3~8]、微萃取^[9~11]、蛋白质结晶^[12~15]、酶合成及其活性分析^[16,17]、细胞包埋^[18,19]、液滴 PCR^[20,21]等。近年有文献对微液滴生成与控制的物理动力学过程^[22]、微液滴操控^[23~25]以及微液滴的应用方面做了综述^[26~31],本文将着重综述液滴生成及操控方面的进展,并对此作出展望。

2 微液滴生成

微液滴的生成,其主要过程是如何施以足够大的作用力以扰动连续相与分散相之间存在的界面张力使之达到失稳。通常,当待分散相某处施加的力大于其界面张力时,该处微量液体会突破界面张力进入连续相中形成液滴。在微尺度下,界面张力和粘性都起着非常重要的作用。通常引入毛细管数 C_a 。这一重要的动力学常数, $C_a = \mu U / \gamma$, 即:体系粘性力与界面张力的比,其中 μ 表示连续相粘度, U 表示连续相流体速度, γ 表示两相之间的界面张力。在低毛细管数下,界面张力占据主要地位,液滴在传输过程中趋于形成球形来减少液滴的表面积。相反,在毛细管数较大时,粘度起主要作用,液滴在传输过程中容易变形,拉伸成不对称形状。另外,微流控通道内壁的亲水疏水性对生成 O/W 或 W/O 液滴也有影响,疏水性微通道有利于生成 W/O 液滴,而亲水性通道有助于生成 O/W 液滴。通常对聚合物如聚二甲基硅氧烷(Polydimethylsiloxane; PDMS)作为基底材料的微通道进行氧等离子处理,可以改变通道的亲疏水性质。在两不溶相中加入表面活性剂也有助于获得 O/W 和 W/O 液滴。到目前为止,文献中通常采取以下技术途径来实现微流控液滴的生成。

2.1 水动力法

2.1.1 T 型通道法(T-junctions) T 型通道法是利用两微通道交叉处的几何特点,使待分散相流体的

2011-12-20 收稿; 2012-03-22 接受

本文系国家自然科学基金(Nos. 21176272, 30870607), 重庆市自然科学基金(No.CSTC2008BB5192)和中央高校基本科研业务费(No. CD-JXS11230032)资助

* E-mail: jhuan@cqu.edu.cn

前沿在该交叉处转弯时在连续相剪切力推动下造成的动量变化而失稳,生成液滴(图 1A)。Thorsen 等^[32]率先报道采用 T 型通道法生成液滴。当连续相施加的剪切力把分散相剪切成液滴时,液滴的大小取决于施加在连续相的剪切力与拉普拉斯力。因此,可利用这两种力之间的关系预测液滴的大小^[32]:

$$R = \sigma / \mu \varepsilon \quad (1)$$

其中, R 是液滴的半径, σ 是油水界面的界面张力, μ 是连续相粘度, ε 是剪切率。不过这种模型没有经过严格的论证。后来,Whitesides 等^[33]详细研究了 T 型通道法液滴生成的机理,并认为在 T 型微通道中,处于低 C_a 的分散相进入连续相被剪切分割形成液滴时,两相之间的压力差起主要作用,液滴的大小仅与两不溶相的流量比有关。可以用以下方程式来表示:

$$\frac{L}{\omega} = 1 + \alpha \frac{Q_{in}}{Q_{out}} \quad (2)$$

L 是液滴沿通道纵向的长度, ω 是微通道的宽度, Q_{in}/Q_{out} 是分散相与连续相的流速比, α 是一个拟合常数,与通道的几何尺寸有关。后来,有进一步的研究表明,液滴的形成不仅跟两不溶相的流量比有关,还与毛细管数以及通道的几何尺寸比有关^[34,35]。Baroud 等^[22]根据连续相通道和分散相通道几何尺寸的比值 $x = \omega_{in}/\omega_{out}$ 以及连续相和分散相流速比的不同,将液滴生成分为 3 种模式:第一种是滴流模式(Dripping regime), $x \leq 1$ 且毛细管数 Ca 足够大,在这种模式下,液滴形成完全是靠剪切力的作用。第二种是挤压模式(Squeezing regime), $x = 1$ 且毛细管数足够小。在此种情形下液滴逐渐长大并且会阻碍液滴上游连续相的流动,致使液滴上游通道的压力增大、液滴颈部变窄,最后夹断成独立的液滴。第三种模式,当分散相流速大于连续相流速时,分散相流体和连续相流体形成并行的层流。

由于简单易制,液滴生成过程的机理研究较为详细深入。因此,T 型通道是微液滴技术的一种基本技术构型。现在,人们已经在单一的 T 型通道构型基础上,发展出双 T 型通道或多 T 型通道构型,甚至在 T 型通道上整合微泵/微阀装置。例如,Zeng 等^[36]在 T 型通道上整合气动泵微阀,通过控制微阀开/关的时间就能准确地控制液滴的尺寸。这类技术的发展,有助于 T 型通道法微液滴生成系统的缩微集成,也有助于液滴的按需生成。

2.1.2 流动聚焦法(Flow focusing) 人们在 T 型法(利用交叉处连续相通道一侧对分散相流体前沿部分施加作用力)的基础上,发展出流动聚焦法。流动聚焦法是使连续相流体从交叉处两侧来“挤压”分散相流体前沿,并利用液体前沿下游处通道的“颈状”结构,使该分散相流体前沿发生收缩变形而失稳,从而形成离散液滴。如图 1B 所示,液滴产生过程分为 3 个阶段^[37]:(1)分散相与连续相在交叉处形成界面并向 A 位置及下游流动;(2)分散相在 A 位置处几何结构的协调制约下和连续相压力作用下形成一个“收缩颈”;(3)不断增加的“挤压”力梯度使“收缩颈”前端液体完全“失稳”,从而形成单个液滴。显然,从几何上,这种从两侧起“挤压”作用的通道结构,也可以看作为从“T 型交叉”衍生而成的“十字交叉”,而 A 位置处的“颈状”几何结构设置则更有利于助推此处分散相流体的失稳。

Anna^[38]和 Dreyfus^[39]等率先报道了流动聚焦法生成液滴。他们认为,液滴的大小与油水两相的流量和收缩颈的尺寸有关(图 1B 中的 A)。2004 年,Garstecki 等^[40]利用流动聚焦法生成了 10~1000 μm 大小的气泡,推导出气泡体积 V_b 与分散相流体流速 v ,粘度 μ 以及气相压力 p 之间满足以下的关系:

$$V_b \propto \frac{p}{\mu v} \quad (3)$$

并进一步证实了这一关系^[37]。

2.1.3 共流聚焦法(Co-flowing) 共流聚焦法是利用在微通道内嵌入一个毛细管,在毛细管内和微通道内分别通入分散相和连续相的一种方法。和流动聚焦法不同的是,共流聚焦法微流控通道没有“颈状”结构,连续相不是从两侧“挤压”分散相,而是环绕分散相“挤压”(图 1C)形成“收缩颈”,使分散相流体前端“失稳”,从而生成液滴。

Cramer 等^[41]首次报道了使用共流聚焦法生成液滴的例子。他们发现,通过共流聚焦法生成液滴存在两种不同的机理,一种是像水滴一样在毛细管端形成——滴流原理(Dripping),另一种是呈喷射状——喷射原理(Jetting)。这两种机理之间存在一个转换点:在滴流区,液滴的大小随着连续相流速的

增加而减小。当液滴的直径约等于毛细管内径时,突然转变成第二种机理^[42]。这是因为分散相的流速相对较低时,表面张力起主要作用,液滴形成呈现第一种模式;分散相流速足够大时,分散相流体的惯性力大于表面张力,惯性力起主要作用,液滴形成依靠第二种模式。同时,Cramer 等^[41]还研究了连续相流速、分散相流速、分散相粘度以及界面张力对液滴形成的影响。他们发现,液滴形成速率和液滴大小不仅与材料的性质有关,而且与过程参数也有关系。随着连续相的流速增加,液滴产生速率加快,液滴半径减小。可以用一个公式来预测液滴的半径:

$$2r = (6v \cdot T_n)^{1/3} \quad (4)$$

r 是液滴半径, v 是分散相的流速, T_n 是液滴产生的间隔时间。

通常,利用共流聚焦法来生成液滴时,单个液滴里面都只包含一相或者两相乳液^[43~45]。而最近 Chen 等^[46]利用共流聚焦法生成了双核微液滴,即在一个大的液滴里面同时包含两个不同相的小液滴。这样,一对不同相的液滴同时包埋在一个大的液滴中就可以避免发生不期望的融合现象。

2.2 气动法

气动法是通过外部施加的气体压力作为剪切力和驱动力来生成液滴的一种方法。早在 1999 年, Hosokawa 等^[47]报道在微通道中利用空气压力可以生成体积为 600 pL 的液滴。本研究组曾利用侧壁沟通过式微通孔结构的十字交叉微通道装置(图 1D),控制压缩氮气在通道内的压力,也实现了离散微液滴

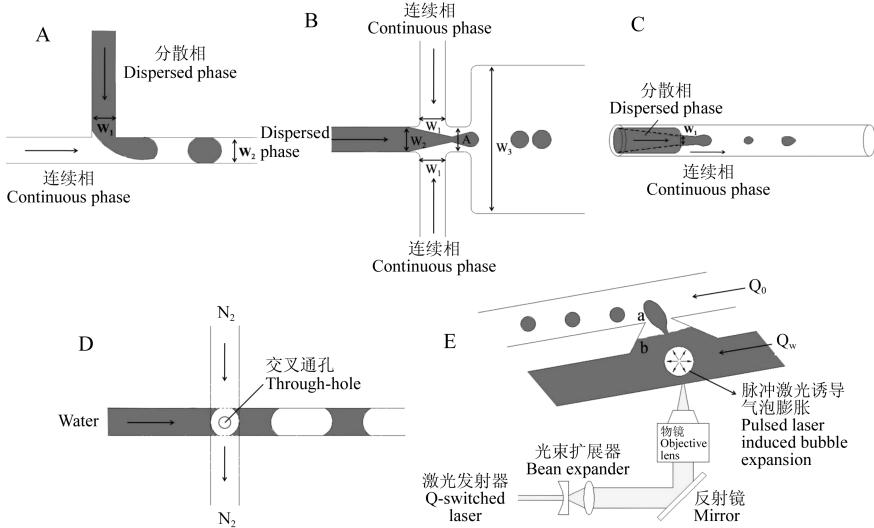


图 1 5 种微流控液滴生成法示意图。(A) T 型通道法。分散相通道与连续相通道成直角,在此分散相前沿被连续相挤压并于下游不远处形成液滴;(B) 流动聚焦法。分散相被两股方向相对的连续相流挤压,迫使液滴与分散相分离;(C) 共流聚焦法。微通道内层是由一个薄的圆形毛细管组成,连续相作用在毛细管圆周方向的力使分散相收缩并在下游形成液滴;(D) 气动法。两垂直交叉通道通过交叉通孔沟通,受压气体通过此沟通小孔突入液相通道使其分隔为液滴;(E) 光控法。两微通道通过一个喷嘴状缺口相连,分散相流体在高强度的脉冲激光诱导下形成一个快速膨胀的气穴气泡推动缺口处微小部分液体进入连续相通道,从而形成液滴。根据文献[22,48,49]汇集重新绘制。

Fig. 1 Schematic diagram of methods for microdroplet formation. (A) T-junction. The front of dispersed phase meets the continuous phase at the cross region of T-shaped junction, and is pressed, then forming microdroplet in the downstream; (B) Flow-focusing. The dispersed phase is squeezed by two counter-streaming flows of the carrier phase, forcing drops to detach; (C) Co-flowing. The front of inner flow from the thin round capillary centered in the micro-channel is squeezed at the exit of the capillary by the flow force from the peripheral, and forming the microdroplet in the downstream; (D) Pneumatic pressure method. A through-hole was formed at two vertical crossover connected channels. When gas pressure was added from one channel, it could extrude the flow in another channel, and then lead to the formation of microdroplet in the flowing channel; (E) Optic-driven method. A focused intense laser pulse was applied at the site of a nozzle-like opening between two parallel micro-channels, and the front of small portion of flow in this site was induced to cavitate, leading to a rapidly expanding bubble to push the front portion into the continuous phase channel for droplet formation. Collecting and redrawing them according to literatures [22,48,49], respectively

的生成^[48],并通过对气液两相流操纵,对不同直径微通道的液滴生成能力作了研究。结果表明,充液微通道中液滴推进压力,以及充气微通道隔断液段生成液滴的截取压力,均随通道直径的增大而减小;一定阈值以下可以通过液滴推进压力决定液滴量的按需程度,而不依赖于液滴截取压力。但是,如果用 PDMS 作为通道基底材料,气体的快速泄漏是这种方法进一步应用时存在的主要问题。

2.3 光控法

利用光场力操纵微流动中的粒子是微流控领域的一种实用方法。近年来,这种光场力被用于生成两相微液滴,例如 Park 等^[49]利用脉冲激光诱导空化作用形成了 W/O 液滴,图 1E 示意了该过程。其中两个并行的通道之间有横向的喷嘴状缺口(a 为小口,b 为大口)相互沟通,在 a 口侧的通道通入油相,b 口侧的通道通入水相;激光脉冲作用在 b 口附近中的水相,激光能量的瞬间聚集使水分子分解,产生的气体急剧膨胀为气穴,对缺口 a/b 处的油水界面造成显著的扰动,从而使油水界面处水相被推入油相后,在油相通道下游形成 W/O 液滴。利用这种光控法,能够以 10000 个/s 的速度产生微液滴,并且可以按需生成;通过调节脉冲激光的能量,可生成 1~150 pL 大小不同的液滴,液滴体积差异系数小于 1%^[49]。

2.4 电动法

施加电压于狭窄空间中的流体上也能使之失稳而形成液滴。文献中报道的有介电电泳法(Dielectrophoresis;DEP)和电湿润法(Electrowetting on dielectric;EWOD)。介电电泳^[50]是在非均一电场下,电解质液体发生电迁移,在表面张力的作用下生成液滴。电湿润法^[51,52]是在通电后,液体与固体表面的接触角发生改变,液体局部产生压强差,然后不对称变形,在表面张力的作用下生成液滴。电动法能够实现单个液滴的按需生成,但是未加物理化学特殊修饰的表面,一般需要几百伏以上的高电压才能实现液滴的生成。基于电湿润法的微液滴技术在大多数情形下被称为“数字微流控技术(Digital microfluidics)”,成为与本文涉及的两相微流控液滴技术并行发展的一个研究方向。文献[29]是一篇相关的优秀综述。

3 微液滴的操控

微液滴的生成是微液滴技术及应用的第一步,而在微液滴生成后的下游流程中实现对液滴精准控制,是微流控液滴技术获得各种应用的关键。以下按液滴应用目的对这些操控进行概述。

3.1 微液滴裂分(Splitting)

微液滴的裂分是将一个微液滴裂分成体积更小的微液滴,Scheiff 等^[53]在 T 型通道生成 W/O 液滴后,在通道下游插入一根塑料毛细管形成支通道,液滴在支通道处裂分成两个更小的液滴(图 2A)。裂分效率与液滴下游塑料毛细管的有机相的压力和通过针管的水相压力有着密切的关系。利用气动泵也能实现液滴裂分的目的^[54]。气动阀有较快的响应时间,能够快速地把直径较大的液滴裂分成系列直径不一的微小液滴。

3.2 微液滴融合(Coalescence)

与液滴裂分相对的是液滴的融合,就是将两个不同的液滴融合成更大的液滴。为了研究液滴在微通道中的融合过程,Jin 等^[55]使用了粒子图像测速技术(micro-PIV)。研究发现,液滴的融合是一系列碰撞、界面消耗、界面融合、渗透或者包封过程。在直通通道中,液滴运动受限于通道壁,在液滴融合瞬间后面的液滴渗透到前一个液滴之中。然而,在分叉通道中,当后一个液滴包封前一个液滴时,会产生一个很强的涡流运动。

液滴融合大体可分为两种方法:一种是电融合法。在电场的作用下,当分散相和连续相之间的导电性和渗透性不同时,乳液就会发生融合^[56~60]。这是因为极化电荷在液滴界面处不断积累的缘故。当极化电荷积累到一定程度时就会诱导液滴之间发生相互作用,从而使液滴变形融合。液滴电融合的过程中电极的几何尺寸是一个非常重要的参数,因为液滴的变形不仅和芯片通道的几何尺寸有关,还与电极有关^[61]。不仅如此,微通道内 W/O 液滴的电融合行为还会因相的物理性质和流体动力学性质的不同而不同。Zagnoni 等^[62]在实验和理论两方面同时论证了在区域电场下,非接触性液滴的电融合行为主要取决于连续相的黏度;接触性液滴的电融合行为主要取决于液滴的界面张力。

液滴融合的另一方法是水动力法。水动力法就是在没有施加外场的条件下,利用微通道独特的

几何形状来实现液滴融合的方法。通常是使液滴生成下游的微通道结构逐渐变大成三角形^[63,64]或者长梭形^[65](图 2B),设计一个使流速变慢的梯度区。当液滴流向这个流速梯度区时液滴受到的粘滞阻力逐渐增大,流速变慢,后一个液滴追赶上来,与前一个液滴实现碰撞融合。

3.3 混合 (Mixing)

在化学反应中,混合度是一个关键的因素,混合度越大反应效率越高。在连续流微流控模型中,低流速流体主要呈层流状态,液滴混合主要依靠扩散来实现,混合速度极慢。这时如果要想快速有效地混合,就要设计复杂的通道结构。通常在混合区域设计一个 S 型的通道(图 2C)。这种 S 通道与直通通道相比有以下优点:(1)在相同大小的芯片上能够使通道长度加长,从而增加混合时间;(2)液滴内部在 S 型通道内会形成循环回流或者是混沌对流,因而相比于直型通道而言更能够促进液滴的混合^[2,66]。

3.4 微液滴分选 (Sorting)

初步合成的微液滴一般都需要进行筛选后才能进入下一步的分析。使用介电电泳法能够很好地实现液滴分选的目的^[67]。在液滴生成下游设计一个长度不一的 Y 型分叉通道,短的一端接废液池,长的一端接收集池,通道旁边接上 TIO 电极。在没有电场的情况下,Y 型分叉通道短端水动力阻力小,液滴流向废液池;通电时,在介电电泳力的作用下,液滴流向收集池。在芯片上嵌入表面声波装置也能够有效地分选批量的液滴^[68](图 2D)。Y 型微流控芯片上整合能够发射声波的叉指式能量转换器 (Interdigital transducer, IDT),当声波装置闭合时,由于水动力阻力的作用,液滴向 Y 型分叉通道短端流动;声波装置开启时,IDT 发射的声波能够诱使液滴向另外一个通道运动,至此液滴分选目的达成。

3.5 微液滴捕获 (Trapping)

微流控通道内微液滴尺寸小,非刚性,流动性较大。为了观察液滴内部的反应,需要把流动的液滴固定在某个具体的位置。可以在微流控芯片主通道旁边设计了一个微孔,并且在微孔附近加工两个 ITO 电极,利用直流电场把生成的液滴选择性捕获到微孔中^[69,70]。在没有通电时,液滴会沿着主通道流向下游;通电时,两电极会产生不均一电场,其中电极尖端电场强度最强。当液滴经过微孔时,液滴会产生极化现象,因此在介电电泳力的作用下液滴被捕获到微孔中。这种方法不仅能够捕获液滴,而且能够把捕获的液滴储存在微孔中,为进一步实时监控与研究化学反应过程提供了便利。也可以在芯片结构

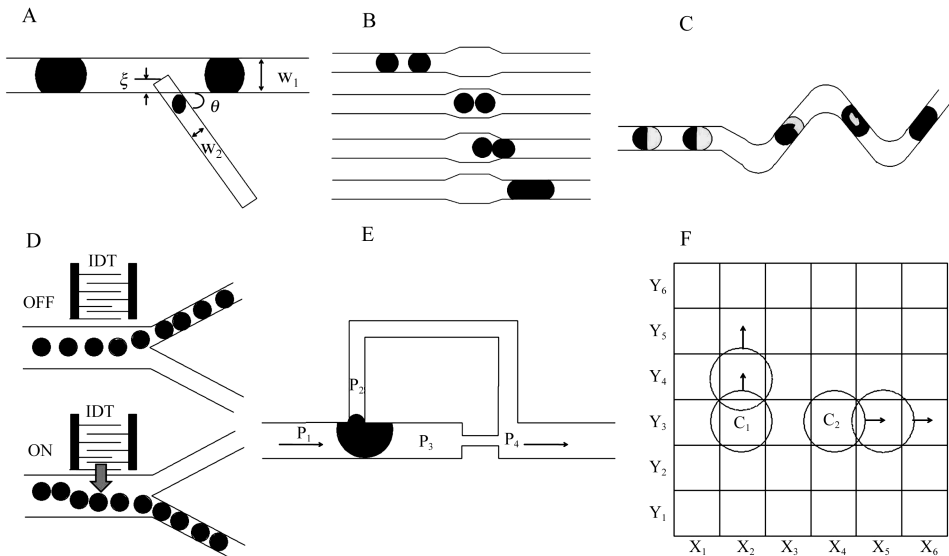


图 2 液滴操纵示意图

Fig. 2 Schematic of microdroplet manipulation

(A) 液滴裂分; (B) 液滴融合; (C) 液滴混合; (D) 液滴分选; (E) 液滴捕获; (F) 液滴定位。根据文献[2,53,65,68,71,72]汇集重绘。

(A) Droplet splitting; (B) Droplet coalescence; (C) Droplet mixing; (D) Droplet sorting; (E) Droplet trapping; (F) Droplet position control. Collecting and redrawing them according to literatures[2,53,65,68,71,72] respectively.

设计上不使用电极,不另外设计微孔,直接以主直通道的末端作为液滴收集的部位^[71](图 2E)。

此外,液滴定位与移位也是许多应用流程中十分需要的操纵步骤。这些操作在二相微流控液滴技术中,往往伴随着连续相的流动方向及下游通道网络中的微结构布置而被动实施。显然,有效实现这些操纵的外部控制方式,因为被分隔的微液滴在另一相微流动流场中的高通量生成,而受到很大限制。事实上,目前这方面文献报道的方法也不多见。不过数字微流控技术正好应对这类液滴的定位、移位的操纵而发展起来的,人们正寄希望于将这类技术原理集成进二相微流控液滴技术之中。在数字微流控技术中,液滴的定位与移动一般是在二维亲疏相间修饰的表面上通过施加电场或者磁场的操纵来实现,例如,Bhattacharjee 等^[72]利用微电极阵列,通过与计算机联机操作可以实现单个液滴的精准控制(图 2F)。Zhang 等^[73]通过改变磁场位置能够控制单分散的超顺磁微液滴进入预定的次级通道,微液滴偏转角度与磁场梯度及微液滴中磁纳米粒子的浓度成正比。而且,这种方法不仅能操控单个微液滴,还能够控制批量微液滴。

4 总结与展望

比较而言,水动力法由于容易在现有实验条件下实现,故成为目前研究界较普遍采用的一种微液滴生成方法。其它液滴生成方式,如电动法、气动法、光控法,也能够有效生成液滴,但在液滴生成通量以及后续操控流程的发展与水动力法相比有差距;而且它们在实际应用中受到的限制也是显而易见的。例如,光学作用可使许多液相内涵物发生变化如使荧光漂白,气体在 PDMS 等常用微流控基底材料中快速耗散;电动法需要较高的电压,不利于在生物学中的应用。水动力法与气动法在起始形成液滴到稳定的液滴通量达成时,因为存在作用力竞争过程,如何在技术环节上调节或缩短,甚至消除这一过程,存在挑战。上述问题还与如何稳定地按需生成确定个数以及单个液滴的技术形式联系在一起。目前,液滴生成技术的共同缺点是:在主要液滴生成及被操控的通道外围,仍旧缺不了宏观设备的辅助,这些宏观设备甚至还是主要控制力来源部件,这显然还没有达到微型化技术革命的主要目的。

在微液滴形成后,如何实现对这些液滴在下游流程中的精准操控仍然是有待发展的研究方向。例如,由于液滴体积小,在连续相流动环境下,要想选择性地捕获目标液滴仍然面临很大的挑战。

尽管如此,与传统的实验技术相比,微流控液滴技术已经呈现出显著优势:(1)液滴的直径微小,很适用于单细胞甚至单分子的分析;(2)液滴的大小较为均一,这是宏观实验途径很难实现的;(3)液滴的单分散性,有助于定量研究;(4)生成的油包水液滴和水包油液滴能够把反应物和外界隔开,使之不受外界环境变化的影响;(5)液滴体积小、比表面较小,反应时间较快;(6)试剂消耗少,能节省大量试剂。因此,虽然微流控液滴技术还存在诸多难题,其技术形式基本上还处在实验室阶段,但随着微流控液滴生成与操纵技术的不断发展,微流控液滴技术将会展现出更为广阔的应用前景。

References

- 1 LIN Bing-Cheng, QIN Jian-Hua. *Graphic Laboratory on a Microfluidic Chip*. Beijing: Science Press, **2008**: 473
林炳承, 秦建华. 图解微流控芯片实验室. 北京: 科学出版社, **2008**: 473
- 2 Ismagilov R F, Song H, Tice J D. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2003**, 42(7): 768~772
- 3 Chan E M, Alivisatos A P, Mathies R A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(40): 13854~13861
- 4 Zhao X Z, Liu K, Ding H J, Liu J, Chen Y. *Langmuir*, **2006**, 22(22): 9453~9457
- 5 Nisisako T, Totii T, Takahashi T, Takizawa Y. *Advanced Materials*, **2006**, 18(9): 1152~1156
- 6 Anderson D G, Xu Q B, Hashimoto M, Whitesides G M, Langer R. *Small*, **2009**, 5(13): 1575~1581
- 7 Griffiths A D, Frenz L, Pauly M, El Harrak A, Begin C S, Baret J C. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2008**, 47(36): 6817~6820
- 8 Lee A P, Hung L H, Choi K M, Tseng W Y, Tan Y C, Shea K J. *Lab Chip*, **2006**, 6(2): 174~178
- 9 Kitamori T, Tokeshi M, Minagawa T. *Anal. Chem.*, **2000**, 72(7): 1711~1714
- 10 Fang Q, Chen H, Fang Z L, Yin X F. *Lab Chip*, **2005**, 5(7): 719~725
- 11 Kumemura M, Korenaga T. *Anal. Chim. Acta*, **2006**, 558(1~2): 75~79

- 12 Quake S R, Hansen C L, Berger J M, Skordalakes E. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **2002**, 99(26): 16531~16536
- 13 Ismagilov R F, Song H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(47): 14613~14619
- 14 Ismagilov R F, Zheng B, Roach L S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(37): 11170~11171
- 15 Quake S R, Hansen C L, Berger J M, Classen S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(10): 3142~3143
- 16 Agresti J J, Antipov E, Abate A R, Ahn K, Rowat A C, Baret J C, Marquez M, Klibanov A M, Griffiths A D, Weitz D A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2010**, 107(14): 6550~6551
- 17 Zhu Y G, Wu N, Abell C, Courtois F, Surjadi R, Oakeshott J, Peat T S, Easton C J. *Engineering in Life Sciences*, **2011**, 11(2): 157~164
- 18 Hollfelder F, Huebner A, Abell C, Bratton D, Whyte G, Yang M, deMello A J. *Lab Chip*, **2009**, 9(5): 692~698
- 19 Hollfelder F, Hufnagel H, Abell C, Huebner A, Gulch C, Guse K. *Lab Chip*, **2009**, 9(11): 1576~1582
- 20 Musat N, Halm H, Winterholler B, Hoppe P, Peduzzi S, Hillion F, Horreard F, Amann R, Jorgensen B B, Kuypers M M M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2008**, 105(46): 17861~17866
- 21 Quake S R, Marcy Y, Ouverney C, Bik E M, Losekann T, Ivanova N, Martin H G, Szeto E, Platt D, Hugenholtz P, Relman D A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007**, 104(29): 11889~11894
- 22 Baroud C N, Gallaire F, Dangla R. *Lab Chip*, **2010**, 10(16): 2032~2045
- 23 Yang C G, Xu Z R, Wang J H. *Trends in Anal. Chem.*, **2010**, 29(2): 141~157
- 24 Zhang M Y, Gong X Q, Wen W J. *Electrophoresis*, **2009**, 30(18): 3116~3123
- 25 ZHANG Kai, HU Ping, LIANG Qiong-Lin, LUO Guo-An. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2008**, 36(4): 556~562
张凯, 胡坪, 梁琼麟, 罗国安. *分析化学*, **2008**, 36(4): 556~562
- 26 Huebner A, Sharma S, Demello A J, Srisa-Art M, Hollfelder F, Edel J B. *Lab Chip*, **2008**, 8(8): 1244~1254
- 27 Taly V, Kelly B T, Griffiths A D. *ChemBiochem*, **2007**, 8(3): 263~272
- 28 Takinoue M and Takeuchi S. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2011**, 400(6): 1705~1716
- 29 Teh S Y, Lin R, Lee A P, Lin R, Hung L H. *Lab Chip*, **2008**, 8(2): 198~220
- 30 Theberge A B, Courtois F, Schaerli Y, Fischlechner M, Abell C, Hollfelder F, Huck W T S. *Angewandte Chemie-International Edition*, **2010**, 49(34): 5846~5868
- 31 Lorber N, Sarrazin, F, Guillot, P, Panizza P, Colin A, Pavageau B, Hany C, Maestro P, Marre S, Delclos T, Aymonier C, Subra P, Prat L, Gourdon C, Mignard E. *Lab Chip*, **2011**, 11(5): 779~787
- 32 Thorsen T, Roberts R W, Arnold F H, Quake S R. *Phys. Review Lett.*, **2001**, 86(18): 4163~4166
- 33 Garstecki P, Fuerstman M J, Stone H A, Whitesides G M. *Lab Chip*, **2006**, 6(3): 437~446
- 34 van Steijn V, Kleijn C R, Kreutzer M T. *Lab Chip*, **2010**, 10(19): 2513~2518
- 35 Christopher G F, Noharuddin N N, Taylor J A, Anna S L. *Physical Review E*, **2008**, 78(3): 036317
- 36 Zeng S J, Li B W, Su X O, Qin J H, Lin B C. *Lab Chip*, **2009**, 9(10): 1340~1343
- 37 Garstecki P, Stone H A, Whitesides G M. *Phys. Review Lett.*, **2005**, 94(16): 164501
- 38 Anna S L, Bontoux N, Stone H A. *Appl. Phys. Lett.*, **2003**, 82(3): 364~366
- 39 Dreyfus R, Tabeling P, Willaime H. *Phys. Review Lett.*, **2003**, 90(14): 144505
- 40 Garstecki P, Gitlin I, DiLuzio W, Whitesides G M, Kumacheva E, Stone H A. *Appl. Phys. Lett.*, **2004**, 85(13): 2649~2651
- 41 Cramer C, Fischer P, Windhab E J. *Chemical Engineering Science*, **2004**, 59(15): 3045~3058
- 42 Utada A S, Fernandez-Nieves A, Stone H A, Weitz D A. *Physical Review Letters*, **2007**, 99(9): 094502
- 43 Okushima S, Nisisako T, Torii T, Higuchi T. *Langmuir*, **2004**, 20(23): 9905~9908
- 44 Utada A S, Lorenceau E, Link D R, Kaplan P D, Stone H A, Weitz D A. *Science*, **2005**, 308(5721): 537~541
- 45 Wang H Z, Zhu L P, Li Y G, Zhang Q H, Zhu M F. *Biomedical Microdevices*, **2010**, 12(1): 169~177
- 46 Chen H S, Zhao Y J, Li J, Guo M, Wan J D, Weitz D A, Stone H A. *Lab Chip*, **2011**, 11(14): 2312~2315
- 47 Hosokawa K, Fujii T, Endo I. *Anal. Chem.*, **1999**, 71(20): 4781~4785

- 48 JIANG Jia-Huan, MA Xiao-Dong, Sung K L P. *Science Paper Online*, **2010**
蒋稼欢, 马晓东, 宋国立. 科技论文在线, **2010**
- 49 Park S Y, Wu T H, Chen Y, Teittel M A, Chiou P. *Lab Chip*, **2011**, 11(6): 1010~1012
- 50 Jones T B, Gunji M, Washizu M, Feldman M J. *J. Appl. Phys.*, **2001**, 89(2): 1441~1448
- 51 Pollack MG, Shenderov A D, Fair R B. *Lab Chip*, **2002**, 2(2): 96~101
- 52 Ren H, Fair R B, Pollack M G. *Sensors and Actuators B*, **2004**, 98(2~3): 319~327
- 53 Scheiff F, Mendorf M, Agar D, Reis N, Mackley M. *Lab Chip*, **2011**, 11(6): 1022~1029
- 54 Yang S M, Choi J H, Lee S K, Lim J M, Yi G R. *Lab Chip*, **2010**, 10(4): 456~461
- 55 Jin B J, Jung Y Y. *Experiments in Fluids*, **2012**, 52(1): 235~245
- 56 Viovy J L, Chabert M, Dorfman K D. *Electrophoresis*, **2005**, 26(19): 3706~3715
- 57 Eow J S, Ghadiri M, Sharif A. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*, **2003**, 225(1-3): 193~210
- 58 Eow J S, Ghadiri M. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*, **2003**, 219(1-3): 253~279
- 59 Atten P, Lundgaard L, Berg G. *Journal of Electrostatics*, **2006**, 64(7-9): 550~554
- 60 Ghadiri M, Eow J S. *Chemical Engineering Journal*, **2002**, 85(2-3): 357~368
- 61 Cooper J M, Zagnoni M. *Lab Chip*, **2009**, 9(18): 2652~2658
- 62 Zagnoni M, Lain G Le, Cooper J M. *Langmuir*, **2010**, 26(18): 14443~14449
- 63 Hung L H, Choi K M, Tseng W Y, Tan Y C, Shea K J, Lee A P. *Lab Chip*, **2006**, 6(2): 174~178
- 64 Niu X, Gulati S, Edel J B, deMello A J. *Lab Chip*, **2008**, 8(11): 1837~1841
- 65 Bremond N, Thiam A R, Bibette J. *Physical Review Letters*, **2008**, 100(2): 024501
- 66 Song H, Bringer M R, Tice J D, Gerdtz C J, Ismagilov R F. *App. Phys. Lett.*, **2003**, 83(22): 4664~4666
- 67 Ahn K, Kerbage C, Hunt T P, Westervelt R M, Link D R, Weitz D A. *Appl. Phys. Lett.*, **2006**, 88(2): 024104
- 68 Franke T, Abate A R, Weitz D A, Wixforth A. *Lab Chip*, **2009**, 9(18): 2625~2627
- 69 Li C M, Wang W, Yang C. *Lab Chip*, **2009**, 9(11): 1504~1506
- 70 Li C M, Wang W, Yang C, Cui X Q, Bao Q L. *Microfluidics and Nanofluidics*, **2010**, 9(6): 1175~1183
- 71 Boukellal H, Selimovic S, Jia Y W, Cristobal G, Fraden S. *Lab Chip*, **2009**, 9(2): 331~338
- 72 Bhattacharjee B, Najjaran H. *Biomedical Microdevices*, **2010**, 12(1): 115~124
- 73 Zhang K, Liang Q L, Ma S, Mu X A, Hu P, Wang Y M, Luo G A. *Lab Chip*, **2009**, 9(20): 2992~2999

Droplet Microfluidic Technique: Mirodroplets Formation and Manipulation

CHEN Jiu-Sheng, JIANG Jia-Huan*

(Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education,
Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract The high-throughput two-phase partition ability of microdroplet technique attracts attentions from many researchers in many fields. This paper reviews main methods currently developed for microdroplet formation, including hydrodynamic method, pneumatic pressure method, optic-driven method, and also the microfluidic techniques for microdroplet manipulation, such as splitting, coalescence, mixing, sorting, trapping and droplet position control. Also, these methods are briefly reviewed.

Keywords Microfluidic; Microdroplet; Formation; Manipulation; Review

(Received 20 December 2011; accepted 22 March 2012)