第 40 卷 第 4 期
2026 年 8 月

实 验 流 体 力 学
Journal of Experiments in Fluid Mechanics

Vol. 40, No. 4
Aug., 2026

文章编号：1672-9897(2026)04-0001-21

doi: 10.11729/syltlx20250127

面向单细胞封装的微流控技术及其流动机理综述

刘安迪[1, 2]，胡国辉[1, 2, *]

1. 上海大学 力学与工程科学学院，上海 200072

2. 上海大学 上海市应用数学和力学研究所，上海 200072

摘要：精准的细胞分析是当代生命科学研究的核心目标之一，而单细胞封装作为实现这一目标的关键前提，核心在于将单个细胞从复杂的细胞群体中有效隔离。微流控技术对微尺度流动行为的精准操控，为高效、可控的单细胞隔离与封装提供了有力的技术支撑。本文从微尺度流动的角度，系统综述了单细胞封装领域的微流控技术，重点阐述了单细胞封装的实现方法，以及封装效率增强技术中的流动机理、技术演进和性能调控策略。其中，单细胞封装借助低雷诺数流动、界面不稳定性等流体动力学效应实现细胞的捕获与包裹；封装增强技术则通过调控细胞分离与聚焦等过程突破传统封装效率的限制，实现细胞的高效封装。本文深入剖析了流动机理，系统梳理了各类方法的流动特性差异，阐明了其核心优势与内在局限，可为单细胞封装技术的流动机理研究与实验设计提供理论指导，推动微流控方法在生物流体力学领域的深入应用。

关键词：微流控技术；单细胞封装；界面不稳定；流动聚焦；惯性聚焦

中图分类号：O35；V7　　**文献标识码：**A

A review on techniques and their flow mechanisms in microfluidics for single-cell encapsulation

Liu Andi[1, 2], Hu Guohui[1, 2, *]

1. School of Mechanics and Engineering Science, Shanghai University, Shanghai 200072, China

2. Shanghai Institute of Applied Mathematics and Mechanics, Shanghai University, Shanghai 200072, China

Abstract: Precise cellular analysis is one of the core goals in contemporary life science research. As a key prerequisite for achieving this goal, single-cell encapsulation effectively isolates individual cells from complex cell populations. Microfluidic technology, by precisely manipulating microscale flow dynamics, provides robust technical support for efficient and controllable single-cell isolation or encapsulation. From the perspective of microscale flow, this work systematically reviews microfluidic technologies for single-cell encapsulation, focusing on flow mechanisms, technological evolution, and performance regulation strategies for encapsulation methods and for enhancing encapsulation efficiency. Single-cell encapsulation achieves cell capture and encapsulation through hydrodynamic effects such as low-Reynolds-number flow and interface instability, while encapsulation enhancement technologies overcome the limitations of conventional encapsulation efficiency by regulating processes like cell separation and focusing, thereby enabling efficient cell encapsulation. Understanding flow mechanisms helps improve encapsulation performance. By elucidating flow mechanisms to enhance encapsulation efficacy, this study collates hydrodynamic distinctions across methodologies, articulates their cardinal advantages and inherent limitations, furnishes theoretical guidance for mechanistic research and

收稿日期：2025-12-31；**修回日期**：2026-02-17；**录用日期**：2026-03-25

基金项目：国家自然科学基金项目（12332016，12402323）

* 通信作者 E-mail: ghhu@staff.shu.edu.cn

引用格式：刘安迪，胡国辉. 面向单细胞封装的微流控技术及其流动机理综述 [J]. 实验流体力学，2026，40(4)：1-21.

Liu Andi, Hu Guohui. A review on techniques and their flow mechanisms in microfluidics for single-cell encapsulation[J]. Journal of Experiments in Fluid Mechanics, 2026, 40(4): 1-21.

experimental design in single-cell encapsulation, and fosters deeper integration of microfluidic approaches within biofluid mechanics.

Keywords: microfluidic technology; single-cell encapsulation; interface instability; flow focusing; inertial focusing

0 引 言

细胞作为生命体的基本功能单元，并非传统群体分析所假设的“均质化群体”，而是普遍存在显著的细胞异质性[1]。即便基因型一致的细胞群，其在形态结构、基因表达、代谢活性和功能表型等方面，仍展现出鲜明的个体差异[2]。在生命科学研究中，细胞异质性是解析细胞命运决定、阐明信号传递通路和探究动态调控机制的核心前提[3]。例如，干细胞群体中“干性维持亚群”与“分化倾向亚群”的比例失衡，会直接影响组织再生效率[4]；免疫细胞（如 T 细胞）的异质性决定了免疫应答的多样性与特异性[5]；血液系统疾病（如白血病）的残留病灶检测依赖于对单个异常细胞的精准识别[6]。传统群体分析（如流式细胞术[7]）由于存在“平均化效应”，难以捕捉关键细胞亚群的特征，这会对生命活动机制的理解造成偏差，甚至影响临床诊断和治疗。

单细胞分辨率的分析技术是突破上述瓶颈的重要手段，其实现的前提是对单个细胞进行高效隔离与封装。微流控技术[8]通过精准操控微尺度流动行为，为高效、可控的单细胞隔离与封装提供了强有力的技术支撑。该技术借助物理或化学方法，在微米级微通道中将单个细胞限定于独立微环境（如微液滴、微腔室）之中，避免细胞间信号干扰，从而实现“一对一”的精准分析。微流控技术在单细胞封装中占据着重要地位，已成为连接细胞异质性基础研究与临床转化应用的关键桥梁。

目前，微流控技术已发展出较为成熟的细胞封装方法，主要分为 2 类：基于流体阻力、压力分布、几何约束调控的物理受限封装（微陷阱[9]、微井[10]等），以及基于多相流界面不稳定性的液滴封装。

微陷阱、微井等物理封装技术通过微纳尺度下的精密流体设计与结构限制，实现对单个细胞的被动式、低损伤、高通量的精确操控。这类方法不依赖外场，仅依靠微流控芯片内部的固有流场特性与结构相互作用完成捕获，因此在设备成本、系统集成和生物兼容性方面具有显著优势。该方法常用于单细胞测序前处理[11]、异常细胞检测[12]等场景。

在过去几十年中，液滴微流控技术发展迅速，在操作中展现出强大的可控性，凭借操作简便、封装通量高的优势，已被广泛应用于生物医学研究领域，如药物封装[13]、靶向药物递送[14]和蛋白酶活性检测[15]等。微液滴封装技术通过微通道几何构型（T 型通道[16]、流动聚焦通道[17]和共流聚焦通道[18]）诱导被动界面失稳，但细胞封装效率较低，且易出现空液滴[19]。要提升细胞封装效率，可在微通道中引入外场（如电场、磁场或声场），调控界面张力平衡并诱导界面主动失稳，从而提高封装效率。

液滴封装的技术瓶颈在于细胞时空分布的随机性。由于细胞随机分散在水溶液中，受泊松分布限制，理论上仅有不足 40% 的液滴包含单一细胞。为解决这一问题，近年来，研究者发展了一系列封装增强策略，包括微结构阵列、惯性聚焦、黏弹性聚焦和外场聚焦等。微结构阵列[20]通过控制细胞等微小物体的位置和运动，利用微流控通道内流体与结构的相互作用，实现单细胞的高通量分选与捕获。惯性聚焦通过惯性升力[21]、Dean 流[22]等效应，可以实现细胞的空间定位和封装，提高封装效率，但要求通道尺寸与流速严格匹配。黏弹性聚焦利用高分子溶液的弹性升力，在低雷诺数下驱动细胞或微粒向微通道中心轴迁移并聚焦[23]，可适配不同大小、刚度的细胞，并进行细胞分离。此方法可保护细胞活性，但对聚合物稳定性较为敏感。外场聚焦通过介电泳[24]、声辐射力[25]等主动操控细胞，精度高，可实现细胞复杂轨迹控制，但需要集成信号发生器等外部设备，会增加系统复杂度和成本。

目前已有一些综述对单细胞封装的技术和原理进行了总结和展望，其中多数综述采用“主动封装”与“被动封装”的分类方式，聚焦不同操控原理（如被动封装依赖流场剪切力，主动封装依赖外力调控）下的技术特点与应用场景。例如，Luo 等[26]从方法和应用的角度总结了微流控技术在单细胞操作和分析方面的进展。Ling 等[27]则对液滴形成机制、微芯片制造方法和多种被动/主动封装技术进行了系统概述。部分综述聚焦于单一载体平台，如液滴微流控[28]，系统梳理了液滴生成机制与材料优化策略[19]。

但这些综述都局限于某种特定的方法，无法建立细胞封装微流控技术的宏观图景[13]。

上述“主动/被动”的分类框架虽能直观地归纳技术手段，但缺乏对流动机理与“封装实现”、“效率优化”之间内在关联的清晰阐述。本文立足于微尺度流体力学原理，通过封装基本原理和封装增强技术2个维度，系统论述从力学分析到宏观封装性能的内在联系。这一框架旨在分析不同技术在通量、精度和细胞活性保障上的优势和局限性，为单细胞微流控芯片的优化设计提供理论参照。本文拟揭示封装系统中共性的无量纲参数、颗粒受力机制和流动机理，为推动微流控单细胞封装技术在生物医学工程领域的设计与应用提供理论指导。

1　细胞封装过程的流体力学原理

微纳尺度流体的独特物理特性（如层流效应[29]、表面张力效应[30]和黏性力主导特性[31]等），有助于克服宏观流体中扰动大、精度低的瓶颈。这种微尺度操控能力推动单细胞封装从“难以捕获”发展到“概率性捕获”，并正朝着“确定性捕获”升级。本节将从无量纲数分析、细胞在流体中的受力情况和流体界面不稳定性3个方面，阐述细胞封装过程的微尺度流体力学基本原理。

1.1　关键无量纲数

细胞封装过程的基本流体力学原理是理解和调控微流体环境中细胞输运、定位和包裹行为的核心基础，其中一个重要的出发点是对细胞封装过程中的无量纲数进行分析。雷诺数（Reynolds number, Re）定义为惯性力与黏性力之比[32]：

$$Re = \frac{\rho u W}{\gamma} \tag{1}$$

式中：ρ为流体密度，u为流速，W为特征尺寸（微通道宽度），γ为流体动力黏度。在多数微流体细胞封装场景中，雷诺数$Re \ll 1$，流动呈层流状态，黏性力处于主导地位而惯性力可忽略[31]。在惯性聚焦等场景中，Re可能处于1～100之间，此时需考虑惯性力[21]。

韦伯数（Weber number, We）定义为惯性力与表面张力之比：

$$We = \frac{\rho u^2 W}{\sigma} \tag{2}$$

式中：σ为表面张力系数。韦伯数用于评估细胞在流动中所受惯性力与表面张力的平衡关系。由于微流控通道中流体的惯性力影响一般较小[31]，界面效应对液滴的形成非常重要。若韦伯数过大，则可能导致细胞或液滴形变、破裂，影响封装完整性。

毛细数（Capillary number, Ca）定义为流体黏性力与表面张力之比[33]：

$$Ca = \frac{\gamma u}{\sigma} \tag{3}$$

在微液滴封装中，毛细数决定液滴形成模式[34]（如滴状流、射流等）。毛细数较小时，界面张力占主导，界面表面积最小，形成球形液滴；毛细数较大时，黏性力起主导作用，液滴界面逐渐发生形变，原本球对称的液滴转变为非球形液滴。

考虑到细胞并非理想的刚性球体或单纯的牛顿流体液滴，而是具有复杂流变特性的黏弹性软物质，德博拉数（Deborah number, De）成为表征细胞在封装过程中动态响应的关键参数[35]。其定义为材料的特征松弛时间τ_c与流动特征时间t_c之比：

$$De = \frac{\tau_c}{t_c} \tag{4}$$

式中：τ_c为细胞受力发生形变后恢复平衡所需的松弛时间（通常在10^{-3}～10^{-1} s量级，取决于细胞骨架硬度与细胞质黏度）；t_c为细胞通过特征区域的时间（$t_c = L/v$，其中L为特征长度）。细胞的特征松弛时间τ_c是其内在黏弹属性的体现，通常可以通过简化的黏弹性模型（如Maxwell或Kelvin−Voigt模型）来近似量化。根据Maxwell模型，细胞松弛时间τ_c可表示为细胞内部黏度γ_c与剪切弹性模量G_c之比：

$$\tau_c \approx \frac{\gamma_c}{G_c} \tag{5}$$

这意味着，τ_c反映了细胞在受到外力（如流体剪切应力）作用时弹性形变与黏性耗散之间的动态平衡。剪切弹性模量G_c越大（即细胞越“硬”），τ_c越小，细胞的形变恢复速度越快；反之，内部黏度γ_c越大，τ_c越大，细胞的响应越滞后。值得一提的是，细胞弹性的另一种度量是杨氏模量E_c，它与剪切模量的近似换算关系为：$E_c \approx 3G_c$。不同种类细胞的弹性模量E_c差异显著[36]，如白细胞约为0.2～1.4 kPa，红细胞约为10～100 kPa。

当$De \ll 1$时（低速流动），细胞有足够的时间响应流场变化并耗散能量，主要表现为黏性流体行为，易于发生适应性形变。当$De \geqslant 1$时（快速流动），细胞通过流场的速度大于其内部结构的松弛速度，表现出显著的弹性固体特征[35]。在微流控单细胞封装的高通量场景下，流速的提升往往导致De增大。过

高的De不仅会导致细胞的形变和“坦克履带(tank-treading)”式运动，还可能因弹性应力积累导致细胞膜机械损伤[37]。因此，在设计高通量封装芯片时，需通过De分析，权衡处理效率与细胞流变安全性。

表1系统归纳了各类微流控单细胞封装技术的关键无量纲参数及其典型实验取值范围，并进一步阐释了不同技术所对应的主导流场特性及其物理意义，为理解各封装方法的流动机理提供了量化依据。

表1 不同单细胞封装技术的典型无量纲数范围

Table 1 Typical ranges of dimensionless numbers in different single-cell packaging technologies

封装技术类型	核心无量纲数	典型实验取值范围	主导流场特性和物理意义
微陷阱封装	Re	0.038～0.126[38]	惯性效应可忽略，流动阻力主导细胞筛选与驻留
微井封装	Re	0.042～0.140[39]	Re主导细胞重力沉降过程，决定捕获时间
液滴封装	Ca, We	$Ca=0.0005\sim0.0300$[40] $We=0.0004\sim0.7000$[40]	Ca决定夹断机制与液滴单分散性， We控制液滴断裂稳定性
微结构封装	Re	0.05～5.00[41]	微结构诱导流动扰动，通过黏性力与惯性力协同实现目标物定位
惯性聚焦	Re	5[21] ～ 80[42]	惯性力与壁面效应耦合，使目标物在通道内聚焦于特定平衡位置
黏弹性聚焦	De, Re	$De=1.5\sim10.0$[43] $Re=0.5\sim5.0$[43]	黏弹性流体的弹性力主导，实现低Re下的目标物聚焦

1.2 细胞在流体中的受力

在微流控通道内，细胞的运动轨迹与最终封装状态取决于流体动力学力、界面张力和外加物理场力等多种作用力的动态平衡。压力梯度推动细胞克服流动阻力沿流道方向运动。而要实现细胞在横向上的定位、聚焦与分选，则需要利用其他具有横向分量或特定方向的力。

为深入理解其物理机制，常将总流体作用力进行分解。惯性升力、Dean流曳力(Dean力)和瞬时壁面力等都对封装行为有调控作用，其作用强弱可由相应的无量纲数表征(典型实验取值范围见表1)。下面对主导细胞封装过程的主要力学机制进行阐述：

1. 流体黏性阻力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{drag}}$

在微流控芯片常见的低雷诺数层流中，流体黏性占主导。对于远离壁面的直径为d_{p}的球形细胞，其受力遵循Stokes公式[44]：

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{drag}}=3\pi\gamma d_{\mathrm{p}}(\boldsymbol{u}_{\mathrm{f}}-\boldsymbol{v}_{\mathrm{p}}) \tag{6}$$

式中：$\boldsymbol{u}_{\mathrm{f}}$和$\boldsymbol{v}_{\mathrm{p}}$分别为流体和细胞的运动速度。在单细胞封装的受限空间微通道中，细胞直径d_{p}与通道特征尺寸W处于同一个数量级，限制作用较强(限制比$\eta=d_{\mathrm{p}}/W$)，壁面效应显著改变了流阻[45]。因此，实际计算中需引入壁面修正系数f_{w}，即

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{drag}}=3\pi\gamma d_{\mathrm{p}}(\boldsymbol{u}_{\mathrm{f}}-\boldsymbol{v}_{\mathrm{p}})f_{\mathrm{w}} \tag{7}$$

这有助于理解为何在微陷阱设计中，流阻比的精细调控决定了细胞是被捕获还是绕流逃逸。

2. 界面张力与拉普拉斯压力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{interface}}$

在液滴微流控中，液体表面分子因内聚力不平衡产生收缩力，使液体表面倾向于最小化表面积。液滴内外压力差Δp由杨−拉普拉斯方程(Young−Laplace equation)决定[46]：

$$\Delta p=\sigma(1/R_1+1/R_2) \tag{8}$$

式中：R_1和R_2为界面的曲率半径。对于包裹细胞的液滴，若细胞尺寸接近液滴直径，细胞的亲疏水性将显著改变局部界面曲率，进而产生毛细力，限制细胞位置。此外，在涉及热或化学梯度的体系中，界面张力梯度引发的Marangoni效应[47]也会产生切向应力，驱动流体流动并影响细胞在液滴内的位置和分布。

3. 惯性升力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{lift}}$

当通道流动的雷诺数增大到一定范围(通常$Re=1\sim100$)，惯性效应不再能被忽略。此时在直管通道中，细胞受到垂直于主流方向的惯性升力作用，这是实现无鞘流“惯性聚焦与排列”的核心机理。惯性升力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{lift}}$主要由2个部分组成[22]：

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{lift}}=\boldsymbol{F}_{\mathrm{shear}}+\boldsymbol{F}_{\mathrm{wall}} \tag{9}$$

式中：剪切梯度升力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{shear}}$源于抛物线流速分布导致的压力差，可推动细胞向管壁移动；而壁面诱导升力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{wall}}$源于细胞与壁面间的流场挤压效应，可排斥细胞远离壁面。两者之间的平衡决定了细胞在通道截面上的稳定平衡位置，有助于实现单细胞的高通量有序排列，从而解决泊松分布导致的封装效率低下问题。

4. Dean力$\boldsymbol{F}_{\mathrm{Dean}}$

当流体在弯曲通道(如U形、螺旋通道)中流动时，主流因离心力作用向弯道外侧偏移，同时在通道

截面内形成一对反向旋转的 Dean 涡（二次流）。细胞在主流和二次流的共同作用下，受到垂直于主流方向的侧向力，即 Dean 力：

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{Dean}} \propto \gamma \boldsymbol{u}_{\mathrm{f}} d_{\mathrm{p}} Dn \tag{10}$$

式中，Dean 数（Dn）为表征二次流强度的无量纲数，其定义为：

$$Dn = Re\sqrt{\frac{R_{\mathrm{h}}}{R_{\mathrm{c}}}} \tag{11}$$

式中：R_{h}为通道水力半径（矩形通道内，$R_{\mathrm{h}} = Wh/2(W+h)$，$W$、$h$ 为通道宽、高）；R_{c}为弯道曲率半径。

在高曲率通道（如螺旋通道）中，即 $Dn > 1$ 时，由离心效应诱导的二次流显著影响细胞的横向迁移，是惯性分选与聚焦的核心机制之一。

5. 瞬时壁面力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{impact}}$

当细胞在通道中运动时，若与通道壁（或微结构）发生直接物理接触，其动量将在极短时间内发生变化，产生瞬时冲击力。瞬时壁面力是细胞与壁面碰撞瞬间的冲击力，基于动量定理可近似表示为：

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{impact}} = \frac{m\Delta \boldsymbol{v}_{\mathrm{p}}}{\Delta t} \tag{12}$$

式中：m为细胞质量，$\Delta \boldsymbol{v}_{\mathrm{p}}$为碰撞前后细胞速度变化量，$\Delta t$为碰撞接触时间。在微流控芯片设计中，可通过控制流速或优化通道结构（如圆角处理、增加缓冲区域），减小瞬时壁面力，保护细胞活性。

6. 外场主动作用力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{ext}}$

外场主动作用力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{ext}}$ 包括介电泳力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{dep}}$[48]、磁场力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{mag}}$[49]、声辐射力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{s}}$[50] 等。这些外力项通过与流体动力学力的矢量叠加，打破被动流场中细胞的平衡位置，从而实现对目标细胞的按需筛选与精确操控。各类外场力的作用机制将在第 3 节中结合具体技术详细阐述。

总而言之，在细胞封装过程中，微通道流动中的力平衡调控着细胞的输运与定位。液滴微流控通过毛细数、雷诺数调节剪切力与界面张力的平衡，生成单分散液滴包裹细胞。惯性聚焦利用雷诺数和惯性升力使细胞有序排列，有助于提高封装质量。同时，细胞自身的力学特性决定其对外部力场的耐受阈值，进而关联到细胞封装后的存活率与功能完整性。因此，对这些流体力学原理的深入理解与定量调控，是优化封装效率、均一性和细胞活性的核心基础。

1.3　流体界面不稳定性

两相流体的界面不稳定性在细胞封装过程中起着关键作用。界面不稳定性是指 2 种物理性质不同的流体界面在外界扰动下，微小波动随时间增长，导致界面形态失稳、发生形变或破裂的现象。其本质是界面处的力平衡被打破，当扰动的持续增长超过维持界面稳定的“恢复力”（如表面张力、黏性力等）时，界面形态便从规则状态向不规则状态演化，最终发生断裂、分裂或卷吸等行为。

在液滴微流控中，最核心的界面不稳定性是 Rayleigh–Plateau 不稳定性[51]。它描述了圆柱状流体射流（如分散相水相在连续相油相中形成的射流）因表面张力不均匀而断裂成液滴的过程。通过调控失稳条件（如无量纲参数），可以精确控制液滴的尺寸、生成频率和均一性等。经典理论[52] 指出，无限长圆柱形射流的临界失稳波长 $\lambda_{\mathrm{crit}} = 2\pi R_0$（$R_0$为射流半径），当扰动波长 $\lambda > \lambda_{\mathrm{crit}}$ 时，射流发生断裂。实验中，毛细数 Ca 和韦伯数 We 是判断失稳模式的关键指标。 Christopher 等[53] 通过同轴流实验发现：当 Ca 较低（$<< 1$）时，表面张力主导射流失稳，有利于形成单分散的滴状模式液滴；而 Ca 较高时，黏性力抑制失稳，体系易转变为射流模式，射流断裂不稳定，液滴均匀性下降。同时，$We < 1$ 可避免惯性力导致的卫星液滴（satellite droplets）生成，是实现稳定液滴封装的必要条件[54]。

液滴直径 d_{drop} 与生成频率 f_{gen} 的标度关系是实验参数优化的核心依据。在理想两相流（牛顿流体、无颗粒）中，液滴直径 d_{drop} 与分散相流量 Q_{d}、连续相流量 Q_{c} 和通道特征尺寸 W 之间存在经验关联[55]：

$$d_{\mathrm{drop}} \propto \left(1 + \alpha \frac{Q_{\mathrm{d}}}{Q_{\mathrm{c}}}\right) WCa^{-\beta} \tag{13}$$

式中：α、β为待定指数。例如，Christopher 等[55] 发现：在挤压和滴落状态下，液滴体积对毛细数表现出幂律依赖，幂律指数β在低黏度比时约为 0.3。液滴生成频率与分散相流量 Q_{d}、液滴体积 V_{drop} 直接相关：

$$f_{\mathrm{gen}} = \frac{Q_{\mathrm{d}}}{V_{\mathrm{drop}}} \tag{14}$$

在真实细胞封装体系中[56]，细胞的物理性质和生物活性会显著偏离理想两相流假设，主要体现在以下方面：

1）分散相非牛顿特性：细胞浓度升高会使培养液黏度显著增大，导致毛细数 Ca 的实际调控效果偏离理论值，液滴尺寸较理想体系可能增大。

2）界面张力波动：细胞表面蛋白及血清成分吸附于液–液界面，可能降低界面张力，增强射流失稳

敏感性，导致液滴尺寸分布偏差增大。

3)细胞物理干扰：大尺寸细胞可能堵塞通道出口，引发射流断裂不规则；细胞变形会局部改变流速梯度，增加卫星液滴概率。

2 单细胞封装实现方法

单细胞封装技术通过精确控制微尺度下的流体行为与颗粒输运，实现单个细胞在微载体（如微陷阱、微井、微液滴）中的可控包裹，是单细胞分析、数字 PCR 等领域的核心基础。

2.1 微陷阱捕获

微陷阱通过设计并调控微通道网络中的流体阻力分布、压力场分布和几何约束，实现单细胞的物理隔离和定位。该方法是一种无需外场干预的被动式物理受限封装技术，具有生物相容性高、可并行化操作等优势[57]。

微陷阱捕获技术的核心流体力学机理，在于通过微通道网络的流阻设计，实现对局部流场特性的动态控制。其单元通常包含并联的捕获路径（capture path）和旁路路径（bypass path）。 空载状态下，捕获路径的流阻远低于旁路，致使大部分体积流量汇聚于此，轴向流速达到截面峰值。该高速定向流场为细胞的高效输运提供了强劲驱动力，将其快速导向陷阱。当单个细胞进入陷阱后，作为“流体塞”，导致该路径流阻急剧升高，微通道内压力分布瞬时重构，主流线随即切换，后续流体自动绕行旁路。在这一过程中，捕获瞬间的较高剪切力确保了细胞的快速定位；而捕获完成后，流经细胞的流速和剪切力迅速衰减至近静态水平，为细胞提供了极温和的流体微环境。这不仅是实现高单细胞捕获效率和避免多重捕获的物理基础，也从根本上保障了封装后细胞的活性与功能，适用于长期培养与观测。

在单细胞捕获技术中，Carlo 等[9] 提出的 U 形微陷阱（图 1(a)）因结构对称、涡流稳定、捕获效率高且易于加工，成为最常用的微陷阱之一。其核心设计是在微流控流槽底部或侧壁集成一个或多个正 U 形凹槽结构（开口朝向主流方向，截面呈“U”形），通过流体流经 U 形区域时形成的局部回流和涡流与 U 形内壁的限位作用，实现单细胞的精准、稳定捕获。

然而，全封闭的 U 形结构容易在底部形成死水区，且缺乏持续的压力梯度来维持细胞位置，导致部分细胞在流体扰动下逃逸。Yamaguchi 等[58] 提出了一种由平行捕获通道和缓冲通道组成的微流控系统，用于单细胞捕捉。该系统采用微型主通道，每个微型通道内没有排水通道将其连接到缓冲通道，能够根据捕捉通道与缓冲通道之间的压力差捕获和释放细胞。Shen 等[59] 通过在 U 形陷阱底部引入微型排水通道（图 1(b)），实现了流体贯通。PTV 流场表征证实，该设计可在细胞两侧形成稳定压降，从而增强捕获稳定性，同时显著降低细胞机械应力，保护脆弱细胞[60]。

为了减少空结构数量而不影响加载时间，Chung 等[61] 进一步优化了这种流阻网络（图 1(c)），通过精细设计主通道与排水通道的流阻耦合关系，引入几何聚焦结构，使得仅依靠重力驱动的低速流动也能实现约 70% 的捕获效率和超过 90% 的填充率，有效降低了高流速剪切对细胞的潜在损伤。

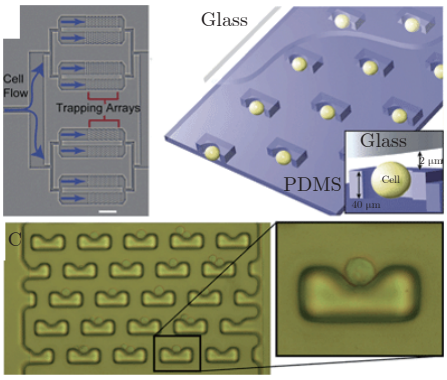
除了经典的 U 形结构，基于复杂流场效应的变体设计也不断涌现。例如，Sauzade 等[38] 制造了一个蛇形微通道（图 1(d)），利用弯曲通道中离心力诱导的二次流（Dean 流），协同线性阵列捕获位点，显著增强了细胞向捕获区的横向迁移，从而实现了细胞的高效分离与回收。Lipp 等[62] 提出了一种平面流体动力学陷阱结构，利用顶部主流道与底部陷阱区的剪切速度梯度实现流场分层效应，可在提升陷阱数量的同时保持单细胞捕获效率，有效克服了传统芯片陷阱密度低的局限。

基于流阻调控的微陷阱技术的核心优势在于，其确定性与无标记性可实现高填充率单细胞阵列且避免外场干扰。然而，该方法仍存在关键局限：一方面，流阻比对通道几何尺寸高度敏感，微加工误差易导致流场分布偏离设计值；另一方面，狭窄排水通道易被杂质堵塞，引发流路失效。

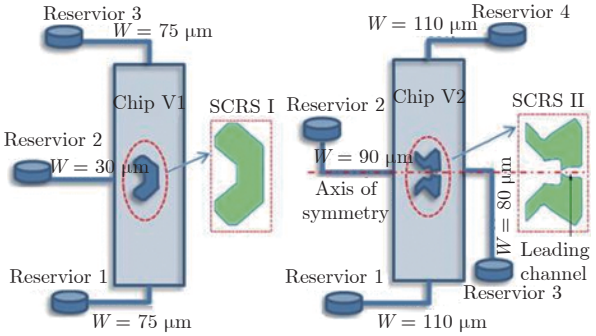
2.2 微井捕获

微井捕获通过二维或三维阵列化的“凹陷式”微井（直径、深度与细胞尺寸匹配），利用重力沉降、流体流动或离心力将单细胞捕获至独立微井中，实现静态或半静态封装。该方法结构简单、兼容性强（适配成像、培养、测序等下游分析），但为了避免高剪切力损伤细胞，需依赖低流速或被动沉降。

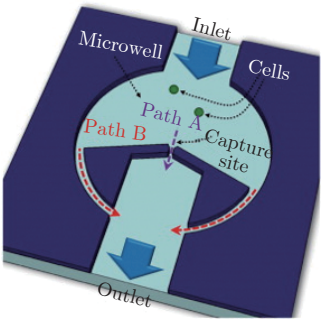
微井捕获的流场特性可归纳为“沉降为主、流动为辅”的准静态过程。当细胞悬液流过布满微井的基底时，宏观上呈现为简单的压力驱动层流。由于壁面附近流速极低，细胞得以在重力作用下逐渐沉降。在微观尺度下，每个微井入口和内部则形成更复杂的流场。井口与主通道间的几何突变，往往在



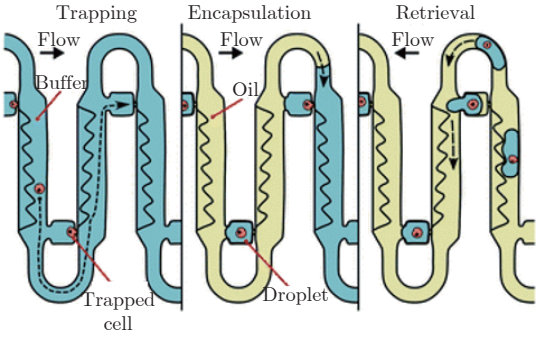
（a）U形微陷阱捕获装置和机制的示意图[9]



（b）中间有小间隙的U形微陷阱示意图[59]



（c）具有高捕获效率的流体动力导向结构单元微井示意图[61]



（d）蛇形微通道陷阱捕获装置示意图[38]

图 1　几种典型的微陷阱细胞捕获技术

Fig. 1　Several typical micro-trap cell capture techniques

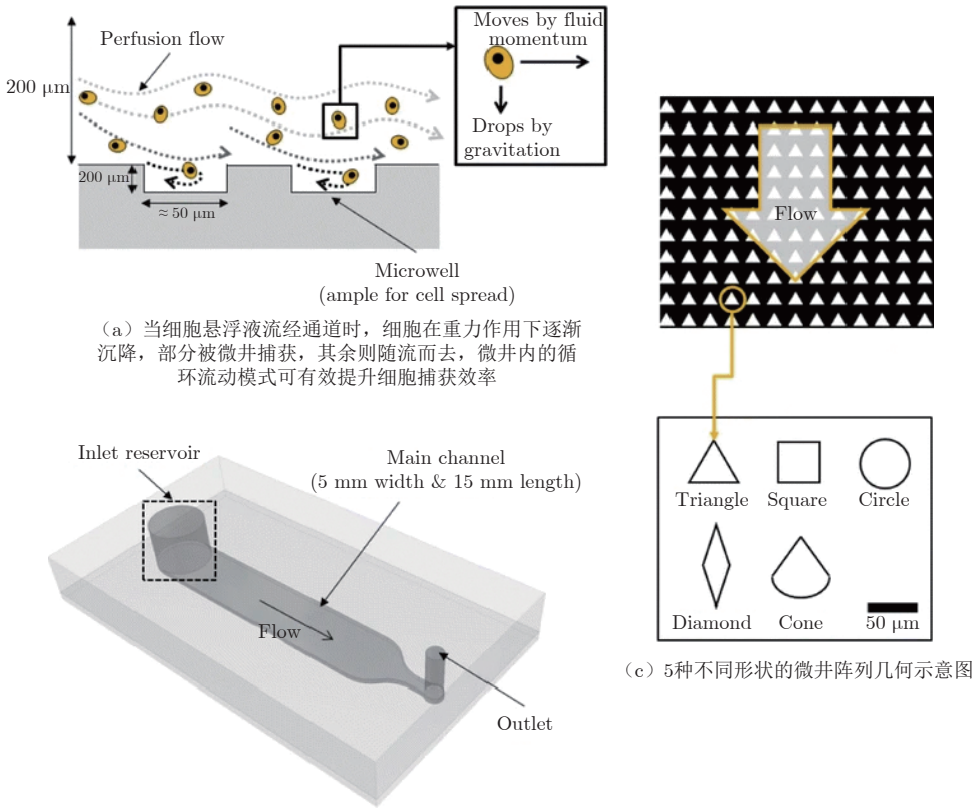
井内形成近乎停滞的低速涡流区。这虽然显著降低了细胞所受的流体剪切力，有利于维持细胞活性，但减弱了流动对细胞的主动输运作用。一旦细胞落入微井，便基本脱离主流场的干扰。后续灌注封装材料（如水凝胶）时，需保持极低的剪切速率，以防细胞被重新冲出。因此，微井法虽然兼具高通量和低剪切损伤的优势，但也面临捕获随机性大、封装位置控制精度有限的挑战。

微井可采用多种几何形状，其横截面可设计为圆形、正方形、三角形或矩形。由于多数细胞呈球形，圆形微井最为常见[63]。相比于圆形，方形微井的棱角结构能在细胞局部产生更高的细胞骨架张力（如图 2 所示），从而促进局部黏附与应力纤维的组装，因此人类间充质干细胞在方形微井中更易增殖并向成骨细胞分化[39]。

在细胞捕获机制上，圆形和方形微井通常依赖重力沉降完成捕获。而 Xu 等[63] 比较了 5 种不同形状的微井，发现三角形微井在基于流体动力学的主动捕获中表现最优。三角形结构能在水相持续流动中形成强烈的回流效应，从而高效捕捉细胞。细胞一旦被捕获，便会改变井内流场模式，阻止其他细胞进入，因此三角形微井更容易实现单细胞捕获，而方形或圆形微井则可能同时捕获多个细胞。

在微井的单细胞捕获方式中，重力诱导捕获是最简单直接的一种方法。通常的做法是将细胞悬液覆盖于芯片表面，待细胞沉降后冲洗芯片，去除未被捕获的多余细胞。然而，该方法依赖自然沉降，往往耗时较长，且单细胞捕获效率较低[64]。为了提高单个微井中的细胞占位率，实验中常对细胞悬液进行大幅稀释，导致整体捕获效率通常仅约为 10%。针对这一瓶颈，Huang 等[65] 提出了离心力辅助的锥形微井阵列。离心力使细胞沉积速率提升了 2 个数量级，数秒内单细胞占位率达 90%。结合活细胞成像系统，该芯片实现了高通量装载与实时观测的一体化。

微井的另一种单细胞捕获方式基于流体动力学原理，通过调控微井内部的流场结构引导细胞运动。当细胞悬浮液流经微井时，细胞在重力作用下逐渐沉降，同时沿特定流线运动，二者协同实现高效捕获。例如，Park 等[66] 设计了一种具有强涡旋流场的三角形微井结构，用于前列腺肿瘤细胞的定向捕获。该结构能高效地将经免疫荧光染色的单细胞装入独立微孔，随后通过荧光成像对细胞蛋白表达进



（a）当细胞悬浮液流经通道时，细胞在重力作用下逐渐沉降，部分被微井捕获，其余则随流而去，微井内的循环流动模式可有效提升细胞捕获效率

（c）5种不同形状的微井阵列几何示意图

（b）该系统由用于注入细胞悬浮液的入口储池、主通道、排列于通道底面的微井阵列和连接至抽吸泵的出口4个部分组成

图 2 微井封装细胞示意图[39]

Fig. 2 Schematic diagram of micro-well encapsulated cells[39]

行定量分析。最终，该装置实现了 62% 的单细胞捕获率。Swennenhuis 等[67] 提出了一种底部带微孔的负压驱动捕获方法。当施加负压时，流体通过微孔产生定向流动力，将细胞吸附至井底中心，由于细胞尺寸大于孔径，细胞被截留在微井内。细胞封堵孔隙后，井的流通即被阻断，从而避免多细胞捕获。该装置可实现 67% 的单细胞捕获率。

微井封装技术的本质优势在于结构简单和剪切损伤低，固有劣势在于捕获的被动性和随机性。从纯重力沉降（圆/方井），到流场辅助沉降（三角井回流），再到外场驱动沉积（离心/负压），微井封装技术的演进脉络清晰呈现了从被动等待向主动可控的技术跃迁，其核心始终是在保持细胞活性的前提下，不断提升捕获的确定性和效率。

2.3 微液滴封装

液滴封装技术因可快速封装单细胞且成本低廉，并提供了理想的微型反应器而得到广泛应用。采用液滴封装技术时，每个细胞被放置在独立的液滴中，交叉污染的风险可以大幅降低，液滴内的溶液可快速混合，从而最大限度减少样品稀释。

2.3.1 被动界面失稳

微液滴封装的核心是将连续的细胞悬浮液分散相在互不相溶的连续相（通常为油）中破碎分离。被动式微流控器件完全依靠微通道几何构型诱导的界面失稳实现液滴生成和细胞封装，无需外场驱动。

液滴的生成本质上是分散相流体在微尺度下所受黏性剪切力、压力梯度与界面张力相互竞争的结果。根据毛细数 Ca 和韦伯数 We 的不同，被动式液滴生成主要呈现以下 3 种典型的流体力学流态[68]：

1）挤压流态（squeezing regime）。当毛细数较低（$Ca < 0.01$）时，界面张力占主导。在此流态下，分散相流体进入主通道后逐渐阻塞流道截面，引起上游压力积聚。积聚的静压迫使分散相颈部持续收缩，最终将液滴“挤断”。该模式生成的液滴尺寸通常大于通道特征尺寸，具有优异的单分散性，且对连续相与分散相的黏度比不敏感。

2）滴落流态（dripping regime）。随着连续相流速增加（$0.01 < Ca < 0.10$），黏性剪切力逐渐占据主导。剪切力试图将液滴从喷嘴处拉断，而界面张力则试图维持球形。当剪切力克服界面张力时，液滴

在喷嘴附近快速脱落。这是单细胞封装最理想的模式，因其生成的液滴尺寸均一（通常小于或接近通道尺寸），且生成频率高度可控。

3）射流流态（jetting regime）。当流速进一步提高（$Ca > 0.10$ 或 We 较大），惯性力或强剪切力使分散相形成一条细长的流体射流，延伸至下游远处。射流的破碎由 Rayleigh–Plateau 不稳定性驱动，即界面上的微小扰动在表面张力作用下放大，最终导致射流断裂成液滴。该模式虽然产率极高，但生成的液滴尺寸分布变宽，且常伴随卫星液滴的产生。

需要说明的是，$Ca = 0.01$ 是挤压流态向滴落流态转变的阈值，$Ca = 0.10$ 是滴落流态向射流流态转变的阈值，故未分入某一类。

通过微通道内多相流体的界面作用可以将分散相破碎为微米级单分散液滴（直径 1～100 μm），其中以 T 型通道法、流动聚焦法和共流聚焦法 3 种方法最具代表性。

T 字连接结构最早由 Thorsen 等[16] 提出，其基本结构由一条主通道和一条垂直于主通道的侧通道在交汇处形成，通道尺寸通常为微米级。当 2 种流体分别从主通道和侧通道以一定流速注入时，在 T 形交汇处会因流速差、剪切力或压力梯度间的相互作用而生成包裹细胞的微液滴。在 T 形通道液滴生成研究领域，实验观测和数值模拟相结合已成为揭示其内在规律的重要手段。在实验研究方面，Zeng 等[69] 针对不相溶两相流体在 T 形通道内的流动行为（图 3，图中字母下标 c 和 d 分别表示连续相和分散相），系统探究了液滴长度与两相流速比的定量关系，通过调控流速参数，实现了对液滴形态的精准调控，并建立了液滴长度随流速比变化的经验模型。

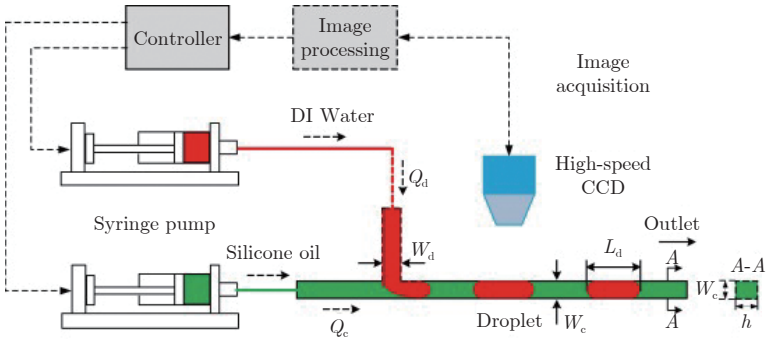


图 3　T 字结微滴发生器的示意图[69]

Fig. 3　Schematic diagram of the T-junction micro-droplet generator[69]

在数值模拟领域，Xu 等[70] 则聚焦于 T 形微通道内液滴形成的动态机制与离散相流动模式，通过构建包含界面张力、黏性力和通道几何约束的多物理场耦合模型，系统分析了两相流速、表面张力系数和微通道结构参数对液滴生成过程及最终液滴尺寸和生成频率的影响规律，为实验参数优化提供了理论支撑。T 形通道结构在微流控领域虽有广泛应用，但目前较少直接用于细胞封装过程[71]。

在流动聚焦结构中，油相通过 2 条纵向通道，与水相在两相交汇处切割，形成液滴。流动聚焦装置最初由 Anna 等[72] 提出。一般来说，分散相和连续相之间的速度比与液滴大小呈正相关[73]。与 T 形连接结构相比，十字形流聚焦结构能够生成更稳定且尺寸更均匀的液滴，并适用于更宽的液滴尺寸范围。流动聚焦装置常用于细胞封装技术。例如，Utech 等[74] 使用微流控流聚焦装置生成微米级三维细胞培养系统，用于生成高度单分散且结构均匀的海藻酸盐微珠。Periyannan Rajeswar 等[75] 使用流动聚焦装置研究了液滴大小对哺乳动物细胞分裂和存活率（荧光成像测量）的影响（图 4）。

为解决传统流动聚焦液滴发生器设计中参数复杂、性能预测困难和设计效率低等实际问题，Lash-

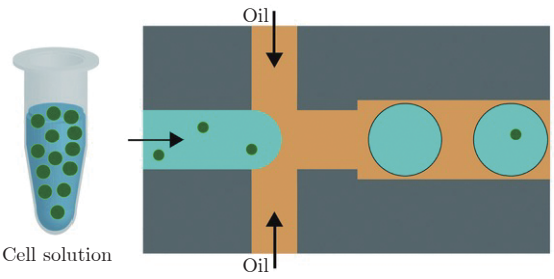
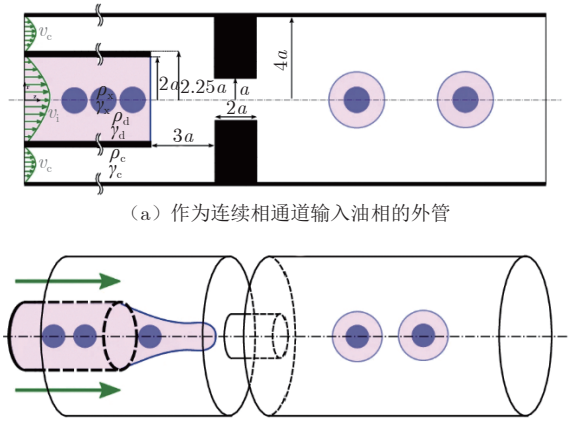


图 4　流动聚焦装置微液滴封装示意图[75]：细胞培养基溶液注入具有交叉流几何形状的微流控芯片中，通过流体动力学聚焦效应实现细胞的单分散性微液滴包裹

Fig. 4　Schematic diagram of micro-droplet encapsulation by the flow focusing device[75]: the cell culture medium solution is injected into the microfluidic chip with a cross-flow geometry, and single-dispersed cell encapsulation is achieved via fluid dynamic focusing

karipour 等[76] 发展了一个基于网络的工具——流体动力学设计自动化软件(Microfluidic Design Automation Software, DAFD),以预测流动聚焦液滴发生器的性能并实现设计自动化。他们利用机器学习算法预测液滴直径和速率,平均绝对误差小于 10 μm,频率为 20 Hz。该软件将减少对微流控专业知识和设计迭代的需求,促进微流控在生命科学中的应用。

Cramer 等[18] 最早开始使用同轴共流结构生成液滴。采用该方法时,毛细管放置于连续相流体通道的轴线上,分散相流体从毛细管中流出,连续相流体从外通道进入,并在毛细管尖端挤压分散相流体形成液滴。同轴装置因其对多相流的精准调控能力,成为构建细胞液滴的重要平台。Nooranidoost 等[77] 以同轴聚焦装置为对象(图 5,图中ρ_x和γ_x分别为细胞密度和黏度,ρ_c、γ_c和u_c分别为连续相密度、黏度和速度,ρ_d、γ_d和u_d分别为分散相密度、黏度和速度,a 为细胞半径),开展了细胞结构复合液滴生成的研究。其通过建立包含细胞的多相流模型,分析了液滴生成过程中细胞在液滴内的捕获行为,为细胞的微尺度封装提供了理论参考。Chabert 等[78] 使用同轴共流结构,利用细胞触发 Rayleigh–Plateau 不稳定性,成功将 70%～80% 的细胞封装于单细胞液滴中。



(a) 作为连续相通道输入油相的外管

(b) 作为分散相通道输送含细胞的培养液的内管

图 5 同轴聚焦结构的几何示意图[77]

Fig. 5 Schematic diagram of the coaxial focusing geometry[77]

在理想情况下,用于单细胞分析的每个液滴应仅包含 1 个细胞。然而,悬浮在分散相中的细胞随机到达油–水界面,无法预测液滴中包裹的细胞数量[79]。在自然条件下,细胞在悬浮液中基于泊松分布,1 个液滴包含k个细胞的概率为:

$$P(n,k)=\frac{n^k\mathrm{e}^{-n}}{k!} \tag{15}$$

式中:n 为每个液滴包含的平均细胞数(即细胞数密度与液滴体积之积);k为液滴中的细胞数;P为获得k个细胞的概率。对于随机单细胞封装,当 $n=1$ 时,液滴仅包含一个细胞的概率最大,但仍限制在 36.8%[80],且易出现“空液滴”或“多细胞包裹”。当 n 被稀释到 0.3,且$k=1$时,单细胞封装效率 $P(n,k)\approx 0.22$[81]。由于实际实验中存在误差,往往无法达到预期数值,实验效果远低于单细胞分析的基本要求。因此,人们开发了使用外场诱导界面失稳的方法,以提高单细胞液滴的封装效率。

2.3.2 外场诱导的主动界面失稳

主动界面失稳通过引入外场(电场、光场、声场等)对油–水界面施加扰动或额外应力,打破被动断裂的动力学平衡,实现液滴生成的精准调控。

电场驱动的单细胞封装装置,一般是将电极直接嵌入微流控芯片,电极连接高压电源,而油相(连续相)接地,作为绝缘体来构建电场环境。在电场作用下,水、油界面处的电荷会迁移并逐渐积聚。通过精确调控施加电场的强度、方向和分布,即可操控水、油界面的运动状态,从而实现对液滴生成过程的控制。例如,施加高频交流电压时,可引导互不相溶的水、油界面边缘沿电势梯度方向移动,按需均匀地调节液滴生成,实现高效、精准的单细胞封装。这种现象最早由 Taylor[82] 阐述,他们还指出,锥形界面的形成是电应力与表面张力静态平衡的结果。理论上,锥形界面可通过漏电介质模型来预测[83]。当电场强度足够时,锥形界面会产生脉动,最终因 Rayleigh–Plateau 不稳定性使射流分解为液滴。

Yin 等[84] 发展了一种利用直流和交流电场在微通道中精确形成大小可控的水油滴的方法(图 6(a))。他们发现,在方波电场控制下形成的液滴大小与场频率呈反比关系,因此可以通过调整电场的电压和频率来改变液滴直径。电场方法的主要优点是响应迅速,能够精确控制液滴形成,降低了液滴形成过程中对材料润湿性的依赖,因此无需对 PDMS 微通道进行表面处理。此外,Samlali 等[85] 开发了基于共面电极组件(地电极和活化电极置于同一板上)的混合微流控平台,以精确控制单细胞分离液滴的生成。然而,该系统只能实现十几个液滴/单细胞的工作通量,吞吐量需要提升。

在微流控系统中,强激光脉冲可精准施加于水相(分散相)与油相(连续相)之间的稳定界面位置。当高强度激光脉冲聚焦于具有光学吸收特性的水相

时，水相中的分子会被快速加热并转化为等离子体状态。激光脉冲释放的瞬时热量会迅速形成激光诱导的空化气泡，这些气泡如同微型泵，将水相推向油相，进而破坏不相溶的水−油界面，促使液滴形成[86]。

激光诱导液滴生成技术兼具高速按需生成和热梯度体积调控的双重优势。凭借激光脉冲的高可控性和高稳定性，可实现单分散液滴的按需生成，速率高达 10^4 滴/s[87]。聚焦激光束引发的局部热梯度导致表面张力空间分布失衡，进而在液滴内部及周围诱导流体流动，形成非接触式光学阀门。该效应通过延缓油−水界面的夹断过程，实现对液滴体积的精确调控[88]。

2018 年，Wang 等[89] 利用波长 1550 nm 的聚焦红外激光器控制液滴的生成（图 6(b)），并评估了在不同流量、不同束流功率和不同点位置下产生的激光控制液滴的特性。这项工作为理解红外激光控制液滴生成及其在微流控液滴技术中的应用提供了重要参考。不过，在利用激光力进行单细胞封装时需谨慎操作，激光诱导的热量可能对被包裹的细胞造成损伤，同时激光脉冲也可能干扰预先混合的荧光标签，影响后续的分析过程。

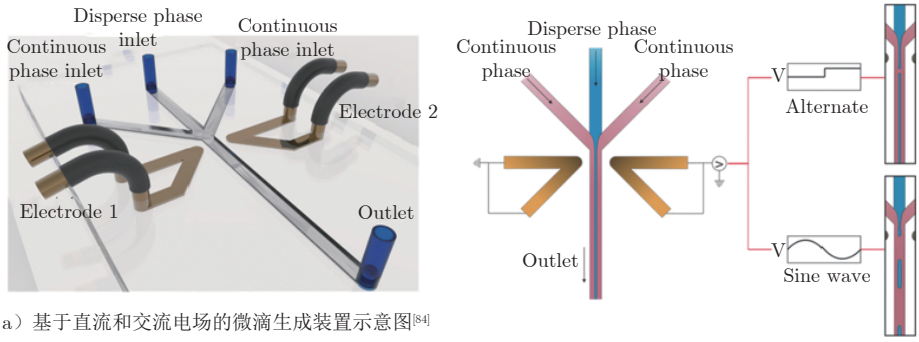
除此之外，声场也可通过共振效应放大分散相射流的表面波动，从而增强 Rayleigh−Plateau 不稳定性，使射流在更短距离内断裂，抑制卫星液滴生成。表面声波能量高，洁净且无污染，广泛用于液滴的按需生成。Jin 等[90] 报道了一种利用聚焦表面声波驱动微液滴形成的方法（图 6(c)），研究了相关机制和过程。他们观察到：液滴的大小主要由聚焦表面声波的频率、驱动电压和分散相速度决定。该方法突破了传统微流控液滴技术中通道几何构型与毛细数的约束，使液滴具有高的均匀性，并显著缩短了系统响应时间。

3　封装效率增强技术

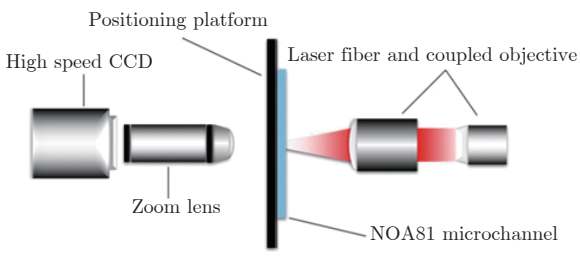
传统单细胞封装技术受泊松分布的固有制约，会产生大量空载或多细胞液滴，严重限制了下游单细胞检测的灵敏度与可靠性。为突破泊松分布的限制，可以主动调控细胞在封装前的时空分布（如聚焦、排队），使细胞形成“单列”或“双列”的有序排列，以提升单细胞封装效率。

3.1　微结构阵列

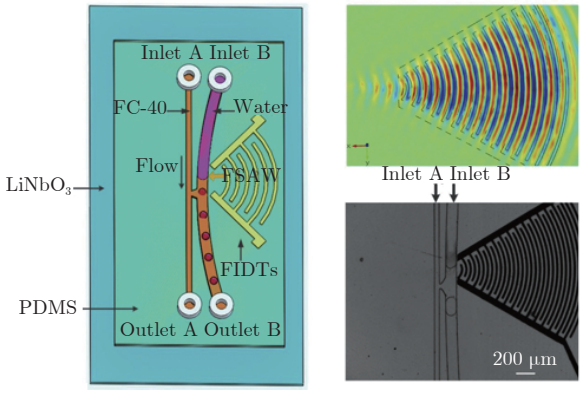
微结构阵列通过设计阵列化的“凸起式”微结构



（a）基于直流和交流电场的微滴生成装置示意图[84]



（b）基于聚焦红外激光器控制微滴生成装置示意图[89]



（c）基于表面声波驱动微液滴形成装置示意图[90]

图 6　外场诱导界面失稳技术

Fig. 6　Field-induced interfacial instability technology

(如微柱等),利用微流控通道内流体与结构的相互作用,实现单细胞的高通量分选与捕获。该技术主要基于流体阻力和确定性横向位移(Deterministic Lateral Displacement, DLD)来实现。其中,DLD 的核心在于通过倾斜排列的微柱阵列,在低雷诺数层流中构建不对称流道网络。这一结构将流场分割为多条并行流管:大于临界直径的细胞因跨越流管边界,被微柱逐排推入相邻流线,实现偏转;小于临界直径的细胞则完全容纳于单条流管内,沿初始方向直行。该机制实现了尺寸依赖的确定性分离。此类方法属于动态捕获,不仅能分离不同大小的颗粒与细胞,还能集成多种芯片上的细胞处理步骤,例如标记、清洗[91]。

Huang 等[92] 在最初报道 DLD 结构时,采用了直径为 10 μm 的圆形微柱。然而,在处理癌症患者血液样本以分离循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cell, CTC)的过程中,该结构易发生通道堵塞。针对此问题,Loutherback 等[93] 对该结构进行了优化,将圆柱替换为三角形柱,并将间隙距离扩大至 42 μm(图 7,图中 WBC 表示白细胞,RBC 表示红细胞)。他们使用荧光显微镜观察乳腺细胞轨迹,发现在高流量(600 mL/h)条件下,实现了超过 85% 的高捕获率。为进一步提升分离性能,Liu 等[94] 提出了一种集成 DLD 和过滤结构的复合设计。该装置在保持高流速的同时,实现了超过 96% 的分离效率和高纯度的目标细胞富集。这些研究通过结构创新与系统优化,显著提升了 DLD 技术在复杂生物样本处理中的性能。

微结构技术的优势在于无标记、高分辨率、抗堵塞且适用于不同尺寸范围的生物颗粒分离。然而,其缺点在于:临界直径对几何尺寸高度敏感,微加工误差容易导致分离阈值偏移;流速升高时惯性效应可能会干扰分离确定性;侧壁扰动可能会破坏阵列周期性,从而影响分离纯度。

3.2 惯性聚焦

惯性聚焦利用微通道内非线性惯性效应(核心是惯性力)与壁面效应的共同作用,驱使细胞迁移并稳定在特定的横向平衡位置。在直通道中的惯性聚焦,其流场呈抛物线分布,剪切梯度升力主导,推动细胞向通道中心平面迁移。同时,壁面诱导升力使微粒远离上下壁面。最终,细胞在通道横截面上形成单排或多排平衡位置,实现单列或多列排列。聚焦效果和平衡位置随 Re 变化,流速过低则无聚焦。

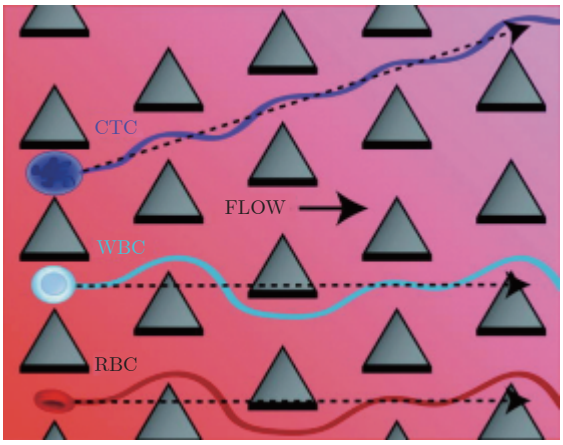


图 7 DLD 阵列中的细胞分离示意图[93]:该装置通过微加工形成的柱阵列,将尺寸超过临界直径的细胞(如 CTC)引导至与主流方向呈一定角度的路径,而尺寸较小的颗粒(如白细胞、红细胞)则沿主流方向运动;基于此原理,CTC 可从输入样本中富集,并最终收集于阵列末端

Fig. 7 Schematic diagram of cell separation in the DLD array[93]: this device uses a column array formed by microfabrication to guide cells larger than the critical diameter (such as CTC) to a path at an angle to the main flow direction, while smaller particles (such as WBC, RBC) move along the main flow direction; based on this principle, CTCs can be enriched from the input sample and eventually collected at the end of the array

不同通道形状(直通道、弯曲通道)通过改变流场分布,调控惯性升力的方向与强度。例如,Edd 等[21] 使用流动聚焦交叉结管(图 8(a)),利用惯性分选在加载通道中生成两列细胞,以提高单细胞加载效率。惯性聚焦可以通过改变细胞浓度、输入流量或微通道大小,控制相邻悬浮细胞之间的距离。

还有一类是在弯曲通道中的 Dean 流聚焦。当通道弯曲时,离心力引入二次流(Dean 流),流场变为三维螺旋分布。此时,剪切梯度升力、壁面诱导升力和离心力共同作用,使微粒向通道弯曲内侧的特定平衡位置聚焦。Dean 流的强度随通道曲率半径减小、流速升高而增大,可以更高效地压缩细胞分布范围。例如,Kemna 等[22] 在早期惯性聚焦的研究基础上,于螺旋通道中引入 Dean 力调控(图 8(b)),使细胞在短距离内实现高效单列聚焦,最终约 80% 的生成液滴中含有单个细胞,且细胞活力未受显著影响。

为使细胞在进入包裹区域前充分完成横向迁移并稳定排列,直通道长度通常需大于 5 cm,以提供足够的迁移距离,但螺旋通道可将通道长度缩短至 1 cm。为进一步解决长通道导致的系统体积增大和流体阻力升高问题,Li 等[95] 提出螺旋−蛇形复合通道设计,即在螺旋通道初步聚焦后,衔接短程弯曲蛇形通道,通过高频曲率变化强化局部 Dean 力梯度,使细胞在

更短距离内完成最终排列，显著缩短了细胞从进样到包裹区域的迁移时间。

惯性聚焦可显著降低空液滴与多细胞包裹率，大幅减少后续无效液滴的筛选成本；同时，较大的细胞团因无法通过聚焦流束而被滞留或分流，仅单细胞进入液滴生成区，有效降低了通道堵塞概率。然而，若雷诺数过高，细胞与通道壁的碰撞摩擦加剧，可能引发细胞膜破裂。

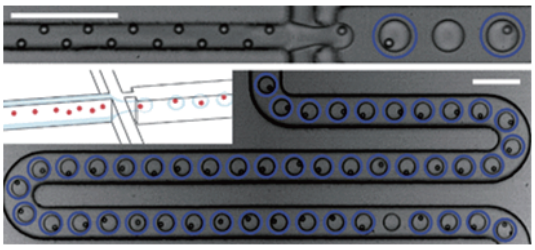
3.3　黏弹性聚焦

细胞在黏弹性介质中的聚焦行为取决于流变性质，如黏性、剪切依赖性和弹性。黏弹性聚焦是一种基于非牛顿流体流变特性的微流控技术，指在低雷诺数（$Re < 1$）条件下，添加高分子聚合物的黏弹性流体（如聚氧化乙烯（PEO）和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）水溶液等）产生法向应力差，驱动细胞或微粒向微通道中心轴迁移并聚焦的物理过程。法向应力差与流体的弹性特性直接关联，可通过无量纲参数 De 量化。当 $De > 0.1$ 时，弹性力克服布朗运动及黏性阻力，实现单线聚焦，且无需鞘流辅助。

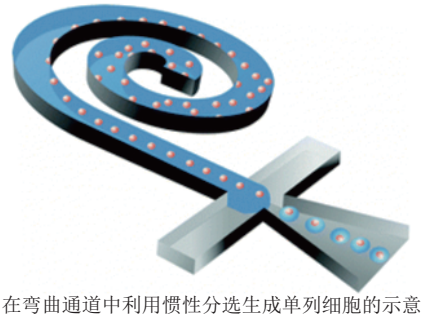
此类平台最早由 Nam 等[96]提出，他们在微通道中使用缓冲液，两侧有 2 个样品流。样品向中心线稳定位置迁移，颗粒和血细胞的分离效率和纯度均高达 99%。为验证该技术对剪切敏感样本的安全性，Liu 等[97]在 50 μm 宽微通道中添加质量分数 0.1% 的 PEO 溶液，实现了红细胞的无鞘流聚焦，聚焦带宽小于 8 μm，且细胞存活率大于 95%。

后续研究进一步验证了黏弹性聚焦技术的普适性。2015 年，Nam 等[98]基于弹性升力尺寸依赖特性（图 8(c)），实现了不同直径颗粒的高效分离（分离效率约 99.9%）；2019 年，该团队[99]进一步将该技术应用于病原检测，成功从 13 μm 的白细胞中分离出 2 μm 的念珠菌细胞，并实现 PCR 快速检测（图 8(d)）。除此之外，黏弹性流体也能对小分子实现稳定聚焦。例如，Young kim 等[100]在黏弹性流体中利用 DNA 柔韧性产生的壁面排斥，将亚微米级 DNA 分子聚焦于通道中心线。

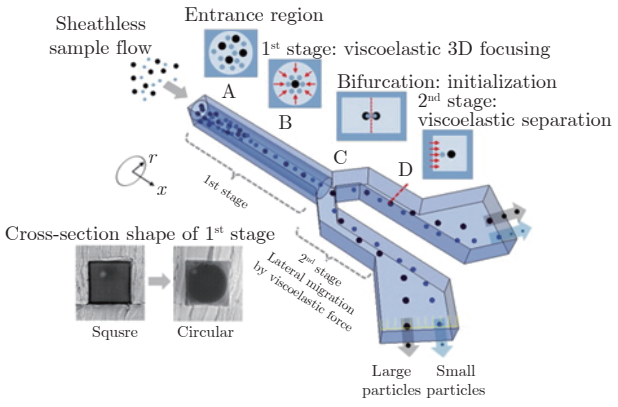
与惯性聚焦相比，黏弹性聚焦具有更低的流速要求（适用于对剪切力敏感的细胞），且可通过调节聚合物浓度调控弹性升力大小。惯性微流在调控几微米或更大（> 3 μm）的粒子或细胞聚焦时有效，而黏弹性微流控在聚焦和分离较小颗粒（≤1 μm）方面表现稳定[101]，如细菌、外泌体以及 DNA 等。



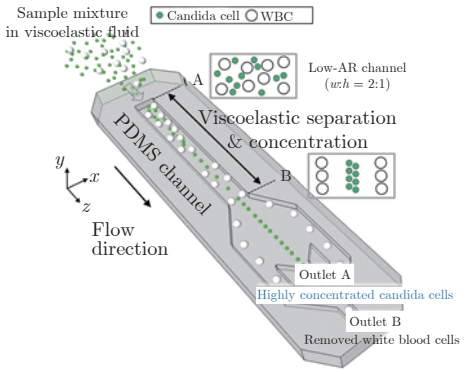
（a）在直通道中利用惯性分选生成两列细胞的示意图[21]



（b）在弯曲通道中利用惯性分选生成单列细胞的示意图[22]



（c）不同直径的无鞘粒子进行黏弹性聚焦分离装置的示意图[98]



（d）对白细胞和念珠菌细胞样本混合物进行黏弹性聚焦分离装置的示意图[99]

图 8　惯性聚焦和黏弹性聚焦技术

Fig. 8　Inertial focusing and viscoelastic focusing techniques

3.4 外场聚焦

外场聚焦通过外加物理场(电场、声场、磁场)构建势能梯度,克服细胞运动的 Stokes 阻力,实现主动排队与定位[102]。典型技术包括:

1. 介电泳(Dielectrophoresis, DEP)聚焦

细胞(极性颗粒)在电场作用下被极化,形成偶极矩,即细胞中的正负电荷会被拉开一个小距离,集中到细胞表面。非均匀电场对细胞产生的介电泳力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{dep}}$,使细胞向电场强度梯度最大处(如微电极阵列边缘)迁移并排列。介电泳力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{dep}}$ 公式为[48]:

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{dep}} = 2\pi\varepsilon_{\mathrm{m}} a^3 Re[K(\omega)]\nabla(|\boldsymbol{E}|^2) \tag{16}$$

式中:$\boldsymbol{E}$ 为局部电场;ε_{m} 为介质溶液介电常数;$K(\omega)$ 为 Clausius−Mossotti 因子(频率因子),表示交变电场频率对细胞介电力的影响。

自 1951 年 Pohl[103] 对 DEP 的开创性研究以来,该方法的主要问题是体积通量低,这源于电极或绝缘结构中电场梯度的作用距离较短(数十微米)。为提升体积通量,Čemažar 等[104] 开发了一种高通量 cDEP 阵列,制造了细胞大小的柱子(20 μm),以单独捕获 MOSE 细胞。在这种配置下,通量达到了 2.2 mL/h。Marchalot 等[105] 首次使用了碳电极 DEP 捕获 DNA 等生物分子,尽管该示例展示了三维电极的优势,但该设备仅包含 1 对捕获电极,导致通量限制在 80 μL/min,捕获效率为 78%。Martinez-Duarte 等[106] 利用三维碳电极 DEP 捕获大量样本中的酵母细胞,通量可达 0.6 mL/h。实验发现,细胞浓度为 100～10 000 cells/mL 时,捕获效率可接近 100%。Zhang 等[107] 将 DEP 与拉曼激活细胞分选(Raman-Activated Cell Sorting, RACS)结合(图 9(a)),拉曼激光检测点对单个细胞进行顺序 DEP 捕获和稳定,提高了通量,也进行了实用的无标记分析。

2. 声辐射聚焦

声辐射聚焦利用超声波(1～10 MHz)在微通道内形成驻波场,细胞在声辐射力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{s}}$[50] 作用下向压力节点(或波腹)迁移并聚焦成线。声辐射力公式为[34]:

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{s}} = -\varphi\left(\frac{\pi A_0^2 V_{\mathrm{p}}\beta_f}{2\lambda_s}\right)\sin 2\kappa x \tag{17}$$

式中:A_0 为声波的振幅;V_{p} 为粒子体积;λ_{s} 为声波波长;κ 为波数;β_{f} 为流体的可压缩系数;φ 为对比因子,表示粒子与流体的物理性质之差对粒子受力的定量影响程度。

Petersson 等[108] 最早提出基于微芯片的声波分离,即自由流动声波(Free-Flow Acoustophoresis, FFA)分离。Augustsson 等[109] 进一步完善了 FFA 的分辨率,成功将肿瘤细胞从白细胞中分离出来。Magnusson 等[110] 的研究表明:肿瘤细胞声学分离的通量可以根据临床需求进行调整,2 h 内可分离出 5 mL 的血样。Li 等[111] 开发了一种基于声学的器件(图 9(b)),成功从癌症患者临床血液样本中分离出罕见循环肿瘤细胞。该方法无损伤、生物兼容性好[112],适用于干细胞等敏感细胞,聚焦效率达 98%,且可通过多频声波调控聚焦位置。

3. 磁泳聚焦

已进行磁性标记(如纳米 Fe_3O_4)的细胞在梯度磁场中受磁场力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{mag}}$ 驱动,可以实现定向迁移与排队,并在后续对其进行磁分离。粒子受到的磁场力 $\boldsymbol{F}_{\mathrm{mag}}$ 为[49]:

$$\boldsymbol{F}_{\mathrm{mag}} = \frac{\nabla\chi V_{\mathrm{p}}}{\Gamma}|\boldsymbol{B}|\nabla|\boldsymbol{B}| \tag{18}$$

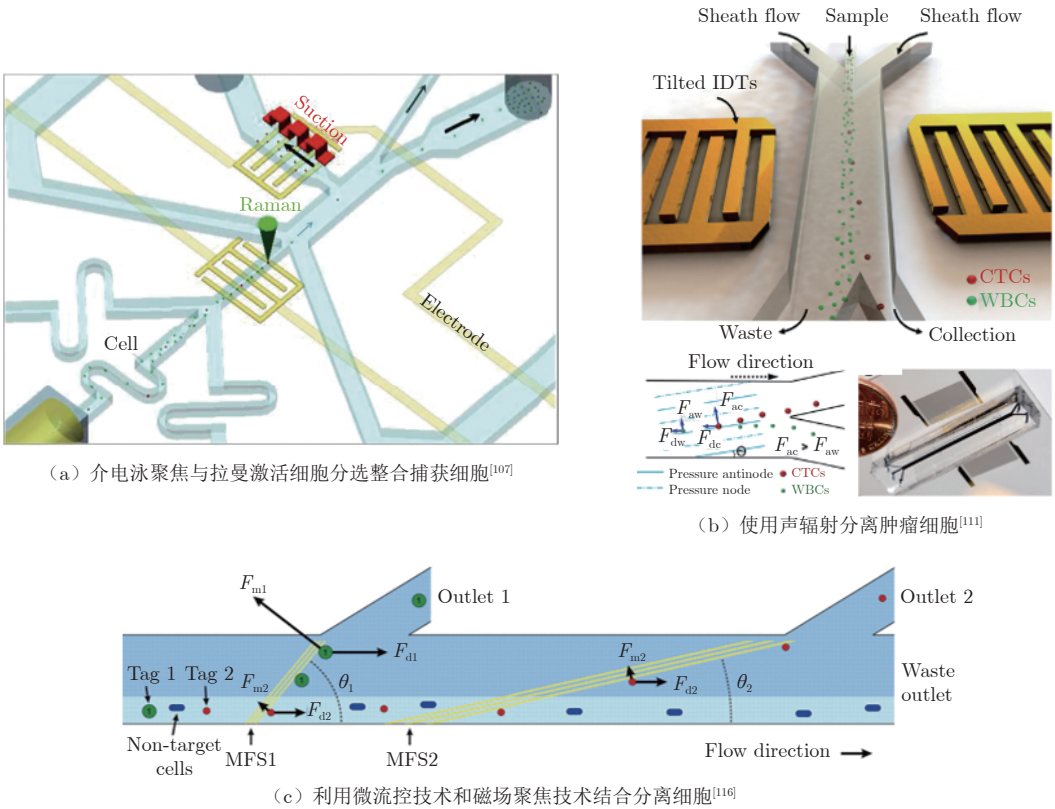
式中:Γ 为真空磁导率;$\Delta\chi$ 为粒子与流体磁化率之差;$\boldsymbol{B}$ 为磁场强度。

磁激活细胞分选(Magnetic-Activated Cell Sorting, MACS)由 Miltenyi 等[113] 于 20 世纪 90 年代提出,已成为单细胞分选的主流技术之一。Liu 等[114] 通过使用由交错电磁铁定义的行进磁场进行了磁性粒子的分离。Pamme 等[115] 则使用自由流动磁性吸磁法进行了磁性颗粒混合物的受控分离。尽管如此,这些技术仍然难以实现高纯度、多目标磁性分选和高通量定量控制。

为了进行多目标磁性分选,Adams 等[116] 结合微流控技术和磁场聚焦技术(图 9(c)),实现了多种靶细胞类型的连续流同时定位。这些细胞通过 2 种不同磁化大小的磁性标签标记了靶特异亲和试剂。该方法利用层流产生的流体动力学力与铁磁结构产生的磁场力的综合效应,能够选择性地将差别标记的靶细胞送到多个独立出口。该方法的优点是速度快、简便且无需昂贵设备,以及能够在短时间内选择大量高存活细胞[117]。

综上所述,外场聚焦通过引入电场、声场或磁场,实现细胞的高精度主动操控。其优势在于选择性强、分辨率高,可基于细胞介电、声学或磁学特性实现特异性分离。然而,其局限性同样显著,如系统复杂度高,通量受限,高强度外场可能产生焦耳热或机械损伤,影响细胞活性。

在开展细胞封装方法研究时,制造便利性、细胞



（a）介电泳聚焦与拉曼激活细胞分选整合捕获细胞[107]

（b）使用声辐射分离肿瘤细胞[111]

（c）利用微流控技术和磁场聚焦技术结合分离细胞[116]

图 9　外场控制聚焦技术

Fig. 9　Field control focusing technology

包裹效率和生物相容性都是必须评估的关键参数。不同的封装方法各有优缺点，如表 2 所示。例如：微陷阱封装的缺点是单细胞封装通量低，而微液滴封装则需要解决细胞泊松分布的限制；惯性聚焦容易引发细胞膜破裂；黏弹性聚焦易受聚合物干扰限制；激光和高压电场的生物相容性较差；声学、磁学及其他外部驱动方法则有着相对较慢的生成速率或复杂的芯片集成。如何克服这些不足，实现生物安全的高效、确定性封装，是目前学术界研究的热点。近年来，跨尺度、跨物理场技术融合的快速发展，为单细胞封装技术提供了全新可能，展现出广阔的学术研究前景与临床转化价值。

4　结论与展望

微流控单细胞封装技术经历了从依赖被动流体剪切到引入主动外场控制、从泊松分布随机分配到多场协同确定性操控的演进历程，通过流场、外场与几何结构的多尺度耦合，逐步实现了封装效率与均一性的提升。然而，要进一步突破单细胞封装的效率瓶颈，推动其临床转化，仍需从以下 3 个方面深入开展实验流体技术研究：

1. 细胞–流场耦合机制的实验测量

目前人们对细胞在封装过程中所经历的多物理场耦合过程仍缺乏定量认知。未来突破的关键在于发展能够同步测量微尺度流场与细胞响应的集成技术。例如，将微粒子图像测速与荧光细胞张力探针相结合，有望在单细胞水平建立“流场刺激–力学响应”的定量关系图谱，从而为精准调控封装过程、最大化细胞活性提供物理依据。

2. 极端时空尺度下的实验测量

封装过程（如液滴夹断、细胞穿越微结构）常涉及微秒级瞬态流场与亚细胞级空间变化，这已接近甚至超出传统流体测量技术的极限。未来需着力发展高时空分辨的新型测量方法。例如，超高速显微粒子示踪技术、基于扫描光片或衍射断层成像的三维流场重构，以及超声成像微流控等，有望突破现有瓶颈，揭示界面失稳、细胞变形等关键瞬态的流体动力学细节。

3. 智能化的实验闭环控制

由于细胞的异质性，理想的封装系统应具备“感知–决策–执行”的智能闭环控制能力。这要求实时在线检测（如高速成像、拉曼光谱、阻抗传感）与自适应

表 2 不同封装方法的优缺点

Table 2 Advantages and disadvantages of different encapsulation methods

封装方法	封装效率	通量	细胞损伤	生物相容性	实验复杂度	核心特点
微陷阱封装	70%[61]	中	低(静态环境,无流体剪切)	高(常用PDMS、玻璃等生物惰性材料)	中(需微加工陷阱阵列,结构设计需匹配细胞尺寸)	依赖物理约束捕获细胞,适用于低通量、高精度单细胞分析
微井封装	67%[65]	中	低(静态环境,无流体剪切)	高(材料温和,可兼容细胞培养液)	低～中(微井加工简单,但需精准控制液滴填充体积)	利用重力沉降或流体流动将单细胞捕获至独立微井中,适用于单细胞培养、长期观察
液滴封装–被动界面失稳	37%[80]	中	中(剪切力可能导致细胞膜损伤,依赖流速控制)	中～高(油相和表面活性剂需筛选,以避免细胞毒性)	中(需优化通道尺寸、流速比,控制液滴均匀性)	靠连续相对分散相剪切形成液滴,适用于高通量单细胞封装、体外诊断
液滴封装–主动界面失稳	> 80%[85]	中	中～高(外场刺激可能影响细胞活性,如高电压致热)	中(需评估外场对细胞功能的影响)	高(需集成外场发生装置,参数调试复杂)	外场增强界面扰动,可灵活调控液滴尺寸,适用于核–壳结构等复杂封装需求
微结构阵列	96%[93]	中	较低(低流速下黏性力主导,剪切力弱)	高(微柱材料多为生物相容性聚合物)	中(需优化微柱间距、高度等几何参数)	微结构诱导流场扰动实现细胞定位,兼顾封装与后续培养、检测一体化
惯性聚焦	80%[22]	高	较高(Re高,容易产生损伤)	高(无需外场、特殊流体,兼容常规培养液)	中(需优化通道截面、流速以匹配细胞尺寸)	利用惯性力与壁面效应使细胞聚焦于特定流道位置,适用于高通量细胞分选和封装联用
黏弹性聚焦	> 95%[96]	高	低(低Re下弹性力主导,剪切力极小)	中(需筛选黏弹性流体(如PVP溶液)的细胞相容性)	较高(需精确控制流体弹性参数与通道设计)	黏弹性流体通过弹性力驱动细胞聚焦,适用于低流速、对剪切敏感的细胞封装
外场聚焦	> 95%[106]	中	中(非接触式外场,无机械损伤)	中(磁珠/光镊标记物生物相容性好,激光、高压生物相容性差)	高(需细胞标记、外场设备及精准定位系统)	外场驱动目标细胞定向迁移,适用于稀有细胞高特异性封装

流场调控(通过压力、电压、声场等执行器)深度融合。其核心难点在于建立高效的数据–模型闭环,即利用机器学习算法快速处理传感数据,诊断封装质量,并实时反馈调节控制参数,构建观测和控制一体化的实验平台。

综上所述,细胞封装研究想要达到新高度,关键在于实现多物理场作用下细胞和流场复杂动力学过程的定量化测量和智能化控制。这需要流体物理学家、生物工程师和数据科学家紧密协作,共同开发下一代智能微流控平台,如此才能实现按需设计、精准可控的细胞封装,发挥其在精准医学、细胞治疗和基础生物学研究中的巨大潜力。

参考文献:

[1] Fang S S, Xu M Y, Cao L, et al. Stereopy: modeling comparative and spatiotemporal cellular heterogeneity via multi-sample spatial transcriptomics[J]. Nature Communications, 2025, 16: 3741.
doi: 10.1038/s41467-025-58079-9

[2] Apsley A T, Ye Q F, Caspi A, et al. Cross-tissue comparison of epigenetic aging clocks in humans[J]. Aging Cell, 2025, 24(4): e14451.
doi: 10.1111/acel.14451

[3] Simon M, Konrath F, Wolf J. From regulation of cell fate decisions towards patient-specific treatments, insights from mechanistic models of signalling pathways[J]. Current Opinion in Systems Biology, 2024, 39: 100533.
doi: 10.1016/j.coisb.2024.100533

[4] Clevers H. The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment[J]. Cell, 2013, 154(2): 274-284.
doi: 10.1016/j.cell.2013.07.004

[5] Cruz de Casas P, Knöpper K, Dey Sarkar R, et al. Same yet different: how lymph node heterogeneity affects immune responses[J]. Nature Reviews Immunology, 2024, 24(5): 358-374.
doi: 10.1038/s41577-023-00965-8

[6] Cheng W, Liu J S, Wang C F, et al. Application of image recognition technology in pathological diagnosis of blood smears[J]. Clinical and Experimental Medicine, 2024, 24(1): 181.
doi: 10.1007/s10238-024-01379-z

[7] Holmes D, Pettigrew D, Reccius C H, et al. Leukocyte analysis and differentiation using high speed microfluidic single cell impedance cytometry[J]. Lab on a Chip, 2009, 9(20): 2881-2889.
doi: 10.1039/b910053a

[8] 戚晓菁, 李学进. 微流控芯片技术在血细胞变形和流动性分析研究中的应用进展[J]. 实验流体力学, 2020, 34(2): 1-10.
Qi Xiaojing, Li Xuejin. Research progress on mechanical and flow properties of blood cells in microcirculation using microfluidic devices[J]. Journal of Experiments in Fluid Mechanics, 2020, 34(2): 1-10.
doi: 10.11729/syltlx20190158

[9] Di Carlo D, Wu L Y, Lee L P. Dynamic single cell culture array[J]. Lab on a Chip, 2006, 6(11): 1445-1449.
doi: 10.1039/b605937f

[10] Liu C S, Liu J J, Gao D, et al. Fabrication of microwell arrays based on two-dimensional ordered polystyrene microspheres for high-throughput single-cell analysis[J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(22): 9418-9424.
doi: 10.1021/ac102094r

[11] Lareau C A, Duarte F M, Chew J G, et al. Droplet-based combinatorial indexing for massive-scale single-cell

chromatin accessibility[J]. Nature Biotechnology, 2019, 37(8): 916-924.
doi: 10.1038/s41587-019-0147-6

[12] Marino Miguélez M H, Osaid M, Hallström E, et al. Culture-free detection of bacteria from blood for rapid sepsis diagnosis[J]. npj Digital Medicine, 2025, 8: 544.
doi: 10.1038/s41746-025-01948-w

[13] Nan L, Zhang H D, Weitz D A, et al. Development and future of droplet microfluidics[J]. Lab on a Chip, 2024, 24(5): 1135-1153.
doi: 10.1039/D3LC00729D

[14] Yonet-Tanyeri N, Amer M, Balmert S C, et al. Microfluidic systems for manufacturing of microparticle-based drug-delivery systems: design, construction, and operation[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2022, 8(7): 2864-2877.
doi: 10.1021/acsbiomaterials.2c00066

[15] Ng E X, Miller M A, Jing T Y, et al. Single cell multiplexed assay for proteolytic activity using droplet microfluidics[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2016, 81: 408-414.
doi: 10.1016/j.bios.2016.03.002

[16] Thorsen T, Roberts R W, Arnold F H, et al. Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device[J]. Physical Review Letters, 2001, 86(18): 4163-4166.
doi: 10.1103/PhysRevLett.86.4163

[17] Dreyfus R, Tabeling P, Willaime H. Ordered and disordered patterns in two-phase flows in microchannels[J]. Physical Review Letters, 2003, 90(14): 144505.
doi: 10.1103/PhysRevLett.90.144505

[18] Cramer C, Fischer P, Windhab E J. Drop formation in a co-flowing ambient fluid[J]. Chemical Engineering Science, 2004, 59(15): 3045-3058.
doi: 10.1016/j.ces.2004.04.006

[19] Zhang D H, Liu W K, Feng L, et al. Innovative advances in droplet microfluidics[J]. Research, 2025, 8: 0856.
doi: 10.34133/research.0856

[20] Inglis D W, Davis J A, Austin R H, et al. Critical particle size for fractionation by deterministic lateral displacement[J]. Lab on a Chip, 2006, 6(5): 655-658.
doi: 10.1039/B515371A

[21] Edd J F, Di Carlo D, Humphry K J, et al. Controlled encapsulation of single-cells into monodisperse picolitre drops[J]. Lab on a Chip, 2008, 8(8): 1262-1264.
doi: 10.1039/B805456H

[22] Kemna E W M, Schoeman R M, Wolbers F, et al. High-yield cell ordering and deterministic cell-in-droplet encapsulation using Dean flow in a curved microchannel[J]. Lab on a Chip, 2012, 12(16): 2881.
doi: 10.1039/c2lc00013j

[23] Guo H, Wang D Y, Feng S L, et al. A novel viscoelastic microfluidic platform for nanoparticle/small extracellular vesicle separation through viscosity gradient-induced migration[J]. Biomicrofluidics, 2024, 18(3): 034107.
doi: 10.1063/5.0208417

[24] Yao J Z, Zhao K, Lou J, et al. Recent advances in dielectrophoretic manipulation and separation of microparticles and biological cells[J]. Biosensors, 2024, 14(9): 417.
doi: 10.3390/bios14090417

[25] Magnusson C, Rezayati Charan M, Augustsson P. Two-step acoustic cell separation based on cell size and acoustic impedance—toward isolation of viable circulating tumor cells[J]. Analytical Chemistry, 2025, 97(4): 2120-2126.
doi: 10.1021/acs.analchem.4c04911

[26] Luo T, Fan L, Zhu R, et al. Microfluidic single-cell manipulation and analysis: methods and applications[J]. Micromachines, 2019, 10(2): 104.
doi: 10.3390/mi10020104

[27] Ling S D, Geng Y H, Chen A, et al. Enhanced single-cell encapsulation in microfluidic devices: from droplet generation to single-cell analysis[J]. Biomicrofluidics, 2020, 14(6): 061508.
doi: 10.1063/5.0018785

[28] Joensson H N, Andersson Svahn H. Droplet microfluidics— a tool for single - cell analysis[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2012, 51(49): 12176-12192.
doi: 10.1002/anie.201200460

[29] Squires T M, Quake S R. Microfluidics: fluid physics at the nanoliter scale[J]. Reviews of Modern Physics, 2005, 77(3): 977-1026.
doi: 10.1103/revmodphys.77.977

[30] Atencia J, Beebe D J. Controlled microfluidic interfaces[J]. Nature, 2005, 437(7059): 648-655.
doi: 10.1038/nature04163

[31] Purcell E M. Life at low Reynolds number[J]. American Journal of Physics, 1977, 45: 3-11.
doi: 10.1142/9789814434973_0004

[32] Di Carlo D. Inertial microfluidics[J]. Lab on a Chip, 2009, 9(21): 3038-3046.
doi: 10.1039/B912547G

[33] Nunes J K, Tsai S H, Wan J, et al. Dripping and jetting in microfluidic multiphase flows applied to particle and fibre synthesis[J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2013, 46(11): 114002.
doi: 10.1088/0022-3727/46/11/114002

[34] Guillot P, Colin A. Stability of parallel flows in a microchannel after a T junction[J]. Physical Review E, 2005, 72: 066301.
doi: 10.1103/PhysRevE.72.066301

[35] Chmielewski C, Jayaraman K. The effect of polymer extensibility on crossflow of polymer solutions through cylinder arrays[J]. Journal of Rheology, 1992, 36(6): 1105-1126.
doi: 10.1122/1.550303

[36] Kuznetsova T G, Starodubtseva M N, Yegorenkov N I, et al. Atomic force microscopy probing of cell elasticity[J]. Micron, 2007, 38(8): 824-833.
doi: 10.1016/j.micron.2007.06.011

[37] Afonso A M, Oliveira P J, Pinho F T, et al. Dynamics of high-Deborah-number entry flows: a numerical study[J]. Journal of Fluid Mechanics, 2011, 677: 272-304.
doi: 10.1017/jfm.2011.84

[38] Sauzade M, Brouzes E. Deterministic trapping, encapsulation and retrieval of single-cells[J]. Lab on a Chip, 2017, 17(13): 2186-2192.
doi: 10.1039/c7lc00283a

[39] Park J Y, Morgan M, Sachs A N, et al. Single cell trapping in larger microwells capable of supporting cell spreading and proliferation[J]. Microfluidics and Nanofluidics, 2010, 8(2): 263-268.
doi: 10.1007/s10404-009-0503-9

[40] Pu S Y, Zhang X D, Gu Y, et al. Experimental and numerical study of droplet generation in the normal and modified cross-junction[J]. Chemical Engineering and Processing - Process Intensification, 2024, 198: 109732.
doi: 10.1016/j.cep.2024.109732

[41] Davis J A, Inglis D W, Morton K J, et al. Deterministic dydrodynamics: taking blood apart[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(40): 14779-14784.
doi: 10.1073/pnas.0605967103

[42] Zhou J, Papautsky I. Fundamentals of inertial focusing in microchannels[J]. Lab on a Chip, 2013, 13(6): 1121-1132.
doi: 10.1039/C2LC41248A

[43] Yang S, Kim J Y, Lee S J, et al. Sheathless elasto-inertial particle focusing and continuous separation in a straight rectangular microchannel[J]. Lab on a Chip, 2011, 11(2): 266-273.
doi: 10.1039/C0LC00102C

[44] Stokes G G. On the effect of the internal friction of fluids on the motion of pendulums[M]//George Gabriel Stokes. Mathematical and Physical Papers: Volume 3. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2009: 1-10.
doi:10.1017/cbo9780511702266.002

[45] Brenner H. The slow motion of a sphere through a viscous fluid towards a plane surface[J]. Chemical Engineering Science, 1961, 16(3-4): 242-251.
doi: 10.1016/0009-2509(61)80035-3

[46] Young T. An essay on the cohesion of fluids[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 1805, 95(1805): 65-87.
doi: 10.1098/rspl.1800.0095

[47] Marangoni C. Difesa della teoria dell'elasticità superficiale Dei liquidi[J]. Il Nuovo Cimento (1855-1868), 1878, 3(1): 50-68.
doi: 10.1007/BF02713051

[48] Kwizera E A, Sun M, White A M, et al. Methods of generating dielectrophoretic force for microfluidic manipulation of bioparticles[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2021, 7(6): 2043-2063.
doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c00083

[49] Pankhurst Q A, Connolly J, Jones S K, et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine[J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2003, 36(13): R167.
doi: 10.1088/0022-3727/36/13/201

[50] Petersson F, Nilsson A, Holm C, et al. Separation of lipids from blood utilizing ultrasonic standing waves in microfluidic channels[J]. Analyst, 2004, 129(10): 938-943.
doi: 10.1039/B409139F

[51] Eggers J. Nonlinear dynamics and breakup of free-surface flows[J]. Reviews of Modern Physics, 1997, 69(3): 865-930.
doi: 10.1103/revmodphys.69.865

[52] Rayleigh L. On the instability of jets[J]. Proceedings of the London Mathematical Society, 1878, 1: 4-13.
doi: 10.1112/plms/s1-10.1.4

[53] Christopher G F, Anna S L. Microfluidic methods for generating continuous droplet streams[J]. Journal of Physics D, 2007, 40(19): R319.
doi: 10.1088/0022-3727/40/19/R01

[54] Garstecki P, Gitlin I, DiLuzio W, et al. Formation of monodisperse bubbles in a microfluidic flow-focusing device[J]. Applied Physics Letters, 2004, 85(13): 2649-2651.
doi: 10.1063/1.1796526

[55] Christopher G F, Noharuddin N N, Taylor J A, et al. Experimental observations of the squeezing-to-dripping transition in T-shaped microfluidic junctions[J]. Physical Review E, 2008, 78: 036317.
doi: 10.1103/PhysRevE.78.036317

[56] 关东石, 李航宇, 童彭尔. 原子力显微镜的生物力学实验方法和研究进展[J]. 实验流体力学, 2020, 34(2): 57-66.
Guan Dongshi, Li Hangyu, Tong Peng'er. Experimental methods and recent progress in biomechanics using atomic force microscopy[J]. Journal of Experiments in Fluid Mechanics, 2020, 34(2): 57-66.
doi: 10.11729/syltlx20200026

[57] 申峰, 张杰, 艾明珠, 等. 微流控粒子分选中圆形微凹槽容纳特性研究[J]. 力学学报, 2024, 56(5): 1317-1327.
Shen Feng, Zhang Jie, Ai Mingzhu, et al. Study on the holding characteristics of round microcavities for particle sorting using microfluidics[J]. Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics, 2024, 56(5): 1317-1327.
doi: 10.6052/0459-1879-23-600

[58] Yamaguchi Y, Arakawa T, Takeda N, et al. Development of a poly-dimethylsiloxane microfluidic device for single cell isolation and incubation[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2009, 136(2): 555-561.
doi: 10.1016/j.snb.2008.11.052

[59] Shen F, Li X J, Li P C H. Study of flow behaviors on single-cell manipulation and shear stress reduction in microfluidic chips using computational fluid dynamics simulations[J]. Biomicrofluidics, 2014, 8(1): 014109.
doi: 10.1063/1.4866358

[60] Chen H Y, Sun J, Wolvetang E, et al. High-throughput, deterministic single cell trapping and long-term clonal cell culture in microfluidic devices[J]. Lab on a Chip, 2015, 15(4): 1072-1083.
doi: 10.1039/c4lc01176g

[61] Chung J, Kim Y J, Yoon E. Highly-efficient single-cell capture in microfluidic array chips using differential hydrodynamic guiding structures[J]. Applied Physics Letters, 2011, 98(12): 123701.
doi: 10.1063/1.3565236

[62] Lipp C, Uning K, Cottet J, et al. Planar hydrodynamic traps and buried channels for bead and cell trapping and releasing[J]. Lab on a Chip, 2021, 21(19): 3686-3694.
doi: 10.1039/D1LC00463H

[63] Xu X, Wang W W, Kratz K, et al. Controlling major cellular processes of human mesenchymal stem cells using microwell structures[J]. Advanced Healthcare Materials, 2014, 3(12): 1991-2003.
doi: 10.1002/adhm.201400415

[64] Gao D, Jin F, Zhou M, et al. Recent advances in single cell

manipulation and biochemical analysis on microfluidics[J]. Analyst, 2019, 144(3): 766-781.
doi: 10.1039/C8AN01186A

[65] Huang L, Chen Y, Chen Y F, et al. Centrifugation-assisted single-cell trapping in a truncated cone-shaped microwell array chip for the real-time observation of cellular apoptosis[J]. Analytical Chemistry, 2015, 87(24): 12169-12176.
doi: 10.1021/acs.analchem.5b03031

[66] Park S M, Lee J Y, Hong S, et al. Dual transcript and protein quantification in a massive single cell array[J]. Lab on a Chip, 2016, 16(19): 3682-3688.
doi: 10.1039/c6lc00762g

[67] Swennenhuis J F, Tibbe A G J, Stevens M, et al. Self-seeding microwell chip for the isolation and characterization of single cells[J]. Lab on a Chip, 2015, 15(14): 3039-3046.
doi: 10.1039/c5lc00304k

[68] Kovalchuk N M, Roumpea E, Nowak E, et al. Effect of surfactant on emulsification in microchannels[J]. Chemical Engineering Science, 2018, 176: 139-152.
doi: 10.1016/j.ces.2017.10.026

[69] Zeng W, Tong Z Z, Shan X B, et al. Monodisperse droplet formation for both low and high capillary numbers in a T-junction microdroplet generator[J]. Chemical Engineering Science, 2021, 243: 116799.
doi: 10.1016/j.ces.2021.116799

[70] Xu W W, Cui S J, Xu X, et al. Numerical simulation on the characteristics of droplet generation and the distribution of discrete-phase flow patterns in T-junction microchannels[J]. International Journal of Heat and Fluid Flow, 2024, 110: 109626.
doi: 10.1016/j.ijheatfluidflow.2024.109626

[71] Das D, Barua R, Biswas N. Dynamics of compound droplet splitting in Poiseuille flow across microfluidic channels[J]. Physics of Fluids, 2025, 37(10): 103624.
doi: 10.1063/5.0288337

[72] Anna S L, Bontoux N, Stone H A. Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels[J]. Applied Physics Letters, 2003, 82(3): 364-366.
doi: 10.1063/1.1537519

[73] 梁定新, 薛春东, 曾效, 等. 流动聚焦微通道中滴流模式下非牛顿液滴生成的实验研究[J]. 实验流体力学, 2023, 37(2): 36-45.
Liang Dingxin, Xue Chundong, Zeng Xiao, et al. Experimental study on generation of non-Newtonian droplets in dripping mode in a flow focusing microchannel[J]. Journal of Experiments in Fluid Mechanics, 2023, 37(2): 36-45.
doi: 10.11729/syltlx20210184

[74] Utech S, Prodanovic R, Mao A S, et al. Microfluidic generation of monodisperse, structurally homogeneous alginate microgels for cell encapsulation and 3D cell culture[J]. Advanced Healthcare Materials, 2015, 4(11): 1628-1633.
doi: 10.1002/adhm.201500021

[75] Periyannan Rajeswari P K, Joensson H N, Andersson-Svahn H. Droplet size influences division of mammalian cell factories in droplet microfluidic cultivation[J]. Electrophoresis, 2017, 38(2): 305-310.
doi: 10.1002/elps.201600316

[76] Lashkaripour A, Rodriguez C, Mehdipour N, et al. Machine learning enables design automation of microfluidic flow-focusing droplet generation[J]. Nature Communications, 2021, 12: 25.
doi: 10.1038/s41467-020-20284-z

[77] Nooranidoost M, Haghshenas M, Muradoglu M, et al. Cell encapsulation modes in a flow-focusing microchannel: effects of shell fluid viscosity[J]. Microfluidics and Nanofluidics, 2019, 23(3): 31.
doi: 10.1007/s10404-019-2196-z

[78] Chabert M, Viovy J L. Microfluidic high-throughput encapsulation and hydrodynamic self-sorting of single cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(9): 3191-3196.
doi: 10.1073/pnas.0708321105

[79] Collins D J, Neild A, DeMello A, et al. The Poisson distribution and beyond: methods for microfluidic droplet production and single cell encapsulation[J]. Lab on a Chip, 2015, 15(17): 3439-3459.
doi: 10.1039/C5LC00614G

[80] Lagus T P, Edd J F. High-throughput co-encapsulation of self-ordered cell trains: cell pair interactions in microdroplets[J]. RSC Advances, 2013, 3(43): 20512-20522.
doi: 10.1039/C3RA43624A

[81] Köster S, Angilè F E, Duan H, et al. Drop-based microfluidic devices for encapsulation of single cells[J]. Lab on a Chip, 2008, 8(7): 1110-1115.
doi: 10.1039/B802941E

[82] Taylor G. Disintegration of water drops in an electric field[J]. Proceedings of the Royal Society of London Series A, Mathematical and Physical Sciences, 1964, 280(1382): 383-397.
doi: 10.1098/rspa.1964.0151

[83] He M Y, Kuo J S, Chiu D T. Electro-generation of single femtoliter- and picoliter-volume aqueous droplets in microfluidic systems[J]. Applied Physics Letters, 2005, 87(3): 031916.
doi: 10.1063/1.1997280

[84] Yin S, Huang Y, Wong T N, et al. Electric scissors for precise generation of organic droplets in microfluidics: a universal approach that goes beyond surface wettability[J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2019, 123(42): 25643-25650.
doi: 10.1021/acs.jpcc.9b06561

[85] Samlali K, Ahmadi F, Quach A B V, et al. One cell, one drop, one click: hybrid microfluidics for mammalian single cell isolation[J]. Small, 2020, 16(34): 2002400.
doi: 10.1002/smll.202002400

[86] Tyurenkova V V, Zakharov P P, Smirnov N N, et al. Mathematical simulation of a droplet breakup under the effect of a laser pulse[J]. Acta Astronautica, 2025, 229: 772-778.
doi: 10.1016/j.actaastro.2025.02.002

[87] Park S Y, Wu T H, Chen Y, et al. High-speed droplet generation on demand driven by pulse laser-induced cavitation[J]. Lab on a Chip, 2011, 11(6): 1010-1012.

doi: 10.1039/C0LC00555J

[88] Hu L, Wang W J, Pan A F, et al. A superhydrophobic surface fabricated by a femtosecond laser for fog collection: efficient droplet-growing and droplet-shedding[J]. Optics & Laser Technology, 2025, 181: 111565.
doi: 10.1016/j.optlastec.2024.111565

[89] Wang Z B, Chen R, Zhu X, et al. Control of the droplet generation by an infrared laser[J]. AIP Advances, 2018, 8: 015302.
doi: 10.1063/1.5007127

[90] Jin S B, Wei X Y, Liu Z, et al. Focused surface acoustic waves induced microdroplets generation and its application for microgels[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2019, 291: 1-8.
doi: 10.1016/j.snb.2019.04.055

[91] Morton K J, Loutherback K, Inglis D W, et al. Crossing microfluidic streamlines to lyse, label and wash cells[J]. Lab on a Chip, 2008, 8(9): 1448-1453.
doi: 10.1039/b805614e

[92] Huang L R, Cox E C, Austin R H, et al. Continuous particle separation through deterministic lateral displace ment[J]. Science, 2004, 304(5673): 987-990.
doi: 10.1126/science.1094567

[93] Loutherback K, D'Silva J, Liu L Y, et al. Deterministic separation of cancer cells from blood at 10 mL/min[J]. AIP Advances, 2012, 2(4): 042107.
doi: 10.1063/1.4758131

[94] Liu Z B, Huang Y Q, Liang W L, et al. Cascaded filter deterministic lateral displacement microchips for isolation and molecular analysis of circulating tumor cells and fusion cells[J]. Lab on a Chip, 2021, 21(15): 2881-2891.
doi: 10.1039/D1LC00360G

[95] Li L Q, Wu P, Luo Z F, et al. Dean flow assisted single cell and bead encapsulation for high performance single cell expression profiling[J]. ACS Sensors, 2019, 4(5): 1299-1305.
doi: 10.1021/acssensors.9b00171

[96] Nam J, Lim H, Kim D, et al. Continuous separation of microparticles in a microfluidic channel via the elasto-inertial effect of non-Newtonian fluid[J]. Lab on a Chip, 2012, 12(7): 1347-1354.
doi: 10.1039/C2LC21304D

[97] Liu C, Xue C D, Chen X D, et al. Size-based separation of particles and cells utilizing viscoelastic effects in straight microchannels[J]. Analytical Chemistry, 2015, 87(12): 6041-6048.
doi: 10.1021/acs.analchem.5b00516

[98] Nam J, Namgung B, Lim C T, et al. Microfluidic device for sheathless particle focusing and separation using a viscoelastic fluid[J]. Journal of Chromatography A, 2015, 1406: 244-250.
doi: 10.1016/j.chroma.2015.06.029

[99] Nam J, Yoon J, Kim J, et al. Continuous erythrocyte removal and leukocyte separation from whole blood based on viscoelastic cell focusing and the margination phenomenon[J]. Journal of Chromatography A, 2019, 1595: 230-239.
doi: 10.1016/j.chroma.2019.02.019

[100] Young Kim J, Won Ahn S, Sik Lee S, et al. Lateral migration and focusing of colloidal particles and DNA molecules under viscoelastic flow[J]. Lab on a Chip, 2012, 12(16): 2807-2814.
doi: 10.1039/C2LC40147A

[101] Hettiarachchi S, Ouyang L X, Cha H T, et al. Viscoelastic microfluidics for enhanced separation resolution of submicron particles and extracellular vesicles[J]. Nanoscale, 2024, 16(7): 3560-3570.
doi: 10.1039/D3NR05410A

[102] 李战华, 吴健康, 胡国庆, 等. 微流控芯片中的流体流动[M]. 北京: 科学出版社, 2012: 184-219.
Li Zhanhua, Wu Jiangkang, Hu Guoqing, et al. Fluid flow in microfluidic chips[M]. Beijing: Science Press, 2012: 184-219.

[103] Pohl H A. The motion and precipitation of suspensoids in divergent electric fields[J]. Journal of Applied Physics, 1951, 22(7): 869-871.
doi: 10.1063/1.1700065

[104] Čemažar J, Douglas T A, Schmelz E M, et al. Enhanced contactless dielectrophoresis enrichment and isolation platform *via* cell-scale microstructures[J]. Biomicrofluidics, 2016, 10(1): 014109.
doi: 10.1063/1.4939947

[105] Marchalot J, Chateaux J F, Faivre M, et al. Dielectrophoretic capture of low abundance cell population using thick electrodes[J]. Biomicrofluidics, 2015, 9(5): 054104.
doi: 10.1063/1.4928703

[106] Martinez-Duarte R, Camacho-Alanis F, Renaud P, et al. Dielectrophoresis of lambda-DNA using 3D carbon electrodes[J]. Electrophoresis, 2013, 34(7): 1113-1122.
doi: 10.1002/elps.201200447

[107] Zhang P R, Ren L H, Zhang X, et al. Raman-activated cell sorting based on dielectrophoretic single-cell trap and release[J]. Analytical Chemistry, 2015, 87(4): 2282-2289.
doi: 10.1021/ac503974e

[108] Petersson F, Åberg L, Swärd-Nilsson A M, et al. Free flow acoustophoresis: microfluidic-based mode of particle and cell separation[J]. Analytical Chemistry, 2007, 79(14): 5117-5123.
doi: 10.1021/ac070444e

[109] Augustsson P, Magnusson C, Nordin M, et al. Microfluidic, label-free enrichment of prostate cancer cells in blood based on acoustophoresis[J]. Analytical Chemistry, 2012, 84(18): 7954-7962.
doi: 10.1021/ac301723s

[110] Magnusson C, Augustsson P, Lenshof A, et al. Clinical-scale cell-surface-marker independent acoustic microfluidic enrichment of tumor cells from blood[J]. Analytical Chemistry, 2017, 89(22): 11954-11961.
doi: 10.1021/acs.analchem.7b01458

[111] Li P, Mao Z M, Peng Z L, et al. Acoustic separation of circulating tumor cells[J]. PNAS, 2015, 112(16): 4970-4975.
doi: 10.1073/pnas.1504484112

[112] Kouhkord A, Naserifar N. Ultrasound-assisted microfluidic cell separation: a study on microparticles for enhanced cancer diagnosis[J]. Physics of Fluids, 2025, 37: 012028.
doi: 10.1063/5.0243667

[113] Miltenyi S, Müller W, Weichel W, et al. High gradient magnetic cell separation with MACS[J]. Cytometry, 1990, 11(2): 231-238.
doi: 10.1002/cyto.990110203

[114] Liu C X, Lagae L, Wirix-Speetjens R, et al. On-chip separation of magnetic particles with different magnetophoretic mobilities[J]. Journal of Applied Physics, 2007, 101(2): 024913.
doi: 10.1063/1.2423137

[115] Pamme N, Manz A. On-chip free-flow magnetophoresis: continuous flow separation of magnetic particles and agglomerates[J]. Analytical Chemistry, 2004, 76(24): 7250-7256.
doi: 10.1021/ac049183o

[116] Adams J D, Kim U, Soh H T. Multitarget magnetic activated cell sorter[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(47): 18165-18170.
doi: 10.1073/pnas.0809795105

[117] Wolnik J, Adamska P, Oleksy A, et al. Enriching cardiomyocytes derived from hiPSCs by magnetic-activated cell sorting (MACS)[M]//Adult Stem Cells. New York: Springer US, 2024: 83-98.
doi: 10.1007/978-1-0716-3995-5_8



作者简介：

刘安迪（2000—），女，河北保定人，硕士研究生。研究方向：微纳尺度流体力学。

E-mail: 1272202329@shu.edu.cn

（编辑：宋嘉慧）