综述

液滴微流控技术在微球制备中的研究进展

师丽敏，朱春媚，黄　金，陈金敏，张福利，吴浩翔*
（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203）

摘要：液滴微流控技术凭借其对流体在微纳米尺度上优异的处理能力，在药物递送系统的制备中展现出巨大的应用潜力。与传统制备方法制备的微球相比，采用液滴微流控技术制备的微球组成和结构明确、可控，单分散性高，工艺重现性好。文章聚焦液滴生成被动法和被动微通道装置，介绍了液滴微流控技术制备微球的基本原理，系统分析了流体相关参数、装置设计参数以及添加剂等对微球形态、粒度分布、包封率及释药行为等关键质量属性的主要影响，旨在为微球的研究与开发提供参考。

关键词：微球；液滴微流控技术；液滴生成；影响因素；研究进展
中图分类号：TQ460.6；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)04-0435-09
引用：师丽敏, 朱春媚, 黄　金, 等. 液滴微流控技术在微球制备中的研究进展［J］. 中国医药工业杂志, 2025, 56(4): 435-443. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.002

Research Progress of Droplet-based Microfluidic Technology in the Preparation of Microspheres

SHI Limin, ZHU Chunmei, HUANG Jin, CHEN Jinmin, ZHANG Fuli, WU Haoxiang*
(*Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Droplet-based microfluidic technology shows great application potential in the preparation of drug delivery systems due to its excellent handling of fluids at the micro- or nano-scale. Compared with the microspheres prepared by conventional preparation methods, the microspheres prepared by droplet-based microfluidics exhibit a well-defined and controllable composition and structure, high monodispersity, and good process reproducibility. Focusing on the droplet generation passive method and passive microchannel device, this review introduces the basic principles of microsphere preparation by droplet -based microfluidics, and systematically analyzes the main effects of fluid-related parameters, device design parameters and additives on the critical quality attributes, including microsphere morphology, particle size distribution, encapsulation efficiency, and drug release behavior. It is hoped that this review can provide a reference for the research and development of microspheres.

Key Words: microsphere; droplet-based microfluidic technology; droplet formation; influencing factor; research progress

微球是指药物溶解或分散在高分子载体材料中形成的球形或类球形的微粒，粒径通常为 1 ～ 250 μm。因具备独特的释药行为，基于微球的缓控释制剂备受研究者关注。载药微球进入体内后，吸附或包埋于微球表面的药物率先溶解，剩余药物则

收稿日期：2024-10-16
作者简介：师丽敏（1999—），女，硕士研究生，专业方向：新型药物制剂。
通信作者：吴浩翔（1978—），男，研究员，硕士生导师，从事药剂学研究。
E-mail：austin163@163.com

从多孔骨架材料中扩散至释放介质中，并随着微球骨架的溶蚀与降解而持续释放。然而，现有的微球制备技术在工业化生产过程中面临诸多瓶颈问题。

目前微球的工业化制备方法包括溶剂挥发法[1]、喷雾干燥法[2]、热熔挤出法[3]等，各自都存在一定的弊端。例如，溶剂挥发法通过机械搅拌或高速剪切制备液滴，但由于产生的剪切力或冲击应力不均匀，导致所得液滴的尺寸呈现多分散性，微球的形态和结构也难以精确调控；热熔挤出法和喷雾干燥法制备微球依赖高温过程，不适用于对温度不稳定的药物；在喷雾干燥过程中，若发生粉末粘壁会导致物料严重损失、产率降低。此外，结构复杂的微球需要分步制备、后期的纯化过程烦琐，以及设备空间上的能量耗损分布不均，都将导致工艺参数调整复杂，使制得的微球批间差异大、工艺放大困难，严重限制微球在医药领域的应用。

液滴微流控技术（droplet-based microfluidic technology）作为一种新兴的微流控技术，为纳米制剂尤其是载药微球的工业化生产提供了新方向。该技术能精确控制 2 种或多种互不相溶的流体在微米级尺寸的通道中形成微液滴[4]，具有操控方便、用样量少、反应条件稳定的优势。核心部件微流控芯片具有可规模集成、灵活、可控的优势[5]，这使得人们能在一块微小芯片完成试剂混合、反应、分离、测定等基本操作，增大了该工艺工业化生产微球的可行性。相比于常规方法，液滴微流控技术可在微米级通道中实现流体剪切，显著提升了分散效果和速度，因而制得的微球粒径均一，批间重复性良好，且工艺参数在从实验室小试到工业化生产放大的过程中具有相对稳定的动态设计空间。

本综述将系统阐述基于液滴微流控技术制备微球的原理及过程，并结合微球在医学诊断和治疗领域方面的应用实例，从流体相关参数、装置设计参数和添加剂 3 个方面深入探讨影响微球质量的关键因素，以期为微球制剂的开发和产业化提供参考。

1　基于液滴微流控技术的微球制备原理

液滴微流控系统一般由泵、微流控芯片和用于连接器件的管道或通道组成[6]。采用液滴微流控技术制备微球时，流体在泵的驱动作用下以特定速率注入微流控芯片中进行混合或反应，最终通过离心或过滤的方式将固化微球分离出来，经充分洗涤、干燥后，得固体微球粉末。此过程中的关键步骤在于液滴在通道中的形成。

1.1　液滴形成过程

在微流控通道中，液滴往往由 2 种互不相溶的流体相互作用而形成。这 2 种流体分别作为连续相和分散相。液滴的形成过程大致如下：首先，分散相和连续相在通道连接处发生接触，形成不混溶界面并不断积累，随后在流体惯性力、剪切力以及自身表面张力等作用下不断发生形变[7]，最终导致相界面不稳定、破裂并形成分散的液滴。

1.2　液滴形成方式

要实现流体间的混合就需要向体系提供大量能量，以转化为最终产生乳液中两相界面所需的额外自由能。如果这种能量仅来自流体动力学压力，不需要任何外部输入，即为被动法。而主动法则是利用外部元件在局部输入附加能量以驱动液滴形成，能量输入形式包括电、磁、声、热等[8—9]。由于主动法所需设备的器件设计相对复杂、成本较高，且引入附加能量还可能影响某些生物药物的稳定性，所以被动法的应用更广泛。本文主要讨论基于被动法和被动微通道装置的液滴微流控技术。

2　影响微球质量的关键因素

2.1　流体相关参数

在微通道中，主要通过流体的相互作用产生液滴，流体相关参数的影响巨大。例如，微球载体材料的种类、连续相和分散相溶剂的种类、两相流体的黏度和密度、两相流速等均可能直接影响微球的形态、粒径、药物的包封与释放。

2.1.1　载体材料的选择

载体材料的选择对微球制备至关重要。目前，通过微流控技术制备微球主要采用的骨架材料包括合成或天然的高分子材料、无机材料及复合材料。

合成高分子材料不仅具有免疫原性低、生物相容性高等优点，而且可以根据用药目的，通过调控

合成过程中的参数来调节材料的降解速率，因此已成为当前缓控释制剂研发的主要载体材料。其中，PLGA 已被 FDA 正式列入药用辅料。聚合物的单体比、相对分子质量、末端基团等都会直接影响微球的性质。一般来说，增加 PLGA 中羟基乙酸单体的含量可以提高聚合物的亲水性和玻璃化转变温度，进而缩短释药周期[10]。聚合物相对分子质量增大，则溶胀速度减慢，在体内的降解时间也会进一步延长[11]。在几种常用 PLGA 中，通常羧基末端产品的降解速度高于酯基末端产品[12]。此外，具有不同末端基团的 PLGA 可通过静电作用或范德华力与药物进一步结合[13—14]，从而影响微球的包封情况。

为了提升所负载药物的稳定性，需选择恰当的载体材料。例如，RAZA 等[15]用丙烯酸树脂（Eudragit®）包覆多孔二氧化硅纳米粒制备了负载美罗培南的复合微球，并比较了由 3 种型号 Eudragit®（Eudragit RSPO、Eudragit RS100、Eudragit S100）制成的复合微球的药物释放行为。结果显示，在模拟胃液的 pH 条件下，基于 Eudragit S100 的复合微球在 2 h 内几乎无药物释放。这表明 Eudragit S100 可保护某些化学不稳定的药物免受胃部 pH 环境的影响。

天然高分子材料海藻酸盐无毒，具有良好的生物相容性和可降解性，但以其为载体材料制备的微球多存在溶蚀速度快、药物释放快等问题。对此，YANG 等[16]利用流动聚焦型微流控装置分别制备了负载阿莫西林的磁性藻酸盐微球（magnetic alginate microparticles，MAM）和壳聚糖包覆磁性藻酸盐微球（chitosan-coated magnetic alginate microparticles，CMAM），并考察了 2 种微球在 pH 2.1 和 pH 7.4 介质中阿莫西林的释放行为。结果显示，在 pH 7.4 条件下，CMAM 的释药速率低于 MAM，达到释放平台所需时间更长，证明在海藻酸盐微球表面包覆壳聚糖膜有助于减慢药物释放速度，有效解决了 MAM 在前 100 min 内过度释药的问题。

无机材料因在刚性、磁性、尺寸稳定性和热稳定性等特性上的优势，在光学、催化、涂料、生物医药等领域已被广泛应用。WANG 等[17]以无机材料 Fe_3O_4 作磁性材料，采用液滴微流控技术在聚二甲基硅氧烷芯片上成功制备了磁性聚乙烯醇微球。结果显示，该微球具有极低的剩磁和矫顽力值，同时表现出较强的铁磁性，证明其具有良好的超顺磁性，有望应用于药物靶向递送、磁感应热疗和造影剂等医学诊断和治疗领域。

使用不同方法将不同材料耦合、杂化可制得新型材料，从而实现材料间的优势互补，不仅可提升微球性能，而且可赋予微球更多的功能特性。如 XU 等[18]将被荧光染料标记的纳米羟基磷灰石（nano hydroxyapatite，nHA）包封在大豆卵磷脂（soy lecithin，SL）中，然后将形成的 SL@nHA 颗粒加至聚左旋乳酸［poly(L-lactic acid)，PLLA］溶液中，以明胶为致孔剂，采用微流控技术制备了注射用 PLLA/nHA 复合多孔微球。以 SL 为介质将 nHA 嵌入聚合物微球中，不仅提高了载体材料的亲水性和生物相容性，而且进一步提高了微球的包封率。

2.1.2 流体性质

连续相和分散相使用的溶剂会直接影响药物和聚合物在体系中的溶解性，从而影响微球对药物的包封效果。SU 等[19]利用一种可产生 O/O/W 型乳液的流动聚焦型微流控芯片揭示了油相组成对微球载药量和包封率的调控作用。以微溶于二氯甲烷的比卡鲁胺为模型药物，引入丙酮以提高其在油相中的溶解度。结果显示，随着丙酮用量的增加，微球的载药量和包封率均呈现先升后降的趋势；当丙酮用量达一定程度时，其与水相的混溶特性导致药物 - 溶剂复合物的跨相扩散加剧，引发药物向水相泄漏。而周祥萍[20]为了提高微球对微溶性药物的包封率，在处方前研究中考察了药物在 pH 值不同的磷酸盐缓冲溶液中的平衡溶解度，并选择其中对药物溶解度最低的缓冲液溶解 PVA 作为水相，从而抑制药物在油水相界面的扩散，成功将包封率提高至 80%以上。

流体黏度等性质会影响溶质的扩散过程和流体流动状态。已有研究[19]指出，提高 PLGA 用量时（理论载药量减小），微球的包封率和载药量均先增加，然后包封率趋于稳定而载药量呈下降趋势。这可能与适度增加 PLGA 用量会增大油相的黏度有关。另

外，当分散相黏度增大时，液滴生长时分散相颈缩、拉伸和破碎所用的时间延长，微球粒径也会随之增大[21]。相反，当连续相中表面活性剂的用量增加时，连续相黏度及连续相对分散相施加的剪切力也随之增大，导致生成的液滴粒径减小[22]。分散相和连续相的流速是直接影响液滴尺寸的因素。乔督[23]利用基于水平集法的二维模型模拟流动聚焦型微流道内的液滴生成过程，并探究了流速比对液滴生成特性的影响。结果显示，当分散相和连续相的流速比为1∶2时，来自通道壁的压力大于液滴本身的黏性力，液滴流态受通道尺寸的限制而呈“活塞状”或“柱塞状”，即挤压流；随着连续相流速的进一步增大，连续相黏性力与两相界面张力保持平衡，液滴尺寸呈减小的趋势，液滴的生成频率逐渐提高，液滴流态由挤压流转变至滴落流，液滴可均匀、成串地产生并持续向下游移动。CABALLERO AGUILAR等[24]则强调了流速对包封率的影响。在采用双试剂流动聚焦微流控芯片和离子交联法制备W/O型海藻酸盐水凝胶微球的过程中观察到，当内水相流速由0.5 μL/min增至2 μL/min时，包封率先增大后减小；流速达到1.5 μL/min时，微球系统对药物的包封达到饱和，再提高流速反而会使更多药物扩散至外相中。

2.2 装置设计参数

微流控装置中微液滴的形成主要取决于流体的相互作用，而这种相互作用同样受微流控装置设计参数的影响。当所需微球的结构、组成和制备条件不同时，对微流控芯片的基体材料与内部微通道的结构和尺寸的要求也各不相同。

2.2.1 基体材料性质

具有优良的材料相容性和加工性能的微流体芯片对液滴形成非常重要。现阶段常用的芯片基体材料主要是聚二甲基硅氧烷（polydimethylsiloxane，PDMS）[25]、聚甲基丙烯酸甲酯（polymethylmethacrylate，PMMA）[26]以及玻璃[27]，各材料的优缺点如表1所示。选择时需要基于通道结构设置、流动相和分散相的性质以及形成的液滴类型等多方面综合考虑。

2.2.2 微通道结构

有效控制微通道中流体的混合与扩散行为，对于形成的液滴质量和制备效率具有决定性意义。优化微通道结构也有利于调节流体之间的传质过程。因此，高效制备高质量液滴的核心环节是优化微通道装置的结构设计，主要包括入口接触结构及混合通道结构的几何形状。入口接触结构主要分为3类，分别是交叉型（包括Y形和T形）、共轴流型和流动聚焦型，如表2[28—31]所示。微通道中流体的流动形式以层流为主。尽管稳定的层流有利于调控液滴尺寸，但扩散效率低，不利于流体混合。因此，需要通过特殊的几何形状通道对流体施加拉伸、分裂、扭曲或折叠等作用，增加流体扰乱程度或引起湍流，从而增强混合效果。

在混合通道的特殊几何形状设计中，弯曲通道是早期常用的设计之一。TOMARAS等[32]在蛇形通道中使用半圆形弯曲部分诱导流体产生Dean流结构，同时结合双曲线函数定义的收缩区域实现了流体的拉伸与变形（图1），形成了复杂的三维流动，可在较宽的雷诺数范围内提高混合效率。此外，通过在通道内设置障碍而破坏流体的层流状态，也是常用的设计。例如，CHIESA等[33]在通道底部刻印了交错排列的“人”字形凹槽，以产生较强的流体剪切力和涡流，减少扩散所需的平均距离。该装置的混合效率取决于通道中轴向位置和流体在半个

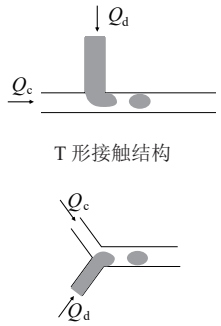
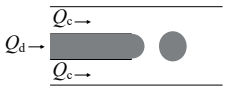
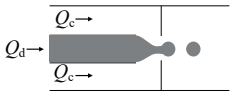
表1　微流控芯片的常用基体材料

Tab.1　Commonly Used Substrate Materials for Microfluidic Chips

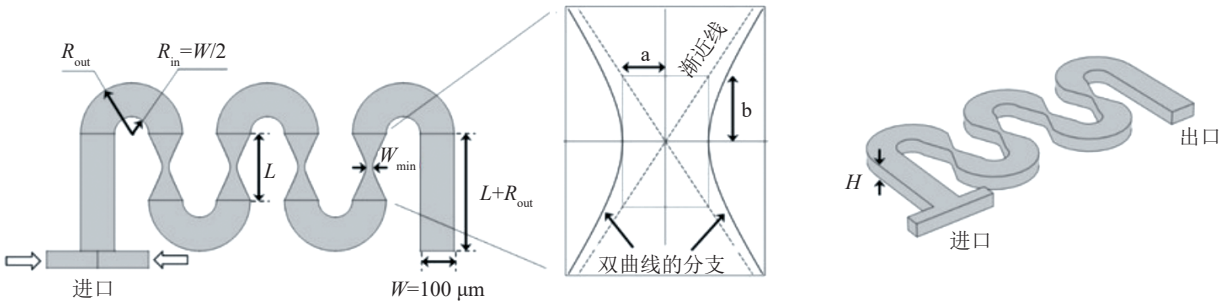
材料名称	优点	缺点	参考文献
PDMS	成型过程简单，便于大规模生产；化学惰性好；具有良好的透光性和生物相容性；能直接与多种材料键合，适用于复杂结构通道的制造	软化温度点低，键合力弱，通道耐压性能相对较弱；溶剂相容性有限	[25]
PMMA	成本低且易于制造，具有良好的机械稳定性和化学性能，透明度高	不耐化学腐蚀，强溶剂会导致通道变形	[26]
玻璃	透明度高，绝缘性强，成本低廉，耐化学腐蚀，易于手工制作，易于修改表面润湿性和生物相容性，可实现高精度的流量控制	手工制备的装置往往缺乏可重复性；深度蚀刻困难；键合温度较高，会导致键合率降低	[27]

表 2 入口接触结构的几何形状

Tab.2 Geometric Shapes of Entrance Contact Structures

类型	交叉型（T 形、Y 形）	共轴流型	流动聚焦型
图示[1)]	 T 形接触结构 Y 形接触结构	 共轴流型 2D 平面图	 流动聚焦型 2D 平面图
说明	将其他流体引入与主流方向垂直或成一定角度的微通道中，分散相和连续相流体的流动涉及横流	向同一方向引入 2 种流体进入微通道，通道外侧的连续相可对内部的分散相进行剪切，从而形成液滴	连续相自顶部和底部挤压分散相，通过聚焦单元的收缩而形成液滴
优点	通道结构简单，便于控制液滴的尺寸和生成频率，形成的液滴具有较高的单分散性	可实现各方位的混合，增加了流体间接触的比表面积，可用于构建结构和组成复杂的多重乳液滴	能够精确控制流体动力学，允许使用多种流体，可用于制备结构更复杂的液滴
缺点	几何形状对液滴形成的影响大，流体接触面积小，对液滴的可控范围小	芯片的加工成本昂贵，毛细管微通道通常需要手工组装，不利于芯片的规模化生产	通道结构复杂，难以控制液滴的生成频率，加工成本高
参考文献	[29]	[30]	[31]

注：[1)] 各图中 Q 代表流体流速，下标“c”、“d”分别代表连续相、分散相。



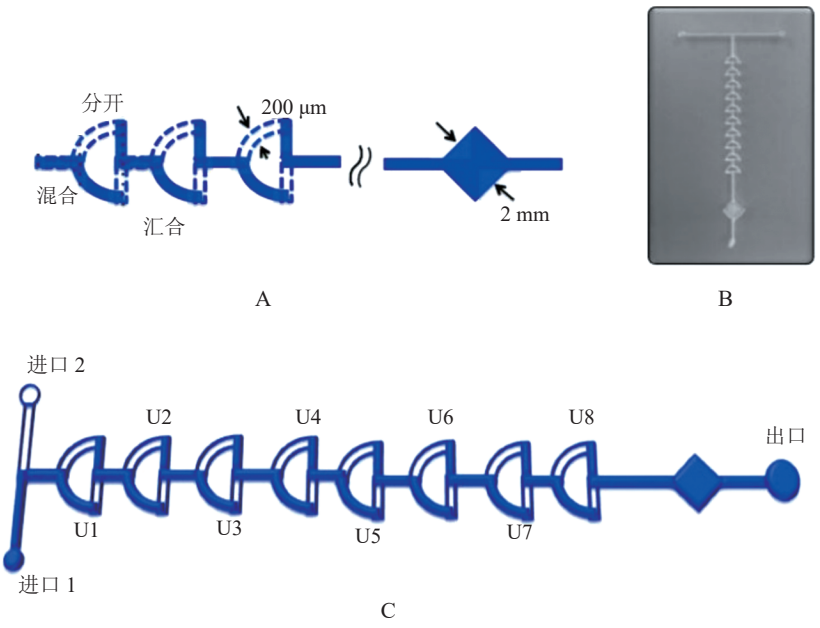
A—微通道设备几何结构的俯视图；B—双曲线函数定义的收缩区域；C—微通道设备的三维几何结构。

图 1 结合双曲线函数收缩区域的弯曲通道结构[32]

Fig.1 Curved Channel Structures with Contraction Regions Defined by Hyperbolic Functions[32]

周期内的旋转角度。与相同尺寸的简单通道相比，交错“人”字形设计几乎不会增加流体阻力。此外，基于几何图形的变化与排列组合进行调控的混合单元设计具有更强的集成优势。SIVASHANKAR 等[34] 利用激光写入 / 微制造技术将圆的象限以 2 层串联的方式排列成混合单元（图 2），流体在分离 - 重组单元中被反复拉伸、切割和折叠。试验结果显示，在不同的流速下，当连续使用 3 个以上的混合单元时，可显著提高混合效率；而对于高黏度流体，可以通过增加混合单元数量，进一步提高溶质的扩散性。

此外，微通道的尺寸也会直接影响乳液液滴的



A—模块化的分离 - 重组混合单元的示意图，阴影区域表示底层，虚线区域表示顶层；B—该微通道混合器的实物原型；C—带有模块化组合结构的微通道混合器示意图。

图 2　分离 - 重组混合单元的模块化组合结构 [34]

Fig.2　Modularized Combined Structure of Hybrid Units Based on the Separation-recombination Principle[34]

形成。乔督 [23] 通过数值计算模型，模拟不同几何尺寸的流动聚焦型微流道内的液滴形成过程。在固定两相流速比、改变不同入口宽度比（即连续相与分散相入口宽度的相对大小，w）的情况下：当 w>1 时，随着 w 的增大，由于连续相对分散相的黏性剪切作用占主导，液滴尺寸将逐渐增大，而液滴形成频率逐渐减小；相反，当 w<1 时，随着 w 的增大，在黏性剪切力和挤压的耦合作用下，液滴尺寸逐渐增大，形成频率也随之增大。

2.3　添加剂

药物稳定性差、突释率高和包封率低等问题一直是限制微球制剂研究与应用的关键技术问题。在处方中引入添加剂可能是解决这些问题的有效策略。目前，已被报道的添加剂包括表面活性剂 [35—37]、多元醇 [38,39]、糖 [40]、氨基酸及蛋白质 [41,42]、无机盐 [43]、具有特定结构的化合物 [44] 等（表 3）。

3　总结与展望

本文综述了基于液滴微流控技术制备微球的研

表 3　微球研究中应用的各类添加剂

Tab.3　Various Additives Applied in Microsphere Researches

添加剂类型	添加剂名称	在微球研究中的应用
表面活性剂	SDS、司盘 -80、吐温 -20、泊洛沙姆、PVA、PVP 等	减少多肽蛋白类药物在油水相界面的聚集和变性，提高药物稳定性 [35]；降低界面张力，稳定乳液的油水相界面 [36]；改变微球在释放介质中的亲 / 疏水性 [37]
多元醇	甘油、PEG 等	改变药物在有机溶剂中的存在形式，使药物在骨架材料中均匀分布，从而减少药物在载体材料内部的吸附，改善微球的释药行为 [38]；亲水性添加剂可能会加快药物在介质中的释放 [39]
糖	葡萄糖等	在水合作用阶段可渗入聚合物基质中，导致聚合物分子链松弛甚至重排，降低其玻璃化转变温度 [40]
氨基酸及蛋白质	赖氨酸、脯氨酸、精氨酸等，血清白蛋白等	减小微球表面积，提高微球表面聚合物的致密程度，从而增大微球的包封率；与药物分子的疏水作用以及在 PLGA 表面的屏障作用可能影响聚合物载体的降解速度 [41]；利用蛋白类添加剂优先于药物在油水相界面聚集的特性，提高药物的稳定性 [42]
无机盐	氯化钠等	通过氢键或静电作用调节其与药物分子在结合与排斥过程中的平衡，从而保持乳状液滴油水界面的稳定性；在药物释放阶段调节渗透压梯度，从而影响聚合物的降解速度和药物的扩散速度 [43]
具有特定结构的化合物	环糊精	与药物形成包合物，增加其水溶性，减弱药物与界面之间的疏水相互作用，增加微球的孔隙率，改善药物释放特性；减小体内代谢酶对药物的影响，提高生物利用度 [44]

究进展，从流体相关参数、装置设计参数以及添加剂 3 个方面详细介绍了制备过程中的各种影响因素，以及这些因素与微球关键质量属性之间的关系。表 4 总结了液滴微流控技术与传统微球制备方法的优缺点。

尽管液滴微流控技术对流体在微纳米尺度上的处理能力非常优异，但该技术在从实验室研究向工业化生产转化的过程中仍存在许多问题。例如，高黏度流体容易在通道内析出并造成堵塞，影响运行的稳定性和连续性。已有研究[26,45]通过设计具有台阶结构的微流控芯片、采用表面涂层实现芯片材料改性、优化流体输送系统等策略来提升高黏度流体对系统装置的适应性。此外，现有液滴微流控芯片的单通道产率仅为 0.1 ～ 10 mL·h^{-1}，难以满足工业化生产的需求。目前，实现高通量液滴生产的方式包括流体分配和液滴破裂[25]。前者是指分散相经多个并行通道或集成混合单元分配后，与主通道的连续相接触而形成液滴。因而在该模式下，流体在通道中的相互作用和设备制造差异可能会导致流体分配不均匀，且一旦发生通道堵塞会影响整个系统中的流体分配，需要停止制备并清理系统。液滴破裂是指两相流体相互接触产生液滴，再通过特定的通道节点逐级分裂生成更小的液滴。但液滴分裂的过程较为复杂，需要对破裂动力学和液滴形成机制进行更深入的研究。总之，液滴微流控技术正处于由实验室创新向产业化转化的阶段，相信随着技术迭代以及多学科交叉融合，研究者将会设计出更多可高通量生产、可连续稳定形成液滴的微流控装置，加快药物研发与工业生产进程。

表 4 用于微球制备的液滴微流控技术与传统方法的优缺点

Tab.4 Advantages and Disadvantages of Droplet-based Microfluidics vs. Traditional Preparation Methods for Preparation of Microspheres

对比维度	液滴微流控技术	传统制备方法
形态与粒径	单分散性高，可精准调控	粒度分布宽，需进一步筛分，造成物料损失
材料兼容性	对高黏度或易固化载体材料的适应性差	兼容高熔点、高黏度材料，但多组分体系易发生相分离
制备过程	依赖特定结构芯片和驱动设备，重复性良好，支持微球功能化改性，但单通道产率较低，需提高通量	单批次产量高，但微球结构复杂时需分步制备，工艺重复性差，实现微球的功能化需要后续修饰
成本及可扩展性	芯片的结构设计复杂程度高，初期成本高，但可重复使用，试剂用量低，目前工业化生产的转化仍不成熟	设备简单，易工业放大，但溶剂消耗量大，尤其在大规模生产中成本较高

参考文献：

[1] AN R Z, TANG W M, ZHAO Z P, *et al*. Poly(lactide-*co*-glycolide) microspheres with good biocompatibility [J]. *Acta Bioeng Biomech*, 2023, **25**(4): 111-120.

[2] THAKUR S, KOUR R, KAUR S, *et al*. Spray-dried microspheres of carboplatin: technology to develop longer-acting injectable with improved physio-chemical stability, toxicity, and therapeutics [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(5): 128.

[3] REN T, CHEN J, QI P, *et al*. Goserelin/PLGA solid dispersion used to prepare long-acting microspheres with reduced initial release and reduced fluctuation of drug serum concentration *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2022, **615**: 121474.

[4] HE T X, WANG W B, CHEN B S, *et al*. 5-Fluorouracil monodispersed chitosan microspheres: microfluidic chip fabrication with crosslinking, characterization, drug release and anticancer activity [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, **236**: 116094.

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

[6] ZHANG J S, WANG K, TEIXEIRA A R, *et al*. Design and scaling up of microchemical systems: a review [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2017, **8**: 285-305.

[7] ABATE A R, MARY P, VAN STEIJN V, *et al*. Experimental validation of plugging during drop formation in a T-junction [J]. *Lab Chip*, 2012, **12**(8): 1516-1521.

[8] SINGH R, BAHGA S S, GUPTA A. Electrohydrodynamic droplet formation in a T-junction microfluidic device [J]. *J Fluid Mech*, 2020, **905**: A29.

[9] YANG Z W, JIN S B, ZHANG C Y, *et al*. Microfluidics-assisted synthesis of hydrogel microparticles with acoustic-magnetic control [J]. *Chem Eng Sci*, 2023, **281**: 119082.

[10] KOERNER J, HORVATH D, GROETTRUP M. Harnessing

dendritic cells for poly(D,L-lactide-*co*-glycolide) microspheres(PLGA MS)-mediated anti-tumor therapy［J］. *Front Immuno*l, 2019, **10**: 707.

［11］ 王爱萍. 可持续多巴胺能刺激治疗帕金森病的罗替戈汀微球的研究［D］. 长春 : 吉林大学博士学位论文 , 2012.

［12］ WANG J M, HELDER L, SHAO J L, *et al*. Encapsulation and release of doxycycline from electrospray-generated PLGA microspheres: effect of polymer end groups［J］. *Int J Pharm*, 2019, **564**: 1-9.

［13］ LI X, WEI Y, WEN K, *et al*. Novel insights on the encapsulation mechanism of PLGA terminal groups on ropivacaine［J］. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **160**: 143-151.

［14］ LIAO H, ZHANG T, SONG J L, *et al*. Effect of polymer terminal groups on the drug release and experimental characterization of an electrospun naringin-loaded microsphere/sucrose acetate isobutyrate(SAIB) depot［J］. *Materials Letters*, 2022, **318**: 132141.

［15］ RAZA A, ALAVI S E, SIME F B, *et al*. Microfluidic assembly of pomegranate-like hierarchical microspheres for efflux regulation in oral drug delivery ［J］. *Acta Biomater*, 2021, **126**: 277-290.

［16］ YANG D, GAO K Y, BAI Y, *et al*. Microfluidic synthesis of chitosan-coated magnetic alginate microparticles for controlled and sustained drug delivery［J］. *Int J Biol Macromol*, 2021, **182**: 639-647.

［17］ WANG J M, WANG X Y, LI Y, *et al*. Preparation and properties of magnetic polymer microspheres［J］. *Polymer*, 2020, **199**: 122569.

［18］ XU Y C, WU L, TANG Y K, *et al*. Immunology and bioinformatics analysis of injectable organic/inorganic microfluidic microspheres for promoting bone repair［J］. *Biomaterials*, 2022, **288**: 121685.

［19］ SU Y, LIU J, TAN S W, *et al*. PLGA sustained-release microspheres loaded with an insoluble small-molecule drug: microfluidic-based preparation, optimization, characterization, and evaluation *in vitro* and *in vivo*［J］. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 1437-1446.

［20］ 周祥萍. 马来酸阿塞那平长效注射微球的研究［D］. 广州 : 广州中医药大学硕士学位论文 , 2017.

［21］ ZHU Y, BAI Z S, WANG H L. Microfluidic synthesis of thiourea modified chitosan microsphere of high specific surface area for heavy metal wastewater treatment［J］. *Chin Chem Lett*, 2017, **28**(3): 633-641.

［22］ HE T X, WANG W B, CHEN B S, *et al*. 5-Fluorouracil monodispersed chitosan microspheres: microfluidic chip fabrication with crosslinking, characterization, drug release and anticancer activity ［J］. *Carbohydr Polym*, 2020, **236**: 116094.

［23］ 乔　督. 基于微流控芯片的液滴生成机理与高通量优化设计［D］. 大连 : 大连理工大学硕士学位论文 , 2022.

［24］ CABALLERO AGUILAR L M, DUCHI S, ONOFRILLO C, *et al*. Formation of alginate microspheres prepared by optimized microfluidics parameters for high encapsulation of bioactive molecules［J］. *J Colloid Interface Sci*, 2021, **587**: 240-251.

［25］ MA L, ZHAO X, HOU J S, *et al*. Droplet microfluidic devices: working principles, fabrication methods, and scale-up applications［J］. *Small Methods*, 2024, **8**(8): 2301406.

［26］ FORIGUA A, KIRSCH R L, WILLERTH S M, *et al*. Recent advances in the design of microfluidic technologies for the manufacture of drug releasing particles［J］. *J Control Release*, 2021, **333**: 258-268.

［27］ MAGED A, ABDELBASET R, MAHMOUD A A, *et al*. Merits and advances of microfluidics in the pharmaceutical field: design technologies and future prospects［J］. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 1549-1570.

［28］ ZHU P G, WANG L Q. Passive and active droplet generation with microfluidics: a review［J］. *Lab Chip*, 2016, **17**(1): 34-75.

［29］ LI W, ZHANG L Y, GE X H, *et al*. Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications［J］. *Chem Soc Rev*, 2018, **47**(15): 5646-5683.

［30］ KHAN I U, SERRA C A, ANTON N, *et al*. Continuous-flow encapsulation of ketoprofen in copolymer microbeads via coaxial microfluidic device: influence of operating and material parameters on drug carrier properties［J］. *Int J Pharm*, 2013, **441**(1/2): 809-817.

［31］ LU M Q, OZCELIK A, GRIGSBY C L, *et al*. Microfluidic hydrodynamic focusing for synthesis of nanomaterials［J］. *Nano Today*, 2016, **11**(6): 778-792.

［32］ TOMARAS G, KOTHAPALLI C R, FODOR P S. Serpentine micromixers using extensional mixing elements［J］. *Micromachines* (Basel), 2022, **13**(10): 1785.

［33］ CHIESA E, GRECO A, RIVA F, *et al*. Staggered herringbone microfluid device for the manufacturing of chitosan/TPP nanoparticles: systematic optimization and preliminary biological evaluation［J］. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(24): 6212.

[34] SIVASHANKAR S, AGAMBAYEV S, MASHRAEI Y, *et al*. A "twisted" microfluidic mixer suitable for a wide range of flow rate applications [J]. *Biomicrofluidics*, 2016, **10**(3): 034120.

[35] MA G H. Microencapsulation of protein drugs for drug delivery: strategy, preparation, and applications [J]. *J Control Release*, 2014, **193**: 324-340.

[36] RAWAT A, BURGESS D J. USP apparatus 4 method for *in vitro* release testing of protein loaded microspheres [J]. *Int J Pharm*, 2011, **409**(1): 178-184.

[37] ROSA G D, IOMMELLI R, LA ROTONDA M I, *et al*. Influence of the co-encapsulation of different non-ionic surfactants on the properties of PLGA insulin-loaded microspheres [J]. *J Control Release*, 2000, **69**(2): 283-295.

[38] YAMAGUCHI Y, TAKENAGA M, KITAGAWA A, *et al*. Insulin-loaded biodegradable PLGA microcapsules: initial burst release controlled by hydrophilic additives [J]. *J Control Release*, 2002, **81**(3): 235-249.

[39] LI F, TIAN F, LIU C J. Effect of additives on characteristics of poly(3-hydroxybutyrate) microspheres [J]. *Adv Mater Res*, 2011, **160-162**: 54-59.

[40] WANG J, WANG B M, SCHWENDEMAN S P. Mechanistic evaluation of the glucose-induced reduction in initial burst release of octreotide acetate from poly(D,L-lactide-*co*-glycolide) microspheres [J]. *Biomaterials*, 2004, **25**(10): 1919-1927.

[41] PARK H, HA D H, HA E S, *et al*. Effect of stabilizers on encapsulation efficiency and release behavior of exenatide-loaded PLGA microsphere prepared by the W/O/W solvent evaporation method [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(12): 627.

[42] SAH H. Protein behavior at the water/methylene chloride interface [J]. *J Pharm Sci*, 1999, **88**(12): 1320-1325.

[43] TAMBER H, JOHANSEN P, MERKLE H P, *et al*. Formulation aspects of biodegradable polymeric microspheres for antigen delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, **57**(3): 357-376.

[44] GUPTA V, DAVIS M, HOPE-WEEKS L J, *et al*. PLGA microparticles encapsulating prostaglandin E1-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (PGE1-HPβCD) complex for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) [J]. *Pharm Res*, 2011, **28**(7): 1733-1749.

[45] 满 佳. 基于微流控技术的高粘度聚合物微流成型及结构调控 [D]. 北京: 清华大学博士学位论文, 2018.