专论 Perspectives

微流控技术在微 / 纳米颗粒给药系统中的应用进展

付庆辉，刘　洁，李　钦，杨亚妮，何　军*

（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：微流控技术作为一种新兴的精密颗粒制造技术，利用微尺度环境下独特的流体特性，实现了微 / 纳米颗粒的连续、可重复生产。文章系统综述了常用微流控通道的结构设计原则及应用特性，阐述了该技术在微 / 纳米颗粒给药系统中的研究进展，重点论述了其在粒径控制、结构调控和制备效率提升方面的优势。此外，文章还探讨了微流控技术的产业化应用策略以及面临的技术挑战和发展前景，旨在为微 / 纳米颗粒给药系统的高效制备提供参考。

关键词：微流控技术；微 / 纳米颗粒给药系统；脂质纳米粒；脂质体；高通量生产

中图分类号：R944.9；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)07-0837-12

引用：付庆辉，刘　洁，李　钦，等. 微流控技术在微 / 纳米颗粒给药系统中的应用进展 [J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(7): 837-848. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.001

Application Advance of Microfluidic Technology in Micro/Nanoparticle-based Drug Delivery Systems

FU Qinghui, LIU Jie, LI Qin, YANG Yani, HE Jun*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: As an emerging precision particle manufacturing technology, microfluidic technology harnesses the unique microfluidic phenomena in microscale environments to achieve continuous and reproducible production of micro/nanoparticles. This review systematically summarizes the structural design principles and operational characteristics of common microfluidic channels, elaborates on recent advances in particle-based drug delivery systems, and highlights its advantages in controlling particle size, manipulating structures, and enhancing process efficiency. Furthermore, this review explores industrialization strategies, technical challenges, and future development directions of microfluidic technology, aiming to serve as a reference for the efficient preparation of micro/nanoparticle-based drug delivery systems.

Key Words: microfluidic technology; micro/nanoparticle drug delivery system; lipid nanoparticle; liposome; high-throughput production



【专家介绍】何军，男，研究员，博士生导师，医药先进制造国家工程研究中心副主任 / 研究员，中国药学会药用辅料专业委员会委员和儿童药物专业委员会委员，国家科技部评审专家，国家科技奖励评审专家，上海市药品审评核查专家，上海市药学会药剂专委会副主任委员，复旦大学兼职博士生导师，《中国医药工业杂志》和《上海医药》编委、国药集团领军人才等。近 5 年来，承担“十三五”和“十二五”国家重大新药创制、国家重点基础研究发展计划（973 计划）、上海市科委等多项项目，完成 30 余项产业化课题的研究，已获生产批件 24 项，临床批件 4 项。申请中国发明专利 40 项，授权 13 项（其中 PCT 1 项），累计在国内外期刊发表论文 50 余篇。参与编写著作 3 部，编译著作 2 部。曾获上海市青年科技启明星、上海市青年岗位能手、中央企业青年岗位能手、上海市科学技术奖三等奖、国药集团科技成果二等奖和上海市东方英才计划拔尖人才等奖项和荣誉。

微流控技术是一种基于微尺度流体动力学原理的先进技术，能在亚毫米尺度上对流体进行精准操控。自 20 世纪 70 年代首次应用于色谱和电泳领域以来[1]，微流控技术已迅速发展为生物医学研究的重要赋能工具，广泛应用于药物研发的各个环节，如靶点研究[2]、化合物合成[3]、药物递送系统开发[4—5]、体外分析评价[6]、药物非临床研究[7]等领域。

微 / 纳米颗粒给药系统能通过特定递送途径将药物递送至目标组织或细胞，从而实现高效治疗目的。近年来，微流控技术凭借制备过程高度可控、耗时短、溶剂消耗少、环境友好、设备占用空间小、重现性好等诸多优势[8]，被广泛用于各种微 / 纳米颗粒给药系统的制备和研究中。

本文主要综述了常用的微流控通道结构及其在微 / 纳米颗粒给药系统中的应用进展，还阐述了微流控技术的产业化应用策略，旨在为微 / 纳米颗粒给药系统的研究提供参考。

1　微流控通道中的流体特性

在微通道内，流体的流动状态主要分为层流和湍流[9]（如图 1 所示）。区分这 2 种流动状态的重要指标是黏性力和惯性力的相对重要性；通常，用雷诺数（Reynolds number，*Re*）来表示流体惯性力与黏性力的相对大小[10]。一般认为，当 *Re* ≥ 2 300 时，惯性力占主导，流体处于湍流状态，流线不明显；当 *Re* ≤ 1 800 时，黏性力占主导，流体处于层流状态，沿平行层流动；当 1 800<*Re*<2 300 时，流体处于过渡态，流动状态不稳定[11]。与宏观尺度下湍流主导的流动不同，微通道内的 *Re* 通常极低（远小于 100），因此微通道内的流动状态主要为层流[10]。

层流具有稳定的层状流线特征，因此微通道内的流体易于操控[12]。基于此，通过控制互溶液体的流动状态，可快速制备粒径均匀且重复性良好的粒子；而对于不互溶液体，则能通过在混合过程中保留界面及边界流体的剪切作用，形成均一的单乳 / 复乳液滴结构。

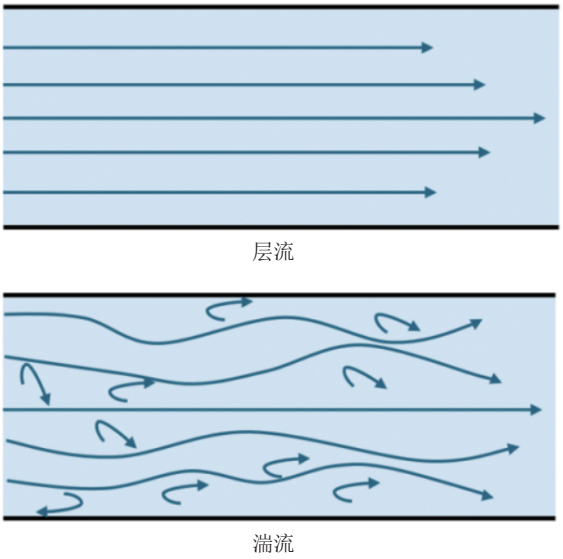


图 1　层流和湍流示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Laminar and Turbulent Flow

2　微流控通道及结构

微流控通道常由入口、混合通道、辅助通道和出口 4 个部分构成。其中，混合通道作为核心功能区，承担流体混合、分离及化学反应等关键任务；辅助通道则通过 Y 形、T 形等特定结构引导流体定向注入混合通道，以协同实现混合、分离或反应的目标。通过对微流控通道进行设计，可有效调节混合效率、制备速率等关键性能指标。

根据混合原理和混合通道结构的不同，目前常用的微流控通道主要可以分为以下几类：T 形或 Y 形、流体动力学流动聚焦（hydrodynamic flow focusing，HFF）型、交错人字形混合器（staggered herringbone mixer，SHM）、挡板型。

2.1　T 形和 Y 形微流控通道

T 形和 Y 形微流控通道的混合效率主要依赖于 2 种液体界面上较为缓慢的物质扩散[10]。为实现完

收稿日期：2025-03-10

基金项目：上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目（23S41900200）、细胞与基因治疗专项项目（23J21900600）、生物医药创新发展项目（24S11902800）、上海市专业技术服务平台建设项目（23DZ2292600）

作者简介：付庆辉，男，硕士研究生，专业方向：新型给药系统。

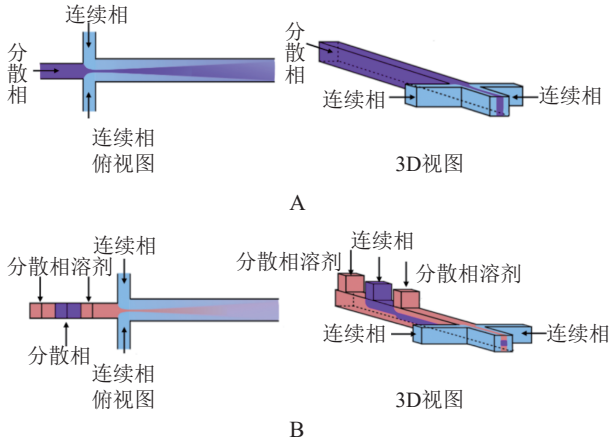
通信作者：何　军，男，研究员，博士生导师，从事新型给药系统的研究。

E-mail：chinaynhe@163.com

全混合，往往需要较长的混合通道，或引入被动 / 主动混合增强结构，如蛇形通道或挡板等。目前，这 2 种结构被广泛用于制备单分散微液滴，或作为微混合器的预混合单元。

2.2 HFF 型微流控通道

HFF 型微流控通道通常由 3 个或更多个入口组成。在通道中，分散相从中心通道流入，两侧连续相则以更高流速从垂直方向挤压分散相，形成宽度可控的聚焦流。在连续相的剪切作用下，聚焦流发生周期性断裂，生成单分散纳米粒。根据几何特征的不同，可将 HFF 型通道分为二维流体动力学流动聚焦（two-dimensional hydrodynamic flow focusing，2D-HFF）型和三维流体动力学流动聚焦（three-dimensional hydrodynamic flow focusing，3D-HFF）型。前者的流体入口通常分布在同一平面上（图 2A）；而在此基础上引入垂直方向的流体入口，则可构成 3D-HFF 型通道（图 2B）。与 2D-HFF 型通道相比，3D-HFF 型通道的设计能提高流速的可耐受性 [13]，并能通过在分散相顶部和底部引入溶剂，有效隔离沉淀物与通道壁面的接触，避免通道结垢问题 [14]，因而更适合制备高前体浓度的微 / 纳米颗粒。



A—2D-HFF 装置；B—3D-HFF 装置。

图 2 HFF 装置示意图

Fig.2 Schematic Diagrams of HFF Devices

2.3 SHM 型微流控通道

该通道的核心特征在于微通道底部存在周期性排列的交错人字形凹槽结构（图 3）。这些人字形凹槽结构可以破坏流体的层流状态，产生复杂的涡流和横向流动形态，从而增加流体间的接触面积，增强流体的混合效率 [15]，因此也被称作微混合器。

有研究 [16] 表明，SHM 型微流控通道的混合效率主要受微混合器结构尺寸的影响，如通道的宽度、深度和高度。同时，微混合器的不对称性也会对混合效率产生影响，不对称凹槽的混合效率通常比对称设计的凹槽更高 [15]。另外，有研究 [17] 显示，凸形人字形设计的微混合器混合效率比凹形人字形设计更高。

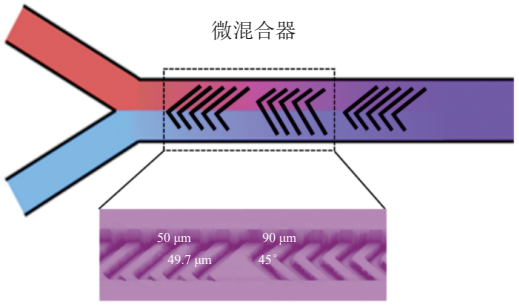


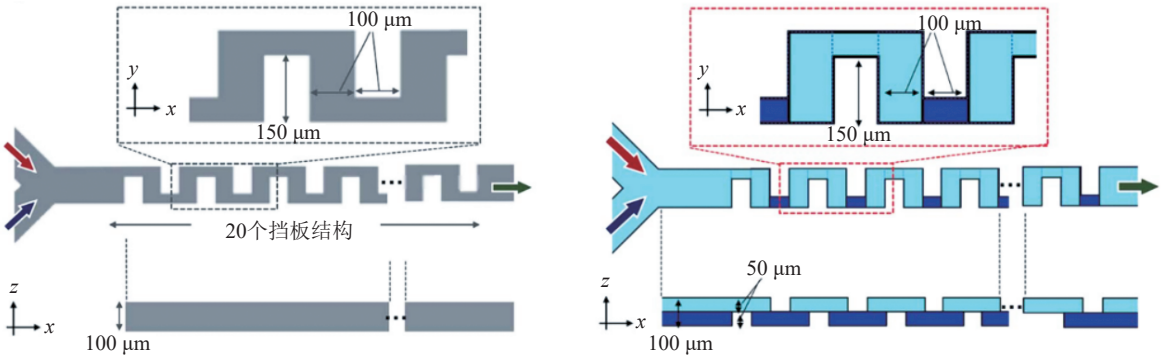
图 3 SHM 装置示意图

Fig.3 Schematic Diagram of SHM Device

2.4 挡板型微流控通道

在微通道中添加挡板是一种常见的设计。挡板能扰动层流的流场，诱导二次流涡旋与混沌平流，从而显著缩短混合通道长度并提升界面接触效率。该类微通道中的混合效率主要受挡板高度和安装角度等参数的影响 [18]。通过对上述参数的协同优化，能够实现从低扩散增强到强对流主导的混合模式的灵活切换，从而满足不同应用场景对混合强度的多样化需求。

目前常用的挡板型微流控通道有 iLiNP（invasive lipid nanoparticle production，暂译为侵入性脂质纳米粒生产）装置 [19] 和 3D-iLiNP（3D-invasive lipid nanoparticle production，暂译为三维侵入性脂质纳米粒生产）装置 [20] 等。前者如图 4A（图片使用已获得授权）所示，可对粒径 20 ～ 100 nm 的脂质纳米粒（lipid nanoparticles，LNP）进行步长为 10 nm 的精细粒径调控 [19]，在需要精准控制尺寸的场景中具有独特优势。3D-iLiNP 装置如图 4B（图片使用已获得授权）所示，通过三维对称挡板的结构设计，能



A—iLiNP 装置；B—3D-iLiNP 装置。

图 4　iLiNP 装置示意图 [20]

Fig.4　Schematic Diagrams of iLiNP Devices[20]

够在低流速下诱导多方向的二次流，达到用乙醇进行均匀稀释的目的，并显著收窄 LNP 的尺寸分布，尤其是改善 90 ～ 120 nm 的大尺寸 LNP 的粒径均一性 [20]。

3　微流控技术在微 / 纳米给药系统中的应用

传统微 / 纳米颗粒的制备工艺普遍存在制备过程复杂、耗时长、批间差异大、PDI 高等问题 [21]，难以满足规模化生产需求。因此，开发一种兼具高载药率、窄粒度分布及工艺稳定性的新型颗粒制备技术，已成为当前药物递送系统开发的核心需求。

在此背景下，微流控技术凭借其精准的流体控制能力与高通量特性，为突破传统工艺局限性提供了新路径。目前，该技术已成功实现 LNP、脂质体、纳米晶（nanocrystal，NC）等复杂递送系统的可控制备，并在脂质体结构调控、改善核酸药物包封效率等前沿领域展现出显著优势。

3.1　脂质体

传统的脂质体制备方法，如薄膜分散法、逆相蒸发法和乙醇注入法等，虽然操作简便，但在连续生产方面存在局限性 [22]。此外，这些传统方法还存在工艺控制程度不足、重复性差以及溶剂使用量大等问题 [23]。

微流控技术不仅有效克服了上述缺陷，还可以通过精准调控制备参数，制备不同粒径的脂质体。例如，AKAR 等 [24] 通过优化脂质浓度、总流速和流速比等参数，成功制备了粒径为 60 ～ 150 nm、PDI 小于 0.2，且具有高度可重复性的脂质体。

微流控技术在调控脂质体内部结构和理化性质方面也具有独特优势。MATSUURA-SAWADA 等 [25] 研究表明，脂质浓度与流速比对脂质体结构及药物释放具有显著影响。当脂质浓度≥ 50 mmol/L，且流速比为 3 时，倾向于形成多层结构脂质体，其双分子层脂膜的阻隔作用显著降低了药物释放速率（72 h 累积释放率 <58%）。相反，在低脂质浓度（10 mmol/L）或高流速比（流速比为 9）的条件下，单层脂质体占主导，药物释放相对较快。通过灵活调节这 2 个关键参数，可构建具有不同结构的脂质体并调整其占比，从而实现对药物释放行为的精准调控。

3.2　纳米晶

将难溶性药物制备成纳米晶，能显著提高其溶解度和生物利用度 [26]。纳米晶的传统制备方法，如研磨法、高压均质法、纳米沉淀法、喷雾干燥法和超临界流体结晶法等，普遍存在工艺复杂、过程控制精度低等问题 [27]。相较而言，微流控技术通过微通道内精确的流体动力学调控，能实现纳米晶粒径的精准控制 [28]，并显著提升制备过程的可重复性 [29]。因此，微流控技术也被广泛应用于纳米晶的制备研究中 [30—32]。

HUANG 等 [33] 以甘草次酸（glycyrrhetinic acid，GL）为稳定剂，采用 Y 形微流控芯片制备了粒

径（136.47±3.31）nm、PDI 0.219±0.002 的粉防己碱（tetrandrine，TET）纳米晶（TET-NC@GL）。大鼠体内药代动力学试验结果显示，该纳米晶制剂显著提高了 TET 的生物利用度，生物利用度是 TET 治疗组的 3.5 倍。

采用以聚二甲基硅氧烷（polydimethylsiloxane，PDMS）为基材的常规微流控芯片制备纳米晶时，微通道设备可能会被有机溶剂腐蚀或因机械强度不够而变形。近年来，金属材质的微流控芯片因优异的耐腐蚀性、机械性能及可重复使用性而受到关注。ZHENG 等[30]开发了一种可拆卸和重组的不锈钢微流控芯片。该芯片采用螺钉安装固定，便于拆解、观察和清洁；还具备可进行灭菌操作的优势，能够满足 GMP 体系对无菌的要求。

3.3 有机纳米粒

3.3.1 LNP

微流控技术在精确控制 LNP 尺寸、高通量筛选 LNP 配方以及 LNP 的连续生产等方面有显著优势[34]。目前，已有多种微流控混合架构被用于 LNP 的制备和研究，如 SHM 装置[35]、iLiNP 装置[19]，以及 3D-iLiNP 装置[20]。

然而，微流控通道的结垢现象阻碍了微流控技术的大规模生产应用。为此，HWANG 等[36]将全氟萘烷（perfluorodecalin，PFD）固定在微通道内壁，通过形成一层稳定的具有疏水性和疏油性的液体润滑层，从而得到了一种能够有效排斥多种 LNP 组分的防污涂层。内置该防污涂层的微流控芯片能实现 3 h 以上的 LNP 稳定生产，与金标准方法相比，运行时间增加了 15 倍以上。此外，该涂层对 LNP 的理化性质及其在体内外的 mRNA 递送性能未产生任何不良影响。

为了更好地实现 LNP 的连续生产，LIU 等[37]设计了一种集 LNP 制备和在线稀释于一体的微流控芯片。如图 5（图片使用已获得授权）所示，该芯片前半部分由圆形非对称分裂重组（circular asymmetric split-and-recombination，CA/SAR）混合单元构成，用于 LNP 的连续制备；后半部分则设有两级溶剂稀释单元，用于 LNP 的逐级稀释。该装置的稀释单元能在 3 s 内完成 LNP 的稀释，并将乙醇含量快速降低至 0.1%以下，从而有效保障 LNP 的质量。此外，

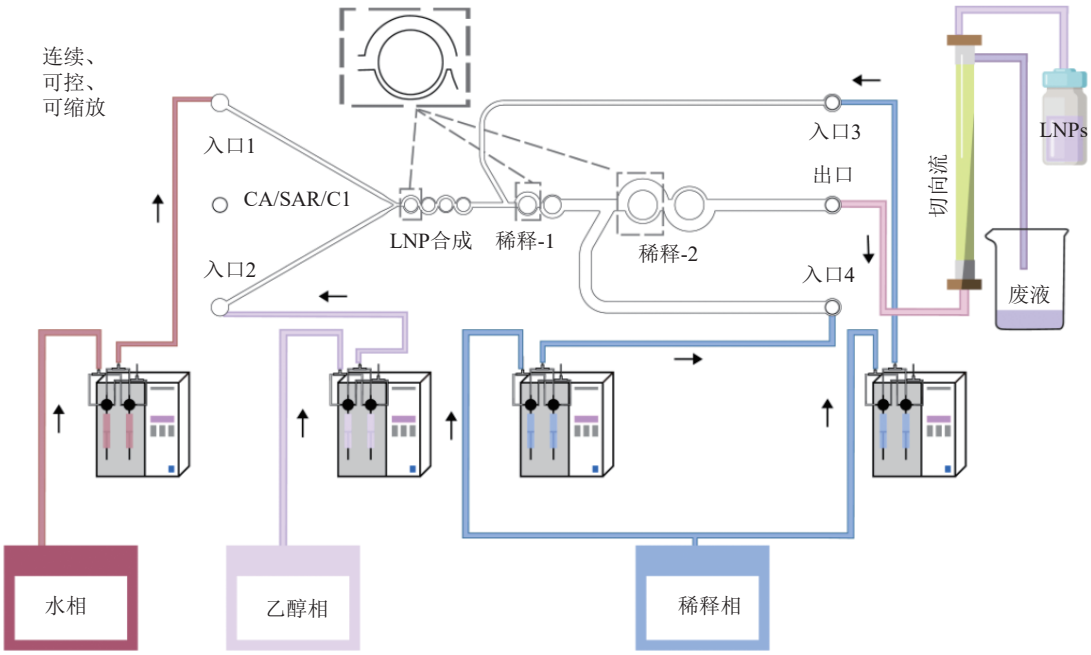


图 5 一种用于 LNP 连续生产的可扩展平台[37]

Fig.5 An Expandable Platform for LNP Production[37]

该研究还在芯片出口处增加了切向流单元，从而实现了 LNP 的同步浓缩和纯化。

3.3.2 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒通常具有较小的尺寸（1～1 000 nm）和相对较大的比表面积，同时又较易进行表面化学修饰，因而被视为理想的药物递送载体。

与传统的 PLGA 纳米颗粒制备方法相比，微流控技术在制备 PLGA 纳米粒方面具有显著优势。KOUHJANI 等[38]分别采用传统的双乳液溶剂蒸发法和微流控法制备了负载胰岛素的 PLGA 纳米粒。结果表明，与传统方法制品相比，用微流控法制备的纳米粒不仅粒径更小、分布更窄，还具有更高的包封效率和胰岛素负载能力。进一步的细胞行为相关研究结果显示[38]，相较于传统方法制品，采用微流控技术制备的聚合物纳米粒不仅细胞旁路通透性显著增强，还表现出更优的生物相容性和药物递送效率。

3.3.3 杂化纳米粒（hybrid nanoparticles，HNPs）

HNPs 是由不同类型材料结合而成的纳米级颗粒，通常包含有机和无机组分，如聚合物、脂质、金属、氧化物等。这种组合赋予了 HNPs 多种独特性质，如表面功能性、高载药量、生物相容性、多种治疗剂包封性能、可调控的药物释放曲线和良好的血清稳定性等功能[39]，因而体现出巨大的药物递送潜力。

WANG 等[40]基于 SHM 型微流控芯片，成功制备了一种高效递送 siRNA 的聚合物 - 脂质 HNPs。该 HNPs 在人非小细胞肺癌细胞（A549 细胞）中的转染效率高达 84.83%，与阳离子脂质体 Lipoplexes 和 Lipofectamine 2000 相当，且在 A549-3T3 肿瘤球中的肿瘤渗透性是 Lipoplexes 的 1.88 倍。

3.4 无机纳米粒

3.4.1 二氧化硅纳米粒

二氧化硅纳米粒由于具有良好的生物相容性、稳定性和易表面功能化特性，被广泛用于生物医学研究领域[41]。通过表面修饰，可赋予二氧化硅纳米粒靶向性，从而增强其在肿瘤部位的选择性聚集，并延长在血液循环中的滞留时间[42]。

微流控技术在二氧化硅纳米粒的制备中具有高效性和灵活性，能够连续制备具有多级海绵状孔隙的空心球形二氧化硅（hollow spherical silica，HSS）纳米粒。例如：HAO 等[43]基于双入口螺旋形微流控反应器，以十六烷基三甲基溴化铵为造孔剂、1,3,5-三甲苯为扩孔剂，通过氨水催化正硅酸乙酯的水解缩合反应，在微通道内成功合成了孔径从几纳米到几百纳米的 HSS 纳米粒。

此外，微流控技术也被用来制备介孔二氧化硅纳米粒。NG 等[44]基于层流和泰勒流，采用微流控技术制备了具有可控尺寸（50 ～ 650 nm）和形状（球形和无规则状）的介孔二氧化硅纳米粒。

3.4.2 金属纳米粒

金属纳米粒具有独特的光学、机械、化学和催化性能，在生物医学领域应用广泛[45]；而微流控技术是一种有前途的金属纳米粒制备工具。

KNAUER 等[46]设计了一种分段流微反应器系统，用于制备具有纳米级精确银壳厚度的金 - 银核壳纳米粒。首先，将银从其前体盐溶液中还原出来，并使其均匀生长在金纳米粒种子上，然后通过调整参数，可达到金属纳米粒的壳层厚度在 1.1 ～ 6.1 nm 精确可调的目的。

除贵金属纳米粒外，微流控技术也可制备其他的金属纳米粒，例如：ZnO 纳米粒[47]、Mn 纳米粒[48]以及 Pd 纳米粒[49]等。

3.5 微球

传统的微球制备方法有乳化法、电喷雾法、喷雾干燥法等，但所得制品尺寸分布较宽、包封率低。微流控技术能在一定程度上克服传统方法的一些缺陷，被广泛用于制备形态可控的单分散微球[50—51]。

CAO 等[52]基于一款 Y 形聚焦流通道结构的微流控芯片，制备了载芒柄花素的 PLGA- 聚乙二醇二丙烯酸酯（polyethylene glycol diacrylate，PEGDA）微球。所得微球不仅具有均匀的粒径和高药物载量，并能在 35 d 内以受控的方式稳定释放药物。

XU 等[53]通过单乳液液滴微流控技术制备了直径为 120 ～ 350 μm 的单分散聚天冬氨酸衍生物微球，并将其用于治疗潜在的肿瘤栓塞。相较于市售药物，该微球具有载药快、载药量高的特点。

3.6 巨型单层囊泡（giant unilamellar vesicles，GUVs）

目前，GUVs 被广泛用于封装亲水性 / 疏水性分子、细胞和蛋白质，是一种用途广泛的潜在生物膜模拟平台[54]。微流控技术凭借能精确控制囊泡大小和形状等优势，已成为生产 GUVs 的新方式。

ERNITS 等[55]采用一款三入口的微流控芯片（图 6A，图片使用已获得授权），基于微流体的流动聚焦原理制备了具有 W/O/W 型结构的单分散 GUVs，粒径约为 100 μm。该研究的不足之处在于，因采用了单个负压泵作为驱动单元，对单个入口压力的稳定控制不足，导致不同批次制品的平均直径存在差异，但同批次制备的 GUVs 粒径均一性良好。

除了用于生产大粒径（约 100 μm）的 GUVs 外，微流控技术同样可用于制造小粒径（约 2 μm）的 GUVs。STAUFER 等[56]设计了一款基于液滴分裂原理进行生产的微流体装置（图 6B，图片使用已获得授权）。该装置由一个流动聚焦结构和多个 V 形微流控液滴分裂结构组成。该研究首先采用流动聚焦结构制备粒径约为 60 μm 的液滴，然后使其通过 5 级 V 形微流控液滴分裂结构进行液滴分裂，最终得到粒径为（2.90±0.45）μm 的小液滴。在优化参数下，该方法的生产效率约为每 1 min 4×10^6 个 GUVs。

3.7 其他应用

微流控技术还被用于制备人工细胞器（artificial organelles，AOs）[57]。此外，微流控技术可在合成上述脂质体、纳米粒等给药系统的基础上，进一步将制品嵌入微凝胶中，制得凝胶状给药系统。例如，微流控技术已被用于在微凝胶中封装小分子化合物[58]、细胞[59]、LNP[60]、微球[61]等。

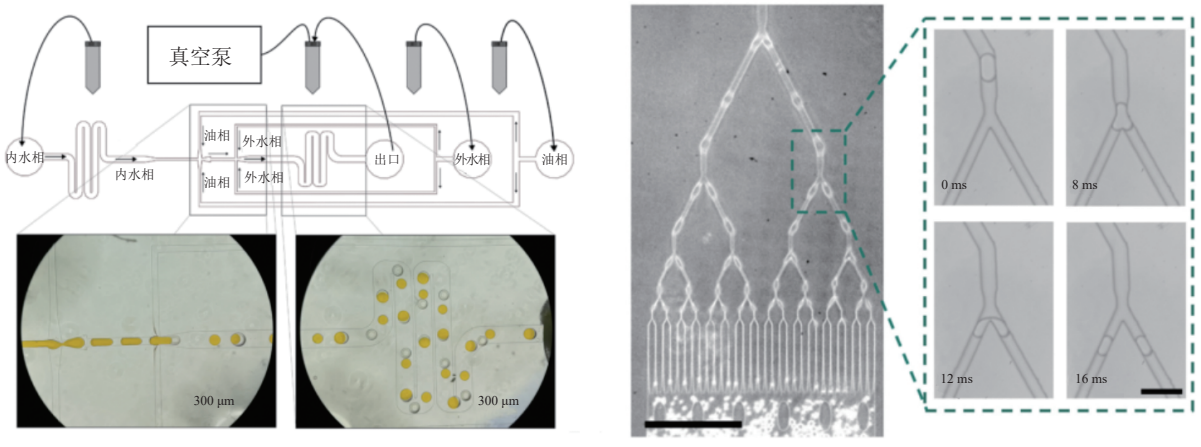
4 微流控技术的产业化应用策略

为推动微流控技术从实验室研究向工业化生产的转化，研究者开发了多种高通量微流控装置（表 1）[62—66]。目前，此类装置主要基于 2 种策略：并行化策略和通道尺寸扩大策略。这 2 类策略在产业化应用中各具优势与局限性，需根据具体工艺需求进行选择。

表 1 具备大规模生产潜力的微流控装置

Tab.1 Microfluidic Devices with Large-scale Production Potential

混合结构类型	策略	适用剂型	制品粒径 / nm	生产效率	参考文献
SHM	并行化	LNP	<100	17 L/h	[62]
SHM	并行化	LNP	<100	18.4 L/h	[63]
SAR	通道尺寸扩大	LNP	<100	6 L/h	[64]
Toroidal mixer（TrM）	通道尺寸扩大	脂质体	<60	200 mL/min	[65]
iLiNP	并行化	LNP	20 ～ 60	160 mL/min	[66]



A B

A—基于流动聚焦的微流控装置[55]；B—基于液滴分裂的微流控装置[56]。

图 6 用于制备 GUVs 的微流控装置

Fig.6 Microfluidic Devices for the Preparation of GUVs

4.1 并行化策略

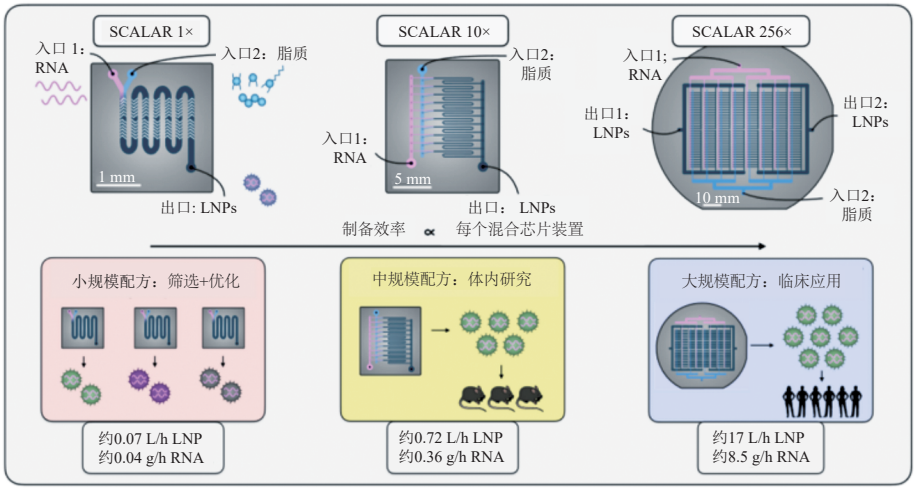
并行化策略通过增加芯片通道或设备的并行数量实现规模化。例如：SHEPHERD 等[62]开发的一种集成了 1×、10× 或 256×LNP 生成单元的微流控芯片（图 7A，图片使用已获得授权），技术原理是通过集成多个 SHM 单元（由 1× 至 256×）实现线性扩产，通量范围可覆盖 0.07 ～ 17 L/h。

并行化策略具有诸多优势。一方面，能灵活适配不同生产阶段的需求，无论是研发阶段的小规模试验，还是商业化阶段的大规模生产，都能提供合适的产能支持；另一方面，该策略具有通用性，能兼容任意芯片结构，这为微流控技术的广泛应用提供了便利。

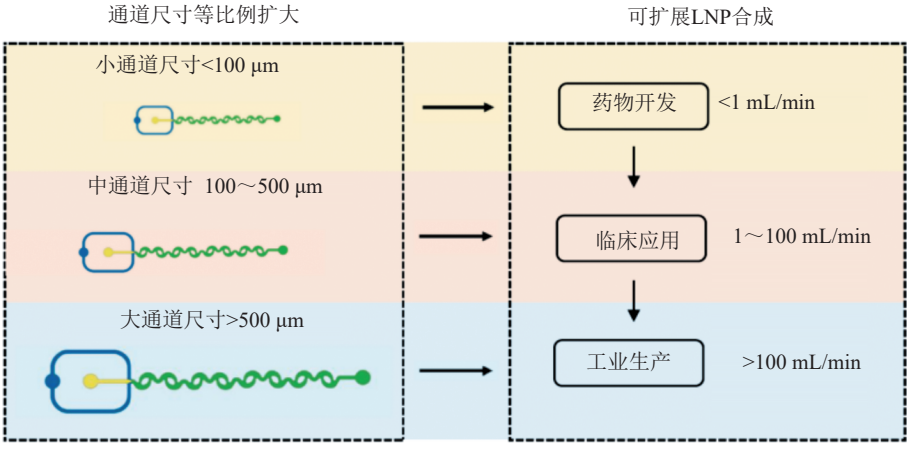
但是，并行化策略也存在一定的局限性。首先，为了确保各通道流速均衡，需要设计复杂的分流系统，因为流量偏差可能会导致混合效率产生差异，影响最终产品质量；其次，随着通道数量增加，硬件成本呈指数级上升，会增加工业化生产的成本。

4.2 通道尺寸扩大策略

通道尺寸扩大策略则是通过等比例放大微通道尺寸来提升单芯片通量。例如：MA 等[64]设计的一种分裂重组的微流控芯片（图 7B，图片使用已获得授权），可通过将内部通道尺寸从 100 μm 调整至 500 μm 以上，使制备效率从 1 mL/min 提升至 100 mL/min。



A



B

A—基于并行策略的微流控装置[62]；B—基于结构等比放大的微流控装置[64]。

图 7　用于高通量制备的微流控装置

Fig.7　Microfluidic Devices for High-throughput Preparation

该策略的核心优势在于系统控制简单、成本低，无需多通道协同即可实现通量提升；同时，由于仅涉及单芯片操作，避免了分流不均带来的干扰，显著提高了工艺过程的稳定性。此外，该策略还具备无缝衔接实验室规模工艺开发与工业化连续生产的潜力。然而，该策略也存在一定的局限性。对一些复杂的微流控结构而言，增大通道尺寸可能导致性能下降。因此，该策略的适用性需要根据具体的微流控芯片设计进行评估。

5 总结与展望

尽管微流控技术在实验室研究中已取得显著进展，但其产业化进程仍面临多重技术瓶颈。当前，商业化设备在关键生产环节（如在线质量监测、清洁验证等）尚未形成覆盖全生产周期的GMP合规解决方案。此外，大规模生产中工艺稳定性的维持机制、设备长期运行的可靠性等问题仍需进行系统性研究。

随着并行化策略和智能化控制技术的持续进步，以及通道尺寸扩大策略的广泛应用，微流控技术有望实现从实验室到工业化的转化。此外，人工智能技术的快速发展为微流控芯片设计提供了新的机遇，可为研究者筛选混合效果更佳并适合大规模生产的芯片结构提供巨大帮助。随着智能制造和连续生产等新兴技术的快速发展，微流控技术将逐步成为构建微/纳米颗粒给药系统的重要生产平台。

参考文献：

[1] CAVANIOL C, CESAR W, DESCROIX S, *et al*. Flowmetering for microfluidics [J]. *Lab Chip*, 2022, **22**(19): 3603-3617.

[2] LI L, LEI T, XING C C, *et al*. Advances in microfluidic chips targeting toxic aggregation proteins for neurodegenerative diseases [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, **256**(Pt 2): 128308.

[3] KIM H, YONEKURA Y, YOSHIDA J I. A catalyst-free amination of functional organolithium reagents by flow chemistry [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, **57**(15): 4063-4066.

[4] FAN R R, WU J, DUAN S W, *et al*. Droplet-based microfluidics for drug delivery applications [J]. *Int J Pharm*, 2024, **663**: 124551.

[5] MEHRAJI S, DEVOE D L. Microfluidic synthesis of lipid-based nanoparticles for drug delivery: recent advances and opportunities [J]. *Lab Chip*, 2024, **24**(5): 1154-1174.

[6] LI X B, SONG Y Q, CHEN X Z, *et al*. Single-cell microfluidics enabled dynamic evaluation of drug combinations on antibiotic resistance bacteria [J]. *Talanta*, 2023, **265**: 124814.

[7] SZEWCZYK K, JIANG L N, KHAWAJA H, *et al*. Microfluidic applications in prostate cancer research [J]. *Micromachines* (Basel), 2024, **15**(10): 11954.

[8] KULKARNI M B, GOEL S. Microfluidic devices for synthesizing nanomaterials—a review [J]. *Nano Express*, 2020, **1**(3): 032004.

[9] MARTINS J P, TORRIERI G, SANTOS H A. The importance of microfluidics for the preparation of nanoparticles as advanced drug delivery systems [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, **15**(5): 469-479.

[10] CAPRETTO L, CHENG W, HILL M, *et al*. Micromixing within microfluidic devices [J]. *Top Curr Chem*, 2011, **304**: 27-68.

[11] SHARP K V, ADRIAN R J. Transition from laminar to turbulent flow in liquid filled microtubes [J]. *Exp Fluids*, 2004, **36**: 741-747.

[12] WEIGL B H, BARDELL R L, CABRERA C R. Lab-on-a-chip for drug development [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, **55**(3): 349-377.

[13] LIM J M, BERTRAND N, VALENCIA P M, *et al*. Parallel microfluidic synthesis of size-tunable polymeric nanoparticles using 3D flow focusing towards *in vivo* study [J]. *Nanomedicine*, 2014, **10**(2): 401-409.

[14] RHEE M, VALENCIA P M, RODRIGUEZ M I, *et al*. 3D hydrodynamic focusing for confined precipitation of nanoparticles within microfluidic channels [C]// Proceedings of the 14th international conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences. 14th International conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences. Groningen, 2010.

[15] STROOCK A D, DERTINGER S K, AJDARI A, *et al*. Chaotic mixer for microchannels [J]. *Science*, 2002, **295**(5555): 647-651.

[16] PARK J E, KANG T G, JUNG S Y. The impact of thixotropic behavior on microfluidic mixing in a staggered-herringbone mixer [J]. *Phys Fluids*, 2024, **36**(4): 042008.

[17] KWAK T J, NAM Y G, NAJERA M A, *et al*. Convex grooves in staggered herringbone mixer improve mixing efficiency of laminar flow in microchannel [J]. *PLoS one*, 2016, **11**(11): e0166068.

[18] ALAM M M A, HIRANO T, HAYAMIZU Y, *et al*. Micro T-mixer with baffles: effect of baffle height and setting angle on mixing [J]. *Open J Fluid Dyn*, 2023, **13**(4): 206-215.

[19] KIMURA N, MAEKI M, SATO Y, *et al*. Development of the iLiNP device: fine tuning the lipid nanoparticle size within 10 nm for drug delivery [J]. *ACS Omega*, 2018, **3**(5): 5044-5051.

[20] KIMURA N, MAEKI M, SASAKI K, *et al*. Three-dimensional, symmetrically assembled microfluidic device for lipid nanoparticle production [J]. *RSC Adv*, 2021, **11**(3): 1430-1439.

[21] NICULESCU A G, CHIRCOV C, BÎRCĂ A C, *et al*. Nanomaterials synthesis through microfluidic methods: an updated overview [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2021, **11**(4): 864.

[22] ABBASI H, KOUCHAK M, MIRVEIS Z, *et al*. What we need to know about liposomes as drug nanocarriers: an updated review [J]. *Adv Pharm Bull*, 2022, **13**(1): 7-23.

[23] HAS C, SUNTHAR P. A comprehensive review on recent preparation techniques of liposomes [J]. *J Liposome Res*, 2020, **30**(4): 336-365.

[24] AKAR S, FARDINDOOST S, HOORFAR M. High throughput microfluidics-based synthesis of PEGylated liposomes for precise size control and efficient drug encapsulation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, **238**: 113926.

[25] MATSUURA-SAWADA Y, MAEKI M, UNO S, *et al*. Controlling lamellarity and physicochemical properties of liposomes prepared using a microfluidic device [J]. *Biomater Sci*, 2023, **11**(7): 2419-2426.

[26] CHENG Z Y, LIAN Y M, KAMAL Z, *et al*. Nanocrystals technology for pharmaceutical science [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, **24**(21): 2497-2507.

[27] KULKARNI S A, MYERSON A S. Methods for nano-crystals preparation [M]// ROBERTS K, DOCHERTY R, TAMURA R. Engineering Crystallography: from Molecule to Crystal to Functional Form. Dordrecht: Springer, 2017: 275-287.

[28] WANG S, ZENG J, CHENG Z, *et al*. Precisely controlled preparation of uniform nanocrystalline cellulose via microfluidic technology [J]. *J Ind Eng Chem*, 2022, **106**: 77-85.

[29] MA J P, LI C W. Rapid and continuous parametric screening for the synthesis of gold nanocrystals with different morphologies using a microfluidic device [J]. *Sens Actuators B*, 2018, **262**: 236-244.

[30] ZHENG X J, ZHANG J, ZHANG L, *et al*. Controlled preparation of curcumin nanocrystals by detachable stainless steel microfluidic chip [J]. *Int J Pharm*, 2024, **663**: 124574.

[31] AHMAD M, KHAN S, SHAH S M H, *et al*. Formulation and optimization of repaglinide nanoparticles using microfluidics for enhanced bioavailability and management of diabetes [J]. *Biomedicines*, 2023, **11**(4): 1064.

[32] ZHENG G Y, WU W L, LIU Z M, *et al*. Quercetin nanocrystals prepared using a microfluidic chip with improved in vitro dissolution [J]. *Pharm Dev Technol*, 2024, **29**(3): 143-152.

[33] HUANG J P, HUANG S W, LIU S J, *et al*. Preparation of tetrandrine nanocrystals by microfluidic method and its *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **25**(1): 4.

[34] MAEKI M, UNO S, NIWA A, *et al*. Microfluidic technologies and devices for lipid nanoparticle-based RNA delivery [J]. *J Control Release*, 2022, **344**: 80-96.

[35] SATO Y, OKABE N, NOTE Y, *et al*. Hydrophobic scaffolds of pH-sensitive cationic lipids contribute to miscibility with phospholipids and improve the efficiency of delivering short interfering RNA by small-sized lipid nanoparticles [J]. *Acta Biomater*, 2020, **102**: 341-350.

[36] HWANG Y H, SHEPHERD S J, KIM D, *et al*. Robust, scalable microfluidic manufacturing of rna-lipid nanoparticles using immobilized antifouling lubricant coating [J]. *ACS nano*, 2025, **19**(1): 1090-1102.

[37] LIU J, LI R R, FU Q H, *et al*. Designed microchannel-based lipid nanoparticles encapsulated siRNA targeting gasdermin D for sepsis management via pulmonary delivery [J]. *Nano Today*, 2025, **61**: 102653.

[38] KOUHJANI M, JAAFARI M R, KAMALI H, *et al*. Microfluidic-assisted preparation of PLGA nanoparticles loaded with insulin: a comparison with double emulsion solvent evaporation method [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2024, **35**(3): 306-329.

[39] MANDAL B, BHATTACHARJEE H, MITTAL N, *et al*. Core-shell-type lipid-polymer hybrid nanoparticles as a drug

delivery platform [J]. *Nanomedicine*, 2013, **9**(4): 474-491.

[40] WANG H Z, YUAN Y, QIN L, *et al*. Tunable rigidity of PLGA shell-lipid core nanoparticles for enhanced pulmonary siRNA delivery in 2D and 3D lung cancer cell models [J]. *J Control Release*, 2024, **366**: 746-760.

[41] XU B L, LI S S, SHI R, *et al*. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 435.

[42] TENGJISI, HUI Y, FAN Y Y, *et al*. Influence of nanoparticle mechanical property on protein corona formation [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, **606**(Pt 2): 1737-1744.

[43] HAO N J, NIE Y, XU Z, *et al*. Microfluidic continuous flow synthesis of functional hollow spherical silica with hierarchical sponge-like large porous shell [J]. *Chem Eng J*, 2019, **366**: 433-438.

[44] NG T N, CHEN X Q, YEUNG K L. Direct manipulation of particle size and morphology of ordered mesoporous silica by flow synthesis [J]. *RSC Advances*, 2015, **5**(18): 13331-13340.

[45] YANG R, CHEN L, WANG Y L, *et al*. Tumor microenvironment responsive metal nanoparticles in cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1237361.

[46] KNAUER A, EISENHARDT A, KRISCHOK S, *et al*. Nanometer precise adjustment of the silver shell thickness during automated Au-Ag core-shell nanoparticle synthesis in micro fluid segment sequences [J]. *Nanoscale*, 2014, **6**(10): 5230-5238.

[47] POPA M L, PREDA M D, NEACSU I A, *et al*. Traditional vs. microfluidic synthesis of ZnO nanoparticles [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 1875.

[48] SUN J W, GONG J J, GONG L D, *et al*. High manganese content of lipid NanoMn (LNM) by microfluidic technology for enhancing anti-tumor immunity [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(4): 556.

[49] PEKKARI A, SAY Z, SUSARREY-ARCE A, *et al*. Continuous microfluidic synthesis of Pd nanocubes and PdPt core-shell nanoparticles and their catalysis of NO_2 reduction [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(39): 36196-36204.

[50] CHEN W W, LI H, ZHANG X Y, *et al*. Microfluidic preparation of monodisperse PLGA-PEG/PLGA microspheres with controllable morphology for drug release [J]. *Lab Chip*, 2024, **24**(19): 4623-4631.

[51] LONG Y H, JU X J, YANG S H, *et al*. Microfluidic fabrication of monodisperse hyaluronic acid microspheres with excellent biocompatibility and tunable physicochemical properties [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2024, **63**(15): 6632-6643.

[52] CAO X, LI Q W, LI X L, *et al*. Enhancing anticancer efficacy of formononetin microspheres via microfluidic fabrication [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(8): 241.

[53] XU A Q, SUN Y C, GUO M Y. Monodisperse polyaspartic acid derivative microspheres for potential tumor embolization therapy [J]. *Macromol Biosci*, 2024, **24**(7): 2400047.

[54] NAIR K S, BAJAJ H. Advances in giant unilamellar vesicle preparation techniques and applications [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2023, **318**: 102935.

[55] ERNITS M, REINSALU O, YANDRAPALLI N, *et al*. Microfluidic production, stability and loading of synthetic giant unilamellar vesicles [J]. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 14071.

[56] STAUFER O, ANTONA S, ZHANG D, *et al*. Microfluidic production and characterization of biofunctionalized giant unilamellar vesicles for targeted intracellular cargo delivery [J]. *Biomaterials*, 2021, **264**: 120203.

[57] PAN T, TANG L, CHU R X, *et al*. Microfluidic-enabled assembly of multicomponent artificial organelle for synergistic tumor starvation therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, **16**(31): 40667-40681.

[58] MEHRAJI S, SAADATMAND M, ESKANDARI M. Production of letrozole-loaded alginate oxide-gelatin microgels using microfluidic systems for drug delivery applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, **263**(Pt 1): 129685.

[59] XUAN L Y, HOU Y Y, LIANG L, *et al*. Microgels for cell delivery in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Nanomicro Lett*, 2024, **16**(1): 218.

[60] JIA F B, HUANG W P, YIN Y, *et al*. Stabilizing RNA nanovaccines with transformable hyaluronan dynamic hydrogel for durable cancer immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2023, **33**(3): 2204636.

[61] MIAO K S, ZHOU Y, HE X, *et al*. Microenvironment-responsive bilayer hydrogel microspheres with gelatin-shell for osteoarthritis treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, **261**(Pt 2): 129862.

[62] SHEPHERD S J, HAN X, MUKALEL A J, *et al*. Throughput-scalable manufacturing of SARS-CoV-2 mRNA lipid nanoparticle vaccines [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, **120**(33): e2303567120.

[63] SHEPHERD S J, WARZECHA C C, YADAVALI S, *et al*.

Scalable mRNA and siRNA lipid nanoparticle production using a parallelized microfluidic device [J]. *Nano Lett*, 2021, **21**(13): 5671-5680.

[64] MA Z S, TONG H Y, LIN S J, *et al*. Scalable synthesis of lipid nanoparticles for nucleic acid drug delivery using an isometric channel-size enlarging strategy [J]. *Nano Res*, 2024, **17**(4): 2899-2907.

[65] WEBB C, FORBES N, ROCES C B, *et al*. Using microfluidics for scalable manufacturing of nanomedicines from bench to GMP: a case study using protein-loaded liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2020, **582**: 119266.

[66] MAEKI M, OKADA Y, UNO S, *et al*. Mass production system for RNA-loaded lipid nanoparticles using piling up microfluidic devices [J]. *Appl Mater Today*, 2023, **31**: 101754.

