

System-Level Modeling and Simulation for Chip-Based Capillary Electrophoresis*

YE Fang, YUAN Weizheng*, LI Hongwei

(Micro and Nano Electromechanical Systems Laboratory, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract: To develop computer aided design software of microfluidic chip system, the parameterized behavior model of chip-based capillary electrophoresis was established by using the system-level modeling method. The length of microchannel and the broadening of band are main factors that have influence directly on the electrophoretic separation chips. Compared with the finite element model, the speed of simulation based on the established model enhances up 100 times with a relative error of 3.8%. The results show that the chip-based separating capillary electrophoresis behavior model we proposed can evaluate more speedily, more effectively the properties of the system without reduction of its simulate precision.

Key words: microfluidic chip; chip-based capillary electrophoresis; system-level modeling; multi-port element modeling
EEACC: 7320W

芯片毛细管电泳的系统级建模与仿真技术研究*

叶 芳, 苑伟政*, 李红卫

(西北工业大学陕西省微/纳米系统重点实验室, 西安 710072)

摘 要: 芯片毛细管电泳分离是微流控芯片系统中的重要组成部分, 其电泳分离效率直接影响着芯片的整体功能。本文运用多端口组件模型技术建立了透迤型芯片毛细管电泳分离的参数化行为模型及系统级模型。模型仿真结果与有限元仿真软件的仿真结果相比较, 仿真速度提高了 100 多倍, 而相对误差小于 3.8%, 表明论文所建立的芯片毛细管电泳分离行为模型, 能够在不降低系统仿真精度的同时更加快速高效地对系统性能做出评价。

关键词: 微流控芯片; 芯片毛细管电泳; 系统级模型; 多端口组件模型

中图分类号: TP271.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-1699(2010)02-0183-05

微流控芯片技术是一种新型的分离分析技术, 具有体积小、易控制等优点, 符合分析仪器微型化、集成化、自动化的要求, 因此微流控芯片技术一经提出便受到人们的广泛关注, 并迅速成为微全分析领域中令人瞩目的一个分支。芯片毛细管电泳分离是微流控芯片系统中的重要组成部分, 电泳分离效率直接影响着芯片的整体功能。传统的微流控芯片系统的设计多采用基于有限元的设计方法, 设计周期长、循环次数多, 开发出来的微流控芯片系统成本高, 不能满足微流控芯片系统快速增长和批量化生产的要求。因此, 采用先进的设计方法开发相应的微流控芯片计算机辅助设计软件, 对于降低设计成本、缩短设计周期, 提高产品的竞争力具有十分重要的意义。

基于通用建模思想的微流控芯片系统级建模方法主要有黑箱法、等效电路法和基于可重用芯核 (intellectual property, IP) 法^[1]。黑箱法将器件的降阶宏模型以“黑箱”的形式插入电路仿真器中, 进而实现系统整

体行为的仿真分析。该方法通常针对具有固定几何拓扑结构和尺寸参数的微器件, 不适合于设计的迭代与优化; 等效电路法采用电路分析的方法对其能量域进行仿真和分析, 局限性在于一般很难找到与系统相适应的等效电路, 而且还受到电路仿真器基本单元类型的限制; 可重用 IP 法可以弥补上述两种方法的不足, 它的基本思想是将微流控芯片系统分解为多个结构功能部件, 再将这些结构功能部件建立为参数化的组件模型, 组件模型按照器件的拓扑结构相互连接形成网络, 进而表征整个微流控芯片系统。目前已有多家研究机构开始采用这种思想, 对微流控芯片系统等 MEMS 产品进行建模与仿真。如国外 Coventor 公司的 ARCHITECT、加州大学 Berkeley 分校的 SUGUR^[2]、Carnegie Mellon 大学的 NODAS^[3] 以及我国西北工业大学的 (MuPEN) 多端口组件模型法^[4] 等。

本文以透迤型芯片毛细管电泳为研究对象, 应用基于解析表达式的多端口组件网络模型技术, 提

取了透迤型芯片毛细管电泳各部分的行为参数,并在此基础上搭建了其系统级网络模型,通过仿真比较,验证了基于多端口组件模型的系统级仿真技术在芯片毛细管电泳设计中的可行性及有效性,为开发微流控芯片计算机辅助设计软件奠定了基础。

1 参数化行为模型的建立

为了在有效的芯片上容纳足够长的分离通道,通常将分离通道设计成透迤型。根据透迤型分离通道的结构和功能,本文将透迤型分离通道分为分离长直通道、U型分离通道、进样通道以及检测通道等四部分,如图1所示。

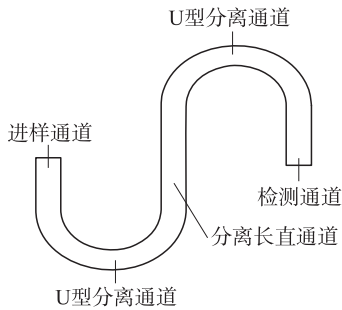


图1 透迤型芯片毛细管电泳

芯片毛细管电泳控制方程由电场分布方程、缓冲液流场方程以及分离样品传输方程等来描述。根据芯片毛细管电泳各组成部分结构及功能的不同,分别对分离长直通道、分离U字型通道以及进样通道和检测器等的参数化行为模型进行提取。

1.1 分离长直通道的参数化行为模型

假设样品为粘性不可压缩的均质流体,不考虑样品分布和温度变化对流体的影响,在电场作用下,样品传输方程如式(1)所示^[5-6]。

$$u_x \frac{\partial c}{\partial x} + u_y \frac{\partial c}{\partial y} + u_z \frac{\partial c}{\partial z} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \right) \quad (1)$$

其中 u_x, u_y, u_z 分别为样品在 x, y, z 轴方向上的速度,由 Helmholtz - Smoluchowski 方程决定^[7], D 是样品的扩散系数, c 为样品溶液的浓度。

芯片毛细管通道的横截面通常为矩形,电场在分离长直通道中呈均匀分布,因此可等效为一固定电阻,阻值大小由长直通道的几何尺寸以及通道中缓冲液的电导系数等决定。通道中的电场分布如式(2)所示:

$$E = \frac{\Delta\phi}{L} \quad (2)$$

其中 $\Delta\phi$ 为长直通道两端的电势差。

由于分离长直通道中的双电层厚度与分离长直通道的宽度相比,可以忽略不计,因此分离长直通道中缓冲液的流速满足 Helmholtz - Smoluchowski 条件,

$$U = \mu E \quad (3)$$

其中 μ 为分离长直通道中缓冲液的淌度,由电泳淌度和电渗淌度共同决定。

将式(2)、式(3)代入样品传输方程(1),并令 $\xi = \frac{x-ut}{W}, \eta = y/W, \tau = Dt/W^2$, W 表示通道宽度。则方程等效为:

$$\frac{\partial c}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 c}{\partial \xi^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial \eta^2} \quad (4)$$

其中 τ 代表分子轴向传输与径向传输的速度比,式(4)的边界条件为:

$$\left. \frac{\partial c}{\partial \eta} \right|_{\eta=0,1} = 0, c|_{\tau=0} = c(\xi, \eta, 0) \quad (5)$$

对于分离长直通道,样品一直包含在通道中,那么此时变量 ξ 的取值范围为 $(-\infty \sim +\infty)$, 变量 η 的取值范围为 $(0 \sim 1)$ 。

定义两组变量:

$$c_p(\eta, \tau) = \int_{-\infty}^{\infty} \xi^p c(\xi, \eta, \tau) d\xi \quad (6)$$

$$m_p(\tau) = \int_0^1 c_p(\eta, \tau) d\eta \quad (7)$$

其中 c_p 和 m_p 分别代表第 p 个瞬态变量在分离长直通道 η 处的样品浓度分布和平均浓度。将式(5)、式(6)代入式(4)中,有:

$$\frac{\partial c_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 c_p}{\partial \eta^2} + p(p-1)c_{p-2} \quad (8)$$

其中,

$$\left. \frac{\partial c_p}{\partial \eta} \right|_{\eta=0,1} = 0, c_p|_{\tau=0} = c_{p0}(\eta) = \int_{-\infty}^{\infty} c(\xi, \eta, 0) d\xi$$

将式(5)、式(7)代入式(4)中,有:

$$\frac{dm_p}{d\tau} = p(p-1) \int_0^1 c_{p-2} d\eta \quad (9)$$

其中, $m_p(0) = m_{p0} = \int_0^1 c_{p0}(\eta) d\eta$ 。

当 $p < 0$ 时,令 $c_p = 0$,即只考虑 $p > 0$ 的情况,这种分析方法叫作空间瞬态分析(spatial moments)法^[8-10]。

当 $p = 0$ 时,对式(8)、式(9)进行简化、求解,可以得到

$$\frac{dm_0}{d\tau} = 0 \quad (10)$$

$$c_0(\eta, \tau) = \sum_{m=0}^{\infty} d_m e^{-(m\pi)^2} \cos(m\pi\eta) \quad (11)$$

其中 $d_m = v_m \int_0^1 c_{00}(\eta) \cos(m\pi\eta) d\eta$, 当 $m = 0$ 时, $v_m = 1$; 当 $m = 1, 2, 3, \dots$ 等时, $v_m = 2$ 。如果 $c_{00}(\eta) = 1$, 那么 $d_m = v_m \int_0^1 \cos(m\pi\eta) d\eta$, 进而 $c_0(\eta, \tau) = 1$ 。

由式(10)可以看出,通道中样品溶液总质量保持不变,即满足质量守恒定律。式(11)表明,如果通道的初始质量浓度相同,则它们在通道的任何位置都相同,满足质量守恒定律的要求。

当 $p=1$ 时,对式(8)、式(9)进行简化,并进一步分别求解,可以得到:

$$c_1(\eta, \tau) = \sum_{m=0}^{\infty} s_m(\tau) \cos(m\pi\eta) \quad (12)$$

$$m_1(\tau) = \text{constant} \quad (13)$$

其中 $s_m(\tau) = s_m(0) e^{-(m\pi)^2\tau}$ (14)

$$s_m(0) = v_m \int_0^1 c_{10}(\eta) \cos(m\pi\eta) d\eta \quad (15)$$

当 $m=0$ 时, $v_m=1$; 当 $m=1, 2, 3, \dots$ 等时, $v_m=2$ 。 $c_{10}(\eta)$ 代表了谱带质心在轴向方向上的初始位置。

当 $p=2$ 时,我们并不关心 c_2 的物理意义,只关心 m_2 的物理意义,它代表了谱带在轴向方向上谱带展宽的方差,根据式(16)^[9]

$$\sigma^2 = w^2 \left(\frac{m_2}{m_0} - \frac{m_1^2}{m_0^2} \right) \quad (16)$$

可以得出:

$$\frac{\sigma^2(\tau)}{w^2} = \frac{\sigma^2(0)}{w^2} + 2\tau \quad (17)$$

至此,得到与芯片毛细管电泳分离相关的各种参数,分离长直通道的参数化行为模型总结如下:

$$t_{i+1} = t_i + \Delta t$$

$$s_m(i+1) = s_m(i) e^{-(m\pi)^2\tau \frac{D\Delta t}{w^2}}$$

$$\sigma^2(i+1) = \sigma^2(i) + 2D\Delta t$$

$$R = \frac{\sigma L}{A}$$

其多端口组件模型见 §2 中的图 3。芯片毛细管电泳的系统级模型(a)。

1.2 U 型分离通道的参数化行为模型

与分离长直通道的不同,U 型分离通道的电场分布不一致,贴近内径处的场强大,远离内径处的场强小,因此分离 U 型通道的参数化行为模型也与分离长直通道的不同。

定义 $\eta = (r - r_i)/w$, $\xi = (\theta - \Omega)\bar{r}/w$, $\tau = Dt/w^2$, $r^* = r/\bar{r}$, $\delta = w/\bar{r}$, 其中 $\bar{r} = (r_i + r_o)/2$, $\Omega = U/\bar{r}$ 。将它们带入拉普拉斯电场方程和 Helmholtz - Smoluchowski 方程中,则有:

$$\frac{1}{r^*} \frac{\partial}{\partial \eta} \left(r^* \frac{\partial \phi^*}{\partial \eta} \right) + \frac{1}{r^{*2}} \frac{\partial^2 \phi^*}{\partial \xi^2} = 0 \quad (18)$$

$$u^* = - \left(\frac{\partial \phi^*}{\partial \eta} + \frac{1}{r^*} \frac{\partial \phi^*}{\partial \xi} \right) \quad (19)$$

式(18)、式(19)的边界条件为

$$\left. \frac{\partial \phi^*}{\partial \eta} \right|_{\eta=0; \eta=1} = 0, \quad \left. \frac{\partial \phi^*}{\partial \xi} \right|_{\theta=0; \theta=\pi} = -1$$

由于 U 型分离通道的通道半径 r 远远大于通道的宽度,因此无量纲的流速 u^* 近似等于半径无穷大的分离通道^[11],将边界条件代入式(19)中,可近似得到弯道处的流速,进一步代入样品传输方程(1)

中,如令 $u' = \frac{u^*}{r^*} - 1$, $\chi = u' - 1$, 则有

$$\frac{\partial c^*}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 c^*}{\partial \eta^2} + \frac{\partial^2 c^*}{\partial \xi^2} - Pe\chi \frac{\partial c^*}{\partial \xi} \quad (20)$$

其边界条件为

$$\left. \frac{\partial c^*}{\partial \eta} \right|_{\eta=0,1} = 0, \quad c^*|_{\tau=0} = c^*(\xi, \eta, 0)$$

对式(20)采用空间瞬态分析法,得到 U 型分离通道的空间瞬态变量表达式为

$$\frac{\partial c_p}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 c_p}{\partial \eta^2} + p(p-1)c_{p-2} + pPe\chi c_{p-1} \quad (21)$$

其中,

$$\left. \frac{\partial c_p}{\partial \eta} \right|_{\eta=0,1} = 0, \quad c_p|_{\tau=0} = c_{p0}(\eta) = \int_{-\infty}^{\infty} c(\xi, \eta, 0) d\xi \frac{dm_p}{d\tau} =$$

$$p(p-1) \int_0^1 c_{p-2} d\eta + pPe \int_0^1 \chi c_{p-1} d\eta \quad (22)$$

其中, $m_p(0) = m_{p0} = \int_0^1 c_{p0}(\eta) d\eta$, 只考虑 $p > 0$ 的情况。

当 $p=0$ 时,其分析过程同分离长直通道的,这里不再赘述。

当 $p=1$ 时,式(21)、(22)可简化为

$$\frac{\partial c_1}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 c_1}{\partial \eta^2} + Pe\chi c_0 \quad (23)$$

$$\frac{dm_1}{d\tau} = Pe \int_0^1 \chi c_0 d\eta \quad (24)$$

采用分离变量法,得出偏微分方程(23)的解,其解的一般形式为:

$$s_m(\tau) = s_m(0) e^{-(m\pi)^2\tau} + \Gamma_m(\tau) \quad (25)$$

其中 $s_m(0) = v_m \int_0^1 c_{10}(\eta) \cos(m\pi\eta) d\eta$,

$$\Gamma_m(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{当 } m=0, 2, 4, \dots \\ 8Pe \frac{w(1 - e^{-(m\pi)^2\tau})}{r(m\pi)^4} & \text{当 } m=1, 2, 3, \dots \end{cases} \quad (26)$$

将 $c_0(\eta, \tau) = 1$ 代入式(24),则有:

$$\frac{dm_1}{d\tau} = Pe \int_0^1 \chi c_0 d\eta = 0 \quad (27)$$

即 $m_1(\tau) = \text{constant}$, 它表明谱带质心在通道上纵坐标的位置始终保持不变,这与实际仿真结果非常吻合。

当 $p=2$ 时,由于只关心 m_2 的大小,根据式(20)则有:

$$\frac{\sigma^2(\tau)}{w^2} = \frac{\sigma^2(0)}{w^2} + 2\tau + \rho(\tau) \quad (28)$$

其中

$$\rho(\tau) = 8Pe \frac{w}{r} \sum_{m=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{s_m(0)}{(m\pi)^2} (1 - e^{-(m\pi)^2\tau}) + 64Pe^2 \left(\frac{w}{r}\right)^2 \sum_{m=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{(-1 + e^{-(m\pi)^2\tau} + (m\pi)^2\tau)}{(m\pi)^8}$$

至此,与 U 型分离通道有关的各项参数已经提取,其参数化行为模型总结如下:

$$\begin{aligned} t_{i+1} &= t_i + \Delta t \\ s_m(i+1) &= s_m(i) e^{-(m\pi)^2\tau} + \Gamma_m(\tau) \\ \sigma^2(i+1) &= \sigma^2(i) + 2\tau w^2 + \rho(\tau) w^2 \\ R &= \frac{\sigma L}{A} \end{aligned}$$

其中

$$\Gamma_m(\tau) = \begin{cases} 0, & \text{当 } m=0,2,4,\dots \\ 8Pe \frac{w(1 - e^{-(m\pi)^2\tau})}{r(m\pi)^4}, & \text{当 } m=1,2,3,\dots \end{cases}$$

$$\rho(\tau) = 8Pe \frac{w}{r} \sum_{m=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{s_m(i)}{(m\pi)^2} (1 - e^{-(m\pi)^2\tau}) + 64Pe^2 \left(\frac{w}{r}\right)^2 \sum_{m=1,3,5,\dots}^{\infty} \frac{(-1 + e^{-(m\pi)^2\tau} + (m\pi)^2\tau)}{(m\pi)^8}$$

其多端口组件模型见 2 中的图 3. 芯片毛细管电泳的系统级模型(b)。

1.3 进样和检测组件的参数化行为模型

进样组件为芯片毛细管电泳提供一定的谱带,并为系统提供一定的电场,其参数化行为模型比较简单,如式(29)所示。

$$\begin{aligned} t_0 &= 0 \\ s_0(i) &= \begin{cases} c_0 & (i=0) \\ 0 & (i \neq 0) \end{cases} \\ \sigma^2(0) &= 0 \\ v_{out} &= v_0 \end{aligned} \quad (29)$$

表 1 芯片毛细管电泳分离的模型参数

外径 R_i (μm)	内径 R_o (μm)	扩散系数 D (m^2/s)	样品迁移率 μ (m^2/Vs)	电场强度 (E)	L_{up} (μm)	L_{inter} (μm)	L_{down} (μm)	Width (μm)
15	10	3.94×10^{-10}	1.5×10^{-7}	8420.17	40	80	80	5

根据表 1 的模型参数和上文所提取的各部分多端口组件模型,搭建纯扩散区芯片毛细管电泳分离的系统级模型如图 3 所示。

将搭建好的系统级模型送入 saber 仿真器进行仿真,仿真结果如图 4 所示。

由图 4 可以看出,谱带通过弯道后尽管没有发生倾斜,然而谱带却发生了严重的展宽,因此在芯片毛细管电泳工作时尽量避免工作在纯扩散区。将多端口组件模型所得到浓度曲线与有限元仿真后所得到的浓度曲线代入误差公式(31)^[11-12]:

其多端口组件模型见 § 2 中的图 3. 芯片毛细管电泳的系统级模型(c)。

检测组件与进样组件不同,它主要用来对芯片毛细管电泳的分离效率进行检测,通过检测组件的加入可以实时检测出芯片毛细管电泳中的谱带展宽、分离时间等与分离有关的参数,其参数化行为模型如式(30)所示。

$$\begin{aligned} t_{out} &= t_i \\ s_{out}(i+1) &= s_{out}(i) \\ \sigma^2(i+1) &= \sigma^2(i) \end{aligned} \quad (30)$$

其多端口组件模型见 § 2 中的图 3. 芯片毛细管电泳的系统级模型(d)。

2 芯片毛细管电泳系统级建模与仿真

芯片毛细管电泳各部分的参数化行为模型建立好后,便可以搭建芯片毛细管电泳的系统级模型,并送入 saber 仿真器进行系统级仿真,得到仿真结果。为了验证仿真结果的正确性,本文运用有限元仿真软件 FEMLAB 对所建模型进行仿真,并与系统级仿真结果进行比较。在这里,我们只讨论含有一对 U 型管的芯片毛细管电泳分离,如图 2 所示。

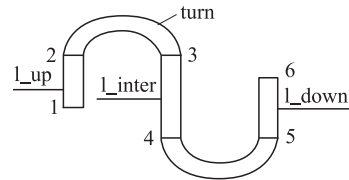


图 2 芯片毛细管电泳分离

它分别由分离长直通道 l_{up} 、 l_{down} 、 l_{inter} 以及两段互补 U 型分离通道 turn 等组成。该芯片毛细管电泳模型的具体尺寸以及缓冲液的具体参数如表 1 所示。

$$M = \frac{\int_0^1 |c_N - c| dy}{\int_0^1 c_N dy} \quad (31)$$

其中 c_N 为有限元仿真后的浓度曲线, c 为使用多端口组件模型仿真后得到的浓度曲线。

将组建模型仿真结果与有限元仿真结果相比较,如图 5 所示。

经计算,多端口组件模型与有限元仿真结果的误差为 3.8%。在相同配置的计算机下,使用有限元仿真软件进行仿真所需的时间大约为使用多端口

组件模型仿真所需时间的 100 倍。

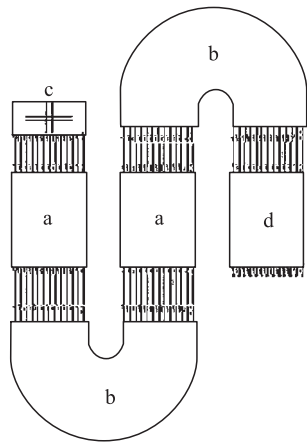


图 3 芯片毛细管电泳的系统级模型

(a)分离长直通道;(b)U型分离通道;(c)进样组件;(d)检测组件

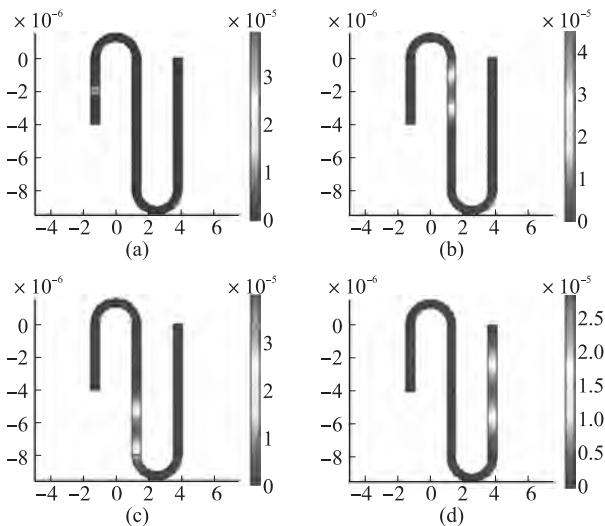


图 4 芯片毛细管电泳数值仿真图

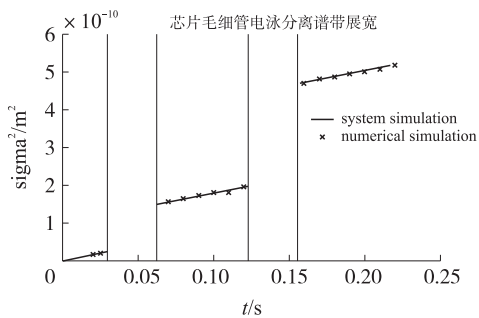


图 5 数值仿真结果与系统级仿真结果的比较

3 结论

透迤型芯片毛细管电泳分离是目前芯片毛细管电泳研究的热点,本文在对透迤型芯片毛细管电泳各部分功能及分离控制方程进行分析的基础上,得出了透迤型芯片毛细管电泳分离的多端口组件模型,并构建了透迤型芯片毛细管电泳分离的系统级模型,模型仿真结果与有限元仿真软件的仿真结果相比较,相对误差小于 3.8%,而仿真速度却远远高于有限元方法,表明系统级建模与仿真技术能够在不降低系统仿真精度的同时,更加快速高效地对系统性能做出评价。

参考文献:

- [1] 霍鹏飞. MEMS 的集成设计平台建模及其系统级设计技术 [D]. 硕士学位论文. 西北工业大学,2002.
- [2] Zhou Ningning. Simulation and Synthesis of Micro Electro Mechanical Systems [D]. University of California, Berkeley. PhD Thesis, 2002.
- [3] Fedder, Gary K, Jing, Q. Hierarchical Circuit-Level Design Methodology for Microelectromechanical Systems [J]. IEEE Trans Circuits System II Analog Digital Signal Process, 1999, 46(10): 1309 - 1315.
- [4] 霍鹏飞. 微机电系统的多端口组件网络方法系统级建模技术研究 [D]. 博士学位论文. 西北工业大学,2004.
- [5] Ren Liqing, Li Dongqing. Theoretical Studies of Microfluidic Dispersing Processes [J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2002, 254(2): 384 - 395.
- [6] Karniadakis G, Beskok A. Microflow-Fundamentals and Simulation [M]. New York: Springer, 2001: 179 - 183.
- [7] 小久见善八. 电化学 [M]. 北京:科学出版社, 2004: 33 - 42.
- [8] Wang Yi, Lin Qiao, Mukherjee Tamal. System-Oriented Dispersion Models of General-Shaped Electrophoresis Microchannels [J]. Lab Chip, 2004, 4(5): 453 - 463.
- [9] Ryan Magargle, James F. Hoburg, Tamal Mukherjee. Design Automation Methods and Tools for Microfluidics-Based Biochips [M]. Springer Netherlands, 2006: 215 - 233.
- [10] Pfeiffer A J, Mukherjee T, Hauan S. Synthesis of Multiplexed Biofluidic Microchips [J]. Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, 2006, 25(2): 321 - 333.
- [11] Wang Yi, Lin Qiao, Mukherjee Tamal. A Model for Laminar Diffusion-based Complex Electro-kinetic Passive Micromixers [J]. Lab on Chip, 2005, 5(8): 877 - 887.
- [12] Wang Y, Mukherjee T, Lin Q. System-Level Modeling and Design of Microfluidic Concentration Gradient Generators [C]//1st IEEE International Conference on Nano/Micro, 2006.



叶 芳(1969 -),女,西北工业大学讲师,主要从事生物微机电方面的研究, yefang@nwpu.edu.cn;



苑伟政(1961 -),男,教授,博士生导师,西北工业大学陕西省微/纳米系统重点实验室主任,从事 MEMS、微型智能结构、CAM 与 CIMS 研究。