

基于表面声波的微流控技术研究进展

韦学勇, 金少搏, 刘振, 于克阳, 蒋庄德

西安交通大学, 机械制造系统工程国家重点实验室, 西安 710049

摘要 近年来, 基于表面声波的微流控技术因为表面声波的产生与控制方式简单高效、表面声波与流体介质相互作用的形式多样, 以及声波器件制备工艺简单、易于集成和检测等特点引起了广泛关注和研究。目前, 基于表面声波的微流控技术在生化分析与疾病检测等领域中主要围绕细胞等微粒的排布、分离、混合与汇聚现象、声波加热、声波雾化、生物传感等方面展开研究, 部分技术已接近成熟, 具有发展成为便携式设备的巨大潜力, 市场应用前景广阔。本文总结了近20年来表面声波微流控技术在微粒的排布、分离、混合与汇聚现象、声波加热、声波雾化、生物传感等方面的研究进展, 并指出了相关研究正在由声力、声热、声电等单效应向多物理场效应转变, 由二维、微米级操纵向三维、纳米级操纵转变、由平面型器件向柔性器件转变的趋势。

关键词 表面声波; 微流控; 排列与分离; 混合与汇聚; 生物传感

自20世纪60年代以来, 由于电子信息产业的快速发展, 基于表面声波(surface acoustic wave, SAW)的电子器件如振荡器、滤波器等研发引起了广泛关注^[1-2]。鉴于优越的性能, 表面声波器件很快就突破了在信息领域的应用。作为一种沿基底表面传播的弹性声波, 其最大的特点是能量汇聚于基底表面, 可以有效地实现对基底表面流体及流体中物质的驱动、分离等操纵。声波与流体介质之间独特的相互作用促使表面声波与微流控技术完美结合, 形成了基于表面声波的微流控技术, 在过去20年中得到了广泛的研究和快速的发展, 在生化分析、疾病检测、药物筛选、生物传感等领域具有广阔的应用前景。

1 表面声波的产生

1965年, White等^[3]利用压电基底激发产生了表面声波, 奠定了表面声波装置的研究基础。常用的压电基底材料有石英、氮化铝(AlN)、铌酸锂(LiNbO₃)等。由于具有较高的机电耦合系数, 铌酸锂被广泛用于表面声波微流控器件当中作为基底材料。表面声波存在着瑞利波(Rayleigh wave)、拉姆波(Lamb wave)、漏剪切波(Leaky shear wave)、乐甫波(Love wave)等多种声波模式, 而在当前表面波技术研究中应用最广的是瑞利波模式^[4], 可以通过采用叉指换能器在压电基底上直接激励产生^[5]。叉指换能器由压电基底和沉积在表面的

收稿日期: 2018-07-17; 修回日期: 2018-08-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(51575439, 51711530237); 机械制造系统工程国家重点实验室开放基金项目(skllms2017006); 教育部微纳制造与测试技术国际合作联合实验室项目

作者简介: 韦学勇, 教授, 研究方向为微/纳机械电子系统与传感测试技术、微流控芯片与纳米生物工程技术, 电子信箱: seanwei@mail.xjtu.edu.cn

引用格式: 韦学勇, 金少搏, 刘振, 等. 基于表面声波的微流控技术研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(16): 8-19; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.16.001

金属叉指电极 (interdigital transducers, IDTs) 两部分组成。当叉指换能器上施加一定频率的交流电时, 压电基底会在电场的作用下因电荷中心的偏移而产生周期性的形变, 以弹性波的形式在基底表面沿垂直于电极的方向传播出去, 形成表面声波。表面声波具有频率越高、波长越短、能量集中层越薄的特点。叉指换能器除了平行电极叉指换能器, 还有弧形电极叉指换能器和倾斜电极叉指换能器。根据 IDTs 是否成对使用, 表面声波又可形成表面行波和表面驻波。

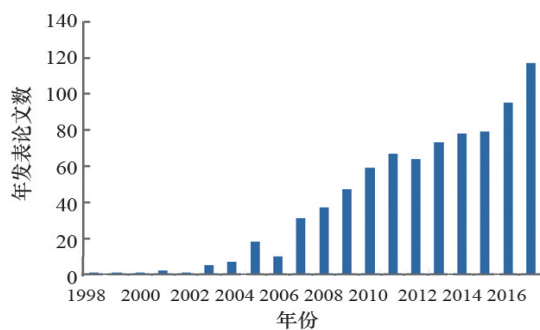
关于表面声波的产生、传播以及与流体的相互作用等机理已有专门的综述文献, 其中 Thomas 等^[6]以声流体为主线将声表面波的相关理论研究进行了详细梳理, 此处不再赘述。

2 基于表面声波的微流控技术的发展

1934年, King^[7]提出利用声辐射力在微流体中进行粒子操纵的概念, 但是并未引起广泛的关注和重视。1998年, Zhu 等^[8]提出利用声波实现微流体的驱动, 并在镀有氧化锌压电薄膜和氮化硅薄膜的硅片基底上, 通过环形铝电极输入电压, 成功激发了表面声波并驱动微流体产生了运动, 被视为表面声波微流体研究的开始。2004年, Strobl 等^[9]利用表面声波对液滴实现了微

米、纳米级分配。2005年, Alzuaga 等^[10]利用表面声波实现了对液滴在 $x-y$ 二维方向上运动的控制。除了驱动控制液滴, 2005年, Wixforth 等^[11]将表面声波用于流体样本的混合。2006年, Renaudin 等突破微阵列杂交实验中的扩散极限, 提出了基于表面声波进行微流体混合的新技术^[12]。此后, 围绕表面声波微流控技术的相关研究越来越多, 例如表面声波操纵技术、声热转换技术、声波雾化、传感检测技术等。

以表面声波和微流体作为关键词, 对 Web of Science 数据库近 20 年发表的文章进行分析, 可以看出表面声波微流控技术的发展趋势 (图 1)。如图 1(a) 所示, 表面声波微流控技术的研究在近 20 年获得了长足的发展, 而且还在以线性增长的趋势快速发展, 其中中国研究人员关于声流控技术相关研究的论文数量仅次于美国, 说明中国在前沿科研领域不断取得新的突破。从研究领域来看 (图 1(b)), 越来越多不同领域的研究者从不同的应用背景需求研究表面声波微流控技术。尤其在过去的 10 年, 基于表面声波的微流体混合与微粒汇聚、排列与分离、雾化、加热、传感检测等相关技术日渐成熟, 在生化样本处理、化学微反应、药物封装与筛选、疾病检测等方面有强大的应用潜力, 前景广阔^[13-14]。本文对调研的文献进行梳理, 旨在总结表面声波微流控技术的研究进展和分析其未来的发展趋势。



(a) 表面声波微流控技术研究年发文数量趋势



(b) 表面声波微流控技术研究相关领域发文数量

图 1 表面声波微流控技术发展趋势

Fig. 1 Development trend of microfluidics technology based on SAW

2.1 基于表面声波的微粒排布与分离技术

在表面声波叠加形成的驻波场中, 存在着稳定的阵列式波腹与波节陷阱点和不均匀的压力场, 当粒子在驻波场中受到不平衡的声场力, 粒子将向波节或波

腹位置移动, 直到波腹或波节点受力平衡, 因此可以利用表面声波形成的驻波场进行微粒、细胞等微纳结构的阵列化排布, 位置控制精度可达微米级别。2008年, Alvarez 等^[15]利用形成的驻波场, 实现了聚合物粒子在微

液滴中的阵列化排布。Shi等^[16]将这种粒子在声表面波驻波场中的阵列化排布称为声镊作用(图2)。Skowronek等将两组不同频率的IDTs布置在流道两侧的不同位置,通过两次对混合粒子的偏转,利用行波模式对3、4.5、10 μm 的混合粒子中4.5 μm 以及1、2、3、4.5 μm 中2~3 μm 聚苯乙烯微球成功实现了筛选。可见通过IDTs的不同布置设计,可以起到类似带通滤波器的作用,能很好地分离出所需目标微粒^[17-19](图3^[17])。

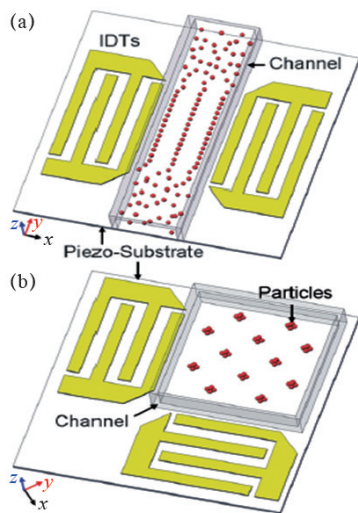


图2 基于表面声波驻波场的粒子排列

Fig. 2 Arrangement of microparticles based on standing SAW

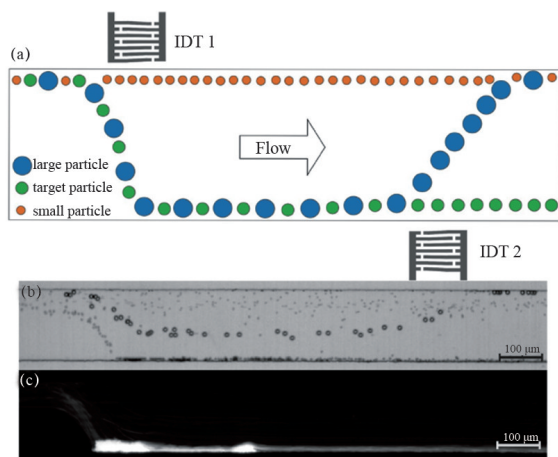


图3 基于行波表面声波的粒子排列分离

Fig. 3 Arrangement of microparticles based on traveling SAW

在此基础上,通过将表面声波分离技术和荧光检测技术结合, Ma等^[20]实现了人乳腺癌细胞(MCF-7)高达40 kHz速度的筛选(图4)。此外,由于表面声波和微流体介质中微粒的相互作用受到粒子本身的大小、密

度、形状及可压缩性等因素的影响,因此研发了相应的快速分离技术。例如,高速循环肿瘤细胞(circulating tumour cell, CTC)筛选应用中, Ding等^[21]利用癌细胞与正常细胞可压缩性的不同,实现了从白细胞中对癌细胞高达16~33 kHz的快速筛选,对于实现癌症早期诊断具有重要意义。在血液分析方面, Zhang等^[22-23]实现了对血浆与血细胞的分离。Wu等^[24]设计的微流道与叉指换能器集成的微流控血液分选平台(图5),不仅可以将红细胞、白细胞、血小板等从血液中分离出来,还可以对无细胞血浆外泌体(EXOs)中的凋亡小体(Abs)、细胞微泡(MVs)等纳米级粒子进行分离提取,对开展与EXOs中生物微粒相关的生物医学研究有重要意义和价值。

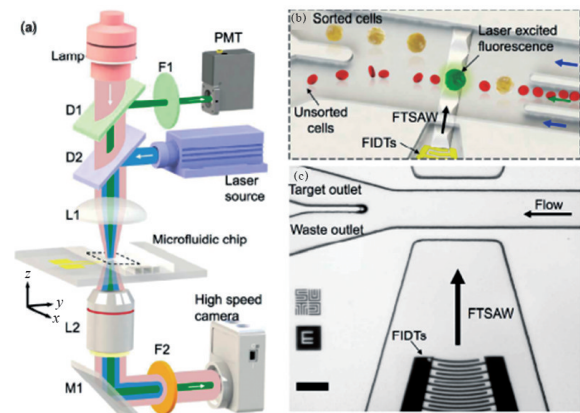


图4 基于表面声波的荧光筛选平台

Fig. 4 Fluorescence sorting platform via SAW

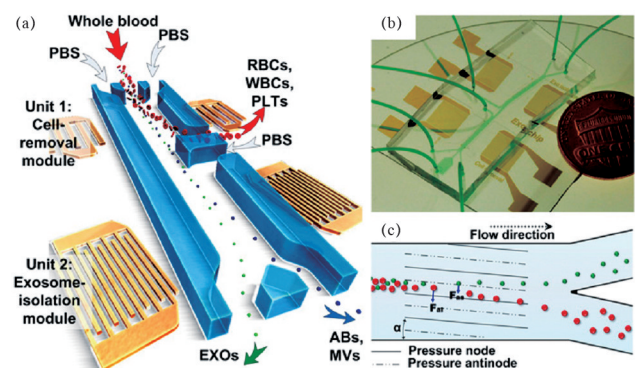


图5 表面声波微流控血液分选装置

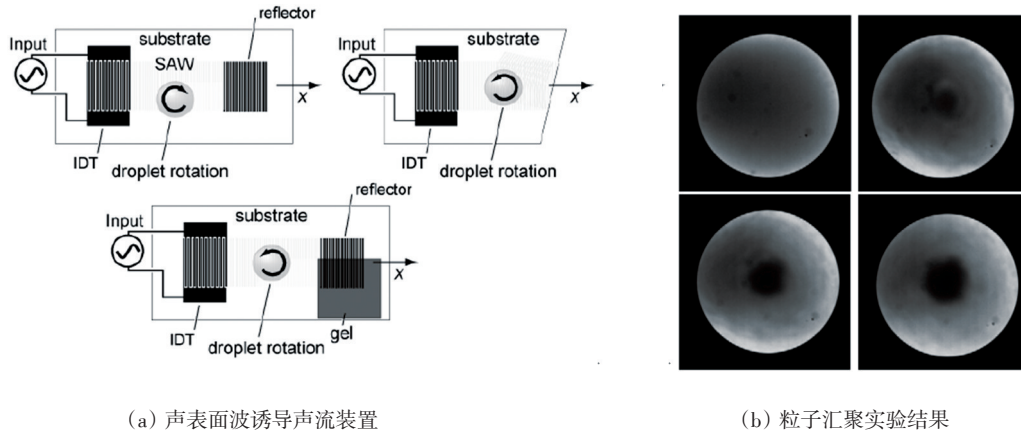
Fig. 5 Isolation device of blood by integrating SAW

2.2 基于表面声波的汇聚与混合技术

作为生化分析中样本制备的一个步骤,样本的浓缩汇聚至关重要,特别是当样本的浓度较小时。此外,

在微尺度下流体的雷诺数较小,传统的被动式方法一方面很难使液体充分混合,另一方面样本汇聚的效率也比较低。表面声波与液体/微粒之间的相互作用为解

决这一问题提供了新的思路。2007年,Li等^[25]利用不对称的表面声波场在液滴内部诱导旋转流场,实现了粒子汇聚,如图6所示。



(a) 声表面波诱导声流装置

(b) 粒子汇聚实验结果

图6 声表面波诱导粒子汇聚

Fig. 6 Concentration of particle induced by SAW

Collins等^[26]利用表面声波在微流道中也产生了类似的旋转流场,并成功用于对直径为300 nm粒子的汇聚(图7)。Yu等^[27]设计了环形叉指换能器,激发产生环形表面声波,实现了对液滴内粒子的汇聚。表面声波驱动旋转流场实现粒子汇聚,其本质是使粒子在流体的带动下作离心运动,并在声辐射力与流体动力的共同作用下汇聚。然而,液体中微粒在表面声波作用下产生汇聚的理论模型一直空缺,直到Destgeer等^[28-29]根据微粒直径大小与表面声波波长以及波长衰减长度的关系,对微粒的汇聚位置进行了理论分析,并将汇聚特征分为 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 4种不同的聚集状态(图8),其中 R_1 表示粒子汇聚在液滴的中心位置, R_2 表示粒子在液滴中汇聚成圆环状, R_3 表示粒子汇聚在液滴边缘位置, R_4 表示粒子在靠近液滴中间汇聚成圆环状,为在液滴

里实现微粒的精确控制奠定了理论基础。上述微粒汇聚方法可以用于类似肿瘤组织的细胞微球(图9)的制造,对研究癌细胞组织与进行药物筛选具有重要意义^[30]。

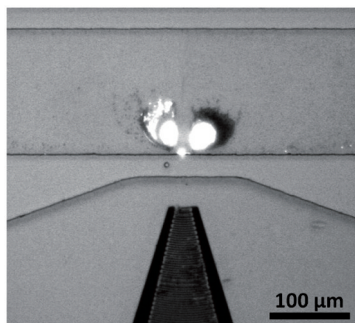


图7 汇聚表面声波作用下的粒子汇聚

Fig. 7 Concentration of particles induced by focused SAW

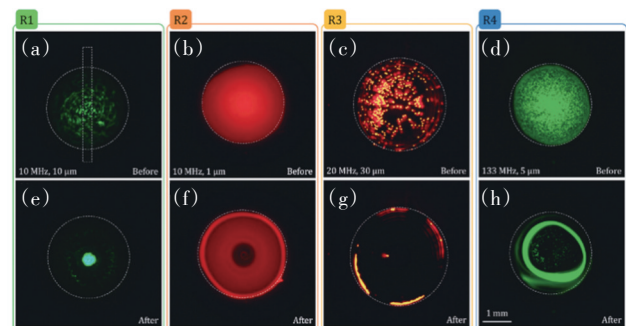


图8 表面声波作用下液滴内粒子的汇聚分布

Fig. 8 Concentration distribution of particles inside a sessile droplet actuated by SAW

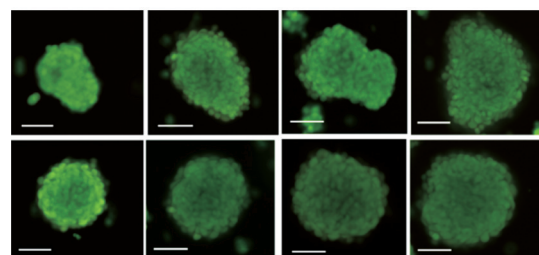


图9 表面声波汇聚作用下组装成的细胞球

Fig. 9 Assembled cellular spheroid by SAW driven microcentrifugation

Saiki 等^[31]设计了基于表面声波的不同流体连续混合芯片(图 10)。该芯片利用表面声波作为驱动力,实现连续液体的局部快速混合,该装置可以作为功能单元模块集成到微型全分析系统当中,对于相关生化反应的集成控制具有广阔的应用前景。Nam 等^[32]提出了一种更简单、经济的方法,利用镓钢导电液体来作为叉指换能器的叉指电极激励产生表面声波,使用时只需将导电液体填充到预先加工好的电极流道中,即可完成电极导电的作用,成功实现了液滴中红色染料快速扩散混合。

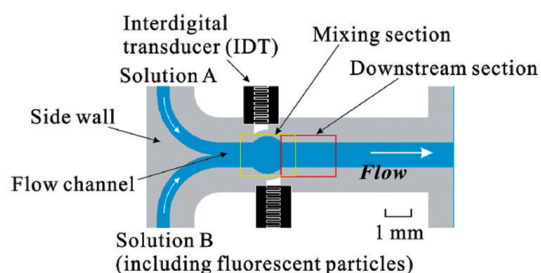


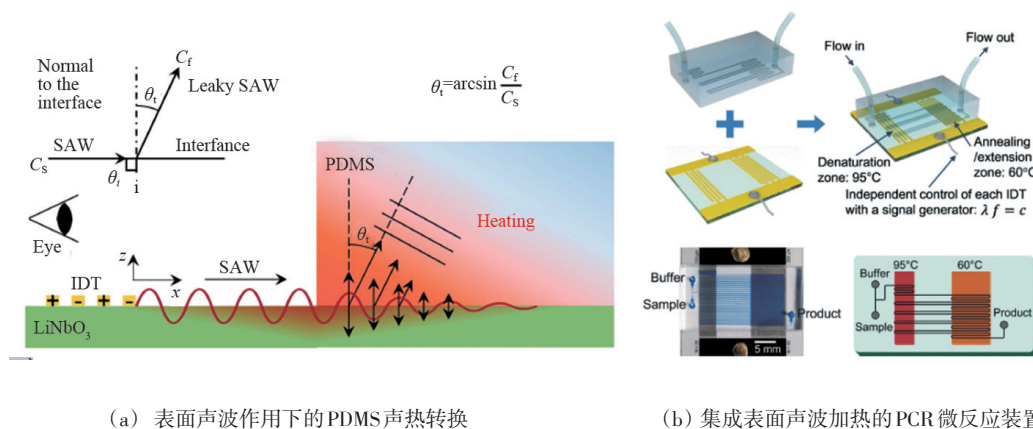
图 10 表面声波连续混合芯片

Fig. 10 Continuous mixing chip based on SAW

2.3 基于表面声波的加热技术

当表面声波在压电基底表面传播时,其能量由于声波传播路径上振动阻尼的存在而不断衰减转化为热能,这种现象通常称为表面声波的热效应。2009年, Kondoh 等^[33]发现当表面声波作用于微液滴时,液滴温度明显升高,并且随着输入功率的升高,微液滴的温度逐渐升高到 120°C。Roux-Marchand 等^[34-35]对影响表面

声波加热液滴温度均匀性的因素进行了研究,发现液滴的体积、声波波长、输入功率等对于液滴加热的均匀性有较大影响。表面声波热效应的研究,对于生化分析样品的预处理有很大的应用价值^[36]。2015年, Ha 等^[37]对微流控系统中广泛使用的聚二甲硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 材料在表面声波作用下的温升效应,以及声波加热机制与规律进行了深入研究(图 11(a)),发现通过改变叉指换能器的输入频率可以对温度的高低进行控制,并首次将声热转换技术真正应用于微流控芯片中,成功实现了对聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 微反应的温度控制,该装置的优势是可以连续快速地进行 DNA 扩增,并且整个实验都在封闭的微流道中连续完成,避免了交叉污染(图 11(b))。Park 等^[38]还将此原理应用于浸湿纸张的加热,开发了可用于葡萄糖检测的纸基微流控系统,最近又在 PDMS 流道中设计了斜齿叉指换能器,产生了阶梯温度梯度,实现了对微液滴的运动驱动,并成功将液滴驱动流入到相应的流道之中^[39]。Shilton 等^[40]设计了数字化的声热控制系统,该系统在 150 ms 内达到一个较高的稳定温度,可以很好地应用于化学和生物相关实验中(图 12)。Wei 等^[41]利用表面声波的热效应对微流道中的红细胞进行裂解,该方法和常用的化学裂解相比可以避免化学污染,而且快速简单。相比于目前的电阻加热、化学加热、红外与激光等微流控温度控制方式^[42-46],基于表面声波热效应的微流体温度控制方法具有装置体积微小、控制简单、响应快、易于集成到微全分析系统等优点,因此具有广阔的应用前景。



(a) 表面声波作用下的 PDMS 声热转换

(b) 集成表面声波加热的 PCR 微反应装置

图 11 PDMS 声加热微流控系统

Fig. 11 PDMS microfluidic system of acoustothermal heating

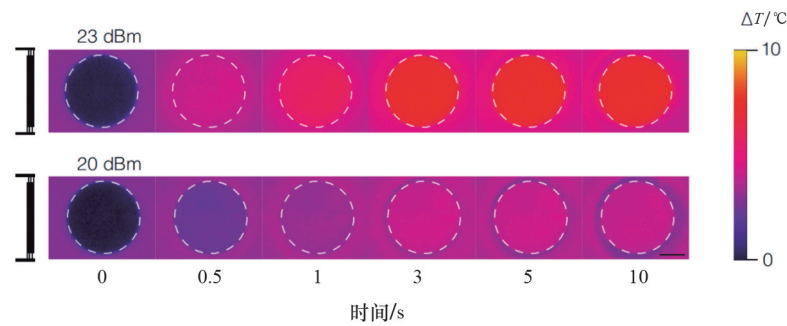
图12 表面声波数字化加热芯片温升变化^[40]

Fig. 12 Temperature change of digital heating chip based on SAW

2.4 基于表面声波的雾化技术

关于利用表面声波进行雾化的研究最早可以追溯到20世纪90年代。近30年,相关研究主要集中在表面声波雾化的机制与应用方面。基于表面声波的雾化技术产生的液滴大小主要由输入功率和频率控制^[47],其尺寸可以控制在1~5 μm ,相比传统的雾化方式更加适合肺病的药物治疗^[48]。目前,关于表面声波雾化技术的应用集中在药物输送方面。Qi等^[49]报道了一种微型化的表面声波雾化平台(图13),对于哮喘类固醇药物可以实现高达80%的输送效率,显著高于商业化吸入器和喷雾器10%~30%的效率,具有很大的商业价值。除了用于治疗药物的雾化输送,该技术还被用于药物微颗粒的制造封装。Alvarez等^[50]基于表面声波雾化技术快速产生微液滴的机理,将蛋白质封装在一个由生物可降解的聚合物辅料组成的10 μm 有序气溶胶颗粒中(图14),为制造用于控制非侵入性的药物胶囊提供了平台。实验表明由该方法生成的富含蛋白质的气溶胶可被肺有效吸收。此外,表面雾化还可以用于生产向皮肤或者口腔输送的直径为50~100 nm的蛋白颗粒^[51]。Qi等^[52]将表面声波技术用于纳米级生物大分子DNA的封装,并实现了壳聚糖(或聚乙烯亚胺)和羧甲基纤维素的封装,后期释放的DNA仍然表现出良好的干细胞转染效率。与其他生产方式相比,表面声波雾化封装技术是一种灵活可靠的方法,在没有机械运动部件的情况下进行,可以快速生成气溶胶颗粒和药物粉末,在开发用于液体胰岛素、多肽、蛋白质、siRNA、DNA和疫苗等药物输送的低功率便携式设备方面具有很强的技术优势。此外,在纳米摩尔浓度下,基于表面声波的雾化技术还被用于待检化合物向质谱仪的输送中,可以实现对人体血液中的药物和自来水中的重金属的检测^[53]。

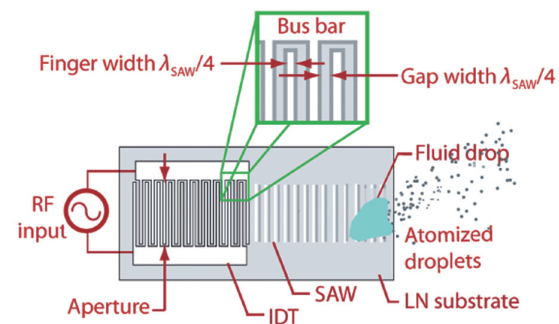


图13 表面声波雾化治疗装置

Fig. 13 Therapy device using SAW microfluidic atomization

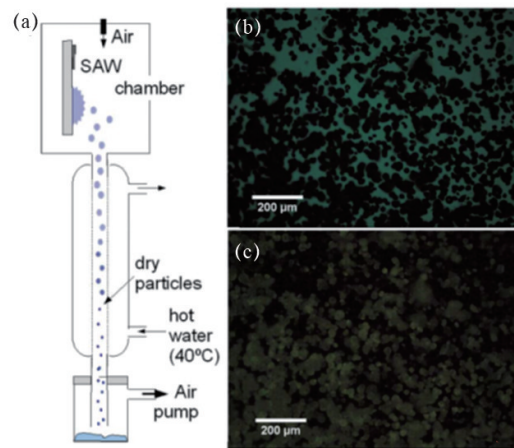


图14 气溶胶颗粒雾化制造平台

Fig. 14 Manufacturing platform of aerosol particles using SAW microfluidic atomization

2.5 基于表面声波的生物传感技术

近年来,基于表面声波的生物传感技术得到了快速发展。较高的检测精度使得表面声波生物传感器在病毒、细菌、生物分子、癌细胞检测等生物检测方面具有独特的优势^[54-56]。传统的细菌与病毒等微生物检测

均是依靠手工操作进行。然而,对于操作极具危害性的细菌和病毒来说,一旦发生接触感染,将对操作员的身体健康造成极大的损害。SAW生物传感器为解决此问题,实现非接触式检测提供了新的方法。2000年,Howe等^[57]研制了一种SAW生物传感装置,可以实现对 10^6 个/mL的军团菌和大肠埃希氏菌的检测(图15)。微生物检测中的检测浓度往往远低于导致健康危害的阈值,这对检测的敏感性、特异性和选择性都提出了挑战。Bisoffi等^[58]首次基于抗体开发了用于病毒试剂检测的SAW生物传感器,虽然目前是实验室样机,但具有发展成为便携快速病毒自检装置的潜力。Wang等^[59]成

功研制了一种新型双腔谐振子表面声波双-肽核酸(bis-PNA)生物传感器,用于人乳头状瘤病毒(HPV)的定量检测,该技术的优势是bis-PNA探针可以直接检测到没有发生PCR扩增的HPV基因组DNA,能比DNA探针更有效地结合目标DNA序列。此外, Lee等^[60]还将SAW生物传感器用于对全血样本中乙肝病毒抗体的检测,取得了良好的效果,其最低检测限度可达 $10\text{ pg}/\mu\text{L}$ 。虽然在上述关于人体健康的微生物检测当中,SAW生物传感器大多还处于科研实验阶段,但较高的灵敏度、检测方便、制造简单、体积较小等优点使其极具发展潜力。

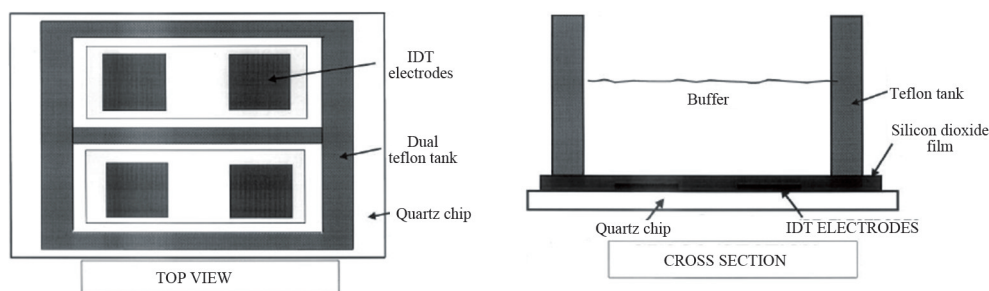


图15 军团杆菌和大肠埃希氏菌检测装置^[57]

Fig. 15 Detection device of Legionella and Escherichia coli

肿瘤细胞检测一直是医疗检测中的一大难题,特别是在癌变早期,需要在成千上万的正常细胞中对少量的癌细胞进行检测,依靠传统医疗检测手段难度非常大,SAW生物传感器对于癌细胞的有效检测在解决这一难题上却具有很大的优势,并有望实现癌细胞的早期诊断。Senveli等^[61]研发了用于不同种类肿瘤细胞检测的SAW生物传感器,通过表征不同癌细胞的高频刚度模量特征,实现了对MCF7、MDA-MB-231、SK-BR3、JJ012等癌细胞的分辨检测。Tigli等^[62]将金属氧化物半导体(CMOS)结构集成到SAW传感器当中,和已有的同类传感器相比,性能更加可靠,具有更高的灵敏度和检测效果,并成功实现了对乳腺癌标志物(hMAM)的检测。Chang等^[63]报道了一种可用于乳腺癌细胞的无标记高灵敏度检测的表面声波阵列式生物传感器,该传感器可以实现对乳腺癌细胞最低浓度 32 个/mL的检测。Onursal等^[64]研制了可用于B细胞淋巴瘤(Bcl-2)检测的SAW生物传感器,只需对微升级的尿液进行检测,就能对尿液中的Bcl-2水平进行测定,有望在未来的淋巴瘤癌症诊断中实现早期诊断。

SAW生物传感技术在分子检测方面,例如对氨基酸、血糖等^[64-70]检测表现出了较好的效果。Luo等^[65]利用具有高性能掺锰ZnO多层结构的乐浦波SAW生物传感器实现了在 10 min 内完成对血糖的快速检测,检测精度可达 $6.96\text{ }\mu\text{mol/L}$,而且该传感器可以与CMOS芯片集成起来构成便携式血糖实时监测系统(图16)。此外,Pietrantonio等^[68]把从酿酒酵母中分离出的丝氨酸脱水酶集成在水平剪切表面声波器件中,实现了对丝氨酸分子的精确检测。SAW生物传感器在蛋白质、DNA等生物大分子中也有很多应用研究^[71-73]。Gruhl等^[74]首次设计了在牛奶中快速、无标记检测青霉素G的SAW生物传感器,此技术大大简化了现有特定抗生素检测方法的程序,使抗生素的检测更加简单快捷。Liu等^[75]基于氧化石墨烯(Graphene-Oxide)修饰的SAW传感器,对单核苷酸的多态性进行了单点分析,为检测DNA突变提供了一个新的方法。Zhang等^[76-77]报道了一种用于特定序列DNA实时检测的SAW生物传感器(图17),该传感器在鉴别单相匹配DNA序列时具有很高特异性,同时可以避免干扰实现对人血清中低浓度DNA分

子的检测。

新材料和微纳制造技术的进步也为SAW生物传感器的研究开辟了新的方向,例如新型柔性SAW生物传感器,不再采用传统的刚性压电单晶基底,而是使用柔性基底材料,体积形状可变,应用更加灵活方便。如图18^[78]所示,在聚酰亚胺基底上的氧化锌压电薄膜上制备的柔性SAW传感器^[78-79],在监测高发病率的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征方面表现出了良好的效果,还可以实现无线控制。柔性SAW器件克服了传统的硬质基底材料的局限,在便携穿戴装置设备方面(图19^[80])具有独特

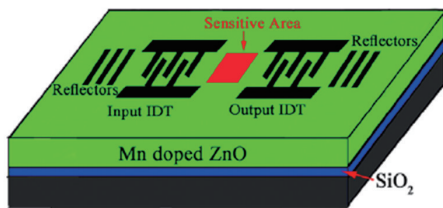


图16 葡萄糖快速检测装置
Fig. 16 Rapid glucose detection device

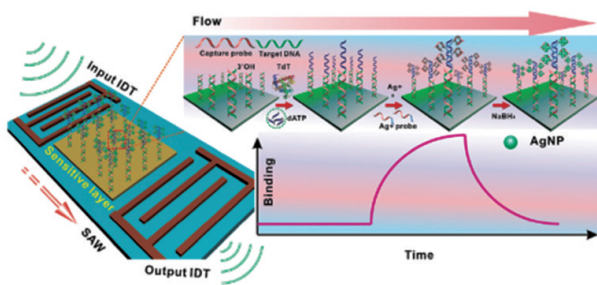


图17 DNA实时检测装置
Fig. 17 Real-time DNA detection device

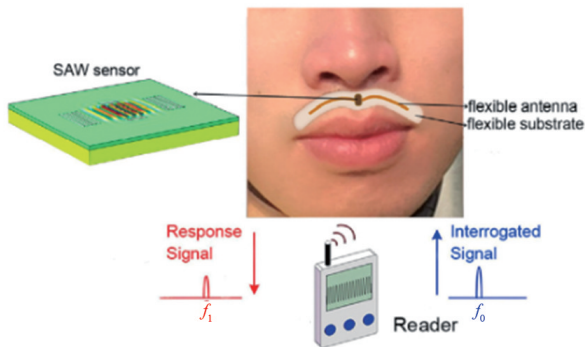


图18 柔性睡眠呼吸暂停综合征监测装置
Fig. 18 Flexible monitoring device for obstructive sleep apnea syndrome

的优势^[80-81],将促进SAW传感器更加广泛的应用。目前,柔性SAW生物传感器的研究刚刚兴起,还有待更广泛深入的研究。

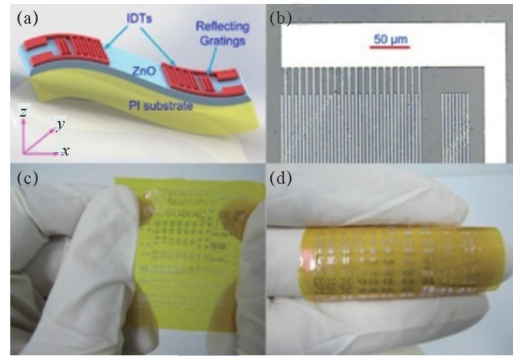


图19 柔性表面声波器件
Fig. 19 Flexible SAW device

3 结论

通过对表面声波与流体介质的作用形式及相关效应进行综合研究分析,可以发现表面声波微流控技术在过去的20年中得到了快速发展,引起了不同领域的广泛关注,在微纳颗粒的排布、分离、混合与汇聚、声波加热、声波雾化、生物传感等领域取得了丰硕的研究成果。虽然大部分研究与应用还停留于实验室阶段,但是随着新材料、新工艺和新制造方法的出现和使用,表面声波微流控技术的研究必将更加深入也更加实用。目前,相关研究正在由声力、声热、声电等单效应向多物理场效应转变,由二维、微米级操纵向三维、纳米级操纵转变、由平面型器件向柔性器件转变。可以相信在不远的将来,基于表面声波的微流控技术和相关产品一定能够从实验室走向市场,在生化检测、疾病诊断、便携式医疗设备等领域得到更大的发展和应用。

参考文献(References)

- [1] Maltezos G, Johnston M, Taganov K, et al. Exploring the limits of ultrafast polymerase chain reaction using liquid for thermal heat exchange: A proof of principle[J]. Applied Physics Letters, 2010, 97(26): 264101.
- [2] Yeo L Y, Friend J R. Surface acoustic wave microfluidics[J]. Annual Review of Fluid Mechanics, 2014, 46(1): 3626-3649.
- [3] White R M, Voltmer F W. Direct piezoelectric coupling to sur-

- face elastic waves[J]. *Applied Physics Letters*, 1965, 7(12): 314–316.
- [4] 张冠, 李以贵. 基于声表面波的微驱动技术的发展[J]. *微纳电子技术*, 2009, 46(9): 540–545.
Zhang Guan, Li Yigui. Trend of micro actuators based on surface scoustic waves[J]. *MEMS Device & Technology*, 2009, 46(9): 540–545.
- [5] 杨旭豪, 刘国君, 赵天, 等. 声表面波技术在微流控研究中的应用[J]. *微纳电子技术*, 2014, 51(7): 438–446.
Yang Xu hao, Liu Guojun, Zhao Tian, et al. Applications of surface acoustic wave technology in the microfluidic research field [J]. *MEMS Device & Technology*, 2014, 51(7): 438–446.
- [6] Laurrell T, Lenshof A. *Microscale acoustofluidics*[M]. London: Royal Society of Chemistry, 2014.
- [7] King L V. On the acoustic radiation pressure on spheres[J]. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1934, 147(861): 212–240.
- [8] Zhu X, Kim E S. Microfluidic motion generation with acoustic waves[J]. *Sensors & Actuators A: Physical*, 1997, 66(1/2/3): 355–360.
- [9] Strobl C J, Von G Z, Wixforth A. Nano- and pico-dispensing of fluids on planar substrates using SAW[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control*, 2004, 51(11): 1432–1436.
- [10] Alzuaga S, Manceau J F, Bastien F. Motion of droplets on solid surface using acoustic radiation pressure[J]. *Journal of Sound & Vibration*, 2005, 282(1): 151–162.
- [11] Wixforth A. Controlled agitation during hybridization: Surface acoustic waves are shaking up microarray technology[J]. *Methods in Molecular Medicine*, 2005, 114: 121–145.
- [12] Renaudin A, Tabourier P, Zhang V. SAW nanopump for handling droplets in view of biological applications[J]. *Sensors & Actuators B: Chemical*, 2006, 113(1): 389–397.
- [13] Go D B, Atashbar M Z, Ramshani Z, et al. Surface acoustic wave devices for chemical sensing and microfluidics: A review and perspective[J]. *Analytical Methods*, 2017, 9(28): 4112–4134.
- [14] 蒋鹏, 孟龙, 蔡飞燕, 等. 基于声表面波的微操控技术研究进展[J]. *集成技术*, 2013(5): 42–47.
Jiang Peng, Meng Long, Cai Feiyan, et al. Progress in micro-scale acoustic manipulation based on surface acoustic wave [J]. *Journal of Integration Technology*, 2013(5): 42–47.
- [15] Alvarez M, Friend J R, Yeo L Y. Surface vibration induced spatial ordering of periodic polymer patterns on a substrate[J]. *Langmuir*, 2008, 24(19): 10629–10632.
- [16] Shi J, Ahmed D, Mao X, et al. Acoustic tweezers: Patterning cells and microparticles using standing surface acoustic waves (SSAW)[J]. *Lab on a Chip*, 2009, 9(20): 2890–2895.
- [17] Skowronek V, Rambach R W, Franke T. Surface acoustic wave controlled integrated band-pass filter[J]. *Microfluidics & Nanofluidics*, 2015, 19(2): 1–7.
- [18] Ma Z, Collins D J, Guo J, et al. Mechanical properties based particle separation via traveling surface acoustic wave[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(23): 11844–11851.
- [19] Ma Z, Collins D J, Ai Y. A detachable acoustofluidic system for particle separation via a travelling surface acoustic wave [J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(10): 5316–5323.
- [20] Ma Z, Zhou Y, Collins D J, et al. Fluorescence activated cell sorting via a focused traveling surface acoustic beam[J]. *Lab on a Chip*, 2017, 17(18): 3176–3185.
- [21] Ding X, Peng Z, Lin S C, et al. Cell separation using tilted-angle standing surface acoustic waves[J]. *Proceedings of the National Academy of Science*, 2014, 111(36): 12992–12997.
- [22] Zhang J, Wei X, Xue X, et al. Structural design of microfluidic channels for blood plasma separation[J]. *Journal of Nanoscience & Nanotechnology*, 2014, 14(10): 7419–7426.
- [23] 张静静. 基于 MEMS 的微流控血浆分离技术研究[D]. 西安: 西安交通大学, 2015.
Zhang Jingjing. Research on MEMS-based microfluidic blood plasma separation[D]. Xi'an: Xi'an Jiaotong University, 2015.
- [24] Wu M, Ouyang Y, Wang Z, et al. Isolation of exosomes from whole blood by integrating acoustics and microfluidics[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(40): 10584–10589.
- [25] Li H, Friend J R, Yeo L Y. Surface acoustic wave concentration of particle and bioparticle suspensions[J]. *Biomedical Microdevices*, 2007, 9(5): 647–656.
- [26] Collins D J, Ma Z, Ye A. Highly localized acoustic streaming and size-selective submicrometer particle concentration using high frequency microscale focused acoustic fields[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(10): 5513–5522.
- [27] Yu K, Wei X, Jiang Z, et al. Surface acoustic wave (SAW)-induced particle rotation and aggregation in microdroplet[C]// *IEEE International Conference on Nano/molecular Medicine and Engineering*. Piscataway, NJ: IEEE, 2017: 138–143.
- [28] Destgeer G, Jin H J, Park J, et al. Particle separation inside a sessile droplet with variable contact angle using surface acoustic waves[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(1): 736–744.
- [29] Destgeer G, Cho H, Ha B H, et al. Acoustofluidic particle manipulation inside a sessile droplet: Four distinct regimes of particle concentration[J]. *Lab on a Chip*, 2016, 16(4): 660–667.
- [30] Alhasan L, Qi A, Alaboodi A, et al. Rapid enhancement of cellular spheroid assembly by acoustically driven microcentrifugation[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2016, 2(6): 1013–1022.

- [31] Saiki T, Utsumi Y. High-efficiency mixing chip with liquid flow actuators operated by surface acoustic waves[J]. *Electronics & Communications in Japan*, 2014, 97(1): 54–61.
- [32] Nam J, Lim C S. A conductive liquid-based surface acoustic wave device[J]. *Lab on a Chip*, 2016, 16(19): 3750–3755.
- [33] Kondoh J, Shimizu N, Matsui Y, et al. Development of temperature-control system for liquid droplet using surface acoustic wave devices[J]. *Sensors & Actuators A: Physical*, 2009, 149(2): 292–297.
- [34] Roux-Marchand T, Beyssen D, Sarry F, et al. Temperature uniformity of microdroplet heated by Rayleigh Surface Acoustic Wave in view of biological reaction[C]//*Ultrasonics Symposium*. Piscataway, NJ: IEEE, 2014: 1885–1888.
- [35] Roux-Marchand T, Beyssen D, Sarry F, et al. Rayleigh surface acoustic wave as an efficient heating system for biological reactions: Investigation of microdroplet temperature uniformity[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics & Frequency Control*, 2015, 62(4): 729.
- [36] Zhang A L, Zhang J S, Fu X T, et al. Heating microdroplets on a piezoelectric substrate using intermittent surface acoustic wave[J]. *Ferroelectrics*, 2015, 486(1): 41–48.
- [37] Ha B H, Kang S L, Destgeer G, et al. Acoustothermal heating of polydimethylsiloxane microfluidic system[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 11851.
- [38] Park J, Ha B H, Destgeer G, et al. Paper microfluidic heating system using surface acoustic wave for point-of-care diagnostics[C]//*19th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, Gyeongju: KOASAS, 2015: 1332–1334.
- [39] Park J, Jung J H, Destgeer G, et al. Acoustothermal tweezer for droplet sorting in a disposable microfluidic chip[J]. *Lab on a Chip*, 2017, 17(6): 1031–1040.
- [40] Shilton R J, Mattoli V, Travaglini M, et al. Rapid and controllable digital microfluidic heating by surface acoustic waves[J]. *Advanced Functional Materials*, 2015, 25(37): 5895–5901.
- [41] Wei X Y, Nan L, Ren J, et al. Surface acoustic wave induced thermal lysis of red blood cells in microfluidic channel[C/OL]. [2018-03-31]. <https://pdfs.semanticscholar.org/0b45/12956920daeed95976720a4bc1c92cef1753.pdf>.
- [42] Bartlett J M, Stirling D. A short history of the polymerase chain reaction[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2003, 226(1): 3–6.
- [43] Maltezos G, Gomez A, Zhong J, et al. Microfluidic polymerase chain reaction[J]. *Applied Physics Letters*, 2008, 93(24): 243901.
- [44] Maltezos G, Johnston M, Taganov K, et al. Exploring the limits of ultrafast polymerase chain reaction using liquid for thermal heat exchange: A proof of principle[J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(26): 264101.
- [45] Khandurina J, McKnight T E, Jacobson S C, et al. Integrated system for rapid PCR-based DNA analysis in microfluidic devices[J]. *Analytical Chemistry*, 2000, 72(13): 2995–3000.
- [46] Qiu X, Mauk M G, Chen D, et al. A large volume, portable, real-time PCR reactor[J]. *Lab on a Chip*, 2010, 10(22): 3170–3177.
- [47] Wang J, Hu H, Ye A, et al. Experimental investigation of surface acoustic wave atomization[J]. *Sensors & Actuators A: Physical*, 2016, 238: 1–7.
- [48] Collins D J, Manor O, Winkler A, et al. Atomization of thin water films generated by high-frequency substrate wave vibrations[J]. *Physical Review E*, 2012, 86(5): 056312.
- [49] Qi A, Friend J R, Yeo L Y, et al. Miniature inhalation therapy platform using surface acoustic wave microfluidic atomization[J]. *Lab on a Chip*, 2009, 9(15): 2184–2193.
- [50] Alvarez M, Yeo L Y, Friend J R, et al. Rapid production of protein-loaded biodegradable microparticles using surface acoustic waves[J]. *Biomicrofluidics*, 2009, 3(1): 014102.
- [51] Alvarez M, Friend J, Yeo L Y. Rapid generation of protein aerosols and nanoparticles via surface acoustic wave atomization[J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(45): 455103.
- [52] Qi A, Chan P, Ho J, et al. Template-free synthesis and encapsulation technique for layer-by-layer polymer nanocarrier fabrication[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(12): 9583–9591.
- [53] Ho J, Tan M K, Go D B, et al. Paper-based microfluidic surface acoustic wave sample delivery and ionization source for rapid and sensitive ambient mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(9): 3260–3266.
- [54] 袁小平, 何杰, 刘荣贵, 等. 声表面波生物传感器发展与应用[J]. *压电与声光*, 2014, 36(6): 865–871.
Yuan Xiaoping, He Jie, Liu Ronggui, et al. Development and applications of SAW biosensor technology[J]. *Piezoelectrics & Acousto-optics*, 2014, 36(6): 865–871.
- [55] 贾双荣, 陈鸣. 声表面波传感器技术及其在液相生物分析中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(9): 857–859.
Jia Shuangrong, Chen Ming. The technology of SAW sensor and its application in biological analysis of liquid phase[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2011, 34(9): 857–859.
- [56] Länge K, Rapp B E, Rapp M. Surface acoustic wave biosensors: A review[J]. *Analytical & Bioanalytical Chemistry*, 2008, 391(5): 1509–1519.
- [57] Howe E, Harding G. A comparison of protocols for the optimization of detection of bacteria using a surface acoustic wave (SAW) biosensor[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2000, 15

- (11): 641–649.
- [58] Bisoffi M, Hjelle B, Brown D C, et al. Detection of viral bioagents using a shear horizontal surface acoustic wave biosensor [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2008, 23(9): 1397–1403.
- [59] Wang Y, Chen M, Zhang L, et al. Rapid detection of human papilloma virus using a novel leaky surface acoustic wave peptide nucleic acid biosensor[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2009, 24(12): 3455–3460.
- [60] Lee H J, Namkoong K, Cho E C, et al. Surface acoustic wave immunosensor for real-time detection of hepatitis B surface antibodies in whole blood samples[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2009, 24(10): 3120–3125.
- [61] Senveli S U, Ao Z, Rawal S, et al. A surface acoustic wave biosensor for interrogation of single tumour cells in microcavities [J]. *Lab on a Chip*, 2015, 16(1): 163–171.
- [62] Tigli O, Bivona L, Berg P, et al. Fabrication and characterization of a surface-acoustic-wave biosensor in CMOS technology for cancer biomarker detection[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Circuits & Systems*, 2010, 4(1): 62–73.
- [63] Chang K, Pi Y, Lu W, et al. Label-free and high-sensitive detection of human breast cancer cells by aptamer-based leaky surface acoustic wave biosensor array[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2014, 60(6): 318–324.
- [64] Onursal O, Alper S, Gallant N D, et al. A urinary Bel-2 surface acoustic wave biosensor for early ovarian cancer detection [J]. *Sensors*, 2012, 12(6): 7423–7437.
- [65] Luo J, Luo P, Xie M, et al. A new type of glucose biosensor based on surface acoustic wave resonator using Mn-doped ZnO multilayer structure[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2013, 49(22): 512–518.
- [66] Di P F, Benetti M, Cannatà D, et al. A surface acoustic wave bio-electronic nose for detection of volatile odorant molecules [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2015, 67: 516–523.
- [67] Di P F, Cannatà D, Benetti M, et al. Detection of odorant molecules via surface acoustic wave biosensor array based on odorant-binding proteins[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2013, 41(1): 328–334.
- [68] Pietrantonio F D, Benetti M, Cannata D, et al. Surface acoustic wave biosensor based on odorant binding proteins deposited by laser induced forward transfer[C]//*Ultrasonics Symposium*. Piscataway, NJ: IEEE, 2014: 2144–2147.
- [69] Pietrantonio F D, Benetti M, Dinca V, et al. Tailoring odorant-binding protein coatings characteristics for surface acoustic wave biosensor development[J]. *Applied Surface Science*, 2014, 302(5): 250–255.
- [70] Pietrantonio F D, Benetti M, Cannatà D, et al. A Shear horizontal surface acoustic wave biosensor for a rapid and specific detection of d-serine[J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2016, 226: 1–6.
- [71] Beck K, Kunzelmann T, Schickfus M V, et al. Contactless surface acoustic wave gas sensor[J]. *Sensors & Actuators A: Physical*, 1999, 76(1–3): 103–106.
- [72] Asad M, Sheikhi M H. Surface acoustic wave based H₂S gas sensors incorporating sensitive layers of single wall carbon nanotubes decorated with Cu nanoparticles[J]. *Sensors & Actuators B: Chemical*, 2014, 198(3): 134–141.
- [73] Lee J, Lee Y, Park J Y, et al. Sensitive and reproducible detection of cardiac troponin I in human plasma using a surface acoustic wave immunosensor[J]. *Sensors & Actuators B: Chemical*, 2013, 178(3): 19–25.
- [74] Gruhl F J, Länge K. Surface acoustic wave (SAW) biosensor for rapid and label-free detection of penicillin G in milk[J]. *Food Analytical Methods*, 2014, 7(2): 430–437.
- [75] Liu X, Wang J Y, Mao X B, et al. Single-shot analytical assay based on graphene-oxide-modified surface acoustic wave biosensor for detection of single-nucleotide polymorphisms[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(18): 9352–9359.
- [76] Zhang Y, Yang F, Sun Z, et al. A surface acoustic wave biosensor synergizing DNA-mediated in situ silver nanoparticle growth for a highly specific and signal-amplified nucleic acid assay[J]. *Analyst*, 2017, 142(18): 3468–3476.
- [77] Fourati N, Lazerges M, Vedrine C, et al. Surface acoustic waves sensor for DNA-biosensor development[J]. *Sensor Letters*, 2009, 7(5): 847–850.
- [78] Jin H, Tao X, Dong S, et al. Flexible surface acoustic wave respiration sensor for monitoring obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Journal of Micromechanics & Microengineering*, 2017, 27(11): 115006.
- [79] Luo J K, He X, Zhou J, et al. Flexible and transparent surface acoustic wave microsensors and microfluidics[J]. *Procedia Engineering*, 2015, 120: 717–720.
- [80] Jin H, Zhou J, He X, et al. Flexible surface acoustic wave resonators built on disposable plastic film for electronics and lab-on-a-chip applications[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3(7): 2140.
- [81] Li Q, Liu H, Li G, et al. Growth and characterization of polyimide-supported AlN films for flexible surface acoustic wave devices[J]. *Journal of Electronic Materials*, 2016, 45(6): 2702–2709.

Research progress of microfluidic technology based on surface acoustic waves

WEI Xueyong, JIN Shaobo, LIU Zhen, YU Keyang, JIANG Zhuangde

State Key Laboratory for Manufacturing System Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

Abstract In recent years, the microfluidics technology based on the surface acoustic waves (SAW) has attracted a wide attention due to its many advantages such as simple and efficient generation and control of the SAW, multiple interacting forms between the SAW and the fluids, simple manufacturing process, and easy to integrate and detect. At present, as far as the biochemical analysis and the medical detection are concerned, the research of the SAW based microfluidic technology is mainly focused on the cells/particles sorting, the separation, mixing and concentration, the acoustic heating, the acoustic atomization, and the biological sensing. Some prototypes have almost reached the maturity stage, to be developed into portable devices with a huge prospective market. In this paper, the research of the microfluidic technology based on the SAW for the cells/particles sorting, separation, mixing and concentration, the acoustic heating, the acoustic atomization, the biological sensing reported in the last twenty years is reviewed, as well as the related research trend from a single effect study of acoustoforce, acoustothermal and acoustoelectric to the study of multiple physical effects, from two dimensional and micro manipulation to three dimensional and nano manipulation, and from planar device to flexible device.

Keywords surface acoustic waves (SAW); microfluidics; sorting and separation; mixing and concentration; biological sensing ●



(责任编辑 王志敏)