

doi:10.11918/j.issn.0367-6234.2016.04.009

三维阶梯结构微混合器设计、制作及性能分析

张 贺¹, 刘晓为¹, 唐佳禄², 韩小为¹, 田 丽¹

(1.微系统与微结构制造教育部重点实验室(哈尔滨工业大学), 150001 哈尔滨;
2. 黑龙江工程学院 电气与信息工程学院, 150001 哈尔滨)

摘 要: 为改善微纳尺度下流体的混合效果,在聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)基底材料上,设计制造了一款新型三维阶梯结构微混合器.混合器由一个T-型进样沟道和6个三维阶梯混合单元组成,采用超精密雕刻机在PMMA基片制作微米级结构,利用有机溶剂混溶浸泡法,在低温常压条件下键合得到.数值仿真结果表明:混合器效率受到台阶结构尺寸和流体速度的影响,当 $0.1 \leq Re \leq 5$ 时,混合腔横截面的浓度方差 $\sigma < 0.1$,接近充分混合;当流速在1~20 mL/h范围内时,将混合器用于微量溶液pH的调节取得了理想的结果.

关键词: 微混合器;三维阶梯结构;混合效率;PMMA芯片制备;pH调节

中图分类号: TP273.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 0367-6234(2016)04-0054-06

Design, manufacture and investigation of 3D step structures mixer

ZHANG He¹, LIU Xiaowei¹, TANG Jialu², HAN Xiaowei¹, TIAN Li¹

(1.Key Laboratory of Micro-systems and Micro-structures Manufacturing(Harbin Institute of Technology), Ministry of Education,150001 Harbin, China; 2.College of Electrical and Information Engineering, Heilongjiang Institute of Technology, 150001 Harbin, China)

Abstract: To improve the fluid mixing effect under micro-nano scale condition, we designed and manufactured a novel micro mixer with three-dimensional step structure based on the polymethyl methacrylate (PMMA) substrate material. The mixer was composed by one T-shaped inlet channel and six three dimensional step mixing units. The mixer was fabricated by using ultra-precision engraving machine and bonded by miscible organic solvents bonding method at the atmospheric pressure and low temperature conditions. Then, a series of numerical simulations were executed to optimize the step structures and investigate the mixing efficiency. The results showed that, when the Reynolds number was between 0.1 and 5, the concentration variance of mixing chamber cross section was less than 0.1. The reagent was close to the uniform mixture. When the flow rate within 1~20 mL/h, the mixer can achieve on precise regulation of solution pH. The micro machining technology and miscible organic solvents bonding method which were used for fabricate the 3D step micromixer are convenient and cost-effective. The mixer was conducive to the further promotion and application of microfluidic chips.

Keywords: micromixer; three-dimensional step structure; mixing efficiency; PMMA chip preparation; pH adjustment

微流控芯片是利用MEMS技术,将微沟道、微储液池、混合器及检测器等功能单元,集成在几平方厘米大小的基底材料上,采用适当的键合方法将其封闭,从而实现对试样的富集、混合、分离和检测^[1]. 与传统的分析检测方法相比,微流控芯片不但集成了如液体操控^[2-3]、生化检测^[4-5]、成分分析^[6-7]等

诸多功能,还大幅度简化了操作步骤,减少了试剂消耗.作为微流控芯片的重要组成部分,微混合器不但可以有效地控制扩散和混合,为后续的化学检测和生物分析提供所需的条件,还缩短了试剂预处理时间,提高分析速度和操作效率^[8-9].根据是否有外加能量场,微混合器可分为:主动式微混合器和被动式微混合器^[10]两大类.主动式微混合器是利用如电场、磁场、超声等外部激励来促进混合.被动式微混合器是利用微流体的扩散、对流作用,在没有外部激励的条件实现混合.除了驱动装置,被动式混合器不需要其他辅助设备,因此,它更加易于集成在复杂的

收稿日期: 2014-11-17.

基金项目: 国家自然科学基金(61404036).

作者简介: 张 贺(1981—),男,博士研究生;

刘晓为(1955—),男,教授,博士生导师.

通信作者: 张 贺, zhanghe.hit@gmail.com.

微流控系统中。

最简单的被动混合器是 T-型和 Y-型混合器,它们结构简单,易于制作,主要依靠扩散作用混合,需要较长的混合通道,混合效率不理想。目前,T-型和 Y-型混合器主要被当作进液口,与其他混合器联合使用^[11-12]。混沌混合是目前应用最广泛的被动式微混合器设计思想,它依靠精巧的微结构,使流体发生分割、拉长、折叠和扭曲等现象促进混合进程^[13-14]。但随着微流控芯片的功能日益完善,对微混合器的效率也提出了更高的要求。利用微结构在三维空间的急剧变化,让流体在不同维度均产生拉伸与折叠,可以在低雷诺数条件下诱导湍流的产生,并不断加强这种形式的流动,三维混沌混合器应运而生。目前,最为常见的三维结构芯片加工方法有:玻璃基材采用激光刻蚀工艺^[15-17]加工,但玻璃芯片质地硬脆不适合携带,且用于激光刻蚀工艺的飞秒激光器价格昂贵,因此玻璃芯片已经逐步被聚合物芯片取代。聚合物材料主要分为柔性聚合物材料和刚性聚合物材料两种。柔性聚合物基材(PDMS、SU-8)采用软光刻(soft lithography)和注塑工艺^[18-20],并利用自身黏性键合。其优点是图形精度高,键合方法简便,但材料质地柔软导致结构极易变形,且加工成本高,不适合大规模生产。硬质聚合物基材(PMMA、PC)采用热压^[21-22]与微机加工工艺制

作微结构,随着 MEMS 技术的发展,图形精度已经可以与柔性聚合物材料相比,但键合工艺阻碍了其在三维结构芯片中的应用。传统的热压键合,结构形变量大^[23],而黏接法又容易导致沟道阻塞^[24]。因此,目前刚性聚合物多与其他材料共同使用,得到复合材质芯片^[25-26]。因此只有解决键合问题,刚性聚合物才能在三维结构微流控芯片中得到更广泛的应用。

本文设计并制作了一款三维阶梯结构微混合器。该混合器由一个 T-型进样沟道和 6 个阶梯混合单元结构组成,利用阶梯结构产生的混沌流,促使液体在低雷诺数条件下快速均匀混合。芯片使用超精密雕刻机在 PMMA 基材上制作微米级结构。采用有机溶剂混溶浸泡键合法^[27],在低温常压条件下,实现芯片的无损封合。整个制作过程无需大型设备和超净环境,为三维结构微流控芯片的推广和普及提供了新思路。

1 混合器设计与制作

1.1 混合器设计

依据斯梅尔斯提出马蹄变化思想^[28-29],本文从 T-型混合器出发,经过“挤压拉伸”,“弯曲折叠”等流型变换,设计了一款阶梯型微混合器。流体操作过程如图 1 所示。

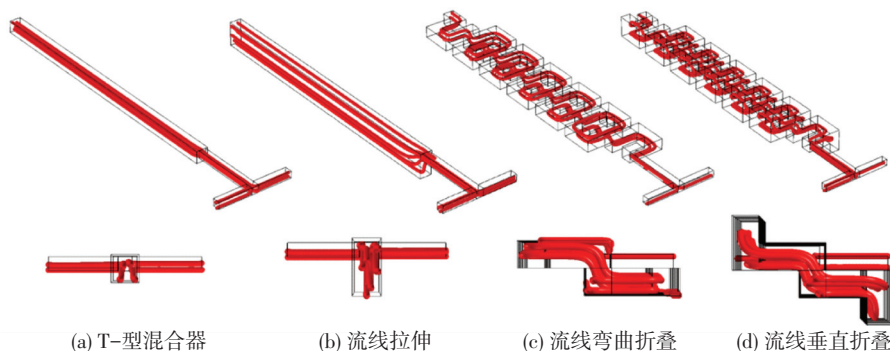


图 1 基于马蹄变换的阶梯混合器设计流程

本文通过 COMSOL Multiphysics 软件研究了混合器的性能,并对混合器结构进行了优化设计。芯片中微流体的雷诺数(Re)为

$$Re = \frac{\rho u L}{\eta} \quad (1)$$

式中: ρ 为液体密度; u 为液体流速; η 为液体的动态黏滞系数,当沟道中的液体为水溶液时, $\rho = 1\,000\text{ kg/m}^3$, $\eta = 0.001\text{ Pa}\cdot\text{s}$; L 为流束的特征长度。

由于设计中的微沟道横截面不是圆形,其特征长度为

$$L = \frac{4A}{x} \quad (2)$$

式中: A 为有效流经面积, x 为液体有效截面的周界长度。当微沟道横截面为 $300\text{ }\mu\text{m} \times 300\text{ }\mu\text{m}$ 正方形时,其特征长度为 $L = 300\text{ }\mu\text{m}$ 。本文计算得到,当流速为 3.34 mm/s 时,管道内流体的 $Re = 1$,流动状态为层流。

因此,可采用连续性假设和纳维-斯托克斯方程为基础建立台阶结构微混合器数值仿真模型。为了表征混合器性能,同时建立经典的蛇形混合器仿真模型。图 2 是当 $Re = 1$,蛇形混合腔与台阶混合腔表面、横截面浓度分布图。图 2 中黑色与灰色分别代表两种不同质量分数的试剂,它们之间的颜色梯度代表混合的均匀程度。当试剂经过蛇形混合器后,分

为上、下两层,但流体间界面仍然非常清晰,混合并不彻底.而当流体经过阶梯混合器后,流体界面模糊不清,颜色梯度也趋于一致,混合效率大幅提升.

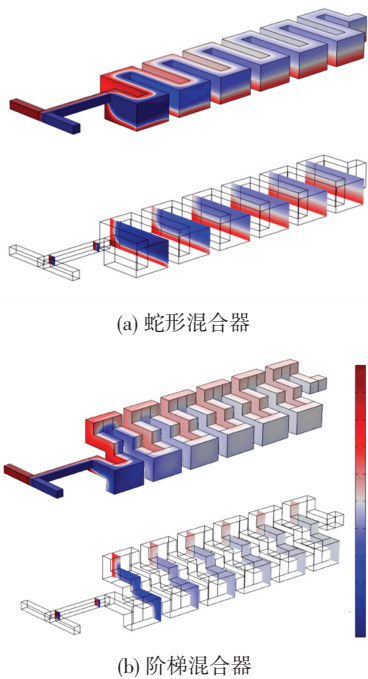
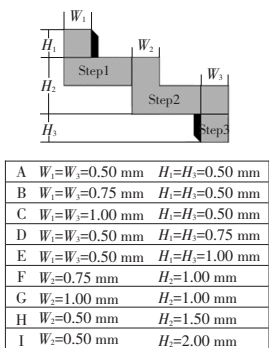
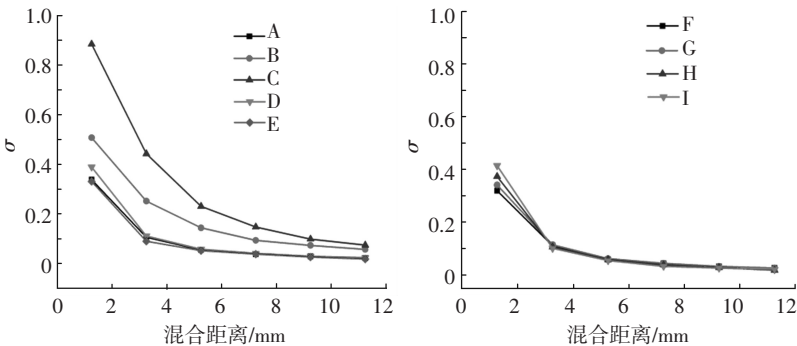


图 2 混合腔表面及横截面质量浓度分布

引入混合腔横截面上的组分质量浓度方差 σ 来精确表征混合程度为



(a) 混合腔结构尺寸



(b) 混合器质量浓度方差曲线

图 3 不同阶梯混合腔结构和质量浓度方差曲线

随后,以混合腔结构 A 为模型,研究了 Re 对质量浓度方差的影响.图 4 为 Re 在 $0.1\sim 5.0$ 范围内变化时的质量浓度方差曲线.从图 4 中可以看出,质量浓度方差曲线在 $Re=1.5$ 的附近发生了转折,当 $Re<1.5$ 时,随着 Re 的增大,曲线呈下降趋势;当 $Re>1.5$ 时,随着 Re 的增大,曲线呈上升趋势.这是因为在低流速条件下,分子扩散作用占据混合的主导地位.混合主要由时间和流体接触面积决定,时间越长、接触面积越大,混合效率越高.但随着 Re 的增加,流体在混合腔内的混合时间缩短,混合效率因此下降,并在 $Re=1.5$ 附近降到了最小值.当 Re 进一步增大,混沌流逐步占据了主导地位.此时,随着 Re 的增大,混沌

式中: N 为混合腔横截面上浓度值采样个数; C_i 为横截面上采样点的组分质量浓度; $\bar{C}$ 为横截面上组分质量浓度的统计平均.当 $\sigma\leq 0.1$ 时,视为充分混合.图 3 中列出了 9 种不同阶梯结构在 $Re=1$ 时的质量浓度方差.当台阶结构尺寸为: $H_1=0.50\text{ mm}$ 、 $W_1=0.50\text{ mm}$; $H_2=1.00\text{ mm}$ 、 $W_2=0.50\text{ mm}$; $H_3=0.50\text{ mm}$; $W_2=0.50\text{ mm}$ 时(结构 A),混合器达到充分混合的距离约为 4 mm .以结构 A 为参照,当第 1 级和第 3 级台阶宽度增加时(结构 B: $W_1=W_3=0.75\text{ mm}$; 结构 C: $W_1=W_3=1.00\text{ mm}$),结构 B 在 7 mm 处实现充分混合,而结构 C 在 9 mm 处实现充分混合.说明当第 1 级和第 3 级台阶宽度增加时混合效率下降.当第 1 级和第 3 级台阶高度增加时(结构 D: $H_1=H_3=0.75\text{ mm}$; 结构 E: $H_1=H_3=1.00\text{ mm}$),达到充分混合的距离仍在 4 mm 附近,混合效率变化不明显.结构 F~I 为第 1 级、第 3 级台阶的高度和宽度一定时($H_1=H_3=0.50\text{ mm}$; $W_1=W_3=0.50\text{ mm}$),第 2 级台阶高度(H_2)和宽度(W_2)的变化对混合的影响.从曲线中可以看出,无论是高度还是宽度改变,混合效率的变化都不大,均在 4 mm 附近实现充分混合.

流增强,混合也随之改善.

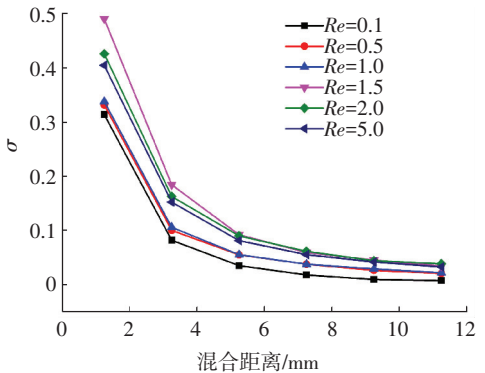


图 4 不同 Re 下的质量浓度方差曲线

以图 3 中的结构 A 为模型,设计了混合器芯片.

混合器芯片由两块带有微结构的 PMMA 基片组成, 如图 5 所示. 其中 T-型进样沟道的截面尺寸为: 宽×高=0.3 mm×0.3 mm, 阶梯混合腔的整体尺寸为: 长×宽×高=12 mm×3 mm×2 mm.

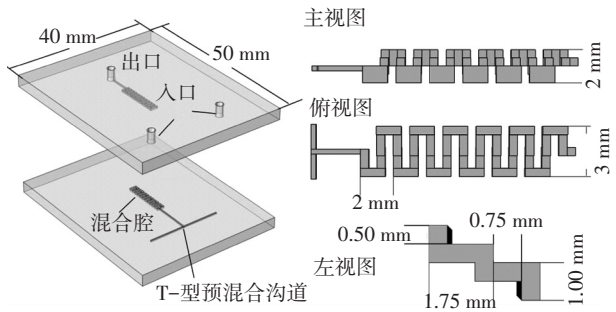


图 5 三维阶梯混合器结构示意图

1.2 混合器制作

微混合器芯片的制作主要包含: 微结构的制作和芯片的组装. 使用超精密雕刻机和微型铣刀 (VIP3530, 威力泰电子设备有限公司, 北京) 在 PMMA (石金成金属塑胶制造厂, 东莞) 基底材料上制作微米级三维结构. 随后使用有机溶剂混溶浸泡法对带有微结构的 PMMA 进行键合, 键合所用无水乙醇、三氯甲烷等试剂均为分析纯 (天津科密欧化学试剂公司, 天津). 键合过程简要描述如下:

- 1) 将 PMMA 基片超声清洗清洗干净后 (无水乙醇、去离子水各 5 min) 烘干备用;
- 2) 按体积比 $V_{乙醇} : V_{三氯甲烷} = 10 : 1$ 配制无水乙醇与三氯甲烷混溶溶液;
- 3) 将待键合基片在混溶溶液中润湿, 在显微镜下组装并使用石英玻璃卡具固定. 组装过程中应确保键合界面间没有气泡;

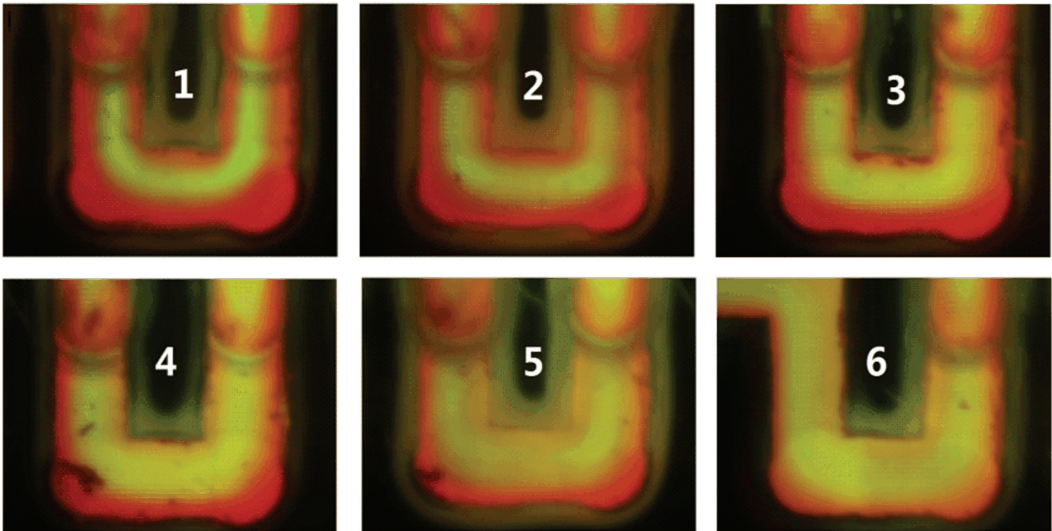


图 7 $Re = 1.5$ 时的混合器荧光照片

2.2 pH 控制

室温 (25 ℃) 下配制 pH 标准溶液: 0.050 mol/L 邻苯二甲酸氢钾, pH = 4.01; 0.025 mol/L 混合磷酸

4) 将芯片和卡具一同放入盛有混溶溶液的培养皿中, 迅速将培养皿放入干燥箱. 在 40 ℃ 条件下, 静置 10 min, 即可完成芯片键合. 图 6 为芯片和混合腔结构照片.

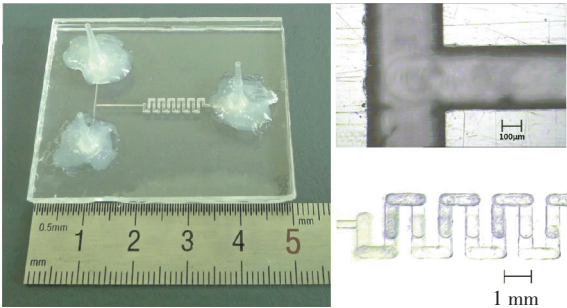


图 6 三维阶梯混合器实物图

2 结果与讨论

2.1 混合器流体实验

配制浓度为 1 mol/L 的异硫氰酸荧光素 (FITC) 和罗丹明 B 作为示踪剂; 使用微量注射泵为流体提供动力 (SN-50F6, 深圳圣诺医疗设备有限公司, 深圳); 使用荧光显微镜观察混合器内的流体运动情况 (IX71, 奥林巴斯 (中国) 有限公司, 北京); 使用开源软件 ImageJ 完成图像的后期处理. 当 $Re = 1.5$ 时, 混合器内的流体运动情况如图 7 所示. 图 7 中显示了 6 个阶梯混合单元内流体颜色变化情况. 在混合单元 1 中, 2 种示踪剂颜色鲜艳, 界面清晰; 在混合单元 2 中, 液体界面仍然清晰但是示踪剂颜色已经不再鲜艳; 混合单元 3 中, 流体界面开始变得模糊; 混合单元 5 中, 界面几乎消失, 示踪剂也已灰色为主, 混合基本充分.

盐, pH = 6.86; 0.010 mol/L 硼砂, pH = 9.18. 用磁力搅拌器 (上海仪电科学仪器股份有限公司, 上海), 将以上标准溶液等体积混合 (10 mL), 充分混合后的

pH 为:邻苯二甲酸氢钾+混合磷酸盐=5.11;邻苯二甲酸氢钾+硼砂=4.97;混合磷酸盐+硼砂=7.71.以注射泵为动力,使用酸度计(PHS-2C,上海伟业仪器厂,上海)测试在不同流速下混合器对微量溶液 pH 的调节效果.从图 8 中可以看出,5 次测量的平均值分别为:邻苯二甲酸氢钾+混合磷酸盐=5.142(标准偏差 $\sigma=0.09$);邻苯二甲酸氢钾+硼砂=5.07($\sigma=0.068$);混合磷酸盐+硼砂=7.812($\sigma=0.068$).可见随流速的变化,阶梯混合器仍可实现对溶液 pH 的精确调节.而且值得注意的是当试样流速小于 10 mL/h 时,随着流速进一步的增加,pH 曲线的误差也随之增大;当流速大于 10 mL/h 时,随着流速的提高,pH 曲线的误差反而降低.这与图 4 中 Re 与 σ 的关系曲线一致,当液体的流速很慢时,扩散在混合过程中起主导作用,此时随着流速的提高,混合效率会有所下降;当流速提高到一定程度后,混沌流在混合过程中起主导作用,此时随着流速的提高,混沌流增强,混合效率得到改善.

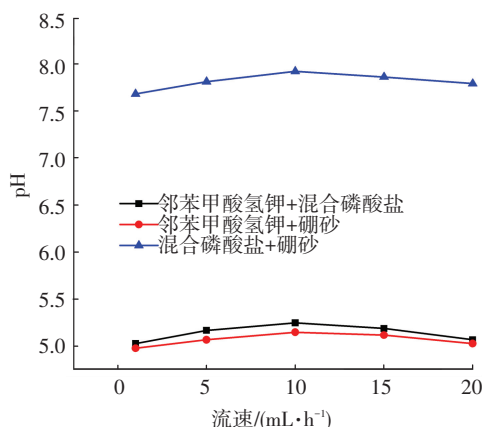


图 8 阶梯混合器 pH 控制曲线

3 结 论

1) 三维阶梯结构混合器由一个 T-型进样沟道和 6 个阶梯混合单元结构组成,利用阶梯混合单元产生的混沌流,流体在 $0.1 \leq Re \leq 5$ 时,充分混合距离小于 10 mm.

2) 阶梯结构微混合器芯片尺寸仅为长×宽=50 mm×40 mm,且芯片加工过程无需大型设备和超净环境,顺应了微流控芯片低成本、易加工的发展趋势.

3) 利用荧光显微镜对微混合器芯片进行可视化测试,结果显示当经过 5 个阶梯结构混合单元后,示踪剂界面几乎消失,说明混合基本充分.

4) 使用酸度计对微量溶液 pH 的调节效果进行测试,结果显示当流速在 1~20 mL/h 范围内时,三维阶梯结构微混合器可以实现对 pH 的精确控制,

标准偏差不超过 0.09.

参考文献

- [1] HARRISON D J, MANZ A, FAN Z, et al. Capillary electrophoresis and sample injection systems integrated on a planar glass chip [J]. Analytical Chemistry, 1992, 64(17): 1926-1932.
- [2] AI Ye, PARK S, ZHU Junjie, et al. DC electrokinetic particle transport in an L-shaped microchannel [J]. Langmuir, 2010, 26(4): 2937-2944.
- [3] SONGY A, CHAN M, CELIO C, et al. Free-flow zone electrophoresis of peptides and proteins in PDMS microchip for narrow pI range sample prefractionation coupled with mass spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(6): 2317-2325.
- [4] CHANGY H, LEE G B, HUANG F C, et al. Integrated polymerase chain reaction chips utilizing digital microfluidics[J]. Biomedical Microdevices, 2006, 8(3): 215-225.
- [5] HENRY O Y F, O' SULLIVAN C K. Rapid DNA hybridization in microfluidics [J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2012, 33: 9-22.
- [6] KANG C M, JOO S, BAE J H, et al. In-channel electrochemical detection in the middle of microchannel under high electric field[J]. Analytical Chemistry, 2012, 84(2): 901-907.
- [7] SERRY M, SHABAN M, GAMAL A. A new sensor for heavy metals detection in aqueous media [J]. IEEE Sensors Journal, 2013, 14(2): 436-441.
- [8] PARK D S, EGNATCHIK R A, BORDELON H, et al. Microfluidic mixing for sperm activation and motility analysis of pearl Danio zebrafish [J]. Theriogenology, 2012, 78(2): 334-344.
- [9] BUCHEGGER W, HALLER A, VAN DEN DRIESCHE S, et al. Studying enzymatic bioreactions in a millisecond microfluidic flow mixer [J]. Biomicrofluidics, 2012, 6(1): 012803(1-9).
- [10] NGUYEN N T, WU Zhigang. Micromixers-a review[J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2005, 15(2): R1-R16.
- [11] LI Ying, XU Youzhi, FENG Xiaojun, et al. A rapid microfluidic mixer for high-viscosity fluids to track ultrafast early folding kinetics of G-Quadruplex under molecular crowding conditions [J]. Analytical Chemistry, 2012, 84(21): 9025-9032.
- [12] LI Ying, ZHANG Dalu, FENG Xiaojun, et al. A microsecond microfluidic mixer for characterizing fast biochemical reactions[J]. Talanta, 2012, 88: 175-180.
- [13] SHEU T S, CHEN S J, CHEN J J. Mixing of a split and recombine micromixer with tapered curved microchannels

- [J]. Chemical Engineering Science, 2012, 71: 321–332.
- [14] SCHERRT F, QUITADAMO C, TESVICH P, et al. A planar microfluidic mixer based on logarithmic spirals[J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2012, 22(5): 055019.
- [15] SAYAH A, THIVOLLE P A, PARASHAR V K, et al. Three-dimensional mixers with non-planar microchannels in a monolithic glass substrate using oblique powder blasting [J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2010, 20(8): 085028.
- [16] YANG Jun, QI Li, CHEN Yi, et al. A passive mixer with changeable mixing mechanism [J]. Chinese Journal of Chemistry, 2012, 30(8): 1793–1796.
- [17] YANG A S, HSIEH Y F, KUO L S, et al. A novel vortex mixer actuated by one-shot electricity-free pumps [J]. Chemical Engineering Journal, 2013, 228: 882–888.
- [18] LIAO Yang, SONG Jiangxin, LI En, et al. Rapid prototyping of three-dimensional microfluidic mixers in glass by femtosecond laser direct writing[J]. Lab on a Chip, 2012, 12(4): 746–749.
- [19] JIANG Liguang, ZENG Yan, ZHOU Hongbo, et al. Visualizing millisecond chaotic mixing dynamics in microdroplets: A direct comparison of experiment and simulation[J]. Biomicrofluidics, 2012, 6(1): 012810.
- [20] DY A J, COSMANESCU A, SLUKA J, et al. Fabricating microfluidic valve master molds in SU-8 photoresist[J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2014, 24(5): 057001.
- [21] ZHANG Zongbo, WANG Xiaodong, LUO Yi, et al. Thermal assisted ultrasonic bonding method for poly (methyl methacrylate) (PMMA) microfluidic devices[J]. Talanta, 2010, 81(4/5): 1331–1338.
- [22] LI Jingmin, LIU Chong, KE Xue, et al. Fabrication of a thermoplastic multilayer microfluidic chip[J]. Journal of Materials Processing Technology, 2012, 212(11): 2315–2320.
- [23] RENYong, LEUNG W W F. Numerical and experimental investigation on flow and mixing in batch-mode centrifugal microfluidics[J]. International Journal of Heat and Mass Transfer, 2013, 60: 95–104.
- [24] ZHANG Haifeng, LIU Xiaowei, PENG Zhicheng, et al. Investigation of thermal bonding on PMMA capillary electrophoresis chip [J]. Advanced Materials Research, 2009, 60–61: 288–292.
- [25] BROWN L, KOERNER T, HORTON J H, et al. Fabrication and characterization of poly (methylmethacrylate) microfluidic devices bonded using surface modifications and solvents [J]. Lab on a Chip, 2006, 6(1): 66–73.
- [26] KIM M, MOON B U, HIDROVO C H. Enhancement of the thermo-mechanical properties of PDMS molds for the hot embossing of PMMA microfluidic devices[J]. Journal of Micromechanics and Microengineering, 2013, 23(9): 095024.
- [27] 刘晓为,张贺,田丽,等.基于聚合物材质微流控芯片的有机溶剂混溶溶液浸泡键合方法[P].中国专利: 20140455329.7.
- [28] SMALE S. Differentiable dynamical systems[J]. Bulletin of the American Mathematical Society, 1967, 73(6): 747–817.
- [29] SMALE S. Finding a horseshoe on the beaches of Rio[J]. The Mathematical Intelligencer, 1998, 20(1): 39–44.

(编辑 张 红)