

DOI: 10.19650/j.cnki.cjsi.J2107886

基于磁场驱动的超顺磁性粒子微流传输建模与控制*

樊启高, 唐袁袁, 黄文涛, 赵正青, 张鹏松
(江南大学 物联网工程学院 无锡 214122)

摘要:在微流控系统中,利用超顺磁性粒子实现对目标物的捕获、分离和检测在生物分析领域具有广泛的应用前景。然而,粒子快速、准确的自动化传输是片上生物分析面临的重大挑战。为了解决上述问题,本文研究了粒子在微流控系统中的建模与运动控制。首先,设计了一种带有锥形尖端铁芯的电磁线圈,并推导了电磁线圈的磁场分布的模型;然后,建立了微流控芯片内粒子的动力学模型,采用高增益扩张状态观测器来估计和抑制模型参数的不确定性和环境干扰,并建立了闭环运动控制系统;最后,通过实验进行验证。实验表明,本文提出的模型和控制方法可实现微流通道中超顺磁性粒子在不同环境中的识别、跟踪和运动控制,运动的平均误差最大为 $3.37 \mu\text{m}$,均方根误差最大为 $4.29 \mu\text{m}$ 。

关键词:超顺磁性粒子;微流控;电磁线圈;动力学;运动控制

中图分类号: TP273 TH79 文献标识码: A 国家标准学科分类代码: 510.80

Modeling and control of superparamagnetic particle microfluidic transport magnetic based on field driving

Fan Qigao, Tang Yuanyuan, Huang Wentao, Zhao Zhengqing, Zhang Pengsong
(School of Internet of Things Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract:In the microfluidic system, the utilization of superparamagnetic particles to achieve the capture, separation and detection of targets has broad application prospect in the field of biological analysis. However, the rapid and accurate automatic transmission of particles is a major challenge for the on-chip biological analysis. To solve this problem, this paper studies the modeling and motion control of particles in the microfluidic system. First, an electromagnetic coil with a tapered tip iron core is designed, and a model of the magnetic field distribution of the electromagnetic coil is formulated. Then, a dynamic model of the particles in the microfluidic chip is established, which uses a high-gain extended state observer. To estimate and suppress the uncertainty of model parameters and environmental interference, a closed-loop motion control system is designed. Finally, it is evaluated through experiments. Experimental results show that the model and control method proposed in this paper can realize the identification, tracking and motion control of superparamagnetic particles in microfluidic channels in different environments. The maximum average error of motion is $3.37 \mu\text{m}$, and the maximum root mean square error is $4.29 \mu\text{m}$.

Keywords:superparamagnetic particles; microfluidic; electromagnetic coil; dynamics; motion control

0 引言

近年来,超顺磁性粒子因具备高物理化学稳定性、高生物相容性、磁特性稳定等优点,在生物、化学、医学等领域得到了广泛的关注。例如癌症诊断^[1]、病原体检测^[2]、药物输送^[3]和细胞培养^[4]等。

对于这些应用,已经引入了许多微流控系统^[5-8],通过控制微流通道内超顺磁性粒子与待测物结合实现化学和生物学反应中的混合、分离和检测等过程。而微流控系统中超顺磁性粒子的捕获性能在很大程度上影响了检测结果的准确性。

目前,超顺磁性粒子的驱动方式主要通过外部施加电场力、磁场力、光学力和声波力等。基于光学力驱动的

收稿日期:2021-05-06 Received Date: 201-05-06

* 基金项目:国家自然科学基金(51807079)、江苏省自然科学基金(BK20200623)、江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(GDZB-138)资助

系统中,微流控芯片通道设计具有复杂性,而且高光功率的激光设备可能影响光学驱动系统的小型化^[9]。声波力驱动的瓶颈之一是临界分离尺寸是由声波的频率决定的,为了分离更小尺寸的颗粒,声波发生器需要更高的频率和功率,高功率声波可能会导致通道温度升高,解决加热问题并使这些设备小型化是一个巨大的挑战^[10]。由于焦耳热的释放以及气体和电化学反应的其他产物的释放,电场力驱动在导电液体中的使用受到限制^[11]。

与上述方法相比,磁场力驱动方式^[12-14]受微流通道内温度或 pH 值影响较小,无需直接接触即可远程定向移动等优点,具有广阔的应用前景。其中,永磁体和电磁线圈是磁场力产生的主要来源。尽管永磁体提供相对较强的磁场且易于操纵,但磁场分散且无法改变大小或关闭^[15]。而电磁线圈产生的磁场力较小,所需的体积通常非常大,也不适用于集成微流控芯片检测系统^[16]。

除此之外,复杂环境下超顺磁性粒子的控制方法也是研究的主要问题之一。文献[17]提出了一种自适应模型预测控制器,所提出的控制器可以在耦合电场下精确地操纵粒子。文献[18]使用一个简单的基于视觉的比例积分微分(proportion integral differential, PID)控制器实现自动化操作。文献[19]设计了自适应非线性控制器,以实现对微粒子的视觉跟踪。这些控制方法中的大多数是在理想条件下设计的,没有充分考虑微流通道内的多种干扰和不确定性,这与实际条件不同。现有的建模和控制方法可能无法确保整个系统在实际应用中具有良好的控制性能。

为了解决上述问题,首先针对磁场力驱动存在的问题设计了一种带有圆锥形尖端铁芯的电磁线圈,圆锥形尖端的存在可以增强磁力,减小电磁线圈体积。然后,为了解决外部干扰导致的控制精度不足,综合考虑磁力,阻力,重力和浮力,建立单个超顺磁性粒子的运动学模型,提出了一种用于粒子位置控制的鲁棒控制器,并采用扩展状态观测器,用来估计受控粒子的速度,消除由高观测器增益放大的测量噪声。通过外部动态移动磁场驱动粒子至指定的位置,实现微流控芯片内不同阶段任务的控制。最后,本文通过显微镜观察记录了五个实验,结果表明了该系统可实现粒子在微流控芯片各个区域中复杂轨迹的运动控制。

1 电磁线圈设计与建模

磁场通常可由永磁体或电磁线圈产生。然而,永磁体的磁场比较分散且不能改变或关闭。而对于电磁线圈可通过控制电流输出调节磁场,满足不同场景下的控制要求,但电磁线圈的磁力受多种因素的影响,需要建立精确的磁场模型。本文设计的带有圆锥形尖端铁芯的电磁

线圈可以调节磁场,从而适用于不同尺寸的粒子。而且圆锥形尖端的存在可以解决磁场分散的问题,提供较强的磁场力,实现对粒子的有效捕获。电磁线圈使用软磁材料纯铁作为铁芯,易被磁化,在线圈关断后,磁性容易消失,可以有效减少对微流通道中后续处理的影响。

设计的电磁线圈结构如图 1(a)所示。向电磁线圈通入电流,铁芯部分达到饱和后可等效为永磁体,则可以认为外部空间磁场是由铁芯侧面的束缚面电流产生的^[20]。

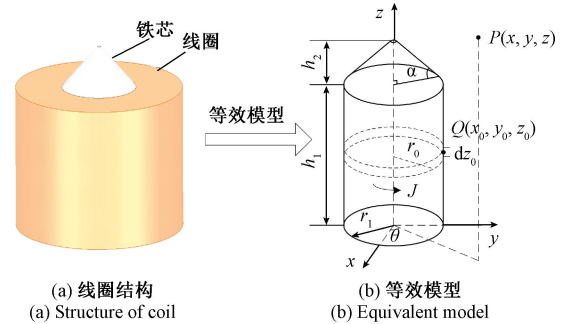


图 1 圆锥形尖端铁芯电磁线圈

Fig. 1 Conical tip core electromagnetic coil

当带圆锥型尖端铁芯沿电流方向均匀磁化且达到饱和状态后,外部空间磁场仅由铁芯表面闭合电流环路所激发。设单匝线圈电流为 I ,则在与水平面平行的铁芯任意平面的电流密度为:

$$J_m = NI/h_1 \quad (1)$$

其中, J_m 表示面电流密度; I 表示单匝线圈通入电流; N 表示线圈的圈数; h_1 表示线圈高度。

由于设计的铁芯是由圆柱体与圆台叠加,故选用圆柱坐标系求解,建立如图 1(b)所示坐标系。记源点 Q 直角坐标系中的坐标为 $Q(x_0, y_0, z_0)$,由该处电流元 $J_m dz dl$ 在空间任一点 $P(x, y, z)$ 产生的磁场由毕奥-萨伐尔定律确定。

源点 Q 处的电流元 $J_m dz dl$ 在场点 P 处的磁感应强度为:

$$dB = \frac{\mu_0 J_m dz dl \times r}{4\pi r^3} \quad (2)$$

其中, r 表示由源点 Q 指向场点 P 的矢径; μ_0 表示真空磁导率。

单位矢量坐标在圆柱坐标系和直角坐标系间的变换关系为:

$$x = \rho \cos \varphi, y = \rho \sin \varphi, z = z \quad (3)$$

$$e_x = \cos \varphi e_\rho - \sin \varphi e_\varphi \quad (4)$$

$$e_y = \sin \varphi e_\rho + \cos \varphi e_\varphi \quad (5)$$

令源点 Q 对应的圆柱坐标为 (ρ_0, φ_0, z_0) ,令场点 P 对应的圆柱坐标为 (ρ, φ, z) ,由上述关系可得

$$d\mathbf{l} = \rho_0 d\varphi_0 \mathbf{e}_{\varphi_0} = \rho_0 d\varphi_0 [-\sin(\varphi_0 - \varphi) \mathbf{e}_\rho + \cos(\varphi_0 - \varphi) \mathbf{e}_\varphi] \quad (6)$$

$$\mathbf{r} = \mathbf{QP} = \mathbf{QO} + \mathbf{OP} = [\rho - \rho_0 \cos(\varphi_0 - \varphi)] \mathbf{e}_\rho - \rho_0 \sin(\varphi_0 - \varphi) \mathbf{e}_\varphi + (z - z_0) \mathbf{e}_z \quad (7)$$

$$M = |\mathbf{r}|^{3/2} = [\rho^2 + \rho_0^2 - 2\rho\rho_0 \cos(\varphi_0 - \varphi) + (z - z_0)^2]^{3/2} \quad (8)$$

如图1(b)所示,当铁芯高度不超过 h_1 时,铁芯的外表面半径为定值;当铁芯超过 h_1 时,铁芯外表面半径随高度增加而变化,则外表面半径 r_0 与铁芯高度 z 的关系为:

$$\rho_0(z) = \begin{cases} r_1, & 0 \leq z < h_1 \\ h_1 + r_1 \tan \alpha - z, & h_1 \leq z \leq h_1 + h_2 \end{cases} \quad (9)$$

其中, α 为圆台的外表面与水平面倾角; h_1 为铁芯圆柱部分高度; h_2 为铁芯圆台部分高度。

由式(1)~(9)中求出圆台型末端电磁线圈在柱坐标下的等效磁感应强度为:

$$\begin{cases} B_\rho = \frac{\mu_0 J_m}{4\pi} \int_0^h \int_0^{2\pi} \frac{\rho_0(z - z_0) \cos(\varphi_0 - \varphi)}{M} d\varphi_0 dz_0 \\ B_\varphi = \frac{\mu_0 J_m}{4\pi} \int_0^h \int_0^{2\pi} \frac{\rho_0(z - z_0) \sin(\varphi_0 - \varphi)}{M} d\varphi_0 dz_0 \\ B_z = \frac{\mu_0 J_m}{4\pi} \int_0^h \int_0^{2\pi} \frac{\rho_0^2 - \rho_0 \rho \cos(\varphi_0 - \varphi)}{M} d\varphi_0 dz_0 \end{cases} \quad (10)$$

则在直角坐标系下线圈的磁感应强度为

$$\begin{cases} B_x = \frac{\mu_0 J_m}{4\pi} \int_0^h \int_0^{2\pi} \frac{\rho_0(z - z_0) \cos\varphi_0}{M} d\varphi_0 dz_0 \\ B_y = \frac{\mu_0 J_m}{4\pi} \int_0^h \int_0^{2\pi} \frac{\rho_0(z - z_0) \sin\varphi_0}{M} d\varphi_0 dz_0 \\ B_z = \frac{\mu_0 J_m}{4\pi} \int_0^h \int_0^{2\pi} \frac{-\rho_0(x - \rho_0 \cos\varphi_0) \cos\varphi_0}{M} d\varphi_0 dz_0 \end{cases} \quad (11)$$

为了验证带有圆台型铁芯尖端的电磁线圈磁场分布解析方法的正确性,选取一条直线与圆台表面平行且经过中心轴线 z ,就此路径的磁场分布情况与 ANSYS Maxwell 有限元仿真结果对比。各参数分别为:线圈内半径 $r_1 = 6.5$ mm,线圈高度 $h_1 = 22$ mm,圆台高度 $h_2 = 6.48$ mm,倾角 $\alpha = 45^\circ$,每匝线圈电流为 1 A,总匝数为 750。解析法和有限元对比结果如图2所示。

其中,图2(a)为 y 轴方向上的磁感应强度,两者的最大误差为 10.5%,发生在距离中心点 1.3 mm 的位置。图2(b)为 z 轴方向上的磁感应强度,两者间的最大误差为 12.6%,发生在距离中心点 3.4 mm 处。有限元法与解析法结果误差来源主要有两点:1)有限元法求解时,网格划分影响了求解的精度;2)解析法求解时,近似等效处理会造成计算结果的偏差。然而,在电磁线圈铁芯末端

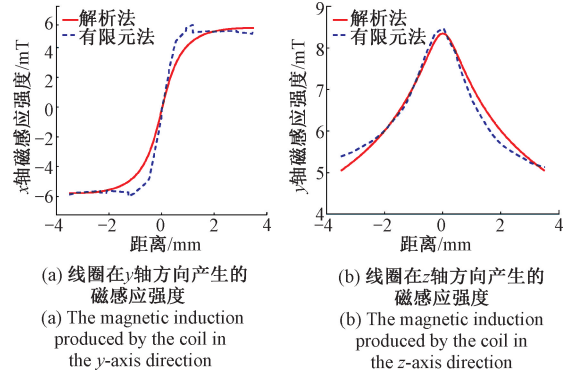


图2 电磁线圈磁感应强度求解对比

Fig. 2 Comparison of magnetic induction strength of electromagnetic coil

中心点周围 500 μm 的区域为实验有效控制范围,则求解的解析模型可以满足实验要求。

此外,由于线圈磁场强度的梯度与磁力成正比^[21],由图2可知,最大的变化发生在磁场的边缘,因此,电磁线圈铁芯末端边缘附近的力最大。

2 超顺磁性粒子的动力学模型

超顺磁性粒子在微流控芯片中的运输受多种现象的综合作用影响,例如由于施加磁场产生的磁力,粘性阻力,重力,浮力,空间相互作用(例如静磁相互作用,范德华力,表面涂层的相互作用),对缓冲液的扰动,与微流控芯片内壁的相互作用,布朗运动(对于大于几十纳米的颗粒可忽略不计)^[22]。在这里,仅考虑主要作用,即磁力和阻力,以及空间相互作用,而忽略管道内液体的扰动,并近似地将微流控芯片管道壁的附着力视为非弹性碰撞^[23]。在这种情况下,接近管壁会导致一系列碰撞,通常以振幅迅速减小的振荡为特征。

对于超顺磁性粒子,通过经典的牛顿第二定律来预测粒子速度 \mathbf{v} ,因此其动力学方程:

$$m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{F}_m + \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_{\text{buo}} + \mathbf{F}_{\text{drag}} \quad (12)$$

其中, m 是粒子的质量; \mathbf{F}_m 是电磁线圈产生的磁力; \mathbf{F}_g 是粒子重力; \mathbf{F}_{buo} 是粒子浮力; \mathbf{F}_{drag} 是粘性阻力。

由电磁线圈施加的磁场 \mathbf{B} 产生的磁力由下式表示:

$$\mathbf{F}_{\text{mag}} = V_m (\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{B} \quad (13)$$

其中, \mathbf{B} 是锥形铁芯末端电磁线圈产生的磁场,粒子近似为具有磁矩 \mathbf{M} 的点偶极子,由 Langevin 函数^[24]以下方方式描述:

$$\mathbf{M} = N_{\text{nano}} \mu_{\text{nano}} L \left(\frac{\mu_{\text{nano}} \mathbf{B}}{k_B T} \right) \quad (14)$$

其中, k_B 是玻尔兹曼常数, T 是绝对温度。在上式

中,假设珠子是由 N_{nano} 非相互作用的磁性纳米粒子,每个粒子的磁矩振幅由 μ_{nano} 。参量 N_{nano} 和 μ_{nano} 用于拟合粒子的磁化曲线。

由流体引起的粘性阻力用下式表示:

$$\mathbf{F}_{\text{drag}} = -6\pi\eta_b R_{\text{hyd}}(\mathbf{v} - \mathbf{v}_b) \quad (15)$$

其中, R_{hyd} 是粒子的流体动力学半径; η_b 是流体粘度; \mathbf{v}_b 是流体速度; \mathbf{v} 是粒子速度。通过求解定常层流不可压缩流的 Navier-Stokes 方程^[25],得到了所考虑的溶液段中 V_b 的空间分布。

考虑粘性流体中引力的浮力是由

$$\mathbf{F}_b = -\mathbf{v}(\rho_p - \rho_f)g \quad (16)$$

其中, ρ_p 和 ρ_f 分别为粒子密度和流体密度, g 为重力加速度 $g=9.8 \text{ m/s}^2$ 。

粒子在微流通道内的受力情况如图3所示。在微流芯片内,粒子作为参与生物分析的捕获剂,样品入口与缓冲液入口分别通入待测样品溶液与缓冲溶液,然后将修饰过的粒子从缓冲液入口注入,当直流电流施加到电磁线圈时,铁芯末端被磁化,在微通道区域内产生梯度磁场,粒子将被磁力驱动并移动到铁芯末端周围,通过控制电磁线圈的位置,可以实现在微流通道内混合、运输、分选等不同阶段的任务。

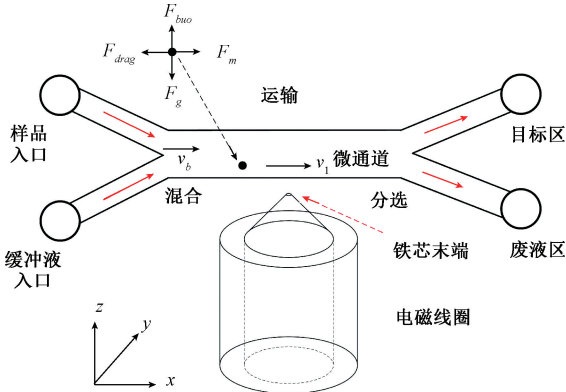


图3 电磁线圈控制原理

Fig. 3 Electromagnetic coil control principle

3 运动控制建模

微流通道中的粒子驱动力由锥形铁芯末端电磁线圈提供,如图3所示。上位机控制电源为线圈提供稳定的电流,由产生的磁力驱动微纳粒子。

被控微纳粒子的状态方程为:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = v_1 \\ \dot{v}_1 = \frac{1}{m}(\mathbf{F}_g + \mathbf{F}_{\text{buo}} + \mathbf{F}_{\text{drag}} + \boldsymbol{\omega}) + a_0 \mathbf{F}(\boldsymbol{\mu}) \\ y = x_1 \end{cases} \quad (17)$$

其中, x_1 为粒子在微流芯片中的坐标位置; v_1 为粒子

的速度; y 为粒子的输出位置, $a_0 = 1/m$; $\boldsymbol{\omega}$ 为未知扰动; $\boldsymbol{\mu} = \mathbf{F}_m$ 为控制信号,由电磁线圈提供。 $\mathbf{F}(\boldsymbol{\mu})$ 是粒子所受磁力,随着粒子与电磁线圈坐标相对位置变化而改变,表示为:

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\mu}) = \mathbf{F}_m = V_m(\mathbf{M} \cdot \nabla) \mathbf{B}(\Delta x, \Delta y) \quad (18)$$

其中, Δx 和 Δy 为粒子与机械平台的相对坐标。

系统状态方程可以改写为:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2 \\ \dot{x}_2 = f(t) + b_0 \boldsymbol{\mu} \\ y = x_1 \end{cases} \quad (19)$$

其中,

$$f(t) = \frac{1}{m}(\mathbf{F}_{\text{mag}} + \mathbf{F}_g + \mathbf{F}_{\text{buo}} + \mathbf{F}_{\text{drag}} + \boldsymbol{\omega}) + b_0(\mathbf{F}(\boldsymbol{\mu}) - \boldsymbol{\mu}) \quad (20)$$

式(20)中 $f(t)$ 是由此产生的扰动,表示内部动力学和外部扰动的综合作用。

结合反步滑模控制和高增益扩张状态观测器(extended state observer, ESO)^[26]开发了一种无模型鲁棒控制器。根据粒子的期望位置 x_d 和期望速度 v_d 给出了预定轨迹。信号 \hat{x}_1, \hat{x}_2 是 x_1 和 x_2 的观测值, \hat{x}_3 是 ESO 的扩展状态,用于估计结果扰动 ($f(t)$)。

粒子的实际位置 y 受到测量噪声的影响。利用以下跟踪微分器(TD)可以得到一个平滑的位置信号 (y_1):

$$\begin{cases} y_1(t+h) = y_1(t) + h y_2(t) \\ y_2(t+h) = y_2(t) + h f_{\text{han}}(y_1(t) - y_2(t), y_2(t), r_0, h_0) \\ y(t), y_2(t), r_0, h_0 \end{cases} \quad (21)$$

其中, $f_{\text{han}}(\cdot)$ 为非线性函数; h 为步长; r_0 为影响信号 y 跟踪速度的变量; h_0 为影响滤波性能的变量。高增益线性 ESO 设计如下:

$$\begin{cases} \dot{\hat{x}}_1 = \hat{x}_2 + \frac{D_1}{\varepsilon}(y_1 - \hat{x}_1) \\ \dot{\hat{x}}_2 = \hat{x}_3 + b_0 u + \frac{D_2}{\varepsilon^2}(y_1 - \hat{x}_1) \\ \dot{\hat{x}}_3 = \frac{D_3}{\varepsilon^3}(y_1 - \hat{x}_1) \end{cases} \quad (22)$$

$D_k = \text{diag}(d_{k,1} > 0, d_{k,2} > 0) (k=1, 2, 3), \varepsilon > 0$ 。

闭环控制系统的误差定义如下:

$$z_1 = \hat{x}_1 - x_d \quad (23)$$

引入的虚拟控制变量如下:

$$z_2 = \hat{x}_2 - \dot{x}_d + \mathbf{C}_x z_1 + \frac{D_1}{\varepsilon}(x_1 - \hat{x}_1) \quad (24)$$

\mathbf{C}_x 是一个正常数矩阵。

控制器的设计思路如下:

$$u = \frac{1}{b_0}((-\mathbf{K}_x + \mathbf{C}_x)(z_2 - \mathbf{C}_x z_1) - \dot{\hat{x}}_3 - \frac{D_1}{\varepsilon}(x_2 - \hat{x}_2)) +$$

$$\left(\frac{D_2}{\varepsilon^2} - \frac{D_1^2}{\varepsilon^2}\right) (x_1 - \hat{x}_1) + \ddot{x}_d - H_x(\sigma + N_x \tanh(\sigma)) \quad (25)$$

其中 $H_x = \text{diag}(h_x, h_y)$ 和 $N_x = \text{diag}(n_x, n_y)$ 为正矩阵, K 为正常数矩阵。引入以下矩阵:

$$G = \begin{bmatrix} C_x + K_x^T H_x K_x & K_x^T H_x + I \\ H_x K_x & H_x \end{bmatrix} \quad (26)$$

通过选择合适的 C_x , H_x , K_x 和 N_x , 保证矩阵 G 为正, 所提出的控制器使闭环控制系统渐近稳定。即当时间 $t \rightarrow 0$, $z_1 \rightarrow 0$, $z_2 \rightarrow 0$ 。则根据所设计观测器, 粒子的跟踪误差 (z_1) 趋近于 0。

对于粒子在微流通道环境中的控制, 该控制系统对溶液速度和微流通道结构的变化具有足够的鲁棒性。

4 实 验

4.1 系统介绍

本文设计的闭环运动控制系统如图 4 所示。该系统由 4 个模块组成, 即机械平台驱动模块, 电磁线圈驱动模块, 恒压泵调节模块和计算机视觉反馈模块。在机械平台驱动模块中, 机械平台置于微流控芯片底端, 可沿 XY 轴方向移动。在电磁线圈驱动模块中, 电磁线圈固定于机械平台上, 并由机械平台控制线圈在水平方向的运动。恒压泵调节模块与微流控芯片相连, 用于控制微流控芯片通道内的液体流速。计算机视觉反馈模块由显微镜、CCD 相机和计算机组成, 通过显微镜观察粒子, 再由 CCD 相机记录粒子的位置图像信息并上传至计算机处理。

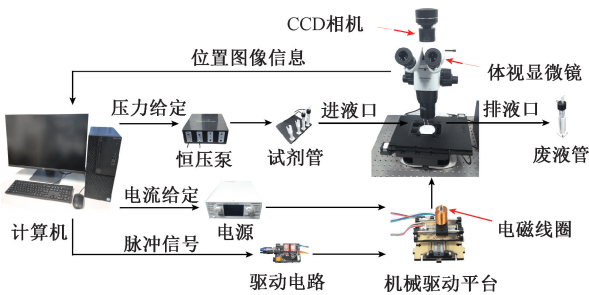


图 4 微流控检测系统

Fig. 4 Microfluidic detection system

微流控检测系统芯片示意图如图 5 所示。其中, 微流控芯片的玻璃基板尺寸为 $7.5 \text{ cm} \times 2.5 \text{ cm}$, 由聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 材料制作的上盖板尺寸为 $3.5 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ 。微通道的宽度为 $200 \mu\text{m}$, 高度为 $200 \mu\text{m}$, 圆形混合区域直径为 $500 \mu\text{m}$, 缓冲液由微流控芯片入口流向出口。

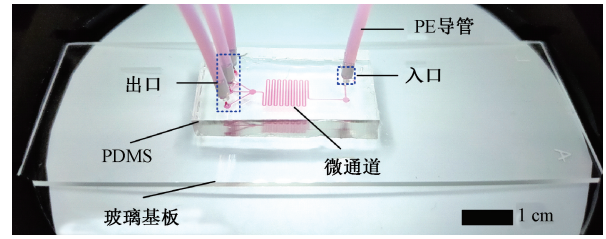


图 5 微流控检测系统芯片

Fig. 5 Chip of the microfluidic detection system

本文运动控制实验使用的粒子平均直径为 $30 \mu\text{m}$, 缓冲液为人工合成血液, 使用恒压泵通过 PE 导管注入芯片微通道内, 液体流速设置为 $10 \mu\text{L}/\text{min}$ 。然后将单个粒子注入微流控芯片的通道中, 并由基于视觉反馈的非线性控制器实现粒子的位置闭环运动控制。本文通过以下两种类型的实验探究超顺磁性粒子在微流通道中快速、准确的自动化传输能力。

4.2 混合搅拌实验

在基于微流控芯片的生物分析实验中, 利用已修饰的超顺磁性粒子从溶液中提取和分离待测样品是生化检测的两个主要步骤。首先, 向微流控芯片中通入缓冲溶液, 然后再将待测溶液通入反应区域, 最后注入已修饰的超顺磁性粒子。若由待测样品与粒子自发反应, 将会耗费很长时间。而通过控制粒子在反应区域的混合运动, 可以加快反应速率, 并在极大程度上缩短整个检测的周期。本实验的目的是验证微流控系统在不同类型搅拌动作下的控制效果。

如图 6 所示, 图 6(a)~(f) 显示了粒子在反应区域内沿着螺旋形轨迹运动的不同阶段, 比例尺为 $200 \mu\text{m}$, 粒子在 35 s 的时间内走完完整条路径。图 6 中虚线为设定的目标轨迹, 实线为粒子的跟踪轨迹, 圆圈标注为粒子的位置。螺旋形曲线跟踪的误差范围、均方根误差和平均误差如表 1 所示, 最大误差为 $7.5 \mu\text{m}$, 均方根误差为 $3.59 \mu\text{m}$, 平均误差为 $2.45 \mu\text{m}$ 。

为了与螺旋形混合搅拌运动控制效果作对比, 本文在反应区域进行了锯齿形混合搅拌动作的控制实验。如图 7 所示, 图 7(a)~(f) 为运动过程的不同阶段, 粒子在 20 s 的时间内走完了整个路径。同样, 锯齿形曲线跟踪的误差范围、均方根误差和平均误差如表 1 所示, 最大误差为 $5.3 \mu\text{m}$, 均方根误差为 $2.79 \mu\text{m}$, 平均误差为 $2.38 \mu\text{m}$ 。相比于上一种混合搅拌方式, 锯齿形混合搅拌耗时更短, 各项误差也更小。原因主要在于螺旋形轨迹相比较而言更为复杂, 而且路径更长。

由以上两个实验结果表明, 本文设计的微流控系统可以实现粒子不同搅拌动作的闭环控制。

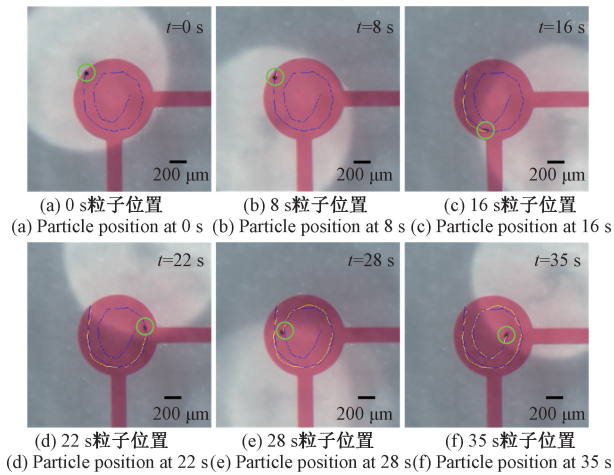


图6 螺旋形曲线跟踪过程
Fig. 6 Spiral curves of tracking process

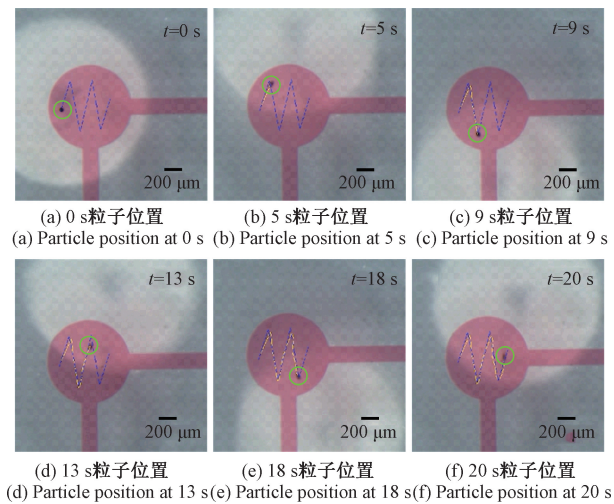


图7 锯齿形曲线跟踪过程
Fig. 7 Zigzag curves of tracking process

4.3 粒子通道运输实验

在完成反应区域的混合提取后,需要将粒子从反应区域分离,并在通道中完成清洗,最后运输至检测区域。对于一些特定的生物标志物,需要在运输的过程中完成培育和扩增,所以在微流控芯片内设计了很长的运输通道。而通道的复杂性进一步提高了粒子的运输难度,直接影响了检测区域中对待测样品浓度的检测精度。本节实验的目的是验证粒子在不同类型微流通道中运输的控制效果。

如图8所示,图8(a)~(d)为粒子在直线形通道运动过程的不同阶段,比例尺为200 μm,粒子在30 s的时间内走完整条路径。粒子沿着直线形轨迹的运动误差如图11中虚线所示,由于粒子的起点紧贴微流通道内壁,阻力较大,导致启动后误差有比较大的波动,如图11中1~2 s的虚线曲线所示。其中,1.8 s的跟踪误差为最大

误差。然后控制器开始调节,跟踪误差逐渐收敛与零。直线形轨迹跟踪的误差范围、均方根误差和平均误差如表1所示,最大误差为11.8 μm,在均方根误差为4.29 μm,平均误差为3.37 μm。

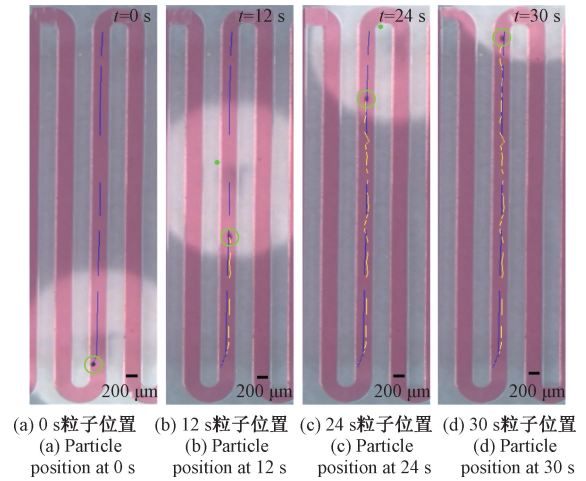


图8 直线形通道运动跟踪过程
Fig. 8 Linear motion of tracking process

如图9所示,图9(a)~(f)为粒子在U形通道运动过程的不同阶段,比例尺为200 μm,粒子在18 s的时间内走完完整条路径。图11中实线曲线为粒子沿U形曲线轨迹的运动误差,如图9中可以看出,粒子在3 s时进入弯道,在10 s时离开弯道,液体流经U形弯道时,由于离心力作用,大量的液体会向外侧挤压,使得外侧流速变快,粒子在液体中也会向外侧偏移,对应的误差如图11中3~10 s的实线曲线所示。U形轨迹的最大跟踪误差为8.1 μm,均方根误差为3.29 μm,平均误差为2.29 μm,如表1所示。

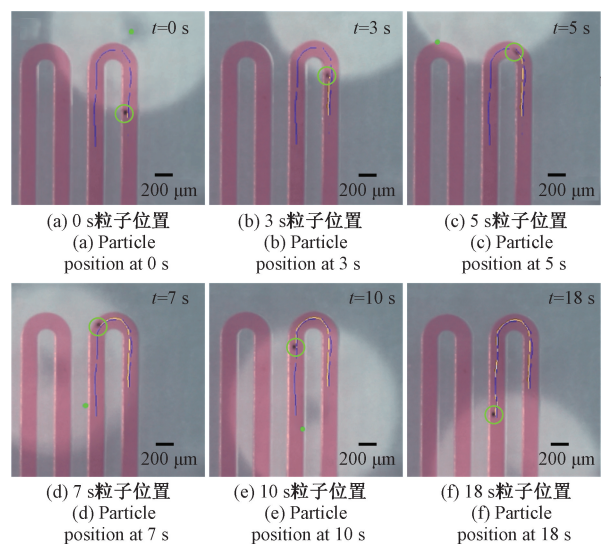


图9 U形通道运动跟踪过程
Fig. 9 U-curve motion of tracking process

如图 10 所示,图 10(a)~(f)为粒子在多岔路口运动过程的不同阶段,比例尺为 200 μm ,粒子在 22 s 的时间内完成路径跟踪,其跟踪误差对应图 11 中的虚线曲线。与之前两种类型通道跟踪误差逐渐收敛的趋势不同,在多岔路口轨迹跟踪误差在 0~13 s 都在 6 μm 以内,从 13 s 开始,位置误差开始有较大波动。原因在于粒子位于圆形区域之前,液体流速一致,直到经过不同岔路口,液体开始分流,导致流速发生变化,同一岔路口的内侧与外侧流速也不同,从而导致粒子的速度发生突变,造成较大的跟踪误差。误差范围、均方根误差和平均误差如表 1 所示,最大跟踪误差为 15 μm ,均方根误差为 4.14 μm ,平均误差为 2.90 μm 。

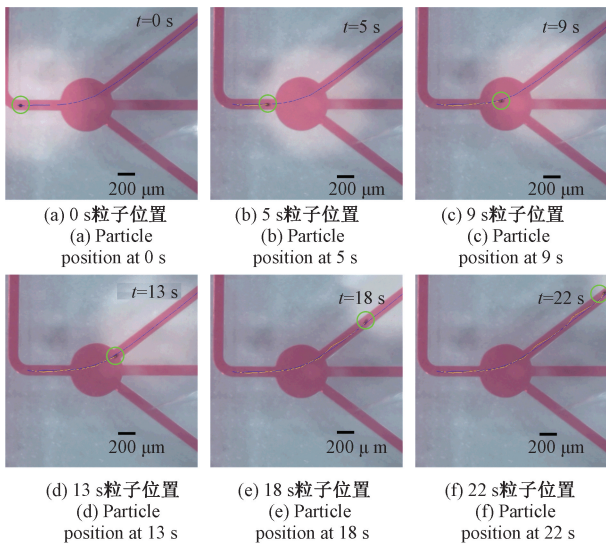


图 10 多岔路口运动跟踪过程

Fig. 10 Multi intersection motion of tracking process

在以上 3 个实验中,分别分析了不同类型通道最大轨迹跟踪误差的主要来源。由实验结果表明,在微流控芯片通道中,可以在不同区域实现粒子的闭环运动控制,并完成粒子在微流通道中的清洗和运输动作。

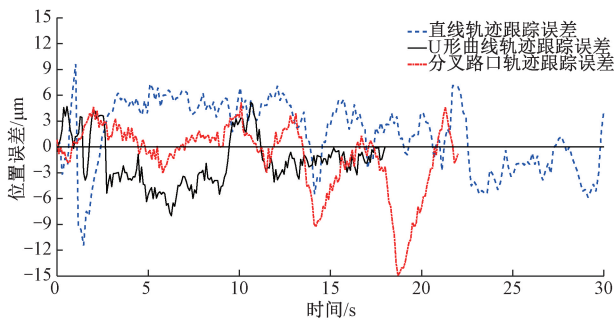


图 11 微流通道中不同轨迹运动跟踪误差

Fig. 11 Tracking errors of different trajectories in microfluidic channels

4.4 误差结果分析

以上 5 个实验的误差结果对比如表 1 所示。其中,误差的主要来源为微流通道内的流速变化,其他的来自系统与环境的随机误差。最大误差发生在多岔路口轨迹运动控制,最大均方根误差与平均误差发生在直线轨迹运动控制,虽然直线轨迹简单,但数据的离散程度却是最大的。而跟踪精度最高的是锯齿形混合搅拌轨迹,由于螺旋形混合搅拌轨迹的复杂性,导致相对于锯齿形而言精度偏低。

表 1 微流通道中不同类型路径下粒子的运动轨迹误差对比
Table 1 Comparison of particle trajectory errors under different paths in microfluidic channel μm

轨迹类型	误差范围	均方根误差	平均误差
螺旋轨迹	-7.5~3.6	3.59	2.45
锯齿轨迹	-5.3~4.2	2.79	2.38
直线轨迹	-11.8~9.4	4.29	3.37
U形轨迹	-8.1~5.3	3.29	2.29
多岔路口	-15~5.8	4.14	2.90

5 结 论

在本项研究中,设计了一种带锥形尖端铁芯的电磁线圈,通过解析法求出了磁感应强度,并与有限元仿真结果对比,两者结果的偏差在实验要求的合理范围内。然后提出了一种用于粒子位置控制的鲁棒控制器,通过不同类型的轨迹跟踪实验验证控制器的效果。混合搅拌实验中的两种搅拌方式运动的最大均方根误差为 3.59 μm ,最大平均误差为 2.45 μm ,表明所设计的控制器在直径为 500 μm 的圆形混合区域可进行复杂的搅拌运动控制。通道运输实验中的 3 种轨迹运动的最大均方根误差为 4.29 μm ,最大平均误差为 3.37 μm ,表明该控制器在宽度为 200 μm 的微通道中可实现对超顺磁性粒子的有效运输控制。最后,综合以上实验表明了所做的工作在生物检测方面的潜力。在今后的工作中,将增强微流控系统的传感检测能力,并对特定生物标志物进行提取、分离和检测。

参考文献

[1] KIM M, KIM K, JI H L. A cost-effective and rapid aptasensor with chemiluminescence detection for the early diagnosis of prostate cancer[J]. Microchemical Journal, 2020, 155:104763.
[2] 杨宁,左志强,张荣标,等. 快速检测病原菌含量的简易微流控系统[J]. 仪器仪表学报, 2017,38(6): 1554-1560.

- YANG N, ZUO ZH Q, ZHANG R B, et al. A simple microfluidic system for rapid detection of pathogenic bacteria [J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2017, 38 (6): 1554-1560.
- [3] YU L, NI C, GRIST S M, et al. Alginate core-shell beads for simplified three-dimensional tumor spheroid culture and drug screening [J]. Biomedical Microdevices, 2015, 17(2):1-9.
- [4] ZHAO J, LEI S, ZHENG Y, et al. Influence of γ -chain (γ_c) family cytokines on phenotypes of T cells in ex vivo culture [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2018, 25(5):475-479.
- [5] KYE H G, AHRBERG C D, SEON B, et al. Original article separation, purification, and detection of cfDNA in a microfluidic device[J]. Biochip Journal, 2020, 14: 195-203.
- [6] 林柏全, 秦锋, 贾振宇, 等. 基于面板工艺的数字微流控芯片[J]. 仪器仪表学报, 2020, 41(3): 159-166.
- LIN B Q, QIN F, JIA ZH Y, et al. Digital microfluidic chip based on panel technology [J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2020, 41(3): 159-166.
- [7] 王少熙, 阴玥, 胡晨霞. 基于微流控芯片的乳腺癌肿瘤干细胞富集[J]. 传感器与微系统, 2019, 38 (10): 73-75.
- WANG SH X, YIN Y, HU CH X. Enrichment of breast cancer stem cells based on microfluidic chip [J]. Sensors and Microsystems, 2019, 38 (10): 73-75.
- [8] STEPHENSON A, WILLSEY M, MCBRIDE J, et al. PurpleDrop: A digital microfluidics-based platform for hybrid molecular-electronics applications [J]. IEEE Micro, 2020, 40(5):76-86.
- [9] SHEN Y G, YALIKUN Y, TANAKA Y. Recent advances in microfluidic cell sorting systems[J]. Sensors & Actuators B: Chemical, 2019, 282:268-281.
- [10] VOBECKA L, KHAFIZOVA E, STRAGIER T, et al. Electric field driven addressing of ATPS droplets in microfluidic chips [J]. Microfluidics & Nanofluidics, 2017, 21(3):51.
- [11] FORNELL A, LIU Z, TENJE M. Optimisation of the droplet split design for high acoustic particle enrichment in droplet microfluidics [J]. Microelectronic Engineering, 2020, 226:111303.
- [12] FENG Z, ZHI S, GUO L, et al. A novel integrated microfluidic platform based on micro-magnetic sensor for magnetic bead manipulation and detection [J]. Microfluidics & Nanofluidics, 2018, 22(8):86.
- [13] 马秀清, 孙凯欣, 范一强. 磁控微流控芯片中磁场产生方式的研究进展与应用[J]. 微纳电子技术, 2020, 57(10):810-817.
- MA X Q, SUN K X, FAN Y Q. Research progress and application of magnetic field generation in magnetic microfluidic chip [J]. Micro Nano Electronic Technology, 2020, 57(10):810-817.
- [14] ZHOU R, YANG Q B, BAI F, et al. Fabrication and integration of microscale permanent magnets for particle separation in microfluidics [J]. Microfluidics and Nanofluidics, 2016, 20(7):1-12.
- [15] 樊启高, 赵正青, 谢林柏, 等. 基于梯度强化的微机器人磁场驱动建模研究 [J]. 仪器仪表学报, 2021, 42(3): 114-122.
- FAN Q G, ZHAO ZH Q, XIE L B, et al. Modeling of magnetic field driving for micro robot based on gradient enhancement [J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2021, 42(3):114-122.
- [16] ZHOU R, WANG CH. Microfluidic separation of magnetic particles with soft magnetic microstructures[J]. Microfluidics & Nanofluidics, 2016, 20(3):1-11.
- [17] WU J, YU K. Electrophoresis-based adaptive tube model predictive control of micro- and nanoparticles motion in fluid suspension [C]. 2020 IEEE/ASME International Conference on Advanced Intelligent Mechatronics (AIM). IEEE, 2020.
- [18] AMOKRANE W, BELHARET K, FERREIRA A. Design and modeling of a two-magnet actuator for robotic micromanipulation [J]. Sensors and Actuators A Physical, 2020, 316:112391.
- [19] MA W CH, HUAN ZH J, LI X P, et al. Closed-loop control of trajectory tracking a microparticle through an electromagnetic manipulation system [C]. 2018 13th World Congress on Intelligent Control and Automation (WCICA), 2018.
- [20] 陈浩, 王立勇, 陈涛. 电感式磨粒传感器线圈参数对磁场均匀性影响研究[J]. 电子测量与仪器学报, 2020, 34(1):10-16.
- CHEN H, WANG L Y, CHEN T. Influence of coil parameters on magnetic field uniformity of inductive wear particle sensor [J]. Journal of Electronic Measurement and Instrumentation, 2020, 34(1):10-16.
- [21] 张永顺, 徐长亮, 迟明路, 等. 三维梯度旋转磁场内胶囊机器人磁力[J]. 机械工程学报, 2014, 50(17):1-7.
- ZHANG Y SH, XU CH L, CHI M L, et al. Magnetic force of capsule robot in 3D gradient rotating magnetic field [J]. Journal of Mechanical Engineering, 2014, 50 (17): 1-7.

- [22] 张颖, 郑宇, 何茂刚. 对利用动态光散射法测量颗粒粒径和液体黏度的改进 [J]. 物理学报, 2018, 67(16): 167801.
ZHANG Y, ZHENG Y, HE M G. Improvement of dynamic light scattering method for measuring particle size and liquid viscosity [J]. Acta Physica Sinica, 2018, 67(16): 167801.
- [23] 王健, 李庆民, 李伯涛, 等. 考虑非弹性随机碰撞与 SF₆/N₂ 混合气体影响的直流 GIL 球形金属微粒运动行为研究 [J]. 中国电机工程学报, 2015(15): 233-240.
WANG J, LI Q M, LI B T, et al. Consider inelastic random collisions and SF₆/N₂. Study on the motion behavior of DC Gil spherical metal particles affected by gas mixture [J]. Chinese Journal of Electrical Engineering, 2015(15): 233-240.
- [24] KUZNETSOV A. Force acting on a cluster of magnetic nanoparticles in a gradient field: A Langevin dynamics study [J]. Journal of Magnetism & Magnetic Materials, 2018, 475: 415-420.
- [25] LI Y, CHEN Z, LUO Z. Stability of the planar rarefaction wave to two-dimensional Navier-Stokes-Korteweg equations of compressible fluids [J]. Mathematical Methods in the Applied Sciences, 2020, 43(6), DOI:10.1137/18M1171059.
- [26] MENG K, JIA Y, YANG H, et al. Motion planning and robust control for the endovascular navigation of a microrobot [J]. IEEE Transactions on Industrial Informatics, 2019(99):4557-4566.

作者简介



樊启高, 2008 年于中国矿业大学获得学士学位, 2013 年于中国矿业大学获得博士学位, 现为江南大学副教授, 主要研究方向为机器人技术、智能传感器和物联网技术。

E-mail: qgf@jiangnan.edu.cn

Fan Qigao received his B. Sc. degree and Ph. D. degree both from China University of Mining and Technology in 2008 and 2013, respectively. He is currently an

associate professor at Jiangnan University. His main research interest includes robotics, intelligent sensors and IOT technology.



唐袁袁, 2017 年于安徽工程大学获得学士学位, 现为江南大学硕士研究生, 主要研究方向为智能微纳传感技术。

E-mail: 6181915013@stu.jiangnan.edu.cn

Tang Yuanyuan received his B. Sc. degree from Anhui Polytechnic University in 2017. He is currently a master student at Jiangnan University. His main research direction is intelligent micro-nano sensing technology.



黄文涛, 2020 年于东南大学电气工程专业获得博士学位, 现为江南大学物联网工程学院讲师, 主要研究方向为永磁电机驱动与模型预测控制。

E-mail: wentao.h@jiangnan.edu.cn

Huang Wentao received his Ph. D. degree in Electrical Engineering from Southeast University in 2020. He is currently a lecturer in the School of Internet of Things Engineering at Jiangnan University. His major research interests include permanent magnet machine drives and model predictive control.



赵正青, 2018 年于徐州工程学院获得学士学位, 现为江南大学硕士研究生, 主要研究方向为微机器人磁场驱动技术。

E-mail: 6181915019@stu.jiangnan.edu.cn

Zhao Zhengqing received his B. Sc. degree from Xuzhou University of Technology in 2018. He is currently a master student at Jiangnan University. His main research interest is micro-robot magnetic field drive technology.



张鹏松 (通信作者), 2018 年于江南大学获得学士学位, 现为江南大学硕士研究生, 主要研究方向为机器人技术, 计算机视觉, 生物医疗技术。

E-mail: pengsongzhang@126.com

Zhang Pengsong (Corresponding author) received his B. Sc. degree from Jiangnan University in 2018. He is currently a master student at Jiangnan University. His main research directions are robotics, computer vision, and bio-medical technology.