

文章编号:1671-6833(2022)04-0047-06

基于联合评价的微滴检测芯片微通道结构优化

董辛旻<sup>1</sup>, 张洪溧<sup>1</sup>, 徐 刚<sup>1</sup>, 梁 帅<sup>1,2</sup>, 余仁辉<sup>3</sup>

(1. 郑州大学 机械与动力工程学院, 河南 郑州 450001; 2. 广东顺德创新设计研究院, 广东 佛山 528311; 3. 广东省特种设备检测研究院顺德检测院, 广东 佛山 528300)

**摘 要:**为探究通过检测仪器间隔时间短、连续相试剂消耗量小、单列间距小的微滴检测芯片,建立了微通道仿真几何模型,并进行模型有效性验证实验。利用 Fluent 仿真软件,对正交试验中 16 种不同结构尺寸的微滴检测芯片进行数值模拟,将主观赋权法与客观赋权法相结合,形成组合赋权法对评价指标赋权,采用理想解法(TOPSIS)、秩和比法(RSR)对数值模拟结果进行联合评价,得出 16 种结构的优劣次序。评价结果表明,连续相通道宽度为 80  $\mu\text{m}$ 、离散相通道宽度为 90  $\mu\text{m}$ 、两相流体交汇出口宽度为 100  $\mu\text{m}$ 、通道深度为 50  $\mu\text{m}$  的结构最优,可以得到微滴序列间距小、单个微滴检测间隔时间较短、连续相液体消耗较小的经济性较优的微滴检测芯片。

**关键词:**微滴检测芯片; 通道结构; 组合赋权; 秩和比法; 联合评价

**中图分类号:** O35      **文献标志码:** A      **doi:** 10.13705/j.issn.1671-6833.2021.06.006

0 引言

近几年,微流控技术发展迅速,其具有微型化系统分析与高通量的优势,在数字 PCR (polymerase chain reaction) 领域扮演重要角色<sup>[1]</sup>。其中,微滴式数字 PCR 技术是从数字 PCR 发展而来的一项重要技术,拥有高精度、绝对定量等优势,能够应用于生物化学检测领域如流行性腹泻病毒的检测等<sup>[2]</sup>。

微滴式数字 PCR 系统利用微流控微滴操控技术,采用不同结构的微通道以达到微滴生成或检测的目的<sup>[3]</sup>。相比传统实验技术,微滴式数字 PCR 能够将样品分隔成大量的微滴,进行更有效的分析,从而降低成本<sup>[4]</sup>。

对微滴中样品的检测就是对荧光探针分子所标记的特异性荧光染料在激光照射下产生的荧光信号进行检测<sup>[5]</sup>。微滴式数字 PCR 所应用的荧光检测方法为流式检测法<sup>[6]</sup>,即利用微流控检测芯片将扩增后的微滴分离成间距均匀的序列再通过后续的通道进行检测的方法。目前,学者们关注更多的是检测芯片方面的应用,如 Pekin 等<sup>[7]</sup>、Pinheiro 等<sup>[8]</sup>均采用流式检测法分隔微滴进行荧

光检测,而对检测芯片通道结构进行分析的研究相对较少。

为探究微滴检测芯片的结构参数对微滴形成的单列的间距以及检测间隔时间的影响,即探究离散相通道宽度、连续相通道宽度、交叉出口宽度以及通道深度这些因素对间距及间隔时间的影响,设计 16 种结构进行正交试验,利用 Fluent 软件进行数值模拟,并用理想解法、秩和比法对模拟结果进行联合评价,从而选出最优通道结构。

1 检测芯片的数值模拟

1.1 几何模型

图 1 所示为微滴检测芯片的几何模型。在芯片中通入扩增后的微滴溶液的通道为离散相微通道,长度为 700  $\mu\text{m}$ ,宽度设为  $W_d$ ;通入油相(连续相)的通道为连续相通道,取长度为 300  $\mu\text{m}$ ,宽度设为  $W_c$ ;两相流体交汇处通道为两相流体交汇出口通道,取其长度为 2 000  $\mu\text{m}$ ,宽度设为  $W_o$ 。整个微滴检测芯片微通道的深度为  $H$ 。

以  $W_d$ 、 $W_c$ 、 $W_o$ 、 $H$  为影响因素,每个因素取 4 个水平,进行多因素多水平正交试验,参考 Mu 等<sup>[9]</sup>的研究设计,微滴检测芯片微通道结构参数

正交试验设计表如表 1 所示。

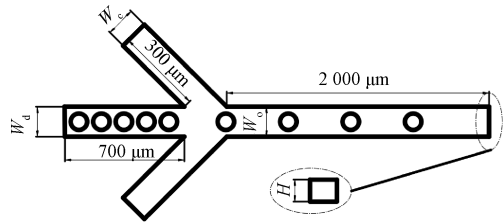


图 1 微滴检测芯片微通道几何模型

Figure 1 Geometric model of microchannel for droplet detection chip

表 1 微滴检测芯片结构参数正交试验设计表

Table 1 Orthogonal experimental design table for structure parameters of droplet detection chip  $\mu\text{m}$

试验 序号	因素 A $W_c$	因素 B $W_d$	因素 C $W_o$	因素 D $H$
1	70	70	70	50
2	70	80	80	60
3	70	90	90	70
4	70	100	100	80
5	80	70	80	70
6	80	80	70	80
7	80	90	100	50
8	80	100	90	60
9	90	70	90	80
10	90	80	100	70
11	90	90	70	60
12	90	100	80	50
13	100	70	100	60
14	100	80	90	50
15	100	90	80	80
16	100	100	70	70

1.2 Fluent 软件相关参数的设置

实际工程实验中微滴检测芯片材料多用聚二甲基硅氧烷 (PDMS), 故在 Fluent 软件仿真中按 PDMS 材料设置相关参数。采用两相流体 VOF (volume of fluid) 模型, 其中第 1 相为氟油, 第 2 相为去离子水, 实验中在 376 微滴/s 的检测频率下所获取的两相流体入口速度为 0.03 m/s, 基于此工况, 本文工质物性参数设置如表 2 所示。利用 Fluent 软件中的 UDF (user defined function) 模块,

在通道入口处定义直径为 70  $\mu\text{m}$  的圆形区域并将该区域第 2 相的体积分数设为 1, 对带有微滴的溶液通入检测芯片的过程进行仿真。在边界条件设置中, 两相流体入口均为速度入口, 出口为压力出口。

表 2 工质物性参数

Table 2 Physical parameters of working fluid

材料	密度 $\rho/$ ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ )	黏度 $\mu/$ ( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ )	速度 $v/$ ( $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ )	界面张力 $F/(\text{N}\cdot\text{m}^{-1})$	接触角/ ( $^\circ$ )
氟油	1 614.0	0.018	0.03	0.01	140
去离子水	998.2	0.001	0.03	0.01	140

1.3 网格无关性检验

以截面尺寸为 80  $\mu\text{m} \times 50 \mu\text{m}$  的微滴检测芯片为模型, 采用六面体网格对模型进行划分, 分别取 2、3、4、5、6、7 mm 这 6 组网格尺寸, 对网格进行无关性验证。当连续相速度与离散相速度均取 0.03 m/s 时, 微滴序列间距的变化如图 2 所示。

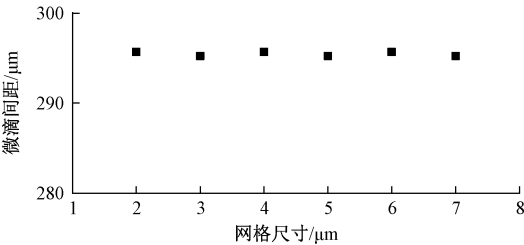


图 2 网格无关性检验

Figure 2 Grid independence test

由图 2 可以看出, 当网格尺寸在 2~7  $\mu\text{m}$  变化时, 微滴间距几乎不发生变化。基于计算时间考虑, 网格尺寸越大仿真计算越快, 但当网格尺寸取 5  $\mu\text{m}$  以上时, 微滴边界混合相的厚度过大, 如图 3 所示。网格尺寸取 7  $\mu\text{m}$  时, 微滴的形状已经偏离圆形呈正八边形且边界混合相的厚度增加, 2 个微滴之间的混合相越厚越容易发生微滴混合; 网格尺寸取 2  $\mu\text{m}$  时, 微滴边界混合相的厚度较小, 但网格数量较多, 计算时间较长。综合考虑, 采用 5  $\mu\text{m} \times 5 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$  的正六面体网格。

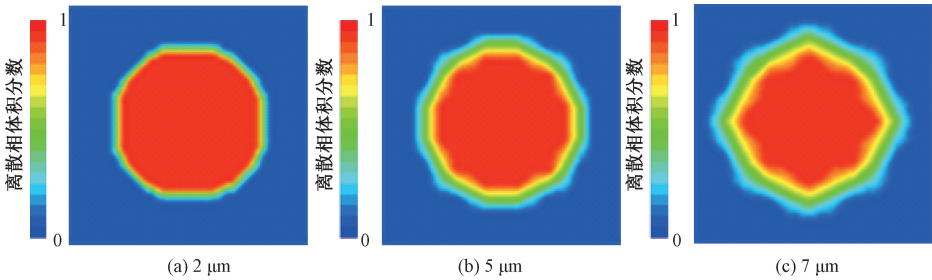


图 3 不同网格尺寸下的微滴

Figure 3 Droplets with different grid size

1.4 模型有效性验证

为验证模型的有效性,本文使用截面尺寸为  $80\text{ }\mu\text{m}\times 50\text{ }\mu\text{m}$  的微滴检测芯片,以氟油和去离子水生成的微滴溶液通入离散相微通道,氟油通入连续相微通道,在离散相流量为  $288\text{ }\mu\text{L/h}$ 、连续相流量为  $115\sim 506\text{ }\mu\text{L/h}$  的条件下,获得微滴间距,并对数值模拟结果进行有效性验证。数值模拟与实验结果的对比如图 4 所示。可以看出,两者吻合较好,随着连续相通道流量的增加,微滴间距逐渐增大,验证了本文数值模拟方法的有效性。

2 结果与讨论

2.1 微滴检测芯片的仿真结果

按照正交试验设置对微滴检测芯片微通道进行仿真,仿真结果如图 5 所示,按照连续相宽度从小到大,排成 4 列。由图 5 可以看出,序号 4、7、10、13 相对同列其他仿真结果的微滴序列间距较

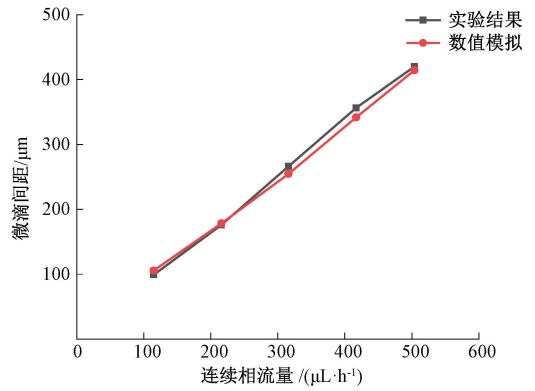


图 4 数值模拟与实验结果的对比  
Figure 4 Comparison between the numerical simulation and experimental results

小,序号 1、5、11、16 相对同列其他仿真结果的微滴序列间距较大;当连续相通道宽度不变时,随着两相流体交汇出口宽度的增加微滴序列间距呈减小趋势。

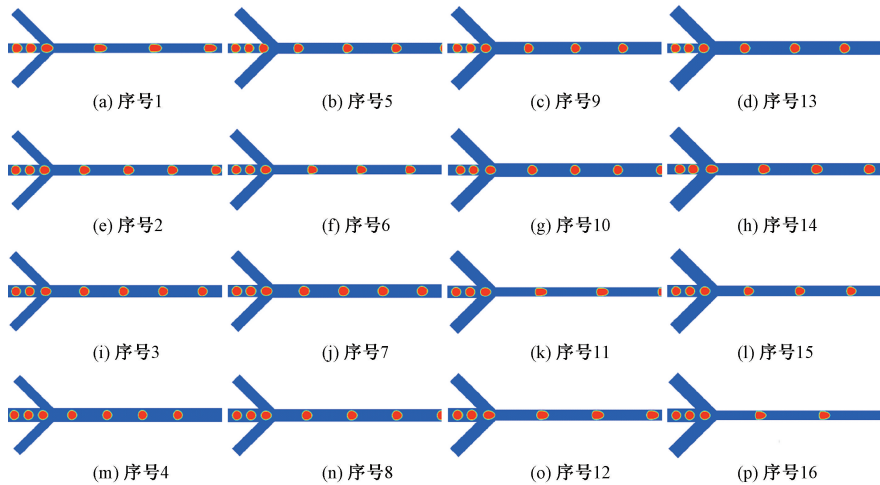


图 5 不同通道尺寸下的微滴序列  
Figure 5 Droplet sequences with different channel sizes

评价指标  $F_1$  为单个液滴的检测间隔时间,在数值模拟过程中距离两相流体交汇入口处相同的位置建立监测面,监测通过该面的第 2 相体积分数获得  $F_1$  值;单位时间内连续相试剂的消耗量为评价指标  $F_2$ ,结合芯片连续相截面的面积与流速可以求出;评价指标  $F_3$  为微滴序列的间距,可通过对仿真结果的图像进行计算得到。试验结果如表 3 所示。从表 3 中可以看出,连续相通道宽度不变时,随着离散相通道横截面积(离散相通道宽度与深度的乘积)增加,微滴检测间隔时间呈减小趋势;速度一定时,连续相通道横截面积增加则单位时间内连续相消耗量增加。

2.2 组合赋权法对评价指标进行赋权

实际检测所使用的油相即连续相的购买价格

较高,故从经济上考虑,单位时间内连续相的消耗量越低越好。但主观赋权法具有较强的主观随意性<sup>[10]</sup>,因此本文采用主、客观赋权法结合的组合赋权法:

$$w_i = \alpha a_i + (1 - \alpha) b_i。$$
 (1)

式中: $a_i$  和  $b_i$  分别为主、客观赋权法所确定的权重值; $\alpha$  为针对不同赋权方法的偏好值。

在主观赋权法的选择中,采用层次分析法,这是一种使用矩阵方法建立多项偏好的数学模型,用数值特征值求解问题<sup>[11]</sup>。层次分析法赋权的确定方法为利用比例标度表对指标进行两两比较建立判断矩阵,求其最大特征值的特征向量,归一化后获得权重<sup>[12]</sup>。其比例标度表如表 4 所示。

表 3 正交试验结果

Table 3 Orthogonal experimental results

试验序号	$F_1/\text{ms}$	$F_2/\mu\text{L}$	$F_3/\mu\text{m}$
1	3.292	0.210	306.5
2	3.064	0.252	293.6
3	2.466	0.294	217.9
4	2.166	0.336	184.8
5	2.802	0.336	284.6
6	2.312	0.384	281.4
7	2.810	0.240	205.5
8	2.626	0.288	253.6
9	2.576	0.432	274.2
10	2.572	0.378	241.6
11	2.666	0.324	361.4
12	2.708	0.270	310.7
13	3.070	0.360	289.6
14	2.958	0.300	300.3
15	2.214	0.480	308.9
16	2.410	0.420	411.7

表 4 比例标度表

Table 4 Proportional scale

因素 <i>i</i> 比因素 <i>j</i>	量化值
同等重要	1
稍微重要	3
较强重要	5
强烈重要	7
极端重要	9
两相邻判断的中间值	2、4、6、8

依照表 4 将通过时长、耗油量、间距两两比较,建立判断矩阵  $A$ :

$$A = \begin{bmatrix} \frac{w_1}{w_1} & \frac{w_1}{w_2} & \frac{w_1}{w_3} \\ \frac{w_2}{w_1} & \frac{w_2}{w_2} & \frac{w_2}{w_3} \\ \frac{w_3}{w_1} & \frac{w_3}{w_2} & \frac{w_3}{w_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & \frac{1}{5} & 2 \\ 5 & 1 & 6 \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{6} & 1 \end{bmatrix} \quad (2)$$

式中:  $\frac{w_i}{w_j}(i, j = 1, 2, 3)$  为时长、耗油量、间距两两比较的相对结果。通过计算得到 3 个指标的权重  $a$  分别为 0.172、0.726、0.102。

客观赋权法的选择为熵权法,熵权法是一种能够全面反映各类信息的客观评价方法<sup>[13]</sup>,计算得到 3 个指标的权重  $b$  分别为 0.429、0.357、0.214。偏好值  $\alpha$  取 0.6,通过式(1)计算得到 3 个指标的最终权重值分别为 0.275、

0.578、0.147。

2.3 理想解法与秩和比法对模拟结果联合评价

加权理想解法是在为每个指标赋予权重之后,依据评价指标数据求得正理想解以及负理想解进而计算每个评价对象到正、负 2 个解的距离的方法<sup>[14]</sup>,依靠相对贴近程度  $C_i$  进行排序。本文中  $C_i$  的计算式为

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-) \quad (3)$$

其中:

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j (B_j^+ - b_{ij})^2};$$
$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j (B_j^- - b_{ij})^2};$$

$$B^+ = [\max(b_{11}, b_{21}, \cdots, b_{n1}), \max(b_{12}, b_{22}, \cdots, b_{n2}), \max(b_{13}, b_{23}, \cdots, b_{n3})];$$
$$B^- = [\min(b_{11}, b_{21}, \cdots, b_{n1}), \min(b_{12}, b_{22}, \cdots, b_{n2}), \min(b_{13}, b_{23}, \cdots, b_{n3})];$$

$$b_{ij} = a_{ij} / \sqrt{\sum_{i=1}^n a_{ij}^2}.$$

式中:  $a_{ij}$  为原始数据进行同向化之后的数据;  $b_{ij}$  为归一化后的数据;  $B^+$  和  $B^-$  分别为正理想解和负理想解;  $D_i^+$  和  $D_i^-$  分别为评价对象与最优、最劣方案的接近程度;  $C_i$  为评价对象与最优方案的贴近程度,  $C_i$  越接近 1, 评价对象越优。

加权秩和比法是对评价指标数据表进行编秩,对秩次进行加权平均值计算从而得到无量纲的统计量  $RSRw$  的方法。 $RSRw$  值越大则评价越高<sup>[15]</sup>,每个评价对象的  $RSRw$  的计算式如下:

$$RSRw = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^3 R_j w_j \quad (4)$$

式中:  $R_j$  为评价对象在第  $j$  个评价指标下的秩序值;  $w_j$  为第  $j$  个评价指标的权重值;  $n$  为评价对象的总体数量。

理想解法评价的优点是对原始数据的利用比较充分,却对异常值的干扰比较敏感;而秩和比法评价的优点则是异常值的干扰较小,却可能损失一些原始信息。为克服上述缺陷、充分利用数据,可采用两者联合评价<sup>[16]</sup>。

表 5 为加权理想解法与加权秩和比法的联合评价结果表,依据“择多原则”,第 7 组试验为最优结果,即当连续相通道宽度为 80  $\mu\text{m}$ 、离散相微通道进口宽度为 90  $\mu\text{m}$ 、两相流体交汇出口宽度为 100  $\mu\text{m}$ 、芯片深度为 50  $\mu\text{m}$  时,微滴检测芯片的结构为最优结构。



表 5 联合评价结果  
Table 5 Results of joint evaluation

试验序号	0.1C <sub>i</sub> +0.9RSR <sub>w</sub>	0.5C <sub>i</sub> +0.5RSR <sub>w</sub>	0.9C <sub>i</sub> +0.1RSR <sub>w</sub>
1	0.644 27	0.656 87	0.669 47
2	0.617 13	0.599 17	0.581 21
3	0.713 46	0.638 31	0.563 17
4	0.674 24	0.599 43	0.524 63
5	0.444 97	0.397 87	0.350 77
6	0.460 30	0.393 49	0.326 69
7	0.761 66	0.745 79	0.729 92
8	0.679 99	0.606 19	0.532 40
9	0.333 31	0.285 81	0.238 30
10	0.472 41	0.405 54	0.338 67
11	0.467 23	0.412 16	0.357 10
12	0.608 46	0.572 28	0.536 11
13	0.318 80	0.295 51	0.272 21
14	0.478 48	0.451 90	0.425 32
15	0.322 34	0.288 95	0.255 56
16	0.327 66	0.274 29	0.220 92

3 结论

通过结合数值模拟进行正交试验对微滴检测芯片进行结构优化,有以下结论。

(1)通道尺寸的改变影响着微滴序列的间距、单个微滴的检测间隔时间以及连续相液体的消耗量。

(2)通过对微滴检测芯片各尺寸的综合分析,连续相通道宽度为 80 μm、离散相通道宽度为 90 μm、两相流体交汇出口宽度为 100 μm、通道深度为 50 μm 的结构最优,可以得到微滴序列间距小、单个微滴检测间隔时间短、连续相液体消耗较小的经济性较优的微滴检测芯片。

参考文献:

[1] 陈进宇. 基于微流控液滴技术的数字 PCR 和核酸适配体筛选的实验和理论研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.  
CHEN J Y. Experimental and theoretical studies on droplet digital PCR and aptamer screening based on microfluidic droplet technology[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2020.

[2] CAO W W, HE D S, CHEN Z J, et al. Development of a droplet digital PCR for detection and quantification of porcine epidemic diarrhea virus[J]. Journal of veterinary diagnostic investigation, 2020, 32(4): 572-576.

[3] 赵治国, 崔强, 赵林立, 等. 微滴数字 PCR 技术应用进展[J]. 中国生物工程杂志, 2017, 37(6): 93-96.  
ZHAO Z G, CUI Q, ZHAO L L, et al. Application

progress of the technology of droplet digital PCR[J]. China biotechnology, 2017, 37(6): 93-96.

[4] 贾朋飞. 用于数字 PCR 的微滴生成及检测芯片研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.  
JIA P F. Studies on microfluidic chips of droplet generation and detection for digital PCR[D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2015.

[5] 郭成祥. 数字 PCR 仪中荧光信号的检测及处理研究[D]. 武汉: 武汉工程大学, 2017.  
GUO C X. Detection and processing of fluorescence signal in droplet digital PCR[D]. Wuhan: Wuhan Institute of Technology, 2017.

[6] SHANG L R, CHENG Y, ZHAO Y J. Emerging droplet microfluidics[J]. Chemical reviews, 2017, 117(12): 7964-8040.

[7] PEKIN D, SKHIRI Y, BARET J C, et al. Quantitative and sensitive detection of rare mutations using droplet-based microfluidics[J]. Lab on a chip, 2011, 11(13): 2156.

[8] PINHEIRO L B, COLEMAN V A, HINDSON C M, et al. Evaluation of a droplet digital polymerase chain reaction format for DNA copy number quantification[J]. Analytical chemistry, 2012, 84(2): 1003-1011.

[9] MU L, ZHANG L, MA J, et al. Enhancement of anaerobic digestion of phoenix tree leaf by mild alkali pretreatment: Optimization by Taguchi orthogonal design and semi-continuous operation[J]. Bioresource technology, 2020, 313: 123634.

[10] 陈昌斌, 黄灿灿, 董盛喜, 等. 最优组合赋权法评价模型在配电网改造中的应用: 以欠发达国家大型城市配电网改造为例[J]. 人民长江, 2019, 50(12): 192-197, 203.  
CHEN C B, HUANG C C, DONG S X, et al. Application of comprehensive evaluation model of optimal combination weighting method in distribution network reconstruction: case of distribution network reconstruction in foreign cities of developing countries[J]. Yangtze River, 2019, 50(12): 192-197, 203.

[11] TSAIR CHANG J, HSIAO H C. Analytic hierarchy process for evaluation weights on occupational safety and hygiene items in the bridge construction site[J]. IOP conference series: earth and environmental science, 2019, 233: 032031.

[12] 刘豹, 许树柏, 赵焕臣, 等. 层次分析法: 规划决策的工具[J]. 系统工程, 1984, 2(2): 23-30.  
LIU B, XU S B, ZHAO H C, et al. Analytic hierarchy process: a tool for programmed decision-making[J]. Systems engineering, 1984, 2(2): 23-30.

[13] 信桂新, 杨朝现, 杨庆媛, 等. 用熵权法和改进 TOP-

SIS 模型评价高标准基本农田建设后效应[J]. 农业工程学报, 2017, 33(1): 238-249.

XIN G X, YANG C X, YANG Q Y, et al. Post-evaluation of well-facilitated capital farmland construction based on entropy weight method and improved TOPSIS model[J]. Transactions of the Chinese society of agricultural engineering, 2017, 33(1): 238-249.

[14] 徐刚,梁帅,刘武发,等. 流动聚焦型微流控芯片微通道结构优化[J]. 郑州大学学报(工学版), 2020, 41(4): 87-91.

XU G, LIANG S, LIU W F, et al. Optimization of micro-channel structure of flow focusing microfluidic chip [J]. Journal of Zhengzhou university (engineering science), 2020, 41(4): 87-91.

[15] 范胜男,郝述霞,刘晓惠,等. TOPSIS 法与秩和比法对 2017 年全国职业性放射性疾病监测工作的综合评价[J]. 中国辐射卫生, 2019, 28(6): 609-613.

FAN S N, HAO S X, LIU X H, et al. Analysis of evaluation results of national occupational radioactive disease monitoring work in 2017 by TOPSIS method and rank sum ratio method[J]. Chinese journal of radiological health, 2019, 28(6): 609-613.

[16] 秦海燕,鄢娟,尹晶,等. 理想解排序法与秩和比法及其模糊联合综合评价我国 2000—2016 年孕产妇保健工作[J]. 安徽医药, 2020, 24(4): 838-841.

QIN H Y, YAN J, YIN J, et al. TOPSIS method, RSR method and the fuzzy comprehensive evaluation of maternal health care in China from 2000 to 2016[J]. Anhui medical and pharmaceutical journal, 2020, 24(4): 838-841.

Optimization of Micro-channel Structure for Microfluidic Droplet Detection Chip  
Based on Joint Evaluation

DONG Xinmin<sup>1</sup>, ZHANG Hongli<sup>1</sup>, XU Gang<sup>1</sup>, LIANG Shuai<sup>1,2</sup>, YU Renhui<sup>3</sup>

(1. School of Mechanical and Power Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. Guangdong Shunde Innovation Design Institute, Foshan 528311, China; 3. Guangdong Institute of Special Equipment Inspection and Research Shunde Branch, Foshan 528300, China)

**Abstract:** In order to explore the droplet detection chip with short detection instrument time, small continuous phase reagent consumption and small single column spacing, the micro-channel simulation geometric model was established, and the model validity verification experiment was carried out. Using Fluent simulation software, and simulating 16 kinds of droplet detection chips with different structural sizes in the orthogonal experiment, the subjective weighting method and the objective weighting method were combined to form a combination weighting method to weight the evaluation indicators. TOPSIS and RSR were used to jointly evaluate the numerical simulation results, and the order of superiority and inferiority of 16 kinds of structures were obtained. The evaluation results showed that a droplet detection chip with the optimal size structure could be obtained in the conditions of the continuous phase channel size of 80 μm, the discrete phase channel size of 90 μm, the cross exit channel size of 100 μm and the channel depth of 50 μm. The droplet detection chip with that structure consumed less continuous phase reagent per unit time and could produce the performance with smaller droplet sequence spacing and short detection interval time of single droplet.

**Keywords:** droplet detection chip; channel structure; combination weighting; rank-sum ratio method; joint evaluation