

微液滴生成方法研究进展

魏玉瑶^{1,2} 孙子乔^{*2} 任昊慧³ 李雷^{*1,4}¹(中国科学院低温工程国家重点实验室, 中国科学院理化技术研究所, 北京 100190)²(北京建筑大学环境与能源工程学院, 北京 102616)³(中国科学院理化技术研究所, 北京 100190)⁴(低温生物医学工程学北京市重点实验室, 北京 100190)

摘要 微液滴在生物、化学、材料科学、工程等领域的应用十分广泛,液滴的生成方法越来越高效可控。从传统的制备微液滴的方法,到微流控芯片方法,再到近几年新出现的一些芯片外方法,微液滴的制备技术在数十年间不断发展和完善。本文首先简要回顾了制备微液滴的几种典型的传统方法和微流控芯片方法,重点介绍了一些近年来发展的新方法的原理、设备和应用,对这些方法的特点进行了总结,并对微液滴技术的未来发展提出了展望。

关键词 微液滴;液滴微流控;液滴生成;评述

1 引言

微液滴在生物、化学、材料科学、工程等领域的应用十分广泛,如目前已经商业化的微滴式数字PCR系统^[1,2]、以微液滴作为微反应器对化学物质进行检测和筛选的液滴微流控系统^[3,4]以及以液滴为基本单位制备新型环保无害材料^[5,6]等。在Web of Science网站以“micro droplet”作为关键词进行检索,可以发现,相关论文发表数量在过去20年里持续增长,尤其是在2002年之后,研究成果量增长迅速(图1)。

传统的微液滴制备方法至今仍在广泛使用。随着液滴应用范围的拓展,人们对液滴的产生速度、液滴尺寸、液滴生成系统的实用性等方面提出了更高的要求,多种能够快速生成液滴、液滴大小可控、操作简便的新方法应运而生。其中,微流控芯片是目前生成微液滴的主要工具,它具有体积小、生成液滴速度快、液滴大小均匀、体系封闭以及单分散性良好等优势。基于微流控芯片的液滴平台在药物筛选、细胞研究以及DNA和蛋白质等生物大分子的分析检测等方面有着广泛的应用^[7,8]。

除微流控芯片外,近年还出现了一些其它类型的液滴制备方法,如界面打印液滴生成法^[9]、利用旋转的毛细管生成液滴的方法^[10]、液滴裂分法^[11]等。这些方法避免了专业的芯片设计与加工以及对专业操作人员的依赖,为能够更加方便快捷地生成微液滴提供了更多的可能。

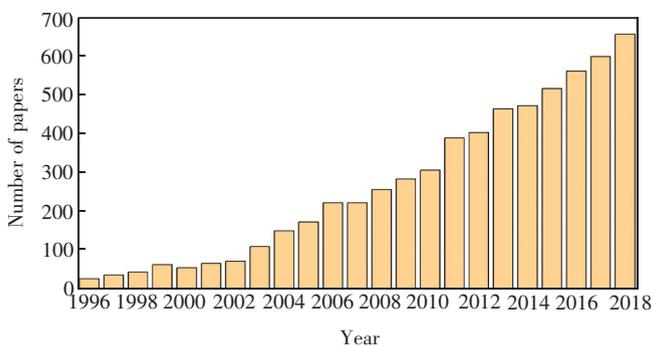


图1 以“micro droplet”为关键词搜索到的SCI论文数量统计

Fig. 1 Number of the published SCI papers with the keyword of “micro droplet”

本文简要回顾了制备微液滴的典型传统方法和基于微流控芯片的方法,重点介绍了近几年提出的新方法,对这些方法的原理和特点进行总结,希望能够为研究者选择适合的微液滴制备方法提供启示,最后对微液滴技术的未来发展进行了展望。

2 液滴生成方法

早期使用的生成液滴方法主要有高速搅拌法^[12,13]、逐层组装技术^[14~16]、膜乳化法^[17~19]和界面聚合法^[20~23]等,均可生成微纳米尺寸的液滴。高速搅拌法工序少、操作简单、成本低;逐层组装技术通用性和可控性强,可用于构建药物控释系统,灵活控制递药载体结构^[24];膜乳化法制备的高分子微球广泛应用于化妆品、医药、化工、电子等领域;界面聚合法设备简单,不要求严格的聚合物量比,主要应用于新型材料的制备。这些方法至今仍在其各自适合的领域发挥作用,但在液滴稳定性、均匀性、单分散性等方面仍存在不足。近年来,研究者在致力于传统方法的设备更新、技术改进的同时,也发展出多种不同原理的新方法。

微流控芯片作为一类制备微液滴的平台,生成的液滴尺寸可控、扩散性低、生成速度快、不易交叉污染,适合进行高通量分析^[25,26]。根据是否借助外力驱动,基于微流控芯片的液滴生成方法一般可分为主动法和被动法两类。主动法常用方式包括电湿润法(Electro wetting on dielectric, EWOD)^[27~31]、气动法(Pneumatic pressure)^[32,33]、热驱动法(Thermal method)^[34,35]等,其原理是借助外力作用在液体两端产生压差,并利用液体在微流道交叉口处的剪切力和表面张力差形成液滴。被动法利用流体流动的剪切力和界面张力,通过微管道结构及调节连续相和分散相的流速值及比例来生成液滴,主要包括 T 型通道法(T-junction)^[36~38]、流动聚焦法(Flow-focusing)^[39~41]和共轴聚焦法(Co-axial flow)^[42~44]等芯片结构形式。其中,T 型通道法芯片只有两个入口,是液滴微流控芯片中最简单的结构。流动聚焦法的十字交叉结构可视为是两个 T 型结构的结合,中间通道为连续相流体,两侧通道为分散相流体。主动法系统相对复杂,对芯片加工的要求较高,增加了实验的难度及成本,但主动法可根据需要对单个液滴进行控制,在液滴的可操控性方面存在很大优势。被动法系统相对简单,操作方便,适合单纯需要快速生成大量液滴的情况。除上述的微液滴制备方法外,近年来涌现出了许多独具特色的新方法。本文将重点介绍这些新方法的原理、特征及应用。

2.1 一次过程生成多个液滴的方法

2.1.1 滑动芯片 Ismagilov 实验室^[45]发明了一种滑动芯片(SlipChip)装置(图 2A),可用于多路情况下的各种生化反应,而不依赖于泵和阀门。该装置由上下两块紧密接触的玻璃板构成,底板上具有微孔阵列及微管道,顶板上具有与底板相对应的微孔阵列。当顶板微孔与底板微管道对齐时,该结构连接成一条连续的流体通道。实验时,在底板微孔中预先加入试剂,盖上顶板,形成流体通道,向通道中注入样品,之后滑动芯片使两块板的微孔对齐,液滴混合,发生反应。SlipChip 具有消耗试剂少、不易交叉污染、多路反应可同时进行等优点。已有研究将滑动芯片法应用于稀有细胞的筛选和分析,并提出了微流体的随机限制(Microfluidic stochastic confinement)的概念,该工作将有助于拓展微流体随机限制在人类疾病诊断和环境测试等领域的应用前景^[46]。滑动芯片法在单细胞遗传分析的所有阶段亦有广阔的应用前景,包括细胞富集和捕获、单细胞划分和操作以及检测和分析^[47]。通过滑动芯片法还能控制液滴形状和体积,在一个液滴中生长出一个晶体,进而实现蛋白质单晶体的制备^[48]。另外,滑动芯片法在生物分析传感器的亚皮摩尔检测极限解决方案方面亦有应用^[49]。在合成其它难以获得的新功能材料和结构,如研究脂质和聚合物膜的功能和性质,以及在液-液界面上执行反应等过程研究方面,滑动芯片法也有所进展^[50]。有研究者研发出基于滑动芯片法的全自动、低成本和手持的数字 PCR 平台^[51],并有望应用于恒温核酸扩增方法等生物监测领域^[52]。如将滑动芯片法与其它微流体技术整合,可进行大范围的重复样品生物分析工作^[53],包括快速识别血液等复杂生理基质中的病原体^[54]、单分子核酸分析^[55]。在 SlipChip 的基础上,发展出了一种新的可拓展性平台,利用溶液的表面张力实现流体输送、混合、维持计量体积以及生物分子捕获和释放等^[56]。但是,由于采用了加工成本相对高的玻璃材质制作芯片,SlipChip 方法可能导致费用增加;另外,SlipChip 方法比较适合进行一些特定的生

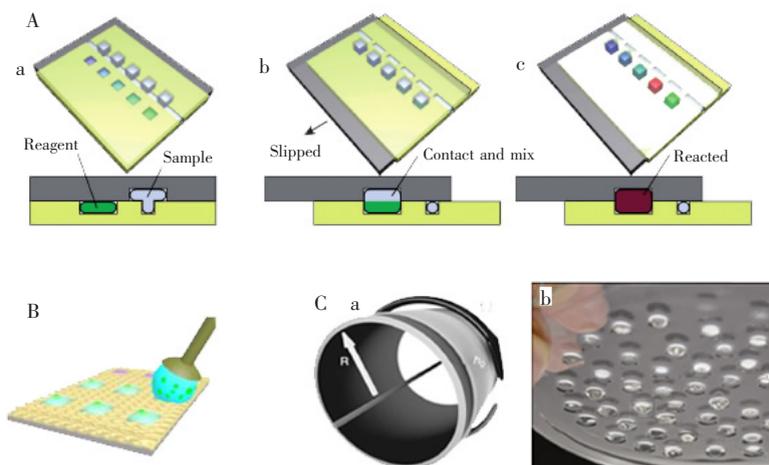


图2 (A) 滑动芯片法分步操作三维示意图^[45]; (B) 液滴裂分法示意图^[11]; (C) 利用材料的瑞利-泰勒不稳定性生成液滴阵列^[57]

Fig. 2 (A) Step-by-step 3D schematic drawings with cross-sectional view that describe the operation of the SlipChip^[45]; (B) Schematic illustration of the process of droplet-splitting^[11]; (C) Harnessing the Rayleigh-Taylor instability at the materials scale^[57]

化反应,单独作为液滴制备方法使用并不能体现该方法的优势。

2.1.2 液滴裂分法制备飞升级液滴 Li等^[11]提出了一种制备体积在飞升级的液滴的方法(图2B),可将液滴分裂成均匀的小体积的微液滴阵列。该方法通过在带有亲水性区域的疏水性硅板上滑动液滴,实现pL~fL级均匀微液滴的可控制备。系统地讨论了影响产生的微液滴体积的关键因素,包括亲水性区域大小、接触力以及液滴与疏水硅板之间的相对滑动速度。该方法能提供高通量且体积均匀的微液滴,具有简便、高效、低成本的优势,适合应用于细胞分析,特别是生成单细胞阵列;此外,这种方法也被用于构建应用在微重力环境下的生物传感平台,并实现了对葡萄糖、钙和蛋白质等典型标志物的检测^[58]。Guo等^[59]利用表面润湿性方法实现了对化学和生物分子的超灵敏检测,有望进一步用于分析化学、分子诊断和环境监测等领域。体积在fL级别的液滴阵列是光操作、传感和高通量诊断等技术中重要的影响因素^[60],已有液滴体积可调的二维液滴阵列应用于多体积数字PCR^[61]。另一方面,fL级液滴制备方法能够在有机溶剂中实现小型化和平行的高通量筛选^[62],并已被用于光子操纵的可调节纳米透镜阵列^[63]。

2.1.3 基于界面瑞利-泰勒不稳定性的液滴生成法 Marthelot等^[57]从涂料容器的盖子上粘附涂料的现象受到启发,利用液膜的不稳定性生成下坠液滴(图2C)。作者在一个圆盘上倾倒一薄层硅胶液膜,在液膜固化的同时反转圆盘,倒置几分钟后,在重力和表面张力的共同作用下,液体硅胶会自然形成不规则的下坠状液滴阵列。通过使用离心机还可以在一定范围内改变液滴大小,旋转的速度越快,生成的液滴越小。这种方法巧妙地将通常需要克服的界面不稳定性这一缺点转变为一种可以大规模生成微液滴阵列的途径,对环境和设备的要求也很低,在柔性仿生结构制备方面具有应用前景。但由于材料需经历由液态转变为固态的过程,目前只使用了硅橡胶作为实验对象,基于其它材料(如蜡、熔融玻璃、金属等)的结构制备还需要进一步研发。

2.2 一次过程生成一个液滴的方法类型

2.2.1 顺序操作液滴阵列系统 浙江大学方群课题组^[64]提出了顺序操作液滴阵列(Sequential operation droplet array, SODA)系统(图3A),可自动完成对超微量(pL~nL)液滴的多步操控。第一代SODA仪器由注射泵、毛细管探针、承载样品的芯片和孔板以及一个可以在x-y-z方向移动的平台组成。在此基础上,第二代SODA仪器增加了CCD成像系统和探针的自动定位程序,并将注射泵集成到仪器中。SODA系统可实现液滴的定量、液滴阵列的生成、液滴的定位与移动、液滴的分裂(取样)与融合(加入试

剂)等操作,已被成功应用于高通量药物筛选^[65~67]、蛋白质结晶条件的筛选^[68,69]、数字 PCR^[70]、单细胞分析^[71]、细胞迁移^[72]、细胞共培养^[73]等研究中,并实现了与电喷雾质谱(ESI-MS)^[74]、高速毛细管电泳^[75,76]和色谱^[77]等系统的分析联用。

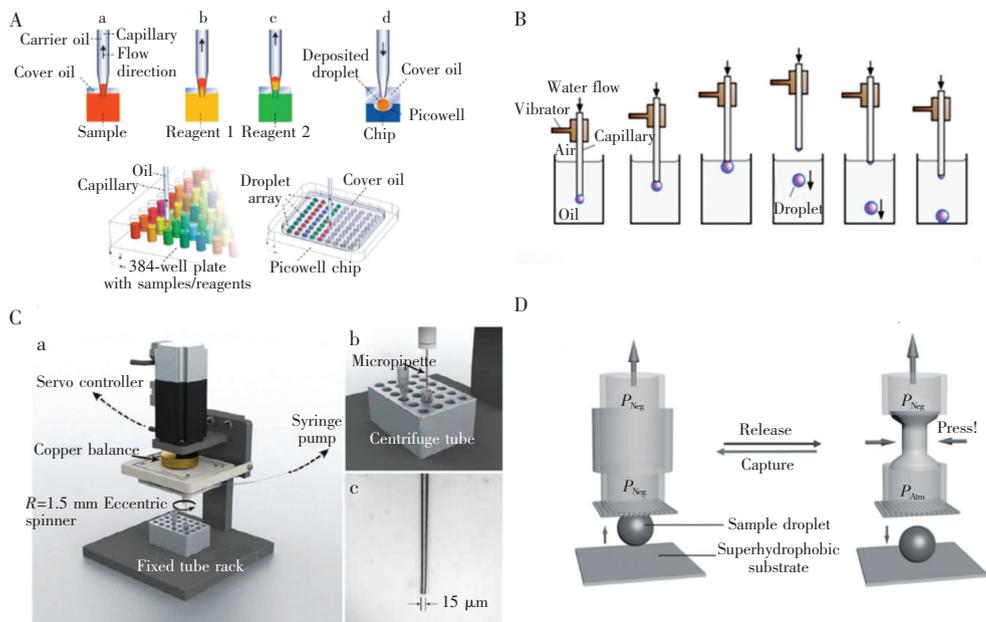


图 3 (A) SODA 系统工作原理^[64]; (B) 界面打印液滴生成法示意图^[9]; (C) 利用旋转的毛细管生成液滴的方法^[10]; (D) 超疏水吸液器制备液滴示意图^[78]

Fig. 3 (A) Schematic diagrams of the working principle of sequential operation droplet array (SODA)^[64]; (B) Droplet generation by cross-interface emulsification (XiE)^[9]; (C) Schematic illustration of a SiMPLE generator^[10]; (D) Schematic illustration of droplet manipulating device^[78]

2.2.2 界面打印液滴生成法 Xu 等^[9]提出了一种界面打印液滴生成法(Cross-interface emulsification, XiE),利用毛细管连续输出水相,并在油-气界面处高频振动,以及油-气界面表面张力的周期性切割作用,可连续快速生成大量 pL~nL 级体积可控的单分散液滴(图 3B)。XiE 无需借助微加工技术,只需要一台注射泵和一台控制毛细管按固定频率振动的电磁振动器,具有低成本的优势,适合常规实验室及非专业人士使用。作者使用 XiE 系统进行数字等温扩增(dLAMP),并将其应用于 H5 亚型禽流感病毒的快速定量检测^[79]。与此类似,吴必成等^[80]设计了一种基于超声振动的微液滴生成装置,可生成微米级的微液滴。该装置利用控制器驱动直线超声电机高精度移动,通过滑台推动注射器,在喷嘴尖端生成微液滴,之后利用压电振子和喷嘴的振动,使附着在尖端的液滴克服黏性力脱离尖端并落在一定范围内。实验以蒸馏水为对象,通过该装置成功生成了半径小于 40 μm 的液滴。该装置结构简单,可将液滴生成至特定区域内,应用于多种液体微米级液滴的生成。

2.2.3 利用旋转的毛细管生成液滴的方法 Chen 等^[10]提出了一种利用旋转的毛细管生成液滴的方法(Spinning micro-pipette liquid emulsion, SiMPLE),可生成 1 pL~100 nL 的油包水液滴。装置由伺服电机、偏心轮、负载平台、注射泵、毛细管和离心管等部件构成(图 3C)。毛细管管口经过疏水处理,浸入已预装在离心管中的油相液面以下,注射泵驱动毛细管中的水相进入油相,控制毛细管转动,利用相界面的阻力和剪切力产生液滴。液滴产生和收集在离心管中,能够避免样品的污染和损失,有利于进行单细胞分析。通过采用由多根毛细管构成的阵列,能够实现高速和高通量的液滴生成。使用这种方法实现了单细胞的全基因组扩增(Emulsion whole genome amplification, eWGA)。在此基础上,他们还发展了基于惯性力的液滴生成方式^[81],利用离心机作为惯性力的产生装置,水在惯性力的作用下通过微通道产生微液滴,被离心管收集。这种方法具有样品无残留、生成的液滴大小均匀、高速和高通量

等优势，而且能够在低温下产生液滴。他们用产生的液滴进行了数字 PCR 测试，并与商业化的仪器进行比较，证明了这种方法的有效性和便捷性。Tang 等^[82]利用与 SiMPLE 类似的原理和装置，使用一个旋转的圆锥台，通过外加电场控制液滴大小，实现了液态金属微液滴、固体水凝胶颗粒和纤维以及液态金属核-水凝胶壳微液滴的制备。

2.2.4 超疏水吸液器对微小液滴的可控制备 Guo 等^[78]利用超疏水网与气体负压系统，制备了一种可对液滴进行快速操控的超疏水“吸液器”(图 3D)。常规状态下，液滴难于粘附在超疏水表面而可在其表面上自由滚动。当在超疏水网的另一侧施加一个可控的负压时，由于内外压差作用，液滴将被紧紧地吸附在超疏水网上。该装置有一弹性开关设计，用于控制负压的通断，进而控制液滴的捕获和释放。负压的施加实现了超疏水表面对液滴的粘附力的高度可控，从而实现了微小液滴的制备和操纵。利用该超疏水吸液器，课题组精确地制备了一系列体积在 0.1 ~ 3.0 μL 范围内的微小液滴，并通过弹性开关实现了对简单液滴反应的快速操控。超疏水吸液器可作为典型的以微液滴为基础的反应和操控的基础装置，这为解决微小液滴制备及操控的难题提供了新方式，并且满足了液滴微反应器、微流体和液体输送领域的广泛需求。

2.2.5 手持式数字移液器打印纳米级液滴 Mao 等^[83]提出了利用手持式数字移液器(图 4A)的一种液滴生成方法，该方法在传统的手持式吸液管基础上，加装了一次性微流控芯片，形成手持式的数字移液器。移液器操作时可由编程的电磁致动器驱动，通过一个小型打印装置对装有液体的微流控芯片进行敲击，使之生成液滴。与一般基于微流控芯片的液滴生成方法不同，该方法可任意选择液滴打印位置，并可根据需要定量生成液滴。新型移液器兼具传统移液器技术与微流控打印技术的特点，可用于 nL 级液滴的可控生成，并可以对单个液滴进行吸取与分配等精准操作。该装置具有高分辨率、高精度、低操控误差、手持方便易用等优势，可广泛用于各种高精度液体操控实验，大大节省试剂用量，且避免了误差积累。

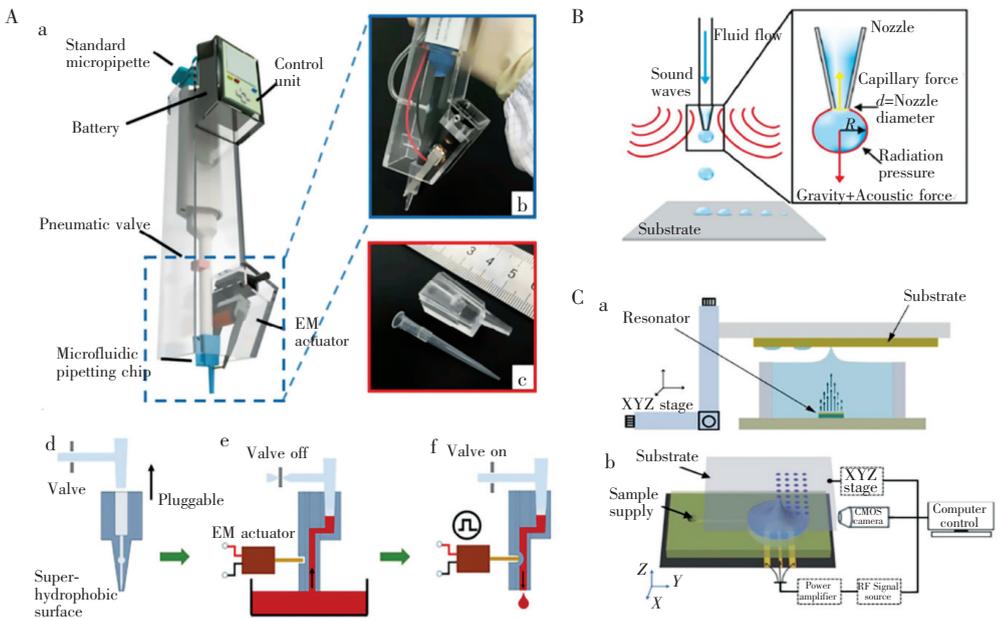


图 4 (A) 数字液滴式移液系统^[83]；(B) 声波打印液滴示意图^[84]；(C) 高频超声波制备液滴技术示意图^[85]

Fig. 4 (A) Systematic diagram of digital droplet pipetting system^[83]；(B) Schematic view of acoustophoretic printing^[84]；(C) Schematic illustration of droplet dispensing system based on gigahertz acoustic resonator^[85]

2.2.6 声波打印法 基于液滴的打印方法广泛应用于生物微阵列和增材制造等领域，然而，常见的喷墨或电控液压式印刷技术分别只适用于低粘度或特定电磁性能的材料。Foresti 等^[84]发明了一种新

型声波打印技术(图4B),可对各种软材料(包括粘度跨度超过4个数量级(0.5~25000 mPa·s)的牛顿流体和屈服应力流体($\tau_0 > 50$ Pa))进行按需滴印。该声波打印液滴制备方法的核心是利用亚波长法布里-珀罗谐振器的声学特性,产生精确并高度局部化的声场的力,声场的力可超过重力两个数量级。在该力的作用下,液体将被以 $10^{-6} \sim 10^{-9}$ L的微小体积喷射出来,通过控制声场的力的大小即可实现对液滴大小的精确控制。声波打印技术突破了以往喷墨式打印的材料限制,适用于高粘度的蜂蜜、液态金属、光学树脂、生物基质等更广泛的材料类型。这项技术未来可应用于生物制药、食品制造、化妆品生产等领域,在光学材料和导电材料的制备方面也具有很大潜力。

2.2.7 高频超声波微液滴制备技术 He等^[85]成功研发了一种“高频超声波微液滴制备技术”(图4C)。利用超高频声谐振器在固液界面上产生高度局部化且强大的作用力,推动液体产生稳定而尖锐的液针,并通过瞬时接触进一步将液滴输送到目标基板表面。这种方法介于接触法和非接触法之间,因此避免了传统方法的一些问题(如喷嘴堵塞或卫星点)。该方法可通过改变目标衬底的疏水性、谐振器尺寸、射频信号强度及射频信号持续时间来控制生成液滴的尺寸,一般可生成的液滴直径在 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ m,体积可控制范围在 $10^{-12} \sim 10^{-9}$ L之间。利用高频超声波微液滴制备技术能够在玻璃和柔性基质上实现高质量的DNA和蛋白质微阵列制备。并且由于光斑的大小可以精确地控制在 10^{-6} m(体积上为 10^{-12} L),且与金属氧化物半导体(CMOS)的兼容性互补,此技术容易应用于生物芯片的制作,适用于无机、有机、生物油墨等各种不同的材料。此外,在其它基于液滴的应用方面也具有很大潜力。

2.3 近年来发展的新方法

表1列出了近年来最新提出的制备液滴方法的基本原理、生成液滴大小和生成频率等信息。通过对新方法的介绍及表1的总结内容可以发现,虽然这些方法在实现形式上多种多样,一些方法却遵循着相似的原理。这些方法按照液滴的生成机理或受力形式可分成以下类别:滑动芯片法利用两块芯片滑动所产生的剪切力将连续流体剪切成液滴;基于界面瑞利-泰勒不稳定性的液滴生成法利用离心作用下界面的不稳定性生成下坠状液滴, SIMPLE法利用离心力克服表面张力生成微小液滴;借助具有

表1 近年提出的制备微液滴的新方法

Table 1 New methods for preparation of microdroplet developed in recent years

方法 Method	基本原理 Principle	液滴大小 Droplet size	生成频率 Generation frequency	参考文献 Ref.
滑动芯片法 SlipChip	滑动剪切 Sliding shear	~12 nL	-	[45]
液滴裂分法 Droplet-splitting	界面亲水疏水特性, 图案区域 Hydrophilic/hydrophobic characteristics of interface, patterns	9.7 fL ~ 83.5 pL	-	[11]
基于界面瑞利-泰勒不稳定性的液滴生成法 Droplet generation method based on the Rayleigh-Taylor instability	离心力, 瑞利-泰勒不稳定性 Centrifugal force, the Rayleigh-Taylor instability	50 μ m ~ 10 mm	-	[57]
顺序操作液滴阵列系统 Sequential operation droplet array system, SODA	可编程的“抽吸-沉淀-移动”法, x-y-z平台 Programmable “aspirating-depositing-moving” method, x-y-z platform	60 pL ~ 1.98 nL	-	[64]
界面打印液滴生成法 Cross-interface emulsification, XiE	电磁振动器振动, 表面张力 Vibration caused by electromagnetic vibrator, tension force	pL ~ nL	~ 500 s ⁻¹	[9]
利用旋转的毛细管生成液滴的方法 Spinning micro-pipette liquid emulsion, SIMPLE	离心力, 表面张力 Centrifugal force, tension force	25 ~ 230 μ m	200 s ⁻¹	[10]
超疏水吸液器对微小液滴的可控制备 Superhydrophobic “aspirator”	界面亲水疏水特性, 负压系统 Hydrophilic/hydrophobic characteristics of interface, negative pressure system	0.1 ~ 3 μ L	-	[78]
手持式数字移液器打印纳米级液滴 Digital droplet pipetting	电磁致动器敲击 Electromagnetic device trigger	5 nL ~ 10 μ L	500 s ⁻¹	[83]
声波打印液滴 Acoustophoretic printing	声波振动 Vibration caused by acoustophoretic force	μ L ~ nL	~ 10 ³ s ⁻¹	[84]
高频超声波制备液滴 Droplet dispensing system based on gigahertz acoustic resonator	高频超声波, 瞬接触 Gigahertz acoustic force, transient contact	fL ~ nL	~ 10 ² s ⁻¹	[85]

超亲水/超疏水特性的材料,液滴裂分法和超疏水“吸液器”法将大液滴裂分为微小液滴;高频超声波制备液滴法使声场作用力产生的稳定液体尖峰与衬底接触,吸附到衬底上生成液滴;XiE法、数字移液器打印法和声波打印法均基于振动的作用,分别利用电磁振动器引起的振动、电磁致动器敲击及声波力作用使液滴分离;SODA法利用可编程的“抽吸-沉淀-移动”方法实现了对 10^{-12} L级液滴的自动化操控。

3 液滴生成方法发展趋势及展望

从液滴制备技术的发展历程看,微液滴的生成方法经历了传统方法、微流控芯片方法和近年来出现的芯片外新方法,即从无芯片到芯片再到脱离芯片的过程(如图5所示)。本文所述的液滴制备方法各有特点及各自适用的领域,且其实验设备、操作技术、应用范围随着社会需求和科技的进步不断发展。在此过程中,各类方法相互借鉴,互为补充,为推动研究的深入发展提供了更多可能。

近年来出现的制备液滴的新型片外方法兼具传统方法及微流控芯片方法的一些特点,在此基础上加以改进,在节省试剂、降低成本、高通量生成液滴、精确控制液滴等方面具有很大优势,能够更好地满足液滴制备的需求。新方法中,SODA引入编程系统,实现了自动化液滴生成与操控。超疏水“吸液器”方法与传统方法中的膜乳化法均是通过施加压力使液体透过某种特殊材料制成的薄膜来形成液滴。超疏水“吸液器”方法使用的超疏水网可在实验室自制,方法简单易行。该方法还可实现液滴在疏水板上的均匀分散和选择性捕获等快速精确的液滴操控。手持数字移液器将微流控芯片与传统移液器结合,设备简单,可单手操作,并且能够对单个液滴进行精确操控,故大大节省试剂用量并减小误差。此外,声波打印技术则突破了喷墨打印技术对液滴生成材料的限制,大大拓宽了液滴应用领域。

基于芯片的液滴制备方法以体积小、试剂耗量少、生成液滴速度快且大小均一等突破性的优势奠定了其在生物、化学、医药等领域应用的基础。但是,微流控芯片方法在流体的控制、液滴运动的自动化、液滴产生通量、控制的灵活性等方面仍然面临着许多挑战^[86]。此类技术对芯片的设计和加工、芯片系统外围设备、专业人士的操作具有很强的依赖性。脱离芯片的新技术、新方法将以往的液滴生成方法与界面作用、打印技术、材料特性等结合生成液滴,可在一定程度上解决上述问题。

目前,研究者仍在努力发展各种微液滴生成方法。未来微液滴的生成方法将是多种不同领域交叉作用的结果,适用范围不断扩大。在各领域研究者的共同努力下,可望出现更多简便快捷、可控、精细的方法,满足更为广泛的应用需求。

目前,研究者仍在努力发展各种微液滴生成方法。未来微液滴的生成方法将是多种不同领域交叉作用的结果,适用范围不断扩大。在各领域研究者的共同努力下,可望出现更多简便快捷、可控、精细的方法,满足更为广泛的应用需求。

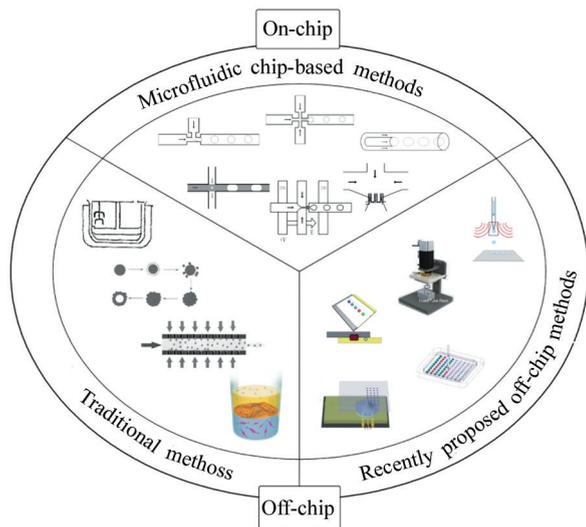


图5 微液滴生成方法发展过程

Fig.5 Development process of microdroplet generation methods

References

- 1 Beer N R, Hindson B J, Wheeler E K, Hall S B, Rose K A, Kennedy I M, Colston B W. *Anal. Chem.*, **2007**, 79(22): 8471-8475
- 2 FAN Yi-Qiang, WANG Mei, GAO Feng, ZHUANG Jian, TANG Gang, ZHANG Ya-Jun. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2016**, 44(8): 1300-1307
范一强, 王玫, 高峰, 庄俭, 唐刚, 张亚军. *分析化学*, **2016**, 44(8): 1300-1307
- 3 YUAN Hui-Ling, DONG Li-Bing, TU Ran, DU Wen-Bin, JIA Shi-Ru, WANG Qin-Hong. *Chinese J. Biotech.*, **2014**, 30(1): 139-146
袁会领, 董立兵, 涂然, 杜文斌, 贾士儒, 王钦宏. *生物工程学报*, **2014**, 30(1): 139-146

- 4 ZHENG Zhen, CHEN Yang, LI Wu-Hong, HONG Zhan-Ying, CHAI Yi-Feng. *Pharm. Care Res.*, **2016**, 16(3): 163-169
郑振, 陈阳, 李武宏, 洪战英, 柴逸峰. 药学服务与研究, **2016**, 16(3): 163-169
- 5 Teshima M, Seki T, Kawano R, Takeuchi S, Yoshioka S, Takeoka Y. *J. Mater. Chem. C*, **2015**, 3(4): 769-777
- 6 HAN Xian-Wei, ZHANG Hong-Wu, LUO Hong-Yan, ZHENG Xiao-Lin, YANG Zhong, HU Ning, LIAO Yan-Jian, YANG Jun. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2018**, 46(8): 1269-1274
韩县伟, 张洪武, 罗洪艳, 郑小林, 杨忠, 胡宁, 廖彦剑, 杨军. 分析化学, **2018**, 46(8): 1269-1274
- 7 HUO Dan-Qun, LIU Zhen, HOU Chang-Jun, YANG Jun, LUO Xiao-Gang, FA Huan-Bao, DONG Jia-Le, ZHANG Yu-Chan, ZHANG Guo-Ping, LI Jun-Jie. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2010**, 38(9): 1357-1365
霍丹群, 刘振, 侯长军, 杨军, 罗小刚, 法焕宝, 董家乐, 张玉婵, 张国平, 李俊杰. 分析化学, **2010**, 38(9): 1357-1365
- 8 LIU Zhao-Miao, YANG Yang, DU Yu, PANG Yan. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2017**, 45(2): 282-296
刘赵淼, 杨洋, 杜宇, 逢燕. 分析化学, **2017**, 45(2): 282-296
- 9 Xu P, Zheng X, Tao Y, Du W B. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(6): 3171-3177
- 10 Chen Z T, Fu Y S, Zhang F L, Liu L, Zhang N Q, Zhou D, Yang J R, Pang Y H, Huang Y Y. *Lab Chip*, **2016**, 16(23): 4512-4516
- 11 Li H Z, Yang Q, Li G N, Li M Z, Wang S T, Song Y L. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7(17): 9060-9065
- 12 Xu Q Y, Nakajima M, Ichikawa S, Nakamura N, Shiina T. *Innov. Food Sci. Emerg.*, **2008**, 9(4): 489-494
- 13 YAO Zhi-Kun, RUAN Da, YANG Ding-Bang, CHEN Tao, CHEN Xiao. *J. Southwest Univ. Natl. (Nat. Sci. Ed.)*, **2015**, 41(4): 417-422
姚志坤, 阮达, 杨定邦, 陈韬, 陈晓. 西南民族大学学报(自然科学版), **2015**, 41(4): 417-422
- 14 de Geest B G, Sander N N, Sukhorukov G B, Demeester J, de Smedt S C. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36(4): 636-649
- 15 Pechenkin M A, Mohwald H, Volodkin D V. *Soft Matter*, **2012**, 8(33): 8659-8665
- 16 Zhao Q H, Han B S, Wang Z H, Gao C Y, Peng C H, Shen J C. *Nanomedicine*, **2007**, 3(1): 63-74
- 17 Ma G H, Omi S. *Macromol. Symp.*, **2002**, 179(1): 223-240
- 18 ZHU Zhi-Jun, LU Jian-Jun, LIU Miao-Qing. *China Surfactant Deterg. & Cosmetics*, **2008**, 38(5): 322-326
朱志君, 卢建军, 刘妙青. 日用化学工业, **2008**, 38(5): 322-326
- 19 ZHANG Chun-Fang, LIU Jian, BAI Yun-Xiang, GU Jin, SUN Yu-Ping. *Chem. Ind. Eng. Prog.*, **2010**, 29(11): 2066-2070
张春芳, 刘健, 白云翔, 顾瑾, 孙余凭. 化工进展, **2010**, 29(11): 2066-2070
- 20 Freger V. *Langmuir*, **2003**, 19(11): 4791-4797
- 21 Zhu H C, Szymczyk A, Balanec B. *J. Membr. Sci.*, **2011**, 379(1-2): 215-223
- 22 Esser-Kahn A P, Odom S A, Sottos N R, White S R, Moore J S. *Macromolecules*, **2011**, 44(14): 5539-5553
- 23 GONG Li-Xiang, WU Wen-Hui. *Mod. Chem. Ind.*, **2009**, 29(8): 41-43
宫理想, 吴文辉. 现代化工, **2009**, 29(8): 41-43
- 24 WANG Huan, XIE Jing-Yi, YANG Wan-Tai. *China Print Packag Study*, **2012**, 4(3): 57-64
王欢, 谢景毅, 杨万泰. 中国印刷与包装研究, **2012**, 4(3): 57-64
- 25 Teh S Y, Lin R, Hung L H, Lee A P. *Lab Chip*, **2008**, 8(2): 198-220
- 26 CHEN Jiu-Sheng, JIANG Jia-Huan. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2012**, 40(8): 1293-1300
陈九生, 蒋稼欢. 分析化学, **2012**, 40(8): 1293-1300
- 27 Pollack M G, Fair R B, Shenderov A D. *Appl. Phys. Lett.*, **2000**, 77(11): 1725-1726
- 28 Kim C J. *Aame-Publications-Htd*, **2001**, 369: 55-62
- 29 Pollack M G, Shenderov A D, Fair R B. *Lab Chip*, **2002**, 2(2): 96-101
- 30 CEN Yi, LIU Wei. *Bull. Sci. Technol.*, **2016**, 32(6): 5-9
岑毅, 刘威. 科技通报, **2016**, 32(6): 5-9
- 31 XU Xiao-Wei, SUN Li-Ning, CHEN Li-Guo, JIANG Hai-Bing, ZHANG Yu-Liang, JI Ying-Yu. *Trans. Chin. Soc. Agric. Mach.*, **2017**, 48(11): 423-428
许晓威, 孙立宁, 陈立国, 江海兵, 张玉良, 季英瑜. 农业机械学报, **2017**, 48(11): 423-428

- 32 Hosokawa K, Fujii T, Endo I. *Anal. Chem.*, **1999**, 71(20): 4781-4785
- 33 Handique K, Burke D T, Mastrangelo C H, Burns M A. *Anal. Chem.*, **2000**, 72(17): 4100-4109
- 34 Darhuber A A, Valentino J P, Troian S M, Wagner S. *J. Microelectromech. Syst.*, **2003**, 12(6): 873-879
- 35 Nguyen N T, Ting T H, Yap Y F, Wong T N, Chai J C K, One W L, Zhou J L, Tan S H, Yobas L. *Appl. Phys. Lett.*, **2007**, 91(8): 084102
- 36 Thorsen T, Roberts R W, Arnold F H, Quake S R. *Phys. Rev. Lett.*, **2001**, 86(18): 4163-4166
- 37 Ju M H, Zeng C F, Wang C Q, Zhang L X. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2014**, 53(8): 3084-3090
- 38 LV Ming-Ming, LIU Zhi-Gang, GUAN Ning, WANG Shu-Zhong. *Shandong Sci.*, **2016**, 29(5): 81-89
吕明明, 刘志刚, 管宁, 王树众. *山东科学*, **2016**, 29(5): 81-89
- 39 Anna S L, Bontoux N, Stone H A. *Appl. Phys. Lett.*, **2003**, 82(3): 364-366
- 40 FENG Xuan, ZHANG Zhi-Ling, PANG Dai-Wen. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2009**, 37(S1): 271
冯璇, 张志凌, 庞代文. *分析化学*, **2009**, 37(S1): 271
- 41 Xu H G, Liang H J. *Chinese J. Chem. Phys.*, **2014**, 27(6): 679-684
- 42 Cramer C, Fischer P, Windhab E J. *Chem. Eng. Sci.*, **2004**, 59(15): 3045-3058
- 43 LIU Zhao-Miao, DU Yu, PANG Yan. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2018**, 46(3): 324-331
刘赵淼, 杜宇, 逢燕. *分析化学*, **2018**, 46(3): 324-331
- 44 WANG Hao-Yuan, DENG Chao-Jun, WANG Han-Lin, HUANG Wei-Xing. *J. Chem. Eng. Chin. Univ.*, **2017**, 31(2): 291-298
王号元, 邓朝俊, 王翰霖, 黄卫星. *高校化学工程学报*, **2017**, 31(2): 291-298
- 45 Du W B, Li L, Nichols K P, Ismagilov R F. *Lab Chip*, **2009**, 9(16): 2286-2292
- 46 Vincent M E, Liu W S, Haney E B, Ismagilov R F. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39(3): 974-984
- 47 Thompson A M, Paguirigan A L, Kreutz J E, Radich J P, Chiu D T. *Lab Chip*, **2014**, 14(17): 3135-3142
- 48 Yamaguchi H, Maeki M, Yamashita K, Nakamura H, Miyazaki M, Maeda H. *J. Biochem.*, **2013**, 153(4): 339-346
- 49 Wu Y F, Tilley R D, Gooding J J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(3): 1162-1170
- 50 Kaminski T S, Garstecki P. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46(20): 6210-6226
- 51 Sreejith K R, Ooi C H, Jin J, Dao D V, Nguyen N T. *Lab Chip*, **2018**, 18(24): 3717-3732
- 52 Zhang H Q, Xu Y, Fohlerova Z, Chang H L, Iliescu C, Neuzil P. *TrAC-Trend. Anal. Chem.*, **2019**, 113: 44-53
- 53 Araz M K, Tentori A M, Herr A E. *J. Lab. Autom.*, **2013**, 18(5): 350-366
- 54 Cai D Y, Xiao M, Xu P, Xu Y C, Du W B. *Lab Chip*, **2014**, 14(20): 3917-3924
- 55 Friedrich S M, Zec H C, Wang T H. *Lab Chip*, **2016**, 16(5): 790-811
- 56 Seder I, Kim D M, Hwang S H, Sung H, Kim D E, Kim S J. *Lab Chip*, **2018**, 18(13): 1867-1874
- 57 Marthelot J, Strong E F, Reis P M, Brun P T. *Nat. Commun.*, **2018**, 9(1): 4477-4483
- 58 Xu T, Shi W X, Huang J R, Song Y C, Zhang F L, Xu L P, Zhang X J, Wang S T. *ACS Nano*, **2017**, 11(1): 621-626
- 59 Guo F, Yang H, Mao J J, Huang J Y, Wang X Q, Lai Y K. *Compos. Commun.*, **2018**, 10: 151-156
- 60 Bao L, Werbiuk Z, Lohse D, Zhang X H. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2016**, 7(6): 1055-1059
- 61 Liu W W, Zhu Y, Feng Y M, Fang J, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(1): 822-829
- 62 Feng W Q, Li L X, Du X, Welle A, Levkin P A. *Adv. Mater.*, **2016**, 28(16): 3202-3208
- 63 Bao L, Rezk A R, Yeo L Y, Zhang X H. *Small*, **2015**, 11(37): 4850-4855
- 64 Zhu Y, Zhang Y X, Cai L F, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(14): 6723-6731
- 65 Du X H, Li W M, Du G S, Cho H, Yu M, Fang Q, Lee L P, Fang J. *Anal. Chem.*, **2018**, 90(5): 3253-3261
- 66 Liu W W, Zhu Y, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(12): 6678-6685
- 67 Jin D Q, Zhu Y, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(21): 10796-10803
- 68 Li J Z, Wang H F, Lin L, Fang Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140(16): 5474-5484
- 69 Zhu Y, Zhu L N, Guo R, Cui H J, Ye S, Fang Q. *Sci. Rep.*, **2014**, 4: 5046
- 70 Zhu Y, Zhang Y X, Liu W W, Ma Y, Fang Q, Yao B. *Sci. Rep.*, **2015**, 5: 9551
- 71 Guo X L, Wei Y, Lou Q, Zhu Y, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2018**, 90(9): 5810-5817
- 72 Ma Y, Pan J Z, Zhao S P, Lou Q, Zhu Y, Fang Q. *Lab Chip*, **2016**, 16(24): 4658-4665
- 73 Zhao S P, Ma Y, Lou Q, Zhu H, Yang B, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(19): 10153-10157

- 74 Fang P, Pan J Z, Fang Q. *Talanta*, **2018**, 180: 376–382
- 75 Pan J Z, Fang P, Fang X X, Hu T T, Fang J, Fang Q. *Sci. Rep.*, **2018**, 8(1): 1791
- 76 Li Q, Zhu Y, Zhang N Q, Fang Q. *Sci. Rep.*, **2016**, 6: 26654
- 77 Huang C M, Zhu Y, Jin D Q, Kelly R T, Fang Q. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(17): 9009–9016
- 78 Guo D W, Xiao J S, Chen J W, Liu Y M, Yu C M, Cao M Y, Jiang L. *Small*, **2015**, 11(35): 4491–4496
- 79 Hu Y, Xu P, Luo J, He H X, Du W B. *Anal. Chem.*, **2017**, 89(1): 745–750
- 80 WU Bi-Cheng, YAO Zhi-Yuan. *Chinese J. Anal. Chem.*, **2017**, 45(6): 931–935
吴必成, 姚志远. *分析化学*, **2017**, 45(6): 931–935
- 81 Chen Z T, Liao P Y, Zhang F L, Jiang M C, Zhu Y S, Huang Y Y. *Lab Chip*, **2017**, 17(2): 235–240
- 82 Tang S Y, Wang K, Fan K, Feng Z L, Zhang Y X, Zhao Q B, Yun G L, Yuan D, Jiang L M, Li M, Li W H. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(5): 3725–3732
- 83 Mao Y X, Pan Y, Li X, Li B Q, Chu J R, Pan T R. *Lab Chip*, **2018**, 18(18): 2720–2729
- 84 Foresti D, Kroll K T, Amisshah R, Sillani F, Homan K A, Poulidakos D, Lewis J A. *Sci. Adv.*, **2018**, 4(8): eaat1659
- 85 He M H, Zhou Y C, Cui W W, Yang Y, Zhang H X, Chen X J, Pang W, Duan X X. *Lab Chip*, **2018**, 18(17): 2540–2546
- 86 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

Advances in Microdroplet Generation Methods

WEI Yu-Yao^{1,2}, SUN Zi-Qiao^{*2}, REN Hao-Hui³, LI Lei^{*1,4}

¹(CAS Key Laboratory of Cryogenics, Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

²(School of Environment and Energy Engineering, Beijing University of Civil Engineering and Architecture, Beijing 102616, China)

³(Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

⁴(Beijing Key Laboratory of Cryo-Biomedical Engineering, Beijing 100190, China)

Abstract Microdroplets have been widely used in biology, chemistry, material science, and engineering, and the microdroplet generation methods are becoming more efficient and controllable. The development of the generation of microdroplets experienced traditional methods, microfluidic chip-based methods, and recently proposed off-chip methods. In this paper, we first briefly summarized the typical traditional methods and the microfluidic chip-based methods for microdroplet generation, and then emphatically introduced the principles, devices, and applications of the recently developed microdroplet generation methods. The advantages and disadvantages of these methods were discussed and the future development of microdroplet generation technology was also prospected.

Keywords Microdroplet; Droplet microfluidics; Droplet generation; Review

(Received 29 November 2018; accepted 25 April 2019)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31770107, 21874116), the Natural Science Foundation of Beijing, China (No. 3174047), the “Shi Pei Project” —High Level Students Training of Beijing Colleges and Universities and the Science and Technology Program from State Grid Corporation of China (No. 5700-201955318A-0-0-00).