

仿生微流控的发展与应用

闵伶俐 陈松月 盛智芝 王宏龙 吴锋 王苗 侯旭

Development and application of bio-inspired and biomimetic microfluidics

Min Ling-Li Chen Song-Yue Sheng Zhi-Zhi Wang Hong-Long Wu Feng Wang Miao Hou Xu

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 178301 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.178301

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.178301>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I17>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于微流控光学可调谐的渐变折射率特性研究

[Analysis of the tunable liquid gradient index based on optofluidics](#)

物理学报.2014, 63(15): 154701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.154701>

一种基于SU8聚合物的基因测序芯片

[Fabrication of SU8-based chip suitable for genomic sequencing](#)

物理学报.2013, 62(14): 148701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.148701>

格子玻尔兹曼方法模拟弯流道中粒子的惯性迁移行为

[Lattice Boltzmann modeling of particle inertial migration in a curved channel](#)

物理学报.2013, 62(2): 024703 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.024703>

专题: 软物质研究进展

仿生微流控的发展与应用*

闵伶俐⁴⁾# 陈松月³⁾# 盛智芝⁴⁾⁵⁾ 王宏龙⁴⁾ 吴锋¹⁾²⁾
王苗¹⁾²⁾ 侯旭^{1)2)4)5)†}

1) (厦门大学生物仿生及软物质研究院, 福建省柔性功能材料重点实验室, 厦门 361005)

2) (厦门大学物理科学与技术学院, 厦门 361005)

3) (厦门大学航空航天学院, 厦门 361005)

4) (厦门大学化学化工学院, 厦门 361005)

5) (能源材料化学协同创新中心, 厦门 361005)

(2016年5月20日收到; 2016年7月2日收到修改稿)

仿生微流控技术将仿生结构设计应用到微流体装置中, 具有很强的学科交叉性. 本文提出了通过仿生手段突破微流控的技术瓶颈, 从而提高微流控器件的抗污染性能, 告别单一功能的微流控系统应用的局限性, 实现微尺度下通道的智能化及动态环境变化下的高适应性等. 本文提出了仿生微流控的概念, 重点介绍了仿生微流控在器件抗污染、器件智能化、生物学和医药方面的最新研究进展, 从仿生设计导入应用前景, 并探讨了所涉及的物理问题和关键技术, 以期能为智能微流控芯片的设计开发和应用提供新思路, 并为软物质的开发应用、多功能型智能化仿生器件的设计、制备及应用提供参考.

关键词: 仿生, 微流控, 智能, 抗污染

PACS: 83.50.Ha, 47.27.nd, 68.15.+e, 87.85.fk

DOI: 10.7498/aps.65.178301

1 引言

微流控 (microfluidics) 技术, 又被称为芯片实验室 (lab-on-a-chip), 是一种精确控制及操控特征尺寸在几十到几百微米之间微尺度流体的方法^[1,2]. 微流控研究涉及材料学、物理化学、工程学、微纳技术和生物医学工程等多个学科交叉, 并在生物、化学、医学等方面有着巨大的应用前景. 时至今日, 微流控已经发展成为一个前沿研究领域, 其应用方向十分广泛, 仅健康医疗方面便涵盖了分子生物学、药物开发、诊断和鉴定、药物传输和分析等多个领域^[3-6]. 微流控技术在高速发展的同时, 也存在着许多技术瓶颈, 比如器件的稳定性、可靠性及流体运输的污染问题, 通道微尺度的精确功能化及

缺少在工业界的切入点等^[7,8].

为了实现微流控的功能化和智能化控制, 研究人员向大自然学习, 从生物有机体中寻找设计和研发灵感, 逐渐形成了仿生微流控这个全新的概念. 仿生微流控 (bio-inspired and biomimetic microfluidics) 是指受生物体结构和功能原理的启发, 设计和开发具有仿生结构和功能的微通道流体器件. 它是一门新兴的交叉学科, 涉及材料学、化学、物理化学、界面科学、流体力学、生物技术及微纳米加工技术等众多学科领域, 将为突破微流控技术瓶颈、推动其实际应用提供全新的设计思路. 仿生结构, 比如具有自清洁功能的荷叶^[9]、定向吸附能力的壁虎脚^[10]、特殊光学性能的蝴蝶翅膀^[11]、流动减阻功能的鲨鱼皮^[12]和超滑的猪笼草叶子^[13],

* 青年海外高层次人才引进计划第十二批“千人计划”青年项目、国家自然科学基金 (批准号: 21673197)、高等学校学科创新引智计划 (批准号: B16029) 和国家自然科学基金 (批准号: U1505243) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: houx@xmu.edu.cn

作者贡献等同

这些独特功能将有助于突破微流控的技术瓶颈^[14]. 仿生微流控具有如此强的学科交叉性, 能为微流控的设计与应用带来新的设计研发灵感, 必将推动微流控的功能化发展, 为微流控未来发展带来新的动力^[15,16].

仿生微流控装置设计形式多种多样, 图 1 列举

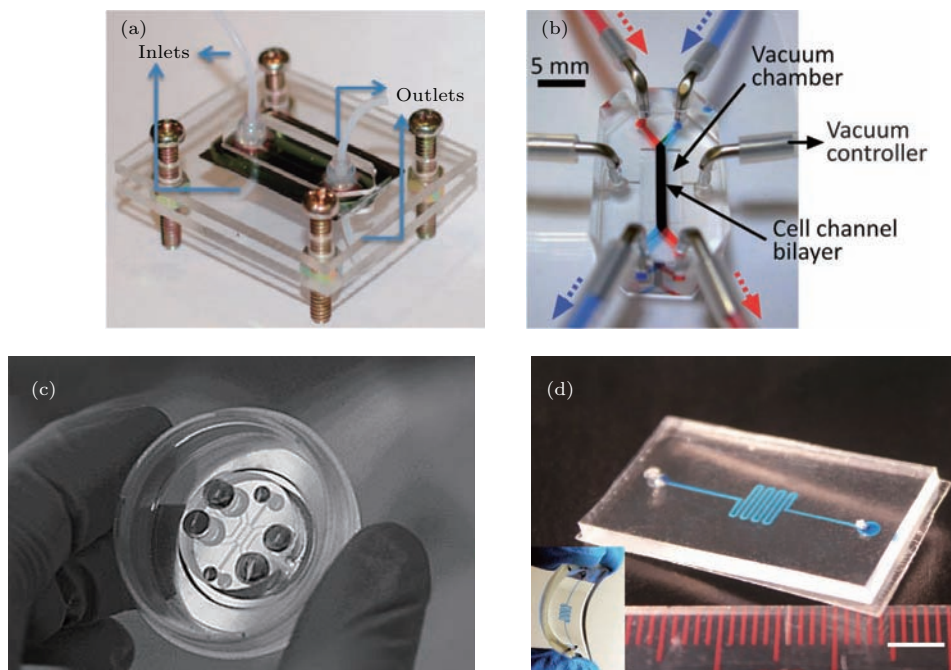


图 1 仿生微流控装置实物图 (a) 仿生微流控肺芯片^[19]; (b) 仿生聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 弹性体肠道芯片^[20]; (c) 仿生水凝胶微流控^[21]; (d) 蛤启发仿生微芯片^[22]

Fig. 1. Bio-inspired microfluidic devices: (a) Biomimetic lung-on-a-chip^[19]; (b) biomimetic PDMS elastomeric gut-on-a-chip^[20]; (c) biomimetic hydrogel microfluidic^[21]; (d) clams-inspired bionic microchip^[22].

2 仿生微流控在器件抗污染中的应用

污染是指非目标物质(如蛋白质、细胞等)在器件表面的非特异性吸附. 当污染发生时, 器件的可靠性和使用寿命会降低^[23]. 微流控芯片本身也存在污染问题. 因为微流控分析芯片的最大特点是小型化, 而小型化带来的直接结果就是高比表面积, 以至于通道上有更多的面积容易被污染. Mukhopadhyay^[24]曾在 2005 年专题讨论了应对微流控污染问题的重要性. 微流控中的污染是一个复杂问题, 当前没有很好的办法来解决. 要全面实现微流控技术在生物医学、节能系统、高效物质分离等领域的实际应用, 降低或避免微流控芯片的污染具有非常重大的意义.

其中影响蛋白质吸附的主要作用力包括疏水性作用、静电吸附、范德瓦耳斯力以及氢键结合

了部分实物图. 人们可通过哺乳动物的头发制备仿生微流控通道^[17], 甚至可以将植物韧皮部蛋白构建为仿生智能微流控中的功能分子^[18]. 当前仿生微流控主要有应用于器件抗污染、器件智能化以及生物学和医学上, 下面将从这三个具有代表性的应用方面重点介绍.

力^[25], 换句话说, 蛋白质更容易吸附在非极化表面、高张力表面以及带电表面^[26], 从而对材料或器件造成污染. 此外, 材料表面结构性质如粗糙度和浸润性等对蛋白质和细胞的吸附也具有很大的影响^[27]. 一般来说, 解决器件污染问题主要有两种思路: 一是选择或制备低表面能的材料来直接制备微通道, 从而提升微通道的抗污性能, 如使用聚四氟乙烯材料得到抗酸碱、抗生物污染能力强的微通道^[28]或制备 3D 微纳结构降低表面能^[29]; 二是通过对微通道材料内表面的物理化学修饰改性, 来实现微通道的抗污性能的提升^[30]. 相对应的, 仿生微流控主要通过使用仿生材料和仿生表面修饰法来提高抗污染性能.

2.1 仿生表面结构抗污染

受荷叶表面超疏水特性的启发, 研究人员设计并制备了仿生微纳米表面结构, 这种结构像荷

叶一样具有自动清洁的功能,从而达到抗污染的目的,如图2(a)所示^[29].通过在表面上蚀刻微纳结构来增加表面粗糙度,得到超疏水硅基、玻璃基或聚合物表面.微纳结构表面在低表面能材料上可以增加接触角,而在高能量表面能材料上会降低接触角^[31].这种现象可以用Wenzel模型和Cassi-Baxter(CB)模型来解释^[32,33].在Wenzel模型中,液体浸润整个微纳结构,其表观接触角 θ_W 与表面粗糙度 r (实际表面积和表观表面积之比)和平面接触角 θ_0 的关系可以用 $\cos \theta_W = r \cos \theta_0$ 表示.而在CB模型中,表面结构的凹槽处包埋了气泡,因而液体只与突起的结构接触,能有效阻止液体浸入.其接触角 θ_{CB} 与固相分数 f 和平面接触角 θ_0 的关系式可以用 $\cos \theta_{CB} = f \cos \theta_0 + f - 1$ 来表示.研究表明蛋白质和细胞在微纳超疏水结构表面所具有的极强的排斥性主要归因于表面气泡的存在抑制了蛋白质和疏水表面的接触^[34].因而具备CB模型的超疏水表面不但拥有自洁功能,而且可以有效抑制血细胞的黏附,被广泛应用于生物医疗器件的开发上^[35].

目前常用的疏水表面结构制备方法包括光刻法^[36,37]、纳米铸模法^[29,38]、激光雕刻法

等^[29,39-41].其中激光雕刻法因其快捷跨尺度复杂3D结构的特点引起了人们的广泛关注^[29,39],包括激光直写、激光干涉光刻、脉冲激光沉积及激光纹理模板法等.原则上激光可以刻蚀包括玻璃、金属和聚合物的任何材料,而且是唯一一种在玻璃基内部直接构筑3D结构的工艺,为仿生微流控复杂器件的制备提供了有力支撑.

在仿生微流控芯片的制备中,纳米铸模法是制备聚合物疏水表面或通道^[29,42]的快捷方法.将生物材料或仿生表面基底作为模板,将PDMS铸模成型,如图2(b)所示.剥离后得到的负复型进行表面处理形成自组装分子层,然后进行二次成型,再次剥离后得到正复型的PDMS材料.而聚合物如PDMS和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)等,具备柔性、透明、稳定性好等特性,被广泛应用于微流控系统中.

Dey等^[43]直接用荷叶作为模板,通过PDMS铸模制备具有荷叶效应的超疏水表面,并将得到的表面结合到PMMA微流控管道中,结构如图2(c)所示.Guan等^[42]模仿花瓣的结构制备了疏水模板,聚丙烯在模板上铸膜后得到具有自洁功能的表面并用于控制开放流体的边界.虽然关于制备超疏

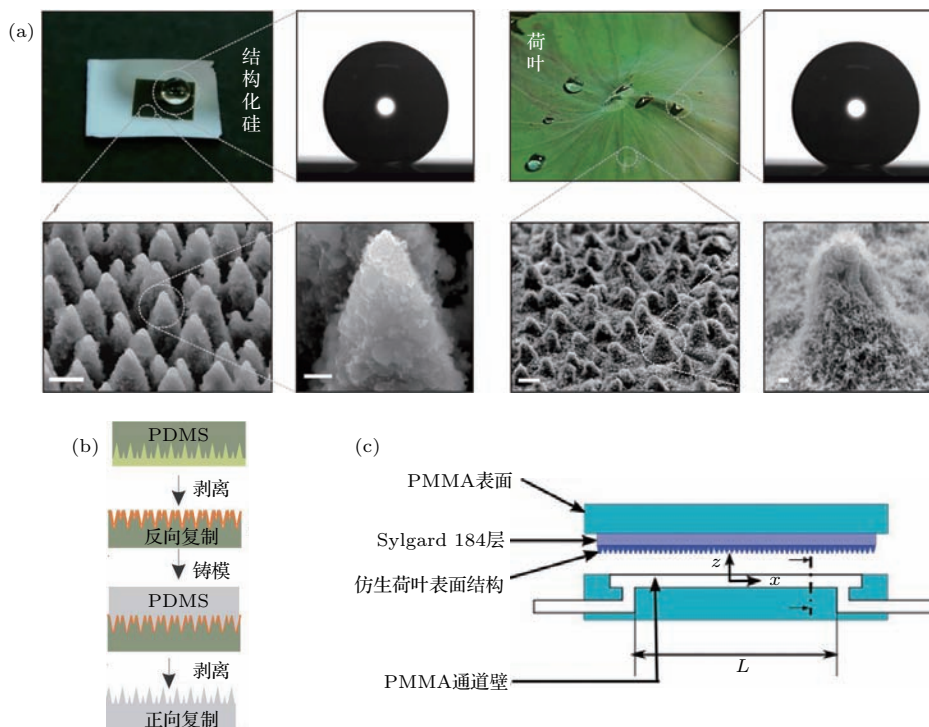


图2 (a) 水滴在仿生结构化的硅表面及在荷叶表面^[29]; (b) 纳米铸模法制备仿生疏水表面^[38]; (c) 组装的PDMS微通道^[43]
 Fig. 2. (a) Water droplets on the surface of bio-inspired Si and lotus leaf^[29]; (b) fabrication of bio-inspired hydrophobic surface by a nano-imprint method^[38]; (c) assembling of PDMS microchannel^[43].

水通道表面的研究已经比较多,但这些研究大多集中在流体的智能控制,而在抗污染应用方面比较欠缺.如何有效地在微通道表面上构建稳定的CB模型微纳结构将给仿生微流控在抗污染领域带来新的机遇.

2.2 仿生表面功能化修饰抗污染

对材料表面进行物理化学修饰改性,是另一种高效提高微通道的抗污染性能的方法,如在仿生微流控中使用具备生物兼容性的聚合物镀膜来得到优异的界面特性.对于聚合物材料如PDMS及PMMA等,疏水性作用是生物分子吸附的主要作用力.因而通过化学或物理方法固定亲水性长链有机分子并形成水合层是减少生物污染的有效手段.常见的有聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)物理/化学修饰法,它是通过空间位阻作用减少蛋白质及微生物污染^[23,26].

Yeh等^[44]将聚乙二醇共价键合到PDMS/SU8

微通道表面形成自组装分子层.图3显示了PDMS/SU8微通道表面的处理过程.先对PDMS表面进行硅烷化处理,然后将长链PEG植入到氨基上得到亲水表面.化学修饰后的微通道表面因形成一层水合层,从而有效降低了蛋白质等生物分子在材料表面的非特异性吸附.

为了进一步提高微通道的抗污染性能, Qin等^[45]用多聚胺替代PEG来修饰通道表面,对细菌的吸附抑制能力高达95%.此外,复旦大学刘宝红课题组^[30]提出了一种对微流控芯片进行简单的仿生磷脂表面修饰的方法,将磷脂胆碱和甲基丙烯酸正丁酯这两种成分的共聚物物理沉积到PMMA表面.这种镀层不但提高了PMMA微通道的生物兼容性,还阻止细胞及蛋白质的吸附.然而单分子膜层通常在60—70 °C以下稳定工作,在100 °C开始脱离表面,并且对紫外光敏感,导致抗污染性能不稳定^[24].因此,在极端环境下,微纳结构型的材料表面将有更大的应用前景.

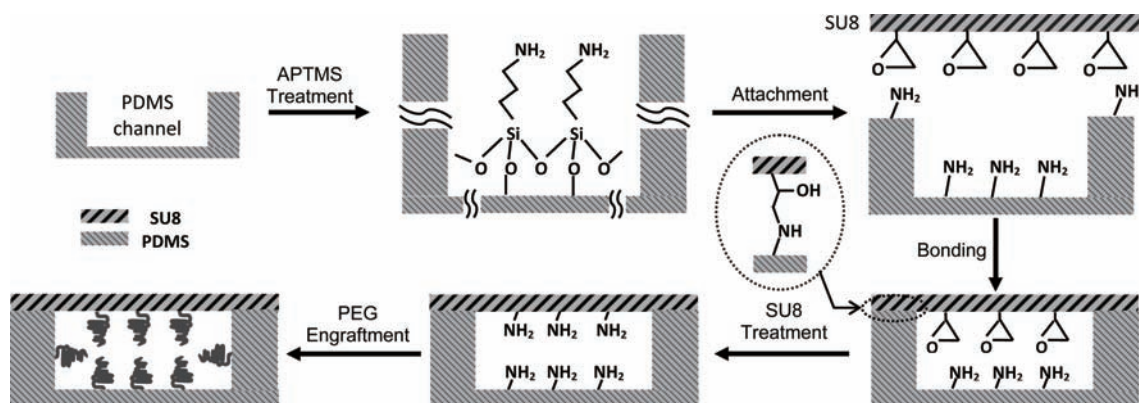


图3 在PDMS/SU8微通道表面修饰PEG的流程图^[44]

Fig. 3. The flowchart of PEG surface functionalization on PDMS/SU8 microchannel^[44].

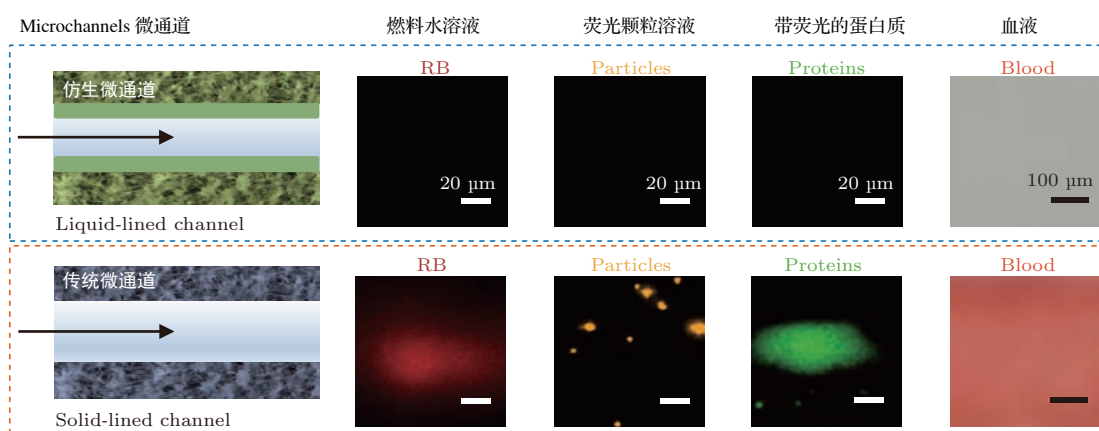


图4 仿生微流控系统与传统微流控系统的抗污比较^[46]

Fig. 4. The comparison between bio-inspired microfluidic system and traditional microfluidic system^[46].

受植物气孔和肺气泡智能门控的启发, Hou 和 Aizenberg 等^[46]用油水两相液体相衬的方法制备仿生微通道, 测试仿生微通道和传统微通道在染料水溶液、荧光颗粒溶液、带荧光的蛋白溶液及血液中的抗污染情况. 所用的基底材料聚四氟乙烯性能稳定, 具备优异的自洁特性, 但是在通入上述溶液后仍能检测到荧光残留, 如图 4 所示. 而经过仿生处理的微流控在直接接触表面的油相的保护下, 阻止了水相样本接触通道表面, 微通道在使用后基本检测不到残留物, 抗污染性能得到大幅提升.

3 仿生微流控在智能器件上的应用

目前对于微纳通道的功能化、智能化方法主要包括通道材料的设计与选择^[47]和材料表面的物理化学修饰^[40,48]. 比如中国科学院化学研究所的江雷研究员课题组^[49]设计和开发有智能响应性分子修饰的纳米通道, 不仅实现了通道内表面智能响应外场的可控性, 还通过对不同外场响应性分子的选择和设计, 实现了 pH 值、温度、特定离子、温度及热等多外场协同作用下的智能响应. 仿生微流控也能模仿生物功能如纤毛驱动流体运动, 或者生物结构如收集水滴的蜥蜴外皮等, 从而为设计和开发智能响应性微流控器件提供了新的设计思路.

3.1 仿生微流控泵

微流控泵(微泵)的作用是驱动流体在微流控芯片上有目的流动, 是微流控系统的动力和核心

部件^[50]. 通过外加静电场^[51]、磁场^[52-55]、气压^[56]或者光刺激^[57], 实现液体的流动和混合^[58,59], 这样的仿生系统不但在微流控的应用研究中很有意义, 而且也被用来建立模型系统用于生物样本中流体动力学的基础研究^[60].

纤毛是一种长在微生物和真核细胞表面的细小的毛发或柔软的鞭毛, 长度在 2—5 μm 之间, 用来驱动或传感流体运动. 纤毛的周期性摆动是不对称的, 因而产生了单细胞生物的定向移动或多细胞生物纤毛表面的液体流动. 模仿生物纤毛的结构和功能, 外部驱动的人工纤毛仿生泵已被成功地用在微流控中作为微泵和混合器^[54,60]. 微流控泵系统与生物纤毛的操作条件相似, 雷诺数 ($Re = \text{流体惯性力}/\text{流体黏性力}$) 非常小 ($Re \ll 1$), 惯性力影响较小, 流体主要受黏度影响, Stokes 流占据主导作用. 为了推动流体单向运动, 人工纤毛的形状设计必须同样具备不对称性, 使得人工纤毛的集体移动具有协调性, 在往前和往后两个方向上的运动对流体产生不同的影响^[51].

Den Toonder 等^[51]在玻璃片上制备镀有铬电极的聚酰亚胺人工纤毛, 如图 5 所示. 通过在基底 ITO 电极和铬电极上加电压, 并不断重复电压的开和关, 基于静电作用控制人工纤毛的移动, 从而达到控制流体的目的. 当电压开关频率达到 200 Hz 时, 将产生类纤毛的震动模式, 局部流速高达 500 $\mu\text{m}/\text{s}$. 然而这个系统的缺点是相对较高的静电场在溶液中的延伸将导致溶液电解, 并且不适用于导电流体, 如生物液体.

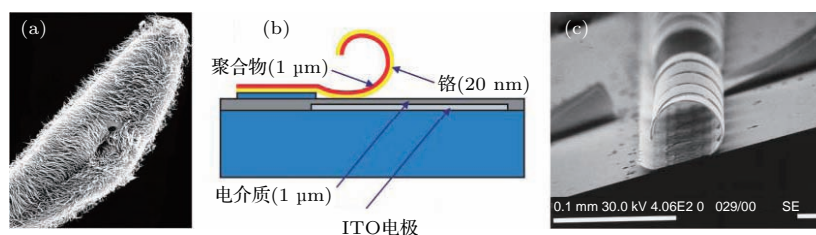


图 5 (a) 生物纤毛; (b) 静电场控制的聚酰亚胺人工纤毛结构; (c) 人工纤毛扫描电镜图^[51]

Fig. 5. Biological cilia; (b) artificial polyimide cilia under electrostatic field control; (c) SEM image of artificial cilia^[51].

为了避免静电场, 可以通过在聚合物薄膜上嵌入磁性纳米颗粒的方法制备人工纤毛, 修饰在微流控通道上在外加变化磁场的作用下达模仿生物纤毛的运动^[55], 实现对流体的控制^[54,61,62]. 这种方法可以在微米尺度上推动流体. 图 6 显示了

通过新型光刻工艺用填充磁性纳米颗粒的光敏共聚物制备的磁性水凝胶人工纤毛^[62]. 使用两种链接分子和两种波长的紫外辐射获得磁性可驱动襟翼阵列. 磁性颗粒之间以及磁性颗粒与磁场间的相互作用决定了人工纤毛的运动轨迹. 纤毛被集成到

微流控通道中,通过旋转永久磁铁操控水溶液的运动[62]. Wang 等[52]设计了低成本的人工纤毛制备工艺,以磁珠和PDMS为原料,在玻璃片上制备了磁性纤维人工纤毛.通过外部的磁场控制人工纤毛呈圆锥状转动,从而带动闭环通道内的微流体流动,这种运动模式可以有效驱动低雷诺数环境下的流体[59].为了进一步提高泵送性能,通过设置电磁对的震荡电流振幅的不对称性,使得纤毛的运动呈椭圆形轨迹以增加划水行程.在驱动频率45 Hz下得到最大的水流速为70 $\mu\text{m/s}$,而后流速由于黏性阻力的作用随着频率的增加而减小.

Gorissen 等[56]用PDMS铸模得到基于新型人工纤毛的柔性气动驱动器.在外加气压下,纤毛从竖直变成弯曲,形成有效的划水动作.该驱动器表现出天然纤毛的记忆形变,具备大行程及快速移动性.这些人工纤毛阵列由六个高度柔性的硅橡胶驱动器组成,每个直径1 mm、高度8 mm,可以独立地被驱动.在水溶液中的驱动转换速度可以达到11 Hz.此外,van Oosten 等[57]制备了基于液晶聚合物的光控人工纤毛,由两种激发波长不同的液晶聚合物喷墨式打印到基底上,在紫外光和可见光的照射下可产生复杂的类纤毛形变.其激发速度相对较慢,为“秒”的级别.

受植物气孔蒸腾作用的启发,西安交通大学的李涤尘研究组[63]采用微加工技术来模仿自然优化

的树叶,进行无泵微流控芯片的制造,如图7所示.这样无需使用外部的泵和电能就可以有效地输送流体.气孔中的液体蒸发与大尺度上的蒸发不同,其边缘的扩散率相比中心位置要高很多.因而气孔蒸腾产生的流速比大尺度蒸发产生的流速快几百倍甚至上千倍[64].大连理工大学的刘冲团队[64]以聚氯乙烯和PMMA为材料,设计并制备了基于气孔蒸腾原理的仿生微型泵,得到了稳定的流速,流速范围位于0.13—3.74 $\mu\text{L/min}$ 之间.流体的流速与微孔数量成正比,可控性好.而后,他们用同样原理,利用带微孔的SU8和琼脂胶膜制备了人工树叶,用于流体输送[65].

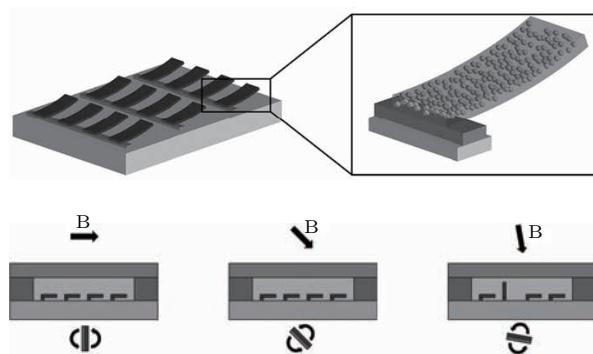


图6 水凝胶超顺磁人工纤毛受磁铁旋转的液体驱动过程[62]

Fig. 6. Actuation of hydrogel superparamagnetic particle-artificial cilia in water with a rotating permanent magnet [62].

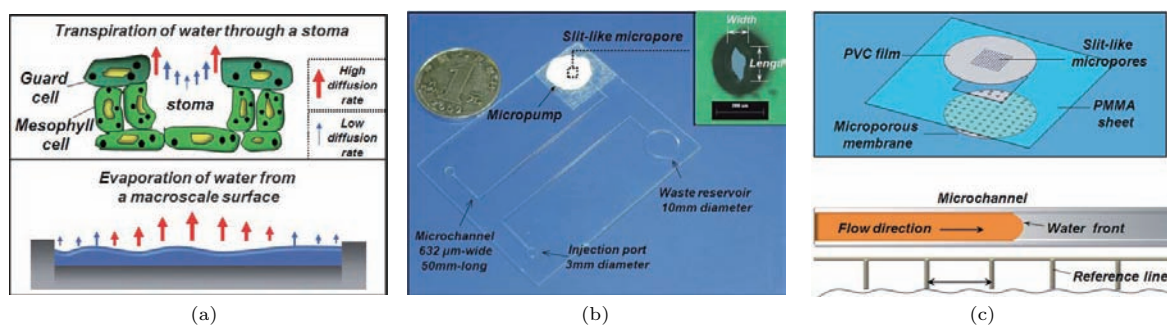


图7 (a) 植物气孔蒸腾原理; (b), (c) 仿生微型泵[64]

Fig. 7. (a) Stomatal transpiration principle; (b), (c) the related biomimetic micro-pump [64].

3.2 仿生微流控阀门

每种运输物质都有一个特定的、可以在微流控中合理调节的门控阈限压力,所以可以设计利用压强控制排气和分离气-液的系统,以及为对气-水-油三相混合物进行分离,并同时使微通道

具有优异的抗污染性能,如图8所示.该仿生微流控系统通过毛细管稳定的流体可逆地将微孔密封在闭合状态,并在压力下迅速重新配置,生成内壁上有流体的开启微孔[46].该方法构建了能够单一选择性处理和复杂多相运输的抗污系统.

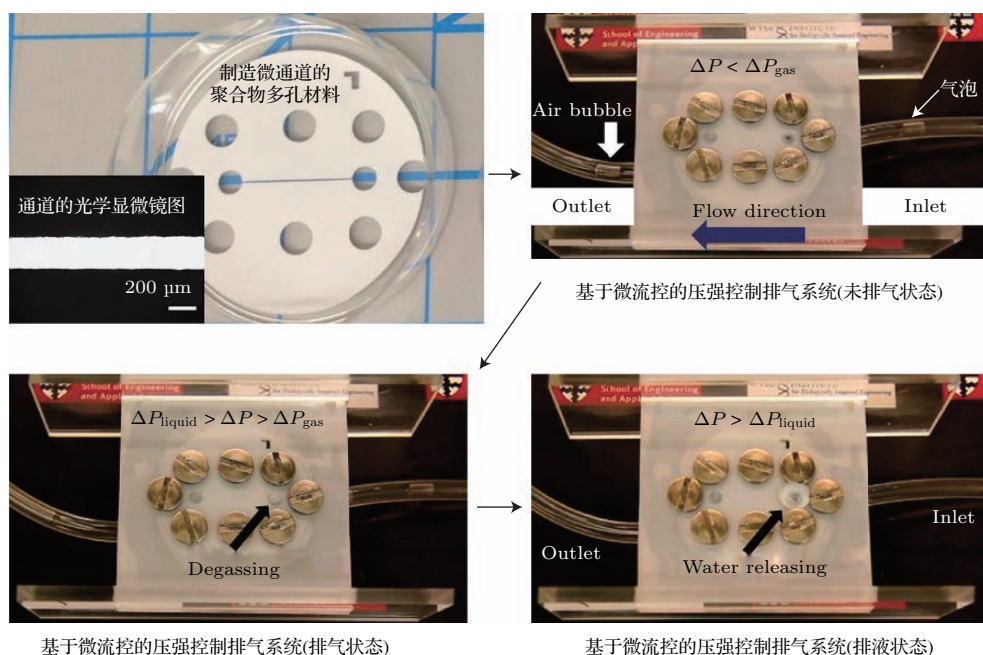


图8 基于微流控的压强控制排气系统 [46]

Fig. 8. Microfluidic degassing system based on pressure difference [46].

3.3 仿生流体传输芯片

通过改变材料的亲疏水性可以控制流体的流动方向. 比如, 在聚苯乙烯 [66] 或纸 [67,68] 上构建仿生超疏水表面, 可以快速制备开放型的微流控芯片, 实现对流体的控制, 有望用于廉价的一次性测试装置. 以此设计的图案化表面可以带来流体新的动态特性, 如液体通过亲水区域从一条通道跨越到另一平行通道 [31]. 仿生材料表面和液体界面间的相互作用决定了低雷诺数流体的两个力学工作状态 [43]. 第一个状态是CB模型的界面可以有效减少界面拖曳, 从而增加微通道中的液体流量. 然而, 当压力所致的流速超过了一个界限值时, 第二个工作状态 Wenzel 模型就出现了. 这种情况下, 荷叶超疏水界面会干扰在固液界面附近的流体, 改变层流形成不规则的流动, 可应用于溶液的混合.

江雷研究员课题组 [69] 以玫瑰花瓣为模板, 通过PDMS铸模法制备仿生微纳米结构. 该结构跟花瓣一样具备气泡吸附效应, 水流的临界流速所导致的三相接触线的滑行可以达到 125 mm/s. 此外, 毛细管作用力的合理利用和设计也可以有目的地输送流体. 德克萨斯角蜥蜴的外皮具备从环境中收集水气并将形成的液体定向地传输到口鼻处的功能. 基于这样的理念设计的仿生流体传输芯片, 用二氧化碳激光在PMMA膜上雕刻仿生毛细

结构 [70]. 互相连通的毛细管道网络在毛细管作用下可以实现流体的被动单向传输, 在无需外力的情况下, 传输速度达到毫米/秒级别, 同时阻止反向流动. 北京航空航天大学陈华伟教授、张德远教授和江雷教授合作研究了翼状猪笼草口缘表面的跨尺度微观结构 [13], 提出了基于楔形盲孔正向搬运、拱形边缘反向阻止的液膜定向连续搬运仿生界面设计原理, 实现了在PDMS仿生表面上液膜连续定向传输功能.

此外, 效仿血管的散热功能, 研究人员制备出了一种应用在建筑物玻璃和太阳能面板上的仿生透明薄膜, 降低了由于吸收太阳能引起的热辐射, 提高光电面板的效率. 这种薄膜内嵌仿生血管结构, 带有毫米尺度上充满液体的通道, 具有对流冷却效果 [71].

4 仿生微流控在生物学及医药领域的应用

微流体对微米级通道中流体的空间控制有助于实现人工磷脂双分子层 [72]、多维细胞及组织生理功能研究的工具模型, 及对溶液环境的精确控制, 如培养液的灌注与浓度梯度的控制 [73]. 微流控芯片技术的发展为体外构建结构复杂的微通道网络提供了工艺基础和理论支持. 构建的仿生微流控

芯片除了提供生理仿真功能, 还带来了一系列的应用, 如体外药物筛选及监控系统 [74]、疾病诊断 [75] 以及癌症治疗 [76] 等. 这里我们从人工磷脂双分子层、细胞培养、组织工程及器官芯片四个方面讨论仿生微流控在生物学及医药上的最新应用进展.

4.1 仿生微流控在人工磷脂双分子层构建中的应用

细胞膜的基本生理功能是维持细胞稳定代谢和调节物质进出细胞. 细胞膜上的膜蛋白对进出细胞的物质有很强的选择透过性 [77]. 为了简化结构复杂而昂贵的细胞膜模型, Montal 在 1972 年提出了用人工磷脂双分子层作为研究离子通道及分析药物的强有力模型 [78], 只要用磷脂溶液和缓冲液就可以快速在一个小孔材料上获得磷脂双分子层. 而通过微流控实现这样的仿生结构展现出高度的集成化、小容量、自动化及高通量的优点, 能有效

降低药物研发的成本 [79].

支撑双分子层的材料包括玻璃、硅以及聚合物 [80]. 其中聚合物如聚四氟乙烯、聚对二甲苯、聚碳酸酯等具备高电阻率、低介电常数和低成本的优点 [81], 因而得到了广泛的关注. 图 9 展示了部分仿生微流控构建人工磷脂双分子层的例子. 在微通道中形成稳定悬浮的膜层主要有以下几种方法: 1) 自动减薄法 [72] 在薄膜两侧分别通入油性磷脂溶液后, 两层磷脂分子层自动减薄成型; 2) 空气暴露法 [80] 将双分子层直接暴露在空气中, 通过蒸发作用减薄原先较厚的双分子-溶剂层; 3) 溶剂渗出法 [82] 将构建的两层疏水亲水界面之间的有机溶剂通过微通道的材料 PDMS 渗出, 从而得到双分子层; 4) 压力减薄法 [83] 通过在磷脂溶液层的一侧施加压力, 使溶液从另一侧的边缘处留出, 最后得到磷脂双分子层.

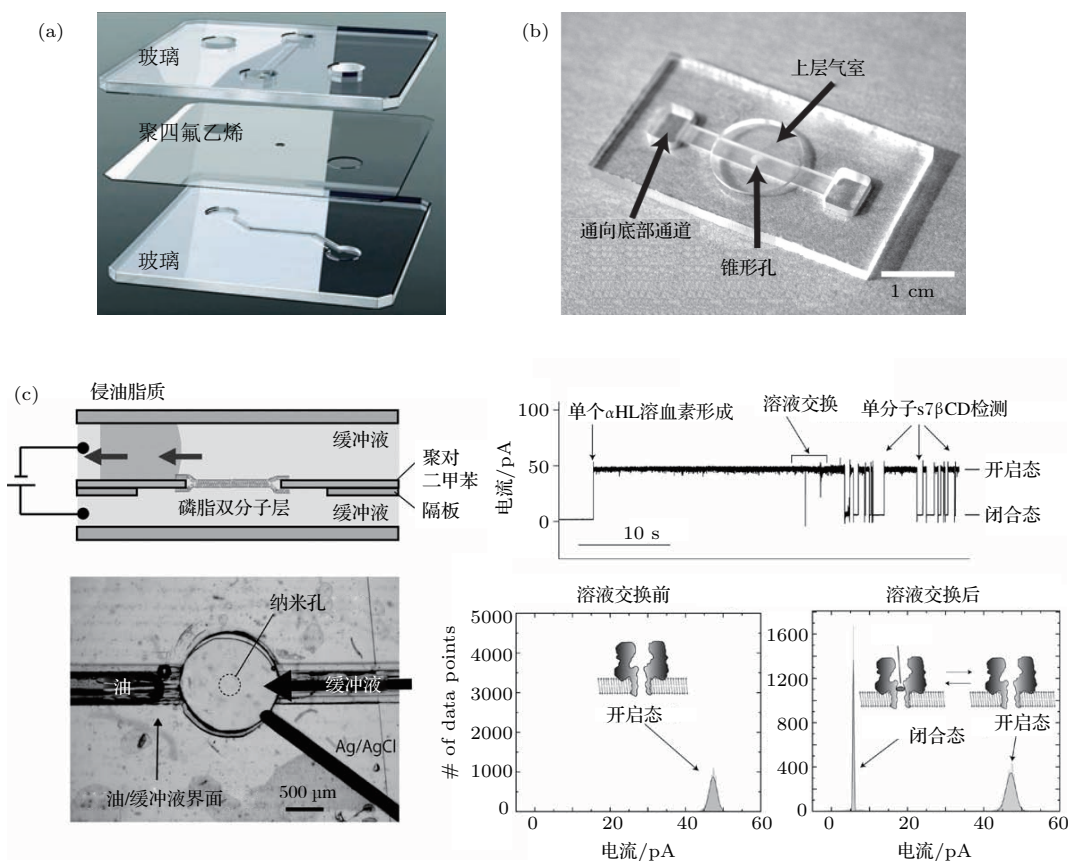


图 9 仿生微流控使用不同材料实现人工磷脂双分子层的构建 (a) 聚四氟乙烯薄膜 [72]; (b) PMMA 孔 [83]; (c) 聚对二甲苯薄膜 [81]

Fig. 9. Different materials are used to construct artificial lipid bilayer in biomimetic microfluidic: (a) Teflon film [72]; (b) PMMA hole [83]; (c) parylene membrane [81].

如此构建的具备人工磷脂双分子层的仿生微流控结构目前主要应用于孔蛋白、蛋白质活性以及药物筛选等的研究^[72,82,83]. 每一个蛋白质离子通道在双分子膜层上的插入都将带来膜的电导率的增加^[72]. 从监测的膜电流信号可以分析药物如乙酰水杨酸对膜层流动性和蛋白质活性的影响. Wang等^[84]用人工双层磷脂膜仿生微流控监测外膜功能孔蛋白的形成, 同时研究了溶液中钠钾离子浓度对孔蛋白离子传输的影响. 外膜蛋白在钠离子介质中的电导率是在钾离子介质中的三倍, 表明了外膜蛋白对钠离子的选择性. 除了在人工磷脂双分子层上设计蛋白质通道, 研究人员还制备了仿生固态纳米孔道来研究和模仿生物体中的水通道和离子通道^[16,85]. 通过构建仿生智能纳米通道实现不同的外场响应, 如pH、光、温度、离子^[86,87]等. 由于该内容主要涉及纳米尺度孔道的研究, 目前已经有不少综述对该领域进行了详细的论述^[85,86,88,89], 因此不在此处细述.

4.2 仿生微流控在细胞培养中的应用

将仿生微流控技术应用到细胞培养中, 可在时间和空间上实现对微环境如液体浓度、温度梯度及外力等的精确控制^[90], 因而有助于细胞培养和分析的研究. 水凝胶 (hydrogel) 是指一类高分子聚合物, 能吸收大量水份并能保持三维构型. Moreno-Arotzena等^[21]成功制备了化学诱导的仿生水凝胶微流控平台. Ren等^[91]则利用微流控技术建立的良好微环境, 培养出高活性心肌细胞. 还有研究利用胶质瘤细胞分泌的基质金属蛋白酶, 重塑出胞外基质仿生水凝胶, 该水凝胶具备获取细胞行为的功能^[90].

Hsieh等^[92]则研究了一种简单的基于仿生微流控的方法, 在不需要外在机械控制的情况下产生一定范围的梯度静态菌株, 用来模拟3D仿生水凝胶微环境内的细胞行为. 该仿生微流控芯片以玻璃为基底, 在突出的可变性的PDMS薄膜的上端放置悬浮于预聚物溶液里的细胞, 通过中间圆形的光罩紫外固化后, 细胞负载的水凝胶从中间到边界形成了高度上的梯度. 当突出的PDMS薄膜缩回到平面上时, 它在细胞负载的水凝胶上施加了一个压应力梯度. 该平台的优势在于在无外加机械力的情况下, 可在小型器件上形成应力梯度^[92]. 当前水凝胶作为3D细菌培养的基体已经成为组织工程、

生物科技和生物药理学研究领域不可或缺的工具^[93], 同微芯片技术的结合可实现细胞生长的时空控制和动态监测. Rosser等^[90]认为在这些领域引入微流控技术的优势在于可模拟细胞外基体结构, 包括细胞组织、生物兼容性和足够的孔隙率, 这些关键因素都促进了仿生组织的功能形成.

除水凝胶外, 构建仿生微流控在细胞水平的应用还有众多其他途径. 例如, Kuo等^[94]受到肺的纤毛在通道中清除黏液和病菌的启发, 用可变形的动态复合高分子链研究了一种3D培养方式, 来减小细胞核基底的黏着力, 制备了一种肿瘤球状体培养平台, 它是仿生的纳米纤毛, 能控制肿瘤细胞子集的变异行为和再编码. 这个平台对癌症建模和抗药性细胞和癌症干细胞的选择非常有价值. Wu等^[95]模拟血管和组织中的扩散过程, 在微流3D培养设备上研究了量子点细胞毒性阵列平台. 这个仿生微流控设备由一个主通道和两组细胞培养腔组成, 细胞培养腔在主通道的不同位置, 分割成“封闭的腔”和“远腔”. 这个设备具有高产出、低成本和省时的优点, 塑造了研究量子点细胞毒性的仿生微环境.

西北农林科技大学的刘文明等^[96]研究了一种高级且简单的制备仿生3D肿瘤的策略, 这是一种基于集成微流体系和充气微结构的可控而又高产的连续操作方式, 包括细胞固定、阵列自组装和3D肿瘤的实时分析, 能够流畅地在微流设备中完成. 这种微流平台能产生多种3D的肿瘤, 通过纳米药物进行肿瘤的靶向评估^[96]. 还有研究人员通过仿生微流控技术重建了具有生理学微观尺寸的3D骨网络, 以鼠类早骨细胞组成双相磷酸钙微球体, 为3D网络的形成提供最初的机械架构, 并维护微流控腔中骨细胞的长期灌注培养^[97].

还可利用微流和微电子制备技术来发展微工程仿生模型. Bettinger等^[98]基于仿生微流控技术, 利用微电子方法制备了一种可降解弹性体血管组织工程支架, 该支架具有良好的机械性能, 其内有仿生液体的流动. Lee等^[99]通过基于软弹性体的微电子制备方法的软刻蚀技术制备了芯片胎盘微设备. 这个微系统是由两个PDMS微流腔组成的, 它们由一层薄细胞外基质薄膜隔开, 为细胞培养提供了可控的流体环境.

另有研究受到由邻近细胞保护层和一个细胞外基质组成的干细胞巢微结构的启发, 制备了一种用于细胞培养的高级微流孔状载体, 它由内外

连接的支架结构和生物高分子基体填充物结合而成^[100]. 孔状微载体的仿生支架结构不仅避免了施加在封闭细胞上的切应力, 而且为细胞的自组装提供了准确的微环境. Sugioka^[101] 则阐述了为满足封闭重组的淋巴管生成而设计的微流平台, 通过芯片集成了体内淋巴管微环境的组成部分.

Picot 等^[102] 用仿生微流芯片研究了红细胞在脾脏中流通和机械滞留情况. 该研究分析了红细胞在微流芯片中的流动行为, 复制了它们穿过人类脾脏时所受到的机械限制. 通过软刻蚀得到的高分子微通道能驱动流体流入机械筛单元, 这些平行的路径模拟了脾脏的微循环^[102]. Tenenbaum-Katan 等^[103] 则受解剖学启发, 研究了基于细胞的体外微流平台, 该平台结合了管状气道和肺泡空间的多代设计思路, 汇合了单层肺泡上皮细胞, 重塑了流体汇合或空气暴露的环境^[103].

值得注意的是, 利用微流控技术模拟肿瘤微环境, 是其在医疗领域的又一个重要应用方向. 肿瘤微环境是一个动态的过程, 伴随着癌症启动、发展、转移和药物抗性的调节器, 对于这种复杂的微环境环境的建模比较困难. 然而, 来自中国科学院大

连化学物理研究所的秦建华研究员团队^[104] 通过微流控技术, 更真实地模拟了癌细胞在体内所处的生理微环境(图 10). 通过该技术还可进行体外药物的筛选和评价. Niu 等^[105] 开发了一种在天然 3D 形貌结构中培养内皮细胞和肿瘤细胞的共培养系统, 作为肿瘤细胞的微环境, 并对细胞进行实时监测, 研究结果证实了仿生微流控模型系统在高通量筛选抗癌药物上的潜力. Li 等^[106] 则利用弹性材料 PDMS 以及模拟血管微通道结构作为微流体芯片, 将人脐静脉内皮细胞在通道内培养, 并对细胞施加不同的压力和剪切应力, 用胍屈嗪盐酸盐作为为研究对象, 以此来模拟评估抗高血压药物的效果. 此研究验证了利用仿生微流控系统研究压力下药物与细胞活性的相互关系的可行性, 具有简便和实用的优点^[106].

仿生微流控技术通过研究流体生理学相关的流体环境中肿瘤的血管形成和转移, 为改善理疗方法提供了很好的设计思路. 微流体细胞培养模型的流体力学研究及材料科学的飞速发展, 促进了抗癌药物筛选的迅速发展.

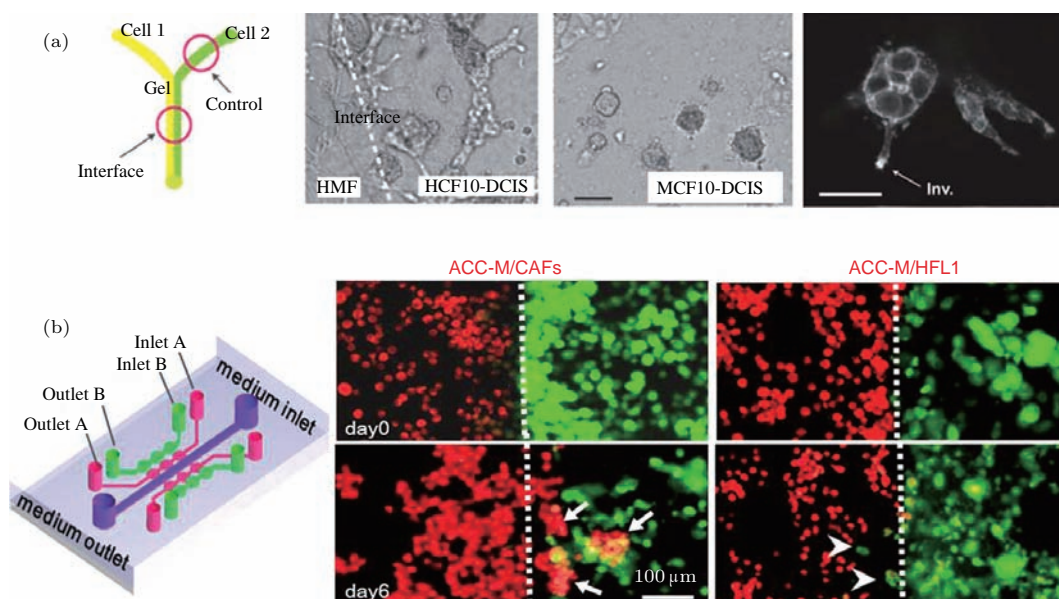


图 10 仿生微流控体系模拟肿瘤细胞微环境^[104] (a) Y 形微流控芯片模拟乳腺癌细胞的侵袭过程; (b) 微流控 3D 纤维原细胞共培养装置

Fig. 10. Biomimetic tumor microenvironment on a microfluidic platform^[104]: (a) Y-shaped microfluidic chip simulates invasion of breast cancer cells; (b) microfluidic 3D fibroblasts co-culture system.

4.3 仿生微流控在组织工程中的应用

在正常的人体环境中, 组织承担复杂的立体架构. 因此, 组织工程的主要目的就是制造一个最佳

模拟体内环境的方案^[107]. 在组织的形态发生和体内平衡过程中, 细胞首先发生许多信号变化, 包括物理的和化学的梯度变化. 功能化的组织工程的一个重要目标就是通过构建 3D 支架内物理的、化学

的、位点的及空间的梯度, 来模拟体内的细胞和组织复杂微环境 [93].

组织工程和微流技术的结合可以得到体外微流培养模型, 以适应组织结构的形貌变化和功能稳定性. 这些仿生微流支架可以精确地模拟原始的3D微环境, 精确控制和同时控制系统中的化学梯度、流体应力和细胞生态位 [108]. 另外, 图案共培养方法能控制细胞接触的同型度和异型度, 对研究组织工程的仿生结构具有重要的作用, 是制备组织工程结构和研究体外细胞相互作用的有利手段 [109].

Angelozzi 等 [110] 研究了一种基于仿生微流控技术的仿造高级人工骨头复合材料的方法. 该方法利用微流进行仿生藻酸盐微纤维的制备, 微流可以精密地控制微纤维, 得到增强的组织活性和植入的细胞的功能. Paterson 等 [111] 利用集成的微流控设备制备了仿生巨大单层囊泡, 通过对该仿生囊泡内荧光染色的释放研究可了解脂质的动态相互作用.

4.4 仿生微流控在器官芯片中的应用

器官芯片系统作为一种新型的仿生流控系统, 集成了微流控技术和活体细胞, 为研究人类的生理学和病理学提供了很好的技术手段 [112]. 这些体外模型有望取代昂贵的动物实验, 其微型化的结构可以精确控制培养条件, 并进行高通量实验. 已经有很多生物功能材料, 从活组织到干细胞, 在器官芯片上成功实现 [113].

生命在子宫里开始的时候, 呼吸系统是液体密封的管状器官, 在胎儿发育的过程中经历了重大的形貌变化, 随着空间形貌的改变, 呼吸肺泡流被认为具有进化的流体形态. 人工肺的使用寿命通常较短, 主要是因为表面化学成分和血流模式降低了其血液相容性. 微流控体外器件比传统的体外器件更具优势, 因此, 微型技术在肺叶的仿生模型中被广泛采用.

通过微流体或微米孔道制成的人工肺具备优良的治疗功能, 并能够在特定尺寸下按照自然界中的样子设计 [112,114] (图 11). 哈佛大学 Wyss 研究所在微流控芯片上培养肺上皮细胞, 构造了具备肺泡功能的人造器官 [115]. 该仿生微流控设备重构了肺泡级别的毛细血管界面, 在芯片上模拟药物安全或人体肺对环境污染的反应, 如纳米颗粒在肺泡上的传输 [115,116]. Tenenbaum-Katan 等 [117] 则研究了在受解剖学启发的微流器件中胚胎形成过程中流体的拓扑结构, 建立了一个能进行气体交换的仿生呼吸肺泡. 微粒成像速度测量, 加上计算机流体力学模拟的辅助, 揭示了呼吸肺泡流样貌在不同胎儿期的特征. 这一仿生器件进一步仿照通道细胞环境的生理特征, 通过 A549 细胞线集成了一个肺泡上皮, 重塑了一个融合的单层, 产生了肺表面活性物质 [117]. 另有研究发现, 将生物相容性 PEG 涂布在微流体人工肺上, 显著改善了其体外寿命 [114].

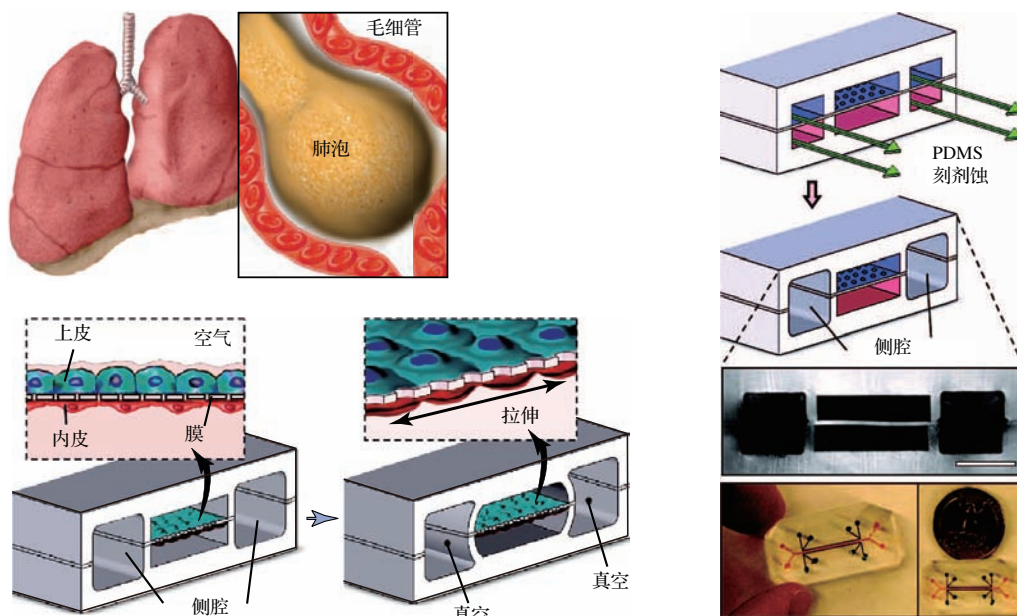


图 11 人呼吸肺微流控芯片 [115]

Fig. 11. Lung-on-chip microfluidic system [115].

另外人工肝能够为肝病患者或需要进行毒性测试的病人提供功能性替代物. Ma等^[118]阐述了一种基于仿生微流控途径制造的试管3D肝小叶的微结构,该微结构包含了一种快速的肝的线装结构和肝的内生正弦结构. Punde等^[19]报道了一种重构肺中微环境的仿生微系统,该系统用来监测嗜酸细胞阳离子蛋白在肺部感染中的作用.

对于心脏,过去几十年间,人们通过仿生途径来制造功能心肌组织,为心脏的再生付出了许多努力. Hasan等^[119]利用光聚水凝胶,在一个新型的微流控平台上制备出了仿生三层血管结构. Zhang等^[120]从心肌组织工程角度来构建相关的微流心脏模型应用于医药方面. Lee等^[121]则通过微机电技术制备出了仿生心肌系统,该微机电制备的芯片器官包含了体外组织工程的3D模型,提供了人类器官的生理功能.

近期,人们还将仿生微流控装置成功应用于体外3D淋巴管的重构^[122]. 研究结果显示,在适当的环境因子的协同作用下,淋巴芽表现出的结构、分子特征和细胞表型接近于体内新生淋巴管,并能精确地应对环境刺激. 该研究不仅揭示了淋巴管生成关键控制因素,同时也提供了一种新型微流控仿生模型来开展生物学研究及表型药物筛选.

4.5 仿生微流控在生物传感器方面的应用

生物传感器是一种用于检测目标生物分子(蛋白质、酶、抗体、核酸等)的装置,目前已广泛应用于药物研发、医疗诊断、环境监测及食品安全等领域^[123]. 与传统生物传感器相比,微流控生物传感器在减少样品使用剂量、实现高通量高效检测方面具有显著的优越性^[123].

受居住在完全黑暗的深海洞穴里的失明的洞穴鱼的具有空间分布的神经丘的启发, Kottapalli等^[124]制备和测试了具有高灵敏度及识别度的表面神经丘流体传感器. 该传感器通过仿生的透明质酸基水凝胶吸盘的修饰,使这种鱼形成3D的流体和对象映射,可在混乱的环境中有效逃生. 此外,受极其敏感的生物器件的启发, Siebke等^[125]研发了一种用微电子制备方式制成的在室温下使用的红外传感器. 该传感器通过充满液体的微流系统连接两个腔体,其中一个腔体吸收红外辐射,使一种液体升温并且膨胀,引起压强的增加,从而带动覆盖在平板电容器的一个电极上的薄膜弯曲.

微流控生物传感器的发展也促进了特定条件下的生物分子的相互作用的确定,可用于研究生物矿化的复杂过程. Pohl和Weiss^[126]用表面声波技术制备的微流生物传感器,通过标准的羧酸盐自组装单层传感芯片监测了碳酸钙的相互作用,其中涉及两种仿生阳离子肽类的表面相互作用,它们受pH影响,和软体动物壳体中的几丁质合成酶细胞外的区域类似.

Bernacka-Wojcik等^[127]基于非杂交的DNA功能化的金纳米颗粒建立了小型化比色DNA生物传感器. 这个检测平台由一次性的低成本生物微流芯片、光纤和主机组成,主机集成了光源、光探测器和电子设备. 这个平台上样仅需3 μL DNA(30 ng/ μL)样品,与酶标仪相比所需的样品体积减小了10倍^[127].

Hong等^[128]研究了一种基于免疫高分子薄膜的实时蛋白质传感系统,可分离和识别人类血清样品中的目标分析物. 这种拥有对齐分子纳米沟槽的仿生薄膜和微流生物芯片集成在一起,形成一个实时传感平台. 该平台的分离方式很大程度上取决于它的表面物理化学性质,通过对齐膜分子可增强其效果. 这种仿生的高分子薄膜类似抗体,可在110 s内俘获特殊蛋白质. 该方法是一种灵活的技术平台,可广泛应用于蛋白质标记^[128]. Sapuppo等^[129]则提出了一种实时监测和控制微流动力现象,包括颗粒运输和两相流体在内的全新的无创系统,这个光学系统的特点是可获得光学路径上任何一点处的信息.

除了生物传感器,仿生微流控在传感器方面的应用还涉及化学传感器. 近几年,工程理念的创新和基础材料化学领域的重要突破已经给微流控制和集成带来了许多有趣的新颖的概念和设计,比如光转换软致动器及它们在仿生微流控设备上的应用^[130].

5 结论与展望

21世纪已经成为多学科交叉研究的新纪元,正召唤着各领域科学家协同研究,破解自然奥秘,提供创新源泉. 本文介绍了物理、化学、生物及材料紧密结合促成的新颖国际研究热点——仿生微流控技术,提出了仿生微流控的概念. 仿生微流控技术主要以化学材料的界面效应为立足点,以物理分

析为科学指导,来解决器件应用领域的抗污染和功能化等问题.随着仿生技术的发展,仿生微流控领域也将在新型微流控器件开发方面发挥更重要的作用.

在微尺度下如何实现通道的功能化、智能化及稳定高效的应用,将为现实情况下流体系统在生物检测、药物筛分、物质分离等领域的应用提供全新的智能化平台.智能仿生材料是现代高技术新材料发展的重要方向之一,它支撑未来前沿技术的发展.发展具有依生理环境不同而能够自行改变微结构的仿生智能材料,可有效模拟生理微环境.生命组织属于三维结构,多孔材料在模拟生理结构中细胞间的相互联结情况方面,具备明显优势.微流控技术由于具备优异的微尺度界面调控性能,是实现微结构精确可控的新型智能多尺度孔道材料的设计、制备及性能调控的重要新兴手段.综合考虑微流控技术的发展现状和与实际需求结合的重大问题,未来建议将仿生微流控技术与多尺度孔道材料结合,在器件的智能化、功能化、抗污染和柔性可拉伸等方面加强研究,为仿生微尺度流体系统的发展奠定技术和应用基础.

感谢张东石在文章返修过程中的对中文摘要、引言及结论部分的讨论及修改.

参考文献

- [1] Chu L Y, Wang W, Ju X J, Xie R 2014 *Chem. Ind. Eng. Prog.* **33** 2229 (in Chinese) [褚良银, 汪伟, 巨晓洁, 谢锐 2014 化工进展 **33** 2229]
- [2] Lu J L, Wang X C, Rong X H, Liu L Y 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 058705 (in Chinese) [鲁金蕾, 王晓晨, 容晓晖, 刘雳宇 2015 物理学报 **64** 058705]
- [3] Liu W M, Li L, Ren L, Wang J C, Tu Q, Wang X Q, Wang J Y 2012 *Chin. J. Anal. Chem.* **40** 24 (in Chinese) [刘文明, 李立, 任丽, 王建春, 涂琴, 王雪琴, 王进义 2012 分析化学 **40** 24]
- [4] Du J H, Liu X, Xu X P 2014 *Chin. J. Chrom.* **32** 7 (in Chinese) [杜晶辉, 刘旭, 徐小平 2014 色谱 **32** 7]
- [5] Li Y, Liu B Z, Gong F, Yu C, Hu L Y 2014 *Milit. Med. Sci.* **38** (in Chinese) [李远, 刘北忠, 龚放, 于超, 胡礼仪 2014 军事医学 **38** 885]
- [6] Ali M, Horikawa S, Venkatesh S, Saha J, Hong J W, Byrne M E 2007 *Journal of Controlled Release* **124** 154
- [7] Becker H 2009 *Lab on a Chip* **9** 2119
- [8] Mukhopadhyay R 2009 *Analytical Chemistry* **81** 4169
- [9] Stratakis E, Ranella A, Fotakis C 2011 *Biomicrofluidics* **5** 013411
- [10] Qu L, Dai L, Stone M, Xia Z, Wang Z L 2008 *Science* **322** 238
- [11] Huang J, Wang X, Wang Z L 2006 *Nano Lett.* **6** 2325
- [12] Wen L, Weaver J C, Lauder G V 2014 *Journal of Experimental Biology* **217** 1656
- [13] Chen H, Zhang P, Zhang L, Liu H, Jiang Y, Zhang D, Han Z, Jiang L 2016 *Nature* **532** 85
- [14] Otten A, Köter S, Struth B, Snigirev A, Pfohl T 2005 *Journal of Synchrotron Radiation* **12** 745
- [15] Barber R W, Emerson D R 2010 *Atla-Alternatives to Laboratory Animals* **38** 67
- [16] Hou X, Jiang L 2011 *Physics* **40** 304 (in Chinese) [侯旭, 江雷 2011 物理 **40** 304]
- [17] Swaminathan S, Harris T, McClellan D, Cui Y 2013 *Materials Letters* **106** 208
- [18] Srivastava V K, Tuteja N 2014 *Plant Signaling & Behavior* **9** e29438
- [19] Punde T H, Wu W H, Lien P C, Chang Y L, Kuo P H, Chang M D T, Lee K Y, Huang C D, Kuo H P, Chan Y F, Shih P C, Liu C H 2015 *Integrative Biology* **7** 162
- [20] Kim H J, Huh D, Hamilton G, Ingber D E 2012 *Lab on a Chip* **12** 2165
- [21] Moreno-Arotzena O, Borau C, Movilla N, Vicente-Manzanares M, Garcia-Aznar J M 2015 *Annals of Biomedical Engineering* **43** 3025
- [22] Huang X, Zhu Y, Zhang X, Bao Z, Lei D Y, Yu W, Dai J, Wang Y 2016 *Sensors and Actuators B: Chemical* **222** 106
- [23] Zhang H, Chiao M 2015 *Journal of Medical and Biological Engineering* **35** 143
- [24] Mukhopadhyay R 2005 *Analytical Chemistry* **77** 429A
- [25] Roach P, Farrar D, Perry C C 2005 *Journal of the American Chemical Society* **127** 8168
- [26] Rabe M, Verdes D, Seeger S 2011 *Advances in Colloid and Interface Science* **162** 87
- [27] Akkas T, Citak C, Sirkecioglu A, Güer F S 2013 *Polymer International* **62** 1202
- [28] Ren K, Dai W, Zhou J, Su J, Wu H 2011 *PNAS* **108** 8162
- [29] Stratakis E, Ranella A, Fotakis C 2011 *Biomicrofluidics* **5** 01311
- [30] Bi H, Zhong W, Meng S, Kong J, Yang P, Liu B 2006 *Analytical Chemistry* **78** 3399
- [31] Blossey R 2003 *Nature materials* **2** 301
- [32] Miwa M, Nakajima A, Fujishima A, Hashimoto K, Watanabe T 2000 *Langmuir* **16** 5754
- [33] Fürstner R, Barthlott W, Neinhuis C, Walzel P 2005 *Langmuir* **21** 956
- [34] Song W, Mano J F 2013 *Soft Matter* **9** 2985
- [35] Lima A C, Mano J F 2015 *Nanomedicine* **10** 271
- [36] Oner D, McCarthy T J 2000 *Langmuir* **16** 7777
- [37] Fürstner R, Barthlott W, Neinhuis C, Walzel P 2005 *Langmuir* **21** 956
- [38] Li X, Reinhout D, Crego-Calama M 2007 *Chem. Soc. Rev.* **36** 1350
- [39] Chen F, Zhang D, Yang Q, Yong J, Du G, Si J, Yun F, Hou X 2013 *ACS Applied Materials & Interfaces* **5** 6777

- [40] Zhang D, Chen F, Yang Q, Yong J, Bian H, Ou Y, Si J, Meng X, Hou X 2012 *ACS Applied Materials & Interfaces* **4** 4905
- [41] Zhang D, Chen F, Yang Q, Si J, Hou X 2011 *Soft Matter* **7** 8337
- [42] Guan W S, Huang H X, Chen A F 2015 *Journal of Micromechanics and Microengineering* **25** 035001
- [43] Dey R, Raj M K, Bhandaru N, Mukherjee R, Chakraborty S 2014 *Soft Matter* **10** 3451
- [44] Yeh P Y, Zhang Z, Lin M, Cao X 2012 *Langmuir* **28** 16227
- [45] Qin Y, Yeh P, Hao X, Cao X 2015 *Colloids Surf B Biointerfaces* **127** 247
- [46] Hou X, Hu Y, Grinthal A, Khan M, Aizenberg J 2015 *Nature* **519** 70
- [47] Li Y J, Huo Y, Li D, Tang X F, Shi F, Wang C Q 2014 *J. Hebei Uni. Sci. Tech.* **35** 11 (in Chinese) [李宇杰, 霍曜, 李迪, 唐校福, 史菲, 王春青 2014 河北科技大学学报 **35** 11]
- [48] Wen L, Jiang L 2014 *National Science Review* **1** 144
- [49] Hou X, Jiang L 2009 *ACS Nano* **3** 3339
- [50] Dittrich P S, Tachikawa K, Manz A 2006 *Analytical Chemistry* **78** 3887
- [51] den Toonder J, Bos F, Broer D, Filippini L, Gillies M, de Goede J, Mol T, Reijme M, Talen W, Wilderbeek H 2008 *Lab on a Chip* **8** 533
- [52] Wang Y, Gao Y, Wyss H M, Anderson P D, den Toonder J M J 2015 *Microfluidics and Nanofluidics* **18** 167
- [53] Zhang D, Wang W, Peng F, Kou J, Ni Y, Lu C, Xu Z 2014 *Nanoscale* **6** 5516
- [54] Vilfan M, Kokot G, Vilfan A, Osterman N, Kavcic B, Poberaj I, Babic D 2012 *Beilstein Journal of Nanotechnology* **3** 163
- [55] Khaderi S N, den Toonder J M J, Onck P R 2012 *Langmuir* **28** 7921
- [56] Gorissen B, de Volder M, Reynaerts D 2015 *Lab on a Chip* **15** 4348
- [57] van Oosten C L, Bastiaansen C W, Broer D J 2009 *Nature Materials* **8** 677
- [58] Chen C Y, Hsu C C, Mani K, Panigrahi B 2016 *Chemical Engineering and Processing* **99** 33
- [59] Chen C Y, Cheng L Y, Hsu C C, Mani K 2015 *Biomechanics* **9** 034105
- [60] den Toonder J M J, Onck P R 2013 *Trends in Biotechnology* **31** 85
- [61] Khaderi S N, Craus C B, Hussong J, Schorr N, Belardi J, Westerweel J, Prucker O, Ruhe J, den Toonder J M J, Onck P R 2011 *Lab on a Chip* **11** 2002
- [62] Belardi J, Schorr N, Prucker O, Ruhe J 2011 *Advanced Functional Materials* **21** 3314
- [63] He J K, Mao M, Li D C, Liu Y X, Jin Z M 2014 *Journal of Bionic Engineering* **11** 109
- [64] Li J M, Liu C, Xu Z, Zhang K P, Ke X, Li C Y, Wang L D 2011 *Lab on a Chip* **11** 2785
- [65] Wang L, Liu C, Li J M, Xu Z, Gan L, Li T, Zhou L J, Ma Y H, Zhang H, Zhang K P 2014 *Journal of Micro-Nanolithography Memos and Moems* **13** 033008
- [66] Oliveira N M, Neto A I, Song W, Mano J F 2010 *Applied Physics Express* **3** 085205
- [67] Obeso C G, Sousa M P, Song W, Rodriguez-Perez M A, Bhushan B, Mano J F 2013 *Colloids and Surfaces: A Physicochem. Eng. Aspects* **416** 51
- [68] Sousa M P, Mano J F 2013 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **5** 3731
- [69] Wang J, Yang Q, Wang M, Wang C, Jiang L 2012 *Soft Matter* **8** 2261
- [70] Buchberger G, Hischen F, Comanns P, Baumgartner R, Kogler A, Buchsbaum A, Bauer S, Baumgartner W 2015 *Procedia Engineering* **120** 106
- [71] Hatton B D, Wheeldon I, Hancock M J, Kolle M, Aizenberg J, Ingber D E 2013 *Solar Energy Materials and Solar Cells* **117** 429
- [72] Stimberg V C, Bomer J G, van Uitert I, van den Berg A, Le Gac S 2013 *Small* **9** 1076
- [73] van Duinen V, Trietsch S J, Joore J, Vulto P, Hanke-meier T 2015 *Current Opinion in Biotechnology* **35** 118
- [74] Sei Y, Justus K, LeDuc P, Kim Y 2014 *Microfluidics and Nanofluidics* **16** 907
- [75] Hou H W, Bhagat A A S, Han J, Lim C T 2010 *Deformability Based Cell Margination-A simple Microfluidic Design for Malarial Infected Red Blood Cell Filtration, in 6th World Congress of Biomechanics* p1671
- [76] Ma H P, Zhang M, Qin J H 2012 *Integrative Biology* **4** 522
- [77] Hübner C A, Jentsch T J 2002 *Human Molecular Genetics* **11** 2435
- [78] Montal M, Mueller P 1972 *Proceedings of the National Academy of Sciences* **69** 3561
- [79] Whitesides G M 2006 *Nature* **442** 368
- [80] Sandison M E, Zagnoni M, Morgan H 2007 *Langmuir* **23** 8277
- [81] Kawano R, Osaki T, Sasaki H, Takeuchi S 2010 *Small* **6** 2100
- [82] Malmstadt N, Nash M A, Purnell R F, Schmidt J J 2006 *Nano letters* **6** 1961
- [83] Suzuki H, Tabata K V, Noji H, Takeuchi S 2006 *Langmuir* **22** 1937
- [84] Wang W, Monlezun L, Picard M, Benas P, Francais O, Broutin I, Le Pioufle B 2012 *Analyst* **137** 847
- [85] Hou X, Guo W, Jiang L 2011 *Chemical Society Reviews* **40** 2385
- [86] Hou X 2016 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.201600797/full>[2016-08-18]
- [87] Liu Z, Wang W, Xie R, Ju X J, Chu L Y 2016 *Chemical Society Reviews* **45** 460
- [88] Hou X, Jiang L 2009 *ACS Nano* **3** 3339
- [89] Hou X, Zhang H, Jiang L 2012 *Angewandte Chemie International Edition* **51** 5296
- [90] Rosser J, Calvo I O, Schlager M, Purtscher M, Jenner F, Ert P 2015 *J. Cell Biol. Cell Metab.* **2**
- [91] Ren L, Liu W M, Wang Y L, Wang J C, Tu Q, Xu J, Liu R, Shen S F, Wang J Y 2013 *Analytical Chemistry* **85** 235
- [92] Hsieh H Y, Camci-Unal G, Huang T W, Liao R, Chen T J, Paul A, Tseng F G, Khademhosseini A 2014 *Lab on a Chip* **14** 482

- [93] Sant S, Hancock M J, Donnelly J P, Iyer D, Khademhosseini A 2010 *Canadian Journal of Chemical Engineering* **88** 899
- [94] Kuo C T, Chiang C L, Chang C H, Liu H K, Huang G S, Huang R Y J, Lee H, Huang C S, Wo A M 2014 *Biomaterials* **35** 1562
- [95] Wu J, Chen Q S, Liu W, Zhang Y D, Lin J M 2012 *Lab on a Chip* **12** 3474
- [96] Liu W M, Wang J C, Wang J Y 2015 *Lab on a Chip* **15** 1195
- [97] Gu Y X, Zhang W T, Sun Q L, Hao Y, Zilberberg J, Lee W Y 2015 *Journal of Materials Chemistry B* **3** 3625
- [98] Bettinger C J, Borenstein J T, Langer R S 2005 *Biodegradable Microfluidic Scaffolds for Vascular Tissue Engineering in Nanoscale Materials Science in Biology and Medicine* p25
- [99] Lee J S, Romero R, Han Y M, Kim H C, Kim C J, Hong J S, Huh D 2016 *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **29** 1046
- [100] Wang J, Cheng Y, Yu Y R, Fu F F, Chen Z Y, Zhao Y J, Gu Z Z 2015 *Acs Applied Materials & Interfaces* **7** 27035
- [101] Sugioka H 2015 *Physical Review Applied* **3** 064001
- [102] Picot J, Ndour P A, Lefevre S D, El Nemer W, Tawfik H, Galimand J, Da Costa L, Ribeil J A, de Montalembert M, Brousse V, Le Pioufle B, Buffet P, Le van Kim C, Francais O 2015 *American Journal of Hematology* **90** 339
- [103] Tenenbaum-Katan J, Fishler R, Rothen-Rutishauser B, Sznitman J 2015 *Microfluidic In Vitro Platforms of Pulmonary Alveolar Physiology*, in *6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering* p777
- [104] Ma H P, Xu H, Qin J H 2013 *Biomicrofluidics* **7** 11501
- [105] Niu Y M, Bai J, Kamm R D, Wang Y T, Wang C M 2014 *Molecular Pharmaceutics* **11** 2022
- [106] Li L, Lü X Q, Ostrovidov S, Shi X T, Zhang N, Liu J 2014 *Molecular Pharmaceutics* **11** 2009
- [107] Chang R, Emami K, Wu H L, Sun W 2010 *Biofabrication* **2** 045004
- [108] Buchanan C, Rylander M N 2013 *Biotechnology and Bioengineering* **110** 2063
- [109] Kaji H, Camci-Unal G, Langer R, Khademhosseini A 2011 *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects* **1810** 239
- [110] Angelozzi M, Miotto M, Penolazzi L, Mazzitelli S, Keane T, Badylak S F, PivaR, NastruzziC 2015 *Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications* **56** 141
- [111] Paterson D J, Reboud J, Wilson R, Tassieri M, Cooper J M 2014 *Lab on a Chip* **14** 1806
- [112] Huh D, Hamilton G A, Ingber D E 2011 *Trends in cell biology* **21** 745
- [113] Luni C, Serena E, Elvassore N 2014 *Current Opinion in Biotechnology* **25** 45
- [114] Kovach K M, LaBarbera M A, Moyer M C, Cmolik B L, van Lunteren E, Gupta A S, Capadona J R, Potkay J A 2015 *Lab on a Chip* **15** 1366
- [115] Huh D, Matthews B D, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin H Y, Ingber D E 2010 *Science* **328** 1662
- [116] Huh D, Leslie D C, Matthews B D, Fraser J P, Jurek S, Hamilton G A, Thorneloe K S, McAlexander M A, Ingber D E 2012 *Science Translational Medicine* **4** 159ra147
- [117] Tenenbaum-Katan J, Fishler R, Rothen-Rutishauser B, Sznitman J 2015 *Biomicrofluidics* **9**
- [118] Ma C, Zhao L, Zhou E M, Xu J, Shen S F, Wang J Y 2016 *Analytical Chemistry* **88** 1719
- [119] Hasan A, Paul A, Memic A, Khademhosseini A 2015 <http://link.springer.com/article/10.1007/s10544-015-9993-2> [2015-08-18]
- [120] Zhang Y S, Aleman J, Arneri A, Bersini S, Piraino F, Shin S R, Dokmeci M R, Khademhosseini A 2015 *Biomedical Materials* **10** 034006
- [121] Lee J, Razu M E, Wang X M, Lacerda C, Kim J 2015 *Jala* **20** 96
- [122] Kim S, Chung M, Jeon N L 2016 *Biomaterials* **78** 115
- [123] Yu M B, Chen B, Li Z 2015 *Chem. Ind. Eng. Prog.* **34** 182 (in Chinese) [余明博, 陈斌, 李卓 2015 化工进展 **34** 182]
- [124] Kottapalli A G P, Bora M, Asadnia M, Miao J, Venkattraman S S, Triantafyllou M 2016 *Scientific Reports* **6** srep19336
- [125] Siebke G, Holik P, Schmitz S, Schmitz H, Lacher M, Steltenkamp S 2014 *Bioinspiration & Biomimetics* **9** 036012
- [126] Pohl A, Weiss I M 2014 *Beilstein Journal of Nanotechnology* **5** 1823
- [127] Bernacka-Wojcik I, Lopes P, Vaz A C, Veigas B, Wojcik P J, Simoes P, Barata D, Fortunato E, Baptista P V, Aguas H, Martins R 2013 *Biosensors & Bioelectronics* **48** 87
- [128] Hong C C, Chen C P, Horng J C, Chen S Y 2013 *Biosensors & Bioelectronics* **50** 425
- [129] Sapuppo F, Intaglietta M, Bucolo M 2008 *Ieee Transactions on Biomedical Circuits and Systems* **2** 78
- [130] Ziolkowski B, Czugala M, Diamond D 2013 *Journal of Intelligent Material Systems and Structures* **24** 2221

SPECIAL TOPIC — Progress in Soft Matter Research

Development and application of bio-inspired and biomimetic microfluidics*

Min Ling-Li⁴⁾# Chen Song-Yue³⁾# Sheng Zhi-Zhi⁴⁾⁵⁾ Wang Hong-Long⁴⁾ Wu Feng¹⁾²⁾
Wang Miao¹⁾²⁾ Hou Xu¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾†

1) (Research Institute for Biomimetics and Soft Matter, Fujian Provincial Key Laboratory for Soft Functional Materials Research, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

2) (School of Physics and Mechanical and Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

3) (College of Aeronautics and Astronautics, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

4) (College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

5) (Collaborative Innovation Center of Chemistry for Energy Materials, Xiamen 361005, China)

(Received 20 May 2016; revised manuscript received 2 July 2016)

Abstract

Biomimetic microfluidic systems can be obtained through multidisciplinary approaches by using bio-inspired structural and functional designs for the microfluidic devices. This review mainly focuses on the concept of biomimetic microfluidics to improve the properties of microfluidic systems for breaking through the bottlenecks of the current microfluidic devices, such as antifouling smart, and dynamic response inside the microchannels under different environments. In addition, here we show the current research progress of biomimetic microfluidic systems in applications related to antifouling and smart devices, and biomedical research. The review discusses both physical theories and critical technologies in the biomimetic microfluidics, from biomimetic design to real-world applications, so as to offer new ideas for the design and application of smart microfluidics, and the authors hope this review will inspire the active interest of many scientists in the area of the development and application of soft matter, and multi-functional and smart biomimetic devices.

Keywords: bio-inspired and biomimetic, microfluidics, smart, antifouling

PACS: 83.50.Ha, 47.27.nd, 68.15.+e, 87.85.fk

DOI: 10.7498/aps.65.178301

* Project supported by Young Overseas High-level Talents Introduction Plan, the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 21673197), the 111 Project (Grant No. B16029) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No. U1505243).

† Corresponding author. E-mail: houx@xmu.edu.cn

These authors contributed equally to this work.