

液滴流微反应器的基础研究及其应用

赵述芳, 白琳, 付宇航, 金涌, 程易

(清华大学化学工程系, 北京 100084)

摘要: 综述了近几年来快速发展的液滴微流控技术, 回顾了微流控系统中液滴的基本行为, 如液滴的生成、运动、聚并和分裂等研究进展, 重点探讨液滴作为反应器其内部的流动、传质和反应过程, 以及液滴流微反应器已有的和潜在的重要应用价值。通过精确调控液滴在微尺度上的行为(产生、聚并与分裂、内部的混合与反应等), 使单个液滴成为新型受限空间内的微型间歇反应器, 而微通道内的液滴流进而形成了若干间歇反应器构成的连续流反应器新形式。除了微流控技术普遍具有的微小尺寸效应带来传质传热强化、易于放大等优势外, 液滴流微反应器还具有诸如避免试剂交叉污染、液滴内部可控混合、易于独立调控、便于高通量筛选或者制备等独特特点, 使得其在功能材料制备、化学合成以及生物化工方面有着广泛的应用。

关键词: 多相流; 微反应器; 液滴流; 微通道; 流体力学

中图分类号: TQ 052 文献标志码: A 文章编号: 1000-6613(2015)03-0593-16

DOI: 10.16085/j.issn.1000-6613.2015.03.001

Fundamental research and applications of droplet-based microreactor

ZHAO Shufang, BAI Lin, FU Yuhang, JIN Yong, CHENG Yi

(Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: This review aims to introduce the droplet-based microfluidics which has been growing rapidly in recent years. Some of the basic droplet operations are summarized focusing on fluid flow pattern, mass transfer and reaction both inside droplets and at interface of droplets. Some of typical examples of existing as well as potential applications of droplet-based microreactors in various fields are also discussed. The developed technologies and techniques provide means to precisely control droplet volumes and accurately manipulate behavior of individual droplet (e.g., generation of droplets, coalescence and fission, mixing and reactions inside the droplets). As a result, each individual droplet acts as a small batch reactor under confined conditions. Accordingly, these small flowing batch reactors together form a new type of novel continuous-flow reactors. Besides the usual advantages brought by microfluidics, e.g., intensified mass and heat transfer and easy scale-up, droplet-based microfluidics have unique features, such as ability to avoid cross contamination, rapid mixing of fluids inside the droplets, independent control of each droplet and high throughput. These features allow them to be widely used in many fields, such as preparation of functional materials, chemical synthesis, biochemical engineering, and so on.

Key words: multiphase flow; microreactor; droplet flow; micro-channel; fluid mechanics

化学反应器是过程工业中物质和能量转化的核心单元。传统大化工致力于构建按比例放大的大型反应器装置, 虽然可以实现大批量生产, 但其放大规律复杂, 尤其是不同空间、时间尺度的流体力学-

收稿日期: 2014-10-14; 修改稿日期: 2014-12-10。

基金项目: 国家 973 计划项目 (2013CB733604)。

第一作者: 赵述芳 (1989-), 女, 博士研究生。联系人: 程易, 教授, 博士生导师, 研究方向为多相催化反应器、微尺度反应器、低温等离子体化学、先进的多相流测量技术及离散颗粒模拟等领域。E-mail yicheng@tsinghua.edu.cn。

传递-化学反应形成了多相反应过程的复杂性,对放大过程中产品质量和过程控制带来了巨大挑战。

伴随着 20 世纪 90 年代兴起的微流控技术的发展^[1-2],微反应器的提出逐步改变了人们对反应器放大的认知。不同于传统的大型釜式反应器,微反应器将反应空间受限在尺寸范围为数十到数百微米的通道内部^[3-4]。该尺度下反应体系具有高的比表面积和高的传质性能,不仅可以通过精确的过程控制大幅度地缩短反应时间和降低样品消耗,更重要的是以微反应器为基本单元直接进行数量的增加便可实现模块的集成,进而实现高通量的产品可控制备,从而避免了传统反应器直接几何放大导致的难于预期的非理想行为。

经过二十多年的发展,微流控技术逐渐衍生出许多分支,如连续流微流控技术^[5-6]、液滴微流控技术^[7-10]、数字微流控技术^[11-12]、声学微流控技术^[13]等。其中,均相体系连续流微流控是最先发展起来也是最简单的微流控技术,其核心思想是将宏观的平推流反应器的尺寸缩小到微米至毫米级,利用微流控技术的受限空间带来的强化传质传热、降低试剂消耗等优势提高反应的选择性和转化效率。但与此同时,将流体限定在微通道中也会带来一些负面的影响。比如,在特征尺寸非常小的通道中,流体的流动对于反应器的固体壁面非常敏感,其内部流场会受到边界条件很大的影响;静止壁面带来的抛物线形的速度分布也会引起停留时间分布(RTD)变宽,而且连续流动的混合过程主要是由分子扩散实现的,达到完全混合需要较长时间等^[14]。针对于此,一种有效的解决手段是通过不互溶流体将连续流体分散成微小液滴,通过将反应物封装在液滴内部来控制其扩散和混合,这就形成了所谓的液滴微流控系统。液滴微流控技术中,每个液滴尺寸范围为毫米到微米尺度,产生频率可达 $10^6/s$ ^[15]。通过对液滴的独立操控,可以高效可控地实现液滴运动、内部混合和反应以及化学分析,有效解决了连续均相流微反应器的问题。不同于传统反应器,液滴流微反应器不是固定的容器,而是一系列运动着的体积可调节的液滴,每个独立微液滴都可以看作是一个流动的微小间歇反应釜。因此,一方面液滴流微反应器是保持运动状态的“动态反应器”(dynamic reactor);另一方面,相对于传统的刚性壁面反应器,液滴流微反应器不仅体积可变而且时时和环境流体相互作用,因此也可以称之为“软反应器”(soft reactor)。这样的特性使液滴流微反应

器为一系列复杂化学反应的过程控制提供了无限可能^[16]。此外,液滴流微反应器的另一大突出优势在于可以在短时间内产生大量特异性的微小反应单元,这使得高效快速的平行检测和试验成为可能,可以在短时间内获取大量的数据,同时在高通量制备和放大方面也优于连续流技术^[17-18]。

本文旨在综述液滴流微反应器系统中的基础问题,如液滴的生成、运动、聚并和分裂等研究进展,重点探讨微液滴作为反应器其内部的流动、传质和反应过程、液滴与环境流体的界面传递和反应、液滴流微反应器的单通道集成与放大以及液滴流微反应器已有的和潜在的重要应用价值。

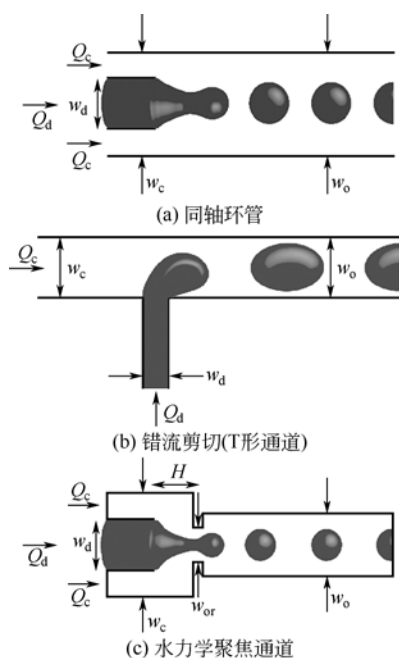
1 微液滴的基本行为

液滴流微反应器依赖于高频率可控尺寸的液滴的制备;同时,基于进行化学反应或者分析的需要,产生的微液滴常常需要进行下一步的聚并和分裂等。实现这些微液滴行为控制最简单的方法就是利用微通道的结构设计,或者辅以外场(如电场、磁场和微加热原件等)来调控微液滴的各种行为。本文主要讨论无外场条件下的水力学结构的作用。

1.1 微液滴的生成

液滴的生成实际上是一相流体在另一相不互溶或部分互溶流体中的分散过程,一般利用不同的设备结构来形成不稳定表面而产生。液滴的制备方法可以分为自顶向下法(top-down)和自底向上法(bottom-up)两大类。前者包括传统的机械搅拌法、喷雾法、微孔乳化法^[19-21]以及微孔膜乳化和微通道阵列乳化等微孔介质分散法^[22-23],该类方法主要利用连续相和分散相之间的剪切力带来的界面不稳定性来制备大量乳液,虽然操作简单,但存在能耗大、产生液滴尺寸分布宽和过程不易控制等缺点。相比较而言,基于微流体技术的自底向上法用于制备微液滴更为灵活可控,通过在微通道内的液滴分散可以精确地对单个液滴的尺寸、形貌和成分组成进行控制,所产生的液滴具有尺寸均一和易于调控等显著优势。

微通道分散根据其液滴生成位置附近的流场信息不同主要分为同轴流场中的断裂、错流流场中的断裂和拉伸流场中的断裂等不同的方式。相对应的通道主要是同轴环管、T形错流微通道、水力学聚焦微通道等,结构示意图如图 1 所示^[24]。为了提高液滴的单分散性,避免不必要的聚并过程发生,往往在连续相或分散相加入表面活性剂来降低两相之间

图1 生成液滴的常用微通道结构^[24]

Q_d 和 Q_c 分别为分散相和连续相的流量； w 、 H 分别为通道的结构参数

的界面张力，使液滴更为稳定地存在。对于液滴的分散规律的研究是最先发展起来的分支，主要针对液滴的尺寸控制^[25]、分散过程中的流型转化^[26-27]、通道结构等基本参数的影响^[28]等，已经有一定的相关综述文章发表^[24, 29-30]，在此不再赘述。

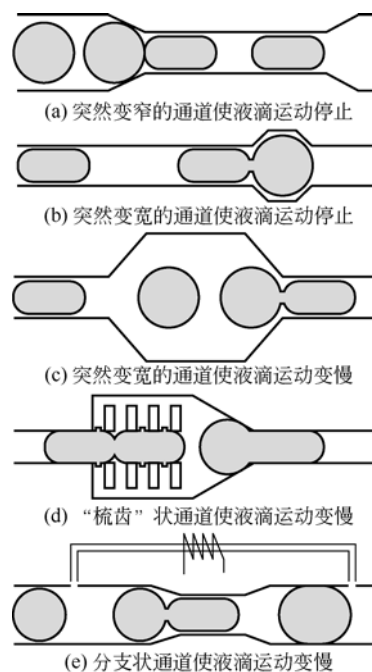
1.2 微液滴的聚并与分裂

液滴微流控相比连续流微流控的优势之一在于其高通量和易于放大的特性，便于进行平行反应。当液滴内包含有某种反应试剂时，不同液滴之间的聚并可以有效地实现反应物之间的接触混合，同时也是控制液滴内部组分浓度的有效手段。很多情况下，单个液滴就是一个微型反应器，再通过使一个液滴分裂成两个甚至多个更小的液滴，很容易实现反应器数量的放大和体积的缩小，从而提高混合和反应的效率。因此，微液滴的聚并与分裂是使其成为理想微反应器的重要保障，如何可控地在微通道中实现液滴的聚并和分裂是一个重要的研究方向。

要实现液滴的聚并融合，原则上只需减小液滴之间的距离使其可以相互接触。要达到这一目的，一般可以通过4种方式来实现：通道结构变化^[31-32]、利用液体特定的理化性质^[33-34]、热毛细效应^[35-36]以及电场融合^[37-38]。其中，巧妙设计微通道的结构是最为直接简单的方式。图2给出了几种典型的通道结构变化^[9]，其基本原理都是突然降低前面一个液滴的流速使后面的液滴可以“追赶”上来与其接触

融合。Niu等^[39]综合利用“梳齿”状通道结构变化和电场实现了液滴的可控聚并。通过在通道腔室内设计多个支柱组来增加流动阻力，使前一个液滴在腔室内减速至停止运动，等待和下一个液滴融合直至水力学压力超过表面张力，融合的液滴开始继续运动。该结构可以通过调节支柱组的间距和数目以及融合液滴的尺寸和运动速度来控制融合过程。该体系中水相液滴的融合可以在 $40\mu\text{s}$ 内完成，因此液滴内的组分混合可以高效进行，两个液滴的混合周期在 7ms 左右。进一步，它们在融合腔室内加入电场，拓展了体系的适用范围，在表面活性剂存在的体系也可以实现液滴的可控融合。支柱组的存在使得液滴之间的距离足够近，电场的存在破坏了液滴间的油膜有效地促进了融合过程。

融合之后的液滴还可以再被分散成更小的液滴，因此可以通过控制液滴体积和组成来有效调控滴内化学物质的浓度，实现液滴阵列的高通量生产。当两相流从主通道流向分支通道，此处的流线被分割成不同的部分。液滴受到流场的影响，当黏性剪切力超过表面张力时，就会发生断裂。液滴分裂过程的研究主要集中在T形通道^[40-42]。如图3所示^[42]，液滴到达T形分支点之后的行为取决于它的延伸长度 l_0 和毛细管准数 Ca 。B和C是发生断裂的流型，而A区域内不发生断裂，断裂的情况依赖于液滴是否能够充满T形分支点（C）或者和壁面之间产生

图2 实现液滴聚并的典型通道结构^[9]

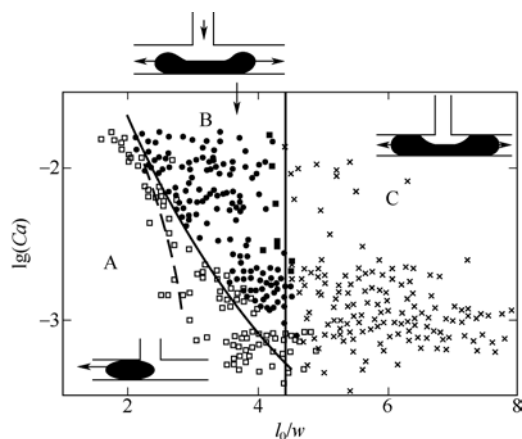


图 3 液滴分裂流型^[42]

沟槽 (B)。该实验的结果与二维的理论分析^[40-41]结果吻合得非常好, 并提出了临界长度的概念。垂直线代表了断裂发生时是否存在空腔区的临界长度 l_0/w , 实线是参考文献[40]中的理论预测结果, 短划线是参考文献[41]中的理论预测结果。

在对称的 T 形通道内可以得到体积相同的子液滴, 而非对称的通道结构会对液滴的断裂过程产生很大的影响。Link 等^[43]在母液滴的流道中设置障碍物来使得液滴被动的断裂, 改变障碍物在流道中位置的不对称性变化可以控制断裂生成的两个子液滴的相对尺寸, 同时还可以设置多级障碍物, 使得子液滴可以进一步地断裂成更小的液滴。Bedram 等^[44]利用 VOF 数值模拟的方法来计算非对称 T 形通道内 (等长度不等宽度) 液滴的断裂过程, 并利用润滑理论近似的方法进行理论分析, 验证了其数值模拟的结果。他们研究和讨论了该过程中重要的影响因素, 比如液滴断裂时间和压降随通道结构的变化等。进一步, Samie 等^[45]对于该模型进行了实验验证, 同时还建立了预测不对称 T 形通道内液滴断裂流型以及子液滴的体积比例和母液滴断裂点的理论公式, 与其实验结果符合良好。

2 微液滴内的流动、混合、传质与反应

2.1 运动液滴内的流动

微流控系统单相流具有传统的抛物线形泊肃叶速度分布, 中心线上具有最大的流速。液滴流中, 外部和内部流体不能混合, 液滴以恒定速度运动, 小于外部流体的最大速度, 流速较大的液体将会追上液滴然后改变运动方向。在以液滴为参考系下, 会出现环流区和滞流区。在液滴的内部也是相同的原因, 液体并非以相同的速度运动, 而是像跑步机

一样沿着通道壁面旋转来回运动^[46]。在低黏度变化范围内 (分散相黏度/连续相黏度 $\ll 1$), 整个流场中反向旋转的环流圈是互相叠加的, 环流区的数目和位置分布与两相黏度比有着复杂的关系^[47]。

通道中流动液滴内的三维流场可以使用共聚焦显微镜通过 micro-PIV 的方式来实验测量, 也可以用数值计算的方法来模拟。Kinoshita 等^[48]将高速共聚焦扫描仪与传统的 micro-PIV 技术结合搭建了共聚焦的三维粒子测速平台, 可以获得 2000 fps 的高速横截面粒子图像。同时, 将测量结果与连续性方程结合, 重构了微流动系统中运动液滴内的三维三分量的速度场详尽信息。图 4 是运动液滴内的 x 、 y 、 z 分量方向上的相对速度的三维视图, 用颜色来区分分量大小。该工作论证了运动液滴内的流型分区图, 并且测量结果验证了液滴内的流体在封闭的体积内复杂的三维环流运动, 由于在方形截面通道内运动时周围通道壁面对于接触表面的拖曳力, 液滴内的环流现象有效地强化了混合以及加速了内部的化学反应。

液滴在不同结构通道内运动^[49]以及生成^[50]和聚并之后的流型^[51]都可以通过 micro-PIV 的方法进行定性和定量的研究。此外, 数值计算是获得速度场信息的另外一个非常有效的手段。近年来学者们发展了不同的数值模拟方法用于两相流内的流体力学研究。Harries 等^[52]最先利用具有普适性的 CFD 代码建立了用于预测液柱内环流流型以及液柱内和界面传质的数值模型。Kashid 等^[53]进一步加入了 CFD 颗粒追踪算法来描绘液柱内的环流, 并且考察了流速、液柱长度以及有无液膜等因素对环流的速度分布和静滞区域的影响, 并通过 micro-PIV 的实验手段进行了模型验证。Sarrazin 等^[49]利用有限体积法和界面捕捉方法对于方形直通通道内液液两相流中液滴界面形变以及液滴内和连续相中的速度场进行了二维和三维的模拟, 通过滞流区和液膜的位置以及二次环流圈的出现来表征液柱内部流体力学结构, 同时对 Ca 数的关联式进行了修正, 表明相对膜厚度以及速度滑移比率都与 $Ca^{1/3}$ 正相关。Wang 等^[54]利用三维格子玻尔兹曼方法 (LBM) 模拟了液滴在弯曲通道内的运动, 关注了在 90° 拐角处液滴内部涡流的出现, 以及速度场的变化。如图 5 所示, 拐角处不同形状涡流的出现有效地强化了液滴内部的宏观传质过程。

2.2 运动液滴与环境流体的相互作用

高比表面是液滴流微反应器的一大显著特征。

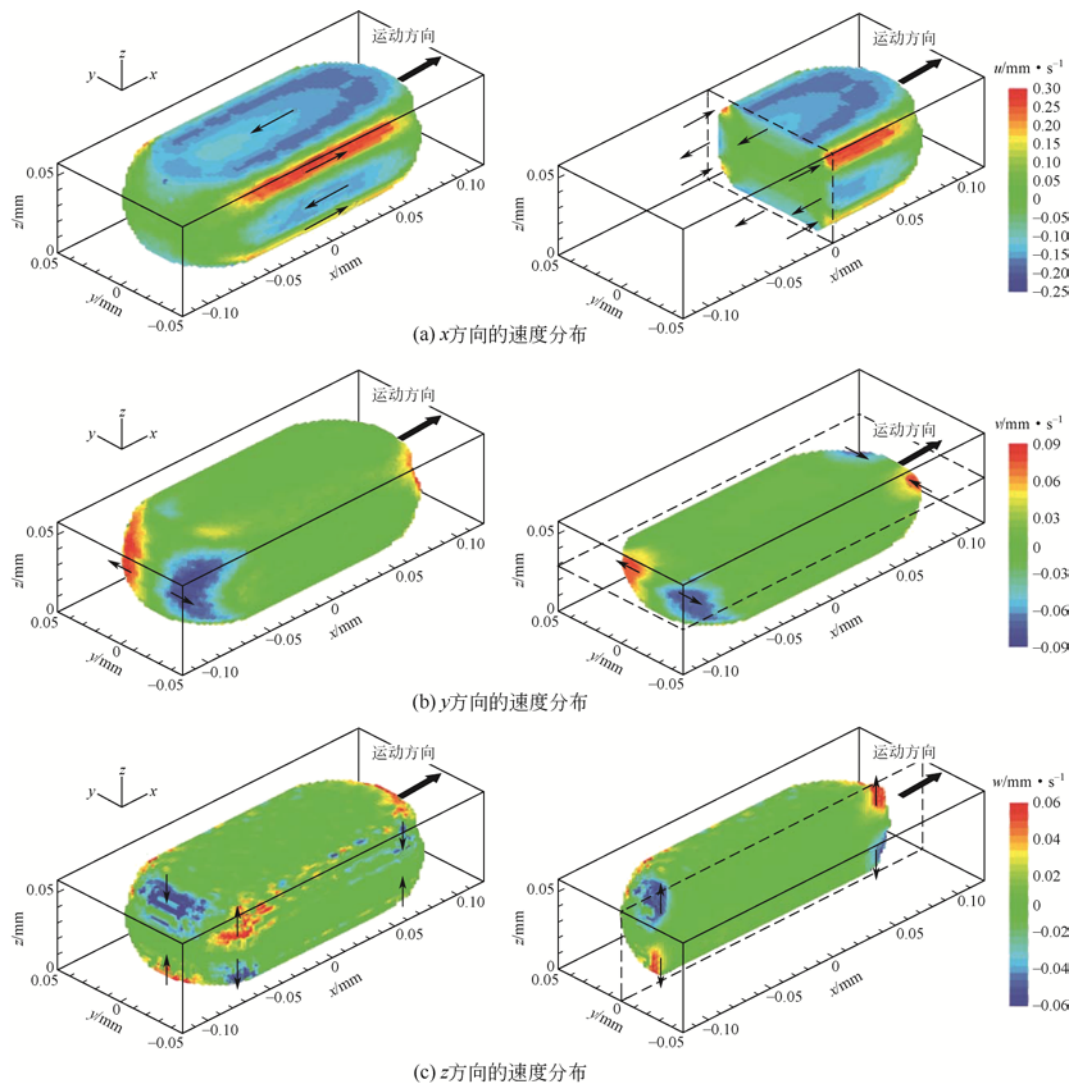


图 4 运动液滴内流体各方向相对速度的三维视图（颜色表明速度方向）^[48]

基于此，液滴与周围流体两相间的相界面构成了液滴微流控系统的一个重要组成部分。举例来说，对于通道和液滴尺寸小于 $50\mu\text{m}$ 的微液滴体系，其比表面积可以达到 $9000\sim 50000\text{m}^2/\text{m}^3$ ，相当于常规宏观体系的 100 倍^[55]。在运动液滴与环境流体的相界面处，一方面二者之间通过电力和表面张力的复合作用进行着复杂的动量传递；另一方面，在两相均有一定溶解度的物质可通过相界面扩散到另一相，形成运动液滴与环境流体之间的质量传递。而动量传递和质量传递二者之间又相互耦合促进，大大增强了运动液滴与周围流体之间的相互作用，从而为实现微尺度下的多相反应、界面反应及微液滴萃取奠定了基础。

基于此，对于扩散控制的反应，液滴流微反应

器可以极大地增强传质传热效果进而提高反应速率^[56-57]。Burns 和 Ramshaw^[58]以酸碱中和反应为例研究了扩散控制的反应在液滴流微反应器中的反应效率。如图 6 所示，在该体系中，溶有乙酸的煤油为连续相，KOH 或 NaOH 与 pH 指示剂酚红的混合溶液为分散相。当分散相中的颜色由红色变为无色时，标志着与乙酸等摩尔量的 KOH 或 NaOH 从连续相扩散至分散相，因此可用分散相颜色发生突变的时间表示传质过程的快慢。研究表明，液滴的大小会影响反应速率，液滴越小，其比表面积越大，从而加快了反应速率。该作者同时建立模型估算了该微液滴体系下的传质效率，结果表明，乙酸从连续相到分散相的当量扩散距离远远小于液滴的特征尺寸，表明了运动液滴的内环流以及与周围流体的

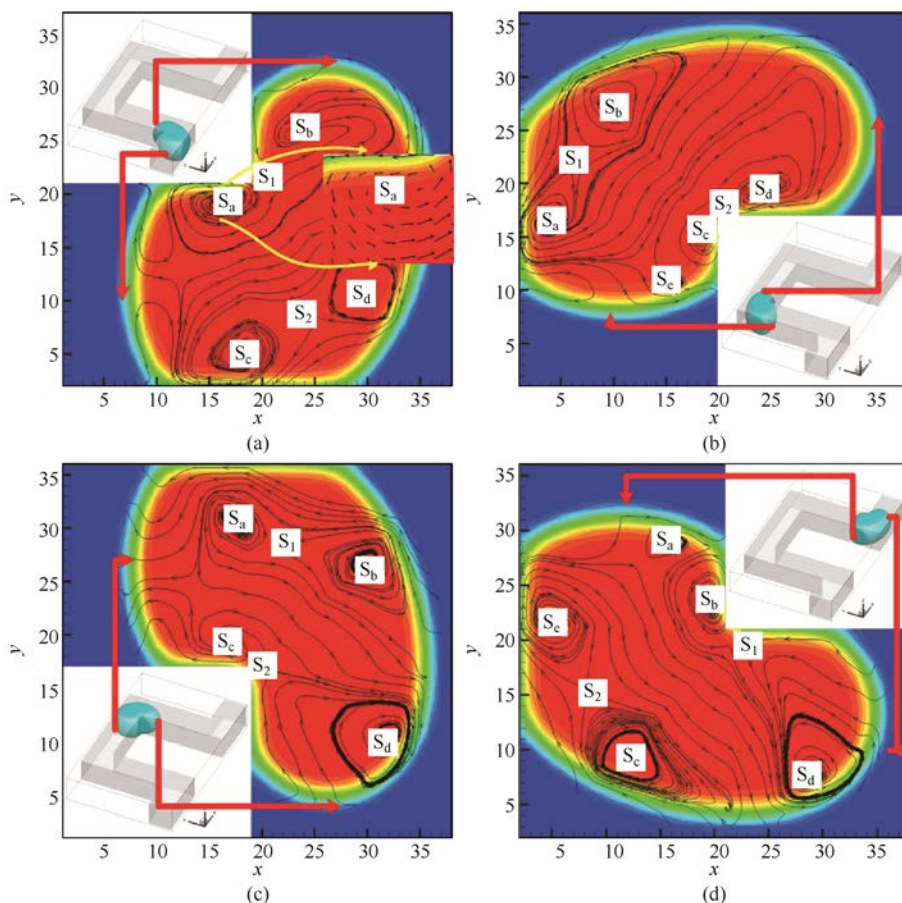


图 5 90° 拐角处液滴内部涡流和速度场^[54]

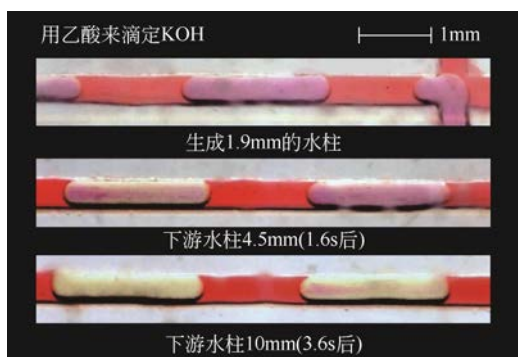


图 6 乙酸从连续相扩散至分散相的滴定示意图^[58]

动量传递大大增强了传质效果。此外，利用相间传质还可以制备出特定的材料。Zhang 等^[59]利用连续相中 CaI_2 扩散到分散相海藻酸中与其反应制备出聚合物微胶囊藻酸盐；Li 等^[60]利用水从 BaCl_2 溶液的液滴扩散到混有硫酸的醇溶液中使 BaCl_2 溶液过饱和制备出 BaSO_4 纳米颗粒。除上述跨越相界面的多相反应体系外，运动液滴与环境流体的相互作用还可以体现在相界面处，即发生界面反应。例如利

用聚合物在液液相界面的吸附可以制备出聚合物包覆的微米或纳米级颗粒作为药物递送的载体^[61]。

2.3 运动液滴内的混合与反应

运动液滴内的环流区域和滞流区域在流体的传质、混合和反应过程中有很大的影响。直通通道中液滴内对称环流的出现强化了液滴内部的混合，但由于内环流相对于流动方向是对称的以及环流区域彼此间独立的流体力学行为，该强化作用在特定区域可能是无效的。液滴的两个半球，相对于以流动方向为轴的两侧几乎没有环流带来的物质交换，因此液滴内的初始分布与液滴的运动方向很大程度上影响着混合效率。

关于微通道内运动液滴内混合行为的研究从 1971 年开始有一些传统实验和理论模型研究。2003 年 Ismagilov 的研究组^[62]率先对 T 形通道内的液滴流微反应器进行直观描述和半定量测量，实现了将液滴内毫秒量级的混合时间与液滴移动的距离之间的定量换算，并利用染料示踪实验证实液滴流微反应器相对于层流反应器实现了快速混合以及轴向扩

散的弱化。进一步的工作发现了直通道中由稳定内环流带来的混合对于液滴内初始分布的高度敏感性,并在T形错流剪切通道内通过调节流量比来改变液滴内初始分布,实现了10ms量级的快速混合^[63]。同时提出另外一种强化混合的方法,即在液滴内引入混沌对流,通过流道的设计使得液滴内流体的分布被物理拉伸、折叠或者变向,可以使混合达到毫秒级及亚毫秒级^[64-65]。图7是两种强化模式的示意图。图7中左图表示直通道中,待混合流体前后分布比左右分布更快混合完全,T形通道内剪切作用产生的涡流强度可以改变液滴初始分布,且其环流的强化作用与液滴的长度直接相关,液滴越长,其涡流和内环流的影响越弱;图7右图是弯曲通道对于液滴内分布的影响,周期性的改变浓度梯度和流动的相对方向,利用内环流对液滴混合界面进行折叠和拉伸使得待混合的液层越来越薄,从而实现快速混合。

后续的很多工作是基于以上这两个理念。Zhao等^[66]通过三维LBM模拟测试了不同通道入口结构对于液滴内初始分布以及后续混合时间的影响,提出改进的T形通道来聚焦缩短传质距离,有效打破生成液滴内的对称分布,强化混合过程。Wang等^[28]研究了液滴在运动过程中通道结构对液滴内部混合的强化作用,见图8,研究表明,在液滴运动过程中,小角度通道的变向作用即能够起到组分重新分布、打破原有对称性的作用,从而达到强化液滴内混合的目的。

除了利用壁面摩擦力造成运动液滴内的环形对流之外,外场的引入也可以在静止的液滴内形成相似的混沌扰动和混合强化,比如外部气流吹扫^[67]、局部激光加热产生Marangoni效应^[36]、内部超顺磁子造成机械扰动等^[68]。

作为一种新兴的反应器型式,微液滴以其优越的传质、传热性能以及灵活可控的操作模式成为了微流控领域研究的热点。多种实验手段(micro-LIF, micro-PIV)和理论模型方法(CFD, LBM)的发展,使得微液滴内部的流体力学行为更加清晰可视,而基础研究的进展也给液滴流微反应器的应用推广提供了扎实的基础研究平台。

3 液滴流微反应器的应用

由以上介绍可知,液滴流微反应器具有多种独特的优势,比如最小化的样品和试剂消耗、混合效率的提高、有不同样品和试剂的液滴的灵活控制等。

这些优势使其在高通量样品预处理、化学分析、微纳米颗粒的合成以及生物化工等方面有巨大的应用前景。同时,由于具有高的比表面积和局部溶剂浓度,液滴流微反应器可以有效地提升化学反应速率,拓展了其在化工领域的应用范围。很多综述文章^[10, 17, 69]介绍了液滴流微反应器在各个交叉领域的应用,本文选取乳液的制备、纳米颗粒的制备、有机合成、相转移催化反应以及生物化工5个典型方向作简要介绍。

3.1 复杂乳液的制备

前已述及,微通道用于产生单个液滴有着液滴尺寸分布范围窄和灵活可控的优势,在典型的错流剪切型、水力学聚焦型和同轴型微通道中利用一相在另一相中的乳化作用可以制备出尺寸、形貌、组成可控的单乳液。事实上,微流控技术本身具有灵活多变的特点,通过对单级微通道的组合拼接可以升级为复杂微通道网络系统。进一步,通过控制微通道中流体的多步乳化和包埋过程,可以制备出复杂多变的复杂多重乳液。

Nisisako等^[70]曾首次采用两级串联的双T形通道制备了W/O/W以及O/W/O型复合液滴[图9(a)]。具体来说,先以W1为分散相、O为连续相在第一个T形交叉口生成W1/O型液滴。然后将W1/O乳液整体作为分散相、W2为连续相,在第二个T形通道中剪切形成W1/O/W2型双乳粒液滴。使用串联T形通道制备双乳液时,相邻的两级通道必须具备相反的亲疏水性质。同样,水力学聚焦型通道也可以通过串联复合用于制备双重或多重复合液滴,并且与T形通道不同的是二维水力学聚焦型通道可以一步制备复合液滴^[71-72]。Utada等^[73]曾利用三维的水力学聚焦型通道制备出双重乳液[图9(b)]。而目前普遍使用的产生双乳液和多重乳液的装置是同轴环管型通道。该类装置由一根直径较小的毛细管同轴嵌入另一根直径较大的毛细管中,内部的毛细管走分散相,内外两根毛细管之间的环隙走连续相。Chu等^[74]利用内边长与圆柱型毛细管外径相同的方形毛细管组合实现各毛细管通道之间的同轴配合,可制备出内部含任意数量的多重液滴[图9(c)]。该研究组进一步将玻璃毛细管微流控装置分解为3种不同的功能组件:液滴产生组件、液滴汇集组件和液滴提取组件,通过不同数目的3种功能组件的相互嵌套组合形成用于制备多种组分复杂乳液的微流控装置,制备出的液滴的组分、数目、比例和大小等均精确可控^[75]。

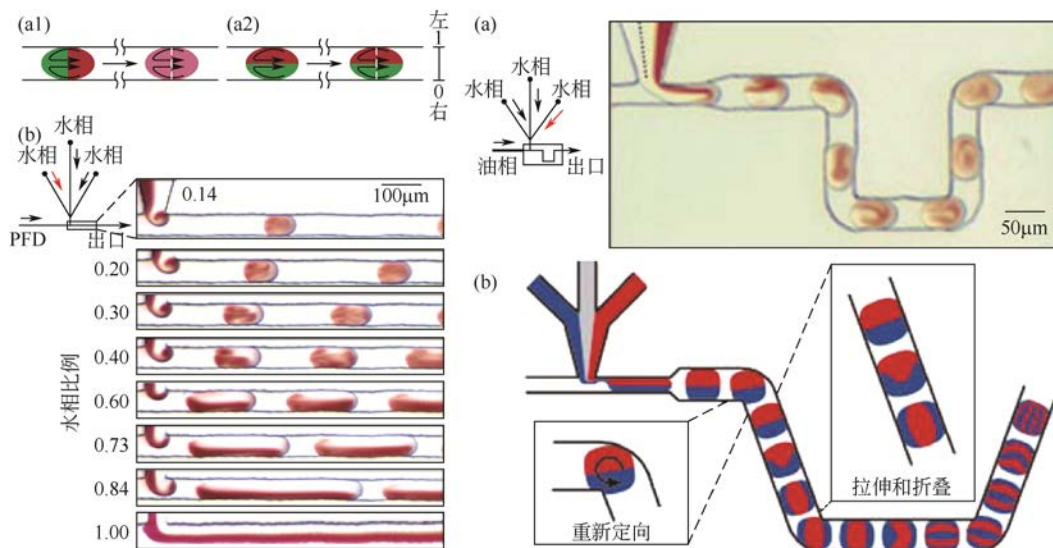


图 7 液滴内混合的强化模式^[63-65]

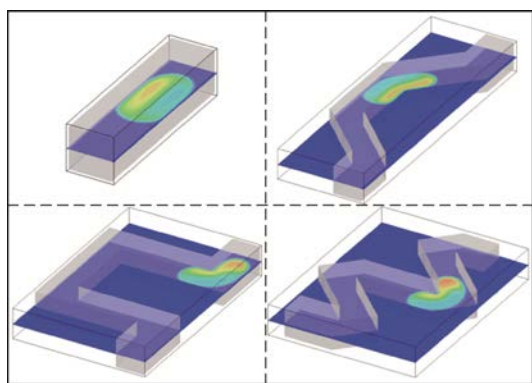
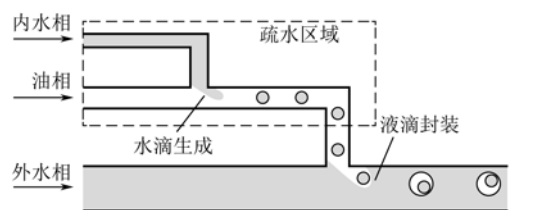
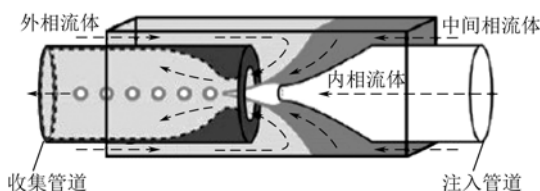


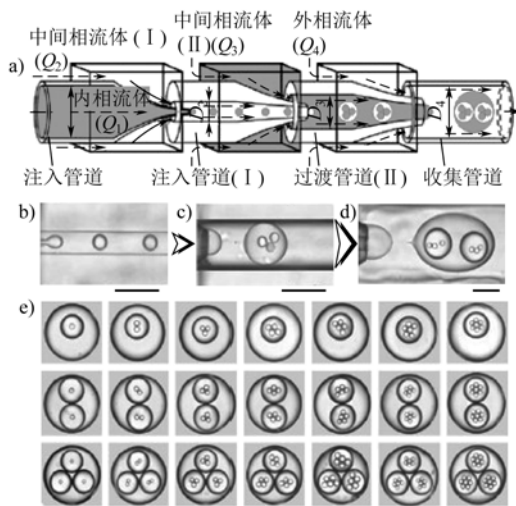
图 8 弯曲通道中液滴内部混合行为的模拟^[28]



(a) 双T形通道^[70]



(b) 三维水力学聚焦型通道^[73]



(c) 同轴毛细管衔接通道及制备的三重乳液示意图^[74]

图 9 用于制备双乳液或多重乳液的装置

用微通道制备单、双重甚至多重微液滴的研究不仅停留在实验可行性层面，对单个液滴的尺寸研究、双乳液液滴的形成机理等方面也有很多的理论研究工作^[76-79]。Shao 等^[80]用双重同轴毛细管管道作为乳粒发生器，分别通过一步法和两步法制备出 W/O/W 双乳粒，其中油相是溶有聚苯乙烯的氟苯，微乳液进一步经固化最终制备出毫米级聚苯乙烯空心球。重点研究了双乳液滴外径、内径、壁厚等的形成规律，针对单乳粒的形成规律建立了基于受力的液滴尺寸计算模型，在实验基础上对模型进一步修正，得到的半理论-半经验方程可以较好地预测该种实验装置在不同体系下的单乳粒液滴的尺寸。Wang 和他的团队^[81-83]利用边界积分方法建立模型对于复杂乳液内部的流变行为以及内部流场进行了数值计算并发表了系列工作，探讨了内部液滴

的行为，比如碰撞、融合或者变形等对于多层乳液内部结构以及流场的影响。

3.2 微纳颗粒的制备

单分散微纳颗粒的合成需要精确控制混合和反应时间，液滴流微反应器的空间微型化和快速混合性能可以精确定义液滴内反应的开始点和停止点以及获得一个很窄的停留时间分布，适合可控制备高附加值、高度单分散的微米以及纳米级别的颗粒。

3.2.1 常规微纳颗粒制备

液滴流微反应器典型的应用产品过程是纳米药物和量子点的制备。药物的形貌和粒径分布影响了其在人体内的生物利用度和靶向性；量子点本身的形状、结构和尺寸决定着其能隙宽度、激子束缚能的大小以及激子的能量蓝移等电子状态，因此需要精确控制其合成过程。

Zhao 等^[84]在受限空间内的液滴流微反应器中利用反溶剂沉淀方法制备了姜黄素的纳米颗粒，并与传统搅拌釜式反应器和微通道层流反应器中的制备结果进行了对比，结果如图 10 所示。气体的引入打破了形成液滴内部对称的浓度分布结构，同时内环流的存在有效地强化了液滴内部的混合，降低了混合和反应的时间，制备得到形貌良好、粒径分布更窄的纳米药物颗粒。

Yen 等^[85]在液滴反应器（气液体系）实现了 CdSe 纳米晶体在高温下的可重复合成，利用液滴反

应器的优良混合性能和窄的 RTD 特征，提高了反应的收率且优化了产品尺寸分布。Shestopalov 等^[86]在液液体系的液滴反应器中控制毫秒级成核和生长时间多步合成了 CdS 胶体颗粒和 CdS/CdSe 核壳结构的纳米颗粒，独立运动液滴的存在避免了固体颗粒在通道壁面上的沉积，而缓冲剂和反应阻滞剂的加入可以严格控制反应时间，保证纳米颗粒高度单分散性，同时加入阻滞剂也有助于形成核壳结构的颗粒。

3.2.2 多功能型微纳颗粒制备

近些年来，各种功能型材料的应用也逐渐从大规模运用向指定环境下的精细小规模应用发展，如在光电、医药、催化、高效分离等领域，微米材料的单一颗粒性质都会对整体功能的表现有着不可忽视的影响，因此对于材料单元的形貌控制和单分散性提出了更高的要求。

利用微流控技术可以操控极微量的流体在微米级尺寸的通道中流动。微液滴作为制备上述该类材料的基本组成单元，其尺寸和形状单一，形貌和组成可控，可以被用来研究自组装的凝胶乳液、三维结构或者周期性二维结构的胶体颗粒。通过俘获单一的液滴并利用表面聚合或者批量固化可以实现微米级别颗粒的合成，其中，热引发^[87]和光引发聚合^[88]是常用的微球材料的固化方法。Sugiura 等^[89]于 2000 年首次利用微流控技术制备了简单结构的磷脂微球，现在已经逐渐向着功能性复合颗粒发展，比如向固化前的分散相中引入染料、纳米颗粒、量子点、生物分子等形成均匀复合微米颗粒以增加颗粒的功能性^[90-93]；或者利用微液滴技术的高度可控性来精确制备单/多重乳液液滴，再通过进一步简单自发的步骤，比如阻遏聚并、非对称分子聚合以及蒸发导致的聚团等，将液滴转变成尺寸和形状都很一致的单分散性非球形微米颗粒^[94]。

Janus 微纳颗粒是两面具有不同化学性质或者不同极性的胶体材料，其在溶液中能够自组装成特殊的层状超级结构，因此在材料科学、生物医学以及高度特异性的传感器领域有广泛的潜在应用^[96]。近年来，利用高度可控的微液滴系统来制备多功能 Janus 颗粒成为了研究的热点，在材料制备领域很有代表性。2004 年 Nisisako 等^[88]首次在水力学聚焦的石英玻璃设备中，制备了包含黑色（炭黑）和透明无色（二氧化钛）两个半球的双色微球。之后，研究者们基于微通道内三相或者四相流动制备了大量的多组分微球。Nie 等^[95]在水力学聚焦通道内将

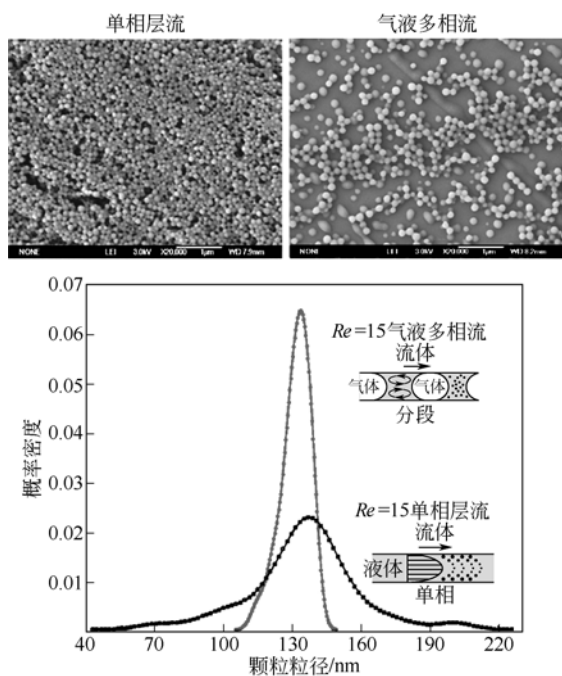


图 10 不同微反应器系统制备姜黄素纳米药物^[84]

两相或者三相聚合物单体引入微设备内形成平行流动，而后被剪切形成两相或三相液滴，最终通过光照聚合固化得到多相微球（图 11）。由于两种聚合物的亲疏水性不同，不同的 Janus 微球呈现双亲性，可以在油水界面上实现自组装。进一步，在亲水的分散相中加入环氧基团，使得 Janus 微球只能在亲水的表面选择性接枝牛血清蛋白，这一点可以从显微荧光照片上得到验证。

3.3 有机合成

利用液滴流微反应器微型化以及易实现传热和传质的优势，许多单步或者多步有机合成反应在分散的液柱、气柱中或者两相界面上进行，如苯的硝化反应^[97]、煤油中的酸萃取^[58]、芳香族化合物的氟化反应^[55]、烯烃的溴化反应^[98]等。

值得注意的是，液滴流微反应器在有机合成反应方面的应用必须考虑各种有机溶剂对微通道的腐蚀作用。微流控系统装置中最常用的材料如 PDMS、PMMA 等均易被许多极性有机溶剂溶胀或腐蚀，这将导致原本独立分隔的液滴之间可能造成交叉污染以及化学试剂的泄漏。Beers 和他的团队^[99-100]开发了一种以硫纶作为预聚物利用接触光刻蚀技术制造的微通道反应器，该种微通道可以保证不受包括甲

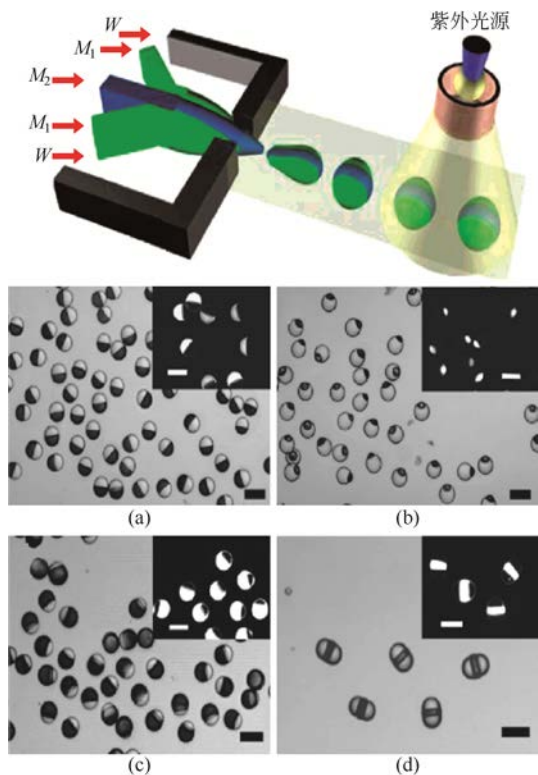


图 11 微通道内制备三组分 Janus 颗粒以及双组分及三组分微球的显微照片与荧光显微照片^[95]

苯在内的许多有机溶剂的腐蚀，是适用于包含腐蚀性试剂的有机合成反应很好的微反应器。该研究组利用这种微通道装置开展了苯微液滴内烯烃的溴化反应^[98]。如图 12 所示，以含有表面活性剂 SDS 的去离子水为连续相，苯乙烯的苯溶液和溴的苯溶液以一定比例从两个通道入口进入，混合之后被分散成液滴。通过调节连续相和分散相的流量可以控制液滴的大小以及苯乙烯和溴的浓度，即调节液滴流微反应器的体积和反应试剂的相对计量。长而曲折的通道促进了液滴内部的混合，便于观察反应过程中颜色的变化。液滴由橙色变为无色的瞬间标志着苯乙烯被完全溴化，由此可得出各条件下的反应速率。

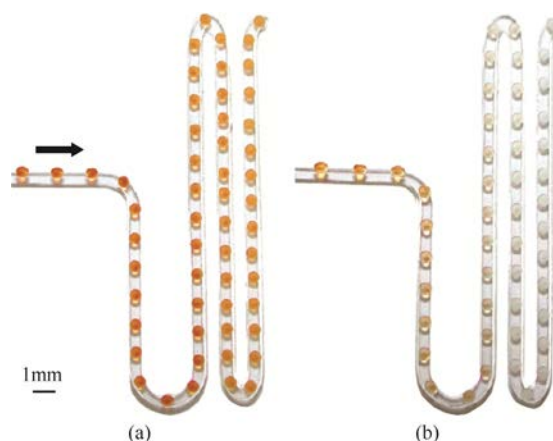


图 12 微液滴内苯乙烯的溴化反应^[98]

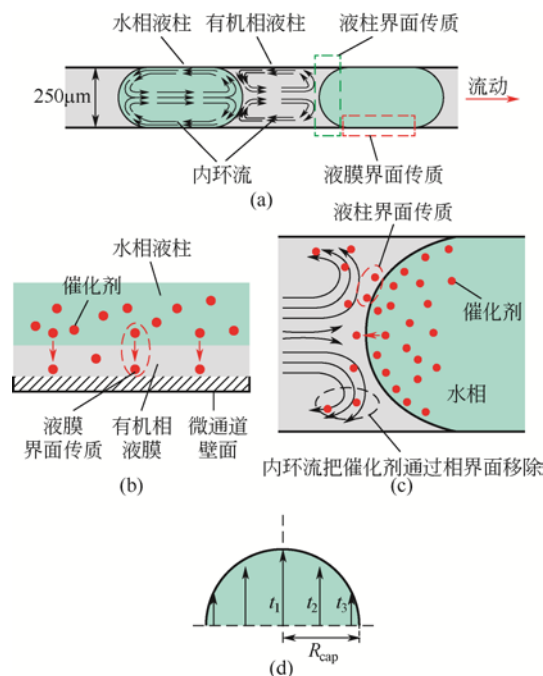


图 13 液滴流微反应器内的相转移催化过程^[101]

3.4 相转移催化

微通道内的液滴流可以提供对于水相和有机相界面区域的精确控制,窄分布的液滴尺寸和接触面、精确定义的表面积体积比,提供了对于相转移催化反应(PTC)优化收率和产量的方面极具吸引力的工具。Jovanovic 等^[101]在微米级通道内的液滴流微反应器中无溶剂引入的条件下实现了苯乙氰的选择性烷烃化反应生成单烷基取代产物,同时考察了分段流反应器的巨大的比表面积对于相转移催化过程的影响,如图 13 所示。实验表明,比表面积的增大有效强化了催化相转移过程,但因为会有下一步连续多烷基取代产物的生成,选择性会有一定的降低。在相同停留时间下,由于苯乙氰的转化率从 40% 提升到了 99%,当水相对有机相的体积比例从 1.0 上升到 6.1,比表面积增大了 97%,因此存在一个最优流量比来达到一个最大的生产能力,但毫无疑问的是液滴反应器中的转化率和选择性都要比传统搅拌釜有显著的提升。该研究组致力于利用微通道内的多相流反应器实现多种多相催化的有机合成反应,比如催化加氢^[102]、葡萄糖氧化^[103]、过氧化物的合成^[104]等,开发高温、高压、高浓度的极端反应条件下的多相微反应体系,同时也集中于该类反应器的平行放大生产^[104]。

传质对于多相流中的非均相反应是至关重要的,液滴流微反应器中,可重复的稳定流型使得高效和良好控制的相间传质得到了保证。这使得液滴反应器可以作为研究传质对于非均相反应影响的工具,进而探究反应机理。不饱和醛类的加氢催化反应就是应用的实例,体系中有三相,即含有催化剂的水相、含不饱和醛类的有机相以及 H₂ 气相。微通道内气泡和水相液滴在油相中交替存在,相间传质由流量和通道尺寸控制,结果表明传质速率是该反应的决速步^[105]。

3.5 生物化工

液滴流微反应器在生物化工系统也具有广阔的应用前景。液滴微流控技术对皮升体积试样的精确控制、先进的样品处理技术以及高通量的实验操作显著地提升了生物检测和生物化学反应的生产能力。微尺度下的实验允许复杂生物分子过程研究的精确控制以及提供高效合算的实验设计方案。一些重要的应用如体外分区^[106-107]、生物检测的发展和筛选^[108-110]已在很多综述文献有所涉及,这里将讨论液滴流微反应器在两个飞速发展的生物学主题中的应用:单细胞微量实验和蛋白质网络构建。

3.5.1 大分子和单细胞封装

液滴流微反应器为单个细胞提供了精确定义的生存环境,液滴的组成可以在生成的过程中系统地调控,也可以在后续的过程中通过液滴融合过程进行更改。不同类型的细胞,从细菌到酵母菌到哺乳类动物的细胞,都可以被封装在微液滴中,可以通过使用可渗透气体的全氟化碳油使细胞存活数天^[111-112]。悬浮以及黏附的细胞和有机质一样不仅可以存活很长时间,也能够像常见生物一样可以恢复或者再培养。

在典型单细胞为基础的微液滴检测中,在一个细胞发生溶解之前,蛋白质的表达和酶的活性可以通过荧光技术来分析^[113]。在实验过程中,液滴的体积保持恒定,此时荧光强度可以成为定量分析的依据。液滴内细胞的芯片溶菌技术是另外一种获得细胞内组成的方法,但同时会在细胞中引入其他的材料。从溶液中对单个细胞的正常的封装技术会带来泊松分布,空的液滴和一个或者多个细胞封装在一个液滴内的存在降低了效率。为了克服这个缺点,发展了很多方法。Edd 等^[114]成功地在液滴生成之前使用细胞的自组织过程制备单个细胞的液滴分区。高密度的细胞悬浮液快速流过一个高结构比率的微通道,细胞的直径是通道窄边的大致比例。细胞组织被分成两个等距离的液流,其纵向长度被改变成颗粒间距的一半。液滴的形成和一个细胞进入水力学聚焦区域同时发生,因此几乎每一个液滴里只含有一个细胞,克服了泊松统计数据的内在限制。另一个方法是纯粹利用流体力学原理将单个细胞封装进入皮升体积的液滴中(瑞利不稳定性),然后利用流场的变化对这些小液滴根据体积大小进行自发的自我筛分,从空液滴中筛分出含有单个细胞的液滴^[115]。

3.5.2 蛋白质网络(结晶)

利用蛋白质结晶过程来获得尺寸可控和高质量的晶体是结构生物学中非常重要的课题^[116-117]。微液滴技术的发展为其提供了良好的平台,利用微升级甚至纳升级体积的小液滴作为独立的微型釜式反应器,所需试剂量小,降低了昂贵的蛋白质的消耗。传质是蛋白质结晶过程的重要影响因素,微液滴反应器的出现使得精确控制蛋白质溶液及其反溶剂之间的混合过程成为了可能^[118]。Ismagilov 和团队^[119-123]在这个方面做了很多基础性的探索工作。他们利用 T 形微通道作为生成液滴的结构,蛋白质的水溶液和其反溶剂被连续相流体分散在纳升级的

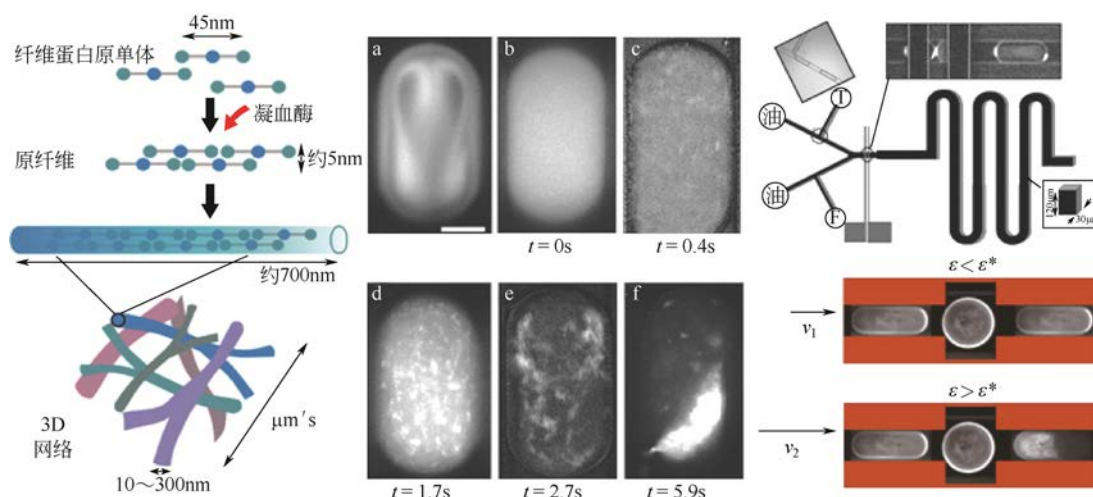


图 14 微液滴内蛋白质三维网络构建^[124]

液滴内进行混合；随后，液滴进入玻璃毛细管中进行结晶和生长过程，可以通过 X 射线光谱衍射在线检测的方法对结晶过程进行实时监测。对于液滴行为的控制成为调节和优化蛋白质结晶过程的有效手段，如不同组分液滴的融合和聚并、气相的引入以及多重乳液的利用等。

Evans 等^[124]构建了一个特效的液滴反应器的微流控平台，研究蛋白质三维网络的实时组装，并且实现了对于该网络的机械性质的分析。血纤维蛋白网络是在凝血酶的催化作用下引发，通过血纤维蛋白原的二级单位的组装得到。凝血酶可以选择性地打开位于血纤维蛋白原中心区域的血纤维蛋白肽，其过程如图 14 所示。血纤维蛋白网络在凝血过程中起到重要的止血和修复损伤血管的作用，同时也具有优良的黏弹性，随张力的提高弹性系数增加。该实验平台集中于通过高分辨率纤维技术来观测液滴内部网络形成的细节以及阐明微流动和受限空间对于蛋白质网络的影响。

利用微流控设备制备小体积的蛋白质和活性酶，提供了一个封闭的三维蛋白质构建的微环境，通过将蛋白质和酶封装在分散相中阻止了纤维蛋白对于通道壁面的黏附作用，而两个相邻液滴可以通过电场作用融合。同时，微通道结构的变化提供了灵活可控的单个液滴的变形速率来检测蛋白质网络的机械黏性。即使是经历重复周期的压力变化，低形变速率的分析发现蛋白网络没有表现出非黏性形变，但是超出一定的临界变化速率，液滴内将会出现不同的区域，富含纤维蛋白和不含蛋白区域，纤维蛋白在一个区域发生富集和稠化。

4 结 语

液滴流微反应器的快速发展使其成为广泛应用的多用途工具，同时还提供了对于基础理论问题研究的有用平台。尤其是各种制备、分析和操控液滴手段的工具整合统一化的发展使得微流控设备变得更加灵活可控。本文综述了微液滴的形成、聚并和分裂、流动、混合与反应等行为的基础研究以及在相关领域的应用。在液滴内进行化学反应的一系列的基础技术已经发展起来，如化学试剂的引入、混合和输送以及对于液滴界面化学的控制和对反应过程的分析等。这些技术的基础应用已经在很多类型反应的微型化中得到验证，包括酶学测量、蛋白质结晶以及有机合成和颗粒制备。

基于液滴微流控技术的发展带动了传统技术不能达到的各种领域的新发展，如利用多重乳液合成新的物体使得新材料的发展、单细胞水平的特定基因的表达、快速反应的动力学的测量、复杂结构的芯片实验室的发展、颗粒合成中微化学单元的制备、微量生物样品的快速分析等。基于目前已有的广泛应用领域，相信液滴流微反应器未来在上述各领域以及新的领域会有更大的发展。

参 考 文 献

- [1] Whitesides G M. The origins and the future of microfluidics[J]. *Nature*, 2006, 442: 368-373.
- [2] Manz A, Graber N, Widmer H M. Miniaturized total chemical-analysis systems—A novel concept for chemical sensing[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1990, 1: 244-248.
- [3] Mitchell P. Microfluidics-downsizing large-scale biology[J]. *Nature*

- Biotechnology*, 2001, 19: 717-721.
- [4] Squires T M, Quake S R. Microfluidics: Fluid physics at the nanoliter scale[J]. *Reviews of Modern Physics*, 2005, 77: 977-1026.
- [5] Pamme N. Continuous flow separations in microfluidic devices[J]. *Lab Chip*, 2007, 7: 1644-1659.
- [6] Makgwane P R, Ray S S. Synthesis of nanomaterials by continuous-flow microfluidics: A review[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2014, 14: 1338-1363.
- [7] Song H, Chen D L, Ismagilov R F. Reactions in droplets in microfluidic channels[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2006, 45: 7336-7356.
- [8] Teh S Y, Lin R, Hung L H, et al. Droplet microfluidics[J]. *Lab Chip*, 2008, 8: 198-220.
- [9] Seemann R, Brinkmann M, Pfohl T, et al. Droplet based microfluidics[J]. *Reports on Progress in Physics*, 2012, 75: 016601.
- [10] Solvas X C I, deMello A. Droplet microfluidics: Recent developments and future applications[J]. *Chemical Communications*, 2011, 47: 1936-1942.
- [11] Fouillet Y, Jary D, Chabrol C, et al. Digital microfluidic design and optimization of classic and new fluidic functions for lab on a chip systems[J]. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2008, 4: 159-165.
- [12] Abdelgawad M, Wheeler A R. The digital revolution: A new paradigm for microfluidics[J]. *Advanced Materials*, 2009, 21: 920-925.
- [13] 郑利, 张正, 李丹, 等. 基于声表面波技术的微流体混合及仿真[J]. *传感技术学报*, 2011: 1098-1101.
- [14] Shui L, Eijkel J C T, van den Berg A. Multiphase flow in microfluidic systems-control and applications of droplets and interfaces[J]. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2007, 133: 35-49.
- [15] Martin-Banderas L, Rodriguez-Gil A, Cebolla A, et al. Towards high-throughput production of uniformly encoded microparticles[J]. *Advanced Materials*, 2006, 18: 559.
- [16] Duraiswamy S, Khan S A. Droplet-based microfluidic synthesis of anisotropic metal nanocrystals[J]. *Small*, 2009, 5: 2828-2834.
- [17] Huebner A, Sharma S, Srisa-Art M, et al. Microdroplets: A sea of applications?[J]. *Lab Chip*, 2008, 8: 1244-1254.
- [18] Pollack M G, Parnula V K, Srinivasan V, et al. Applications of electrowetting-based digital microfluidics in clinical diagnostics[J]. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2011, 11: 393-407.
- [19] Okochi H, Nakano M. Comparative study of two preparation methods of W/O/W emulsions: Stirring and membrane emulsification[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1997, 45: 1323-1326.
- [20] Sugiura S, Nakajima M, Iwamoto S, et al. Interfacial tension driven monodispersed droplet formation from microfabricated channel array[J]. *Langmuir*, 2001, 17: 5562-5566.
- [21] Kobayashi I, Mukataka S, Nakajima M. Novel asymmetric through-hole array microfabricated on a silicon plate for formulating monodisperse emulsions[J]. *Langmuir*, 2005, 21: 7629-7632.
- [22] Gijsbertsen-Abrahamse A J, van der Padt A, Boom R M. Status of cross-flow membrane emulsification and outlook for industrial application[J]. *Journal of Membrane Science*, 2004, 230: 149-159.
- [23] Lambrich U, Schubert H. Emulsification using microporous systems[J]. *Journal of Membrane Science*, 2005, 257: 76-84.
- [24] Christopher G F, Anna S L. Microfluidic methods for generating continuous droplet streams[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2007, 40: R319-R336.
- [25] Kashid M N, Agar D W. Hydrodynamics of liquid-liquid slug flow capillary microreactor: Flow regimes, slug size and pressure drop[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2007, 131: 1-13.
- [26] Serizawa A, Feng Z P, Kawara Z. Two-phase flow in microchannels[J]. *Experimental Thermal and Fluid Science*, 2002, 26: 703-714.
- [27] Kawahara A, Chung P M Y, Kawaji M. Investigation of two-phase flow pattern, void fraction and pressure drop in a microchannel[J]. *International Journal of Multiphase Flow*, 2002, 28: 1411-1435.
- [28] Wang W T, Liu Z, Jin Y, et al. Lbm simulation of droplet formation in micro-channels[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2011, 173: 828-836.
- [29] Cristini V, Tan Y C. Theory and numerical simulation of droplet dynamics in complex flows—A review[J]. *Lab Chip*, 2004, 4: 257-264.
- [30] Ben-Tzvi P, Rone W. Microdroplet generation in gaseous and liquid environments[J]. *Microsystem Technologies-Micro-and Nanosystems-Information Storage and Processing Systems*, 2010, 16: 333-356.
- [31] Niu X, Gulati S, Edel J B, et al. Pillar-induced droplet merging in microfluidic circuits[J]. *Lab Chip*, 2008, 8: 1837-1841.
- [32] Christopher G F, Bergstein J, End N B, et al. Coalescence and splitting of confined droplets at microfluidic junctions[J]. *Lab Chip*, 2009, 9: 1102-1109.
- [33] Jin B J, Kim Y W, Lee Y, et al. Droplet merging in a straight microchannel using droplet size or viscosity difference[J]. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2010, 20 (3): 035003.
- [34] Fidalgo L M, Abell C, Huck W T S. Surface-induced droplet fusion in microfluidic devices[J]. *Lab Chip*, 2007, 7: 984-986.
- [35] Berge B, Kononov O, Lajzerowicz J, et al. Melting of short 1—Alcohol monolayers on water-thermodynamics and X-ray-scattering studies[J]. *Physical Review Letters*, 1994, 73: 1652-1655.
- [36] Cordero M L, Burnham D R, Baroud C N, et al. Thermocapillary manipulation of droplets using holographic beam shaping: Microfluidic pin ball[J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2008, 93.
- [37] Chabert M, Dorfman K D, Viovy J L. Droplet fusion by alternating current (Ac) field electrocoalescence in microchannels[J]. *Electrophoresis*, 2005, 26: 3706-3715.
- [38] Ahn K, Agresti J, Chong H, et al. Electrocoalescence of drops synchronized by size-dependent flow in microfluidic channels[J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2006, 88.
- [39] Niu X Z, Gielen F, deMello A J, et al. Electro-coalescence of digitally controlled droplets[J]. *Analytical Chemistry*, 2009, 81: 7321-7325.
- [40] Leshansky A M, Pismen L M. Breakup of drops in a microfluidic T junction[J]. *Physics of Fluids*, 2009, 21: 023303.
- [41] Menetrier-Deremble L, Tabeling P. Droplet breakup in microfluidic junctions of arbitrary angles[J]. *Physical Review E*, 2006, 74: 035303.
- [42] Jullien M C, Ching M J T M, Cohen C, et al. Droplet breakup in microfluidic t-junctions at small capillary numbers[J]. *Physics of Fluids*, 2009, 21: 072001.
- [43] Link D R, Anna S L, Weitz D A, et al. Geometrically mediated breakup of drops in microfluidic devices[J]. *Physical Review Letters*, 2004, 92: 054503.
- [44] Bedram A, Moosavi A. Droplet breakup in an asymmetric

- microfluidic T junction[J]. *European Physical Journal E*, 2011, 34 (8): 78.
- [45] Samie M, Salari A, Shafii M B. Breakup of microdroplets in asymmetric T junctions[J]. *Physical Review E*, 2013, 87(5): 053003.
- [46] Gunther A, Jhunjunwala M, Thalmann M, et al. Micromixing of miscible liquids in segmented gas-liquid flow[J]. *Langmuir*, 2005, 21: 1547-1555.
- [47] Hodges S R, Jensen O E, Rallison J M. The motion of a viscous drop through a cylindrical tube[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 2004, 501: 279-301.
- [48] Kinoshita H, Kaneda S, Fujii T, et al. Three-dimensional measurement and visualization of internal flow of a moving droplet using confocal micro-piv[J]. *Lab Chip*, 2007, 7: 338-346.
- [49] Sarrazin F, Loubiere K, Prat L, et al. Experimental and numerical study of droplets hydrodynamics in microchannels[J]. *AIChE Journal*, 2006, 52: 4061-4070.
- [50] van Steijn V, Kreutzer M T, Kleijn C R. Mu-piv study of the formation of segmented flow in microfluidic T-junctions[J]. *Chemical Engineering Science*, 2007, 62: 7505-7514.
- [51] Wang C, Nguyen N T, Wong T N. Optical measurement of flow field and concentration field inside a moving nanoliter droplet[J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2007, 133: 317-322.
- [52] Harries N, Burns J R, Barrow D A, et al. A numerical model for segmented flow in a microreactor[J]. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2003, 46: 3313-3322.
- [53] Kashid M N, Gerlach I, Goetz S, et al. Internal circulation within the liquid slugs of a liquid-liquid slug-flow capillary microreactor[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2005, 44: 5003-5010.
- [54] Wang W T, Shao T, Zhao S F, et al. Experimental and numerical study of mixing behavior inside droplets in microchannels[J]. *AIChE Journal*, 2013, 59: 1801-1813.
- [55] Jahnisch K, Baerns M, Hessel V, et al. Direct fluorination of toluene using elemental fluorine in gas/liquid microreactors[J]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2000, 105: 117-128.
- [56] Losey M W, Jackman R J, Firebaugh S L, et al. Design and fabrication of microfluidic devices for multiphase mixing and reaction[J]. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2002, 11: 709-717.
- [57] Ahmed-Omer B, Barrow D, Wirth T. Effect of segmented fluid flow, sonication and phase transfer catalysis on biphasic reactions in capillary microreactors[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2008, 135: S280-S283.
- [58] Burns J R, Ramshaw C. The intensification of rapid reactions in multiphase systems using slug flow in capillaries[J]. *Lab Chip*, 2001, 1: 10-15.
- [59] Zhang H, Tumarkin E, Peerani R, et al. Microfluidic production of biopolymer microcapsules with controlled morphology[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128: 12205-12210.
- [60] Li S W, Xu H H, Wang Y J, et al. Controllable preparation of nanoparticles by drops and plugs flow in a microchannel device[J]. *Langmuir*, 2008, 24: 4194-4199.
- [61] Shah R K, Kim J W, Weitz D A. Monodisperse stimuli-responsive colloidosomes by self-assembly of microgels in droplets[J]. *Langmuir*, 2010, 26: 1561-1565.
- [62] Song H, Tice J D, Ismagilov R F. A microfluidic system for controlling reaction networks in time[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2003, 42: 768-772.
- [63] Tice J D, Song H, Lyon A D, et al. Formation of droplets and mixing in multiphase microfluidics at low values of the reynolds and the capillary numbers[J]. *Langmuir*, 2003, 19: 9127-9133.
- [64] Song H, Bringer M R, Tice J D, et al. Experimental test of scaling of mixing by chaotic advection in droplets moving through microfluidic channels[J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2003, 83: 4664-4666.
- [65] Bringer M R, Gerdtts C J, Song H, et al. Microfluidic systems for chemical kinetics that rely on chaotic mixing in droplets[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A: Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 2004, 362: 1087-1104.
- [66] Zhao S F, Wang W T, Zhang M X, et al. Three-dimensional simulation of mixing performance inside droplets in micro-channels by lattice boltzmann method[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2012, 207: 267-277.
- [67] Liu Z, Cheng Y, Jin Y. Experimental study of reactive mixing in a mini-scale mixer by laser-induced fluorescence technique[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2009, 150: 536-543.
- [68] Gas J, Poddar P, Almand J, et al. Superparamagnetic polymer nanocomposites with uniform Fe_3O_4 nanoparticle dispersions[J]. *Advanced Functional Materials*, 2006, 16: 71-75.
- [69] Dittrich P S, Manz A. Lab-on-a-chip: Microfluidics in drug discovery[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, 5: 210-218.
- [70] Nisisako T, Okushima S, Torii T. Controlled formulation of monodisperse double emulsions in a multiple-phase microfluidic system[J]. *Soft Matter*, 2005, 1: 23-27.
- [71] Nie Z H, Xu S Q, Seo M, et al. Polymer particles with various shapes and morphologies produced in continuous microfluidic reactors[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127: 8058-8063.
- [72] Abate A R, Kutsovsky M, Seiffert S, et al. Synthesis of monodisperse microparticles from non-newtonian polymer solutions with microfluidic devices[J]. *Advanced Materials*, 2011, 23: 1757.
- [73] Utada A S, Lorenceau E, Link D R, et al. Monodisperse double emulsions generated from a microcapillary device[J]. *Science*, 2005, 308: 537-541.
- [74] Chu L Y, Utada A S, Shah R K, et al. Controllable monodisperse multiple emulsions[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2007, 46: 8970-8974.
- [75] Wang W, Xie R, Ju X J, et al. Controllable microfluidic production of multicomponent multiple emulsions[J]. *Lab Chip*, 2011, 11: 1587-1592.
- [76] Guillot P, Colin A, Utada A S, et al. Stability of a jet in confined pressure-driven biphasic flows at low reynolds numbers[J]. *Physical Review Letters*, 2007, 99: 104502.
- [77] Utada A S, Chu L Y, Fernandez-Nieves A, et al. Dripping, jetting, drops, and wetting: The magic of microfluidics[J]. *MRS Bulletin*, 2007, 32: 702-708.
- [78] Park J M, Anderson P D. A Ternary model for double-emulsion formation in a capillary microfluidic device[J]. *Lab Chip*, 2012, 12: 2672-2677.
- [79] Shum H C, Sauret A, Fernandez-Nieves A, et al. Corrugated interfaces in multiphase core-annular flow[J]. *Physics of Fluids*, 2010, 22: 082002.

- [80] Shao T, Feng X L, Jin Y, et al. Controlled production of double emulsions in dual-coaxial capillaries device for millimeter-scale hollow polymer spheres[J]. *Chemical Engineering Science*, 2013, 104: 55-63.
- [81] Tao J, Song X Y, Liu J X, et al. Microfluidic rheology of the multiple-emulsion globule transiting in a contraction tube through a boundary element method[J]. *Chemical Engineering Science*, 2013, 97: 328-336.
- [82] Wang J T, Liu J X, Han J J, et al. Rheology investigation of the globule of multiple emulsions with complex internal structures through a boundary element method[J]. *Chemical Engineering Science*, 2013, 96: 87-97.
- [83] Wang J T, Liu J X, Han J J, et al. Effects of complex internal structures on rheology of multiple emulsions particles in 2d from a boundary integral method[J]. *Physical Review Letters*, 2013, 110: 066001.
- [84] Zhao S F, Wang W T, Shao T, et al. Mixing performance and drug nano-particle preparation inside slugs in a gas-liquid microchannel reactor[J]. *Chemical Engineering Science*, 2013, 100: 456-463.
- [85] Yen B K H, Gunther A, Schmidt M A, et al. A microfabricated gas-liquid segmented flow reactor for high-temperature synthesis: The case of cdse quantum dots[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, 44: 5447-5451.
- [86] Shestopalov I, Tice J D, Ismagilov R F. Multi-step synthesis of nanoparticles performed on millisecond time scale in a microfluidic droplet-based system[J]. *Lab Chip*, 2004, 4: 316-321.
- [87] Sugiura S, Nakajima M, Itou H, et al. Synthesis of polymeric microspheres with narrow size distributions employing microchannel emulsification[J]. *Macromol. Rapid Commun.*, 2001, 22: 773-778.
- [88] Nisisako T, Torii T, Higuchi T. Novel microreactors for functional polymer beads[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2004, 101: 23-29.
- [89] Sugiura S, Nakajima M, Tong J H, et al. Preparation of monodispersed solid lipid microspheres using a microchannel emulsification technique[J]. *J. Colloid Interface Sci.*, 2000, 227: 95-103.
- [90] Chang J Y, Yang C H, Huang K S. Microfluidic assisted preparation of cdse/zns nanocrystals encapsulated into poly(DI-Lactide-Co-Glycolide) microcapsules[J]. *Nanotechnology*, 2007, 18 (30): 305305.
- [91] Budhlall B M, Marquez M, Velev O D. Microwave, photo- and thermally responsive pnipam-gold nanoparticle microgels[J]. *Langmuir*, 2008, 24: 11959-11966.
- [92] Yang C H, Huang K S, Lin Y S, et al. Microfluidic assisted synthesis of multi-functional polycaprolactone microcapsules: Incorporation of Cdte quantum dots, Fe₃O₄ superparamagnetic nanoparticles and tamoxifen anticancer drugs[J]. *Lab Chip*, 2009, 9: 961-965.
- [93] Ji X H, Cheng W, Guo F, et al. On-demand preparation of quantum dot-encoded microparticles using a droplet microfluidic system[J]. *Lab Chip*, 2011, 11: 2561-2568.
- [94] Gong X Q, Peng S L, Wen W J, et al. Design and fabrication of magnetically functionalized core/shell microspheres for smart drug delivery[J]. *Advanced Functional Materials*, 2009, 19: 292-297.
- [95] Nie Z H, Li W, Seo M, et al. Janus and ternary particles generated by microfluidic synthesis: Design, synthesis, and self-assembly[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128: 9408-9412.
- [96] Walther A, Muller A H E. Janus particles[J]. *Soft Matter*, 2008, 4: 663-668.
- [97] Burns J R, Ramshaw C. A microreactor for the nitration of benzene and toluene[J]. *Chemical Engineering Communications*, 2002, 189: 1611-1628.
- [98] Cygan Z T, Cabral J T, Beers K L, et al. Microfluidic platform for the generation of organic-phase microreactors[J]. *Langmuir*, 2005, 21: 3629-3634.
- [99] Wu T, Mei Y, Cabral J T, et al. A new synthetic method for controlled polymerization using a microfluidic system[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 9880-9881.
- [100] Harrison C, Cabral J T, Stafford C M, et al. A rapid prototyping technique for the fabrication of solvent-resistant structures[J]. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2004, 14: 153-158.
- [101] Jovanovic J, Rebrov E V, Nijhuis T A, et al. Phase-transfer catalysis in segmented flow in a microchannel: Fluidic control of selectivity and productivity[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2010, 49: 2681-2687.
- [102] Al-Rawashdeh M, Zalucky J, Muller C, et al. Phenylacetylene hydrogenation over [Rh(NBD)(PPh₃)₂]BF₄ catalyst in a numbered-up microchannels reactor[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2013, 52: 11516-11526.
- [103] Dencic I, Meuldijk J, de Croon M, et al. From a review of noble metal versus enzyme catalysts for glucose oxidation under conventional conditions towards a process design analysis for continuous-flow operation[J]. *Journal of Flow Chemistry*, 2011, 1: 13-23.
- [104] Illg T, Hessel V, Lob P, et al. Novel process window for the safe and continuous synthesis of tert. — butyl peroxy pivalate in a micro-reactor[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2011, 167: 504-509.
- [105] Onal Y, Lucas M, Claus P. Application of a capillary microreactor for selective hydrogenation of Alpha, Beta—Unsaturated aldehydes in aqueous multiphase catalysis[J]. *Chemical Engineering & Technology*, 2005, 28: 972-978.
- [106] Zhu Y G, Power B E. Lab-on-a-chip *in vitro* compartmentalization technologies for protein studies[J]. *Protein-Protein Interaction*, 2008, 110: 81-114.
- [107] Wu N, Oakeshott J, Brown S, et al. Microfluidic droplet technique for *in vitro* directed evolution[J]. *Australian Journal of Chemistry*, 2010, 63: 1313-1325.
- [108] Theberge A B, Courtois F, Schaerli Y, et al. Microdroplets in microfluidics: An evolving platform for discoveries in chemistry and biology[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2010, 49: 5846-5868.
- [109] Vyawahare S, Griffiths A D, Merten C A. Miniaturization and parallelization of biological and chemical assays in microfluidic devices[J]. *Chemistry & Biology*, 2010, 17: 1052-1065.
- [110] Kelly B T, Baret J C, Taly V, et al. Miniaturizing chemistry and biology in microdroplets[J]. *Chemical Communications*, 2007: 1773-1788.
- [111] Huebner A, Srisa-Art M, Holt D, et al. Quantitative detection of protein expression in single cells using droplet microfluidics[J]. *Chemical Communications*, 2007: 1218-1220.
- [112] Koster S, Angile F E, Duan H, et al. Drop-based microfluidic devices

- for encapsulation of single cells[J]. *Lab Chip*, 2008, 8: 1110-1115.
- [113] He M Y, Edgar J S, Jeffries G D M, et al. Selective encapsulation of single cells and subcellular organelles into picoliter- and femtoliter-volume droplets[J]. *Analytical Chemistry*, 2005, 77: 1539-1544.
- [114] Edd J F, Di Carlo D, Humphry K J, et al. Controlled encapsulation of single-cells into monodisperse picolitre drops[J]. *Lab Chip*, 2008, 8: 1262-1264.
- [115] 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: 3191-3196.
- [116] McPherson A. Introduction to protein crystallization[J]. *Methods*, 2004, 34: 254-265.
- [117] Wang J T, Wang J, Han J J. Fabrication of advanced particles and particle-based materials assisted by droplet-based microfluidics[J]. *Small*, 2011, 7: 1728-1754.
- [118] Hansen C, Quake S R. Microfluidics in structural biology: Smaller, faster... better[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2003, 13: 538-544.
- [119] Zheng B, Gerds C J, Ismagilov R F. Using nanoliter plugs in microfluidics to facilitate and understand protein crystallization[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2005, 15: 548-555.
- [120] Zheng B, Roach L S, Ismagilov R F. Screening of protein crystallization conditions on a microfluidic chip using nanoliter-size droplets[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125: 11170-11171.
- [121] Zheng B, Tice J D, Roach L S, et al. A droplet-based, composite Pdms/Glass capillary microfluidic system for evaluating protein crystallization conditions by microbatch and vapor-diffusion methods with on-chip X-ray diffraction[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2004, 43: 2508-2511.
- [122] Zheng B, Tice J D, Ismagilov R F. Formation of arrayed droplets of soft lithography and two-phase fluid flow, and application in protein crystallization[J]. *Advanced Materials*, 2004, 16: 1365-1368.
- [123] Zheng B, Ismagilov R F. A microfluidic approach for screening submicroliter volumes against multiple reagents by using preformed arrays of nanoliter plugs in a three-phase liquid/liquid/gas flow[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2005, 44: 2520-2523.
- [124] Evans H M, Surenjav E, Priest C, et al. *In situ* formation, manipulation, and imaging of droplet-encapsulated fibrin networks[J]. *Lab Chip*, 2009, 9: 1933-1941.