颗粒包封液滴系统的光流控测量

Kanimozhi Kumaresan[1,2], Thaipally Sujith[2], Anil Prabhakar[1], Ashis Kumar Sen [2]

[1]印度金奈马德拉斯印度理工学院电气工程系。[2]印度金奈马德拉斯印度理工学院机械工程系。

通讯作者：Ashis Kumar Sen（ashis@iitm.ac.in）或 Anil Prabhakar（anilpr@iitm.ac.in）

arXiv:2603.04237v1 [physics.flu-dyn] 4 Mar 2026

摘要

液滴微流控与光学检测相结合，已成为开展高通量单细胞分析的一种变革性途径。然而，由于固有的光学和几何限制，这些平台往往灵敏度有限且信号异质性较高。我们研究了关键操作参数如何影响液滴式光微流控系统的性能。实验探究了导引光与油相介质中流动的、包封荧光（FL）颗粒的水相液滴之间的光学相互作用。我们采用几何光学模拟对光-液滴相互作用建模，并通过 FL 仿真量化颗粒尺寸和位置引起的信号变化。实验中，我们观察到两种折射光信号：一种是随液滴直径变化的液滴折射信号（DRS），另一种是光与包封颗粒相互作用产生的粒子折射信号（PRS）。实验和仿真均表明，当颗粒与液滴尺寸比（D_p^*）介于 0.23–0.33 时，PRS 较为显著，从而实现无标记检测。实验还表明，位于液滴中心附近的颗粒（$r_p^* < 0.4$）角度依赖性较低，因此产生的 FL 信号更加均匀。仿真显示，FL 强度随 D_p^* 增大而提高；当其从 0.33 增至 0.5 时，强度显著上升，之后增至 0.66 时则缓慢增加。此外，仿真表明，减小油层厚度可持续增强荧光，这是因为液滴–通道界面的光学损耗有所降低。我们的研究结果表明，控制D_p^*、颗粒位置和油层厚度，可显著提升 FL 信号强度和均匀性。这些发现建立了一个经过实验验证的定量框架，可用于优化液滴式荧光检测，并有望应用于微流式细胞术和单细胞分析。

1 引言

液滴微流控已发展成为一种强大的高通量生化筛选平台，能够以高达数兆赫的速率生成从皮升到微升不等的单分散液滴，同时最大限度地减少样品和试剂消耗 [1–5]。每个液滴都可作为独立的微反应器，实现精准控制、可扩展性并防止交叉污染 [6, 7]。准确分析液滴内容物至关重要，而光学检测技术因其无创、实时和高通量的优势尤其受到青睐 [8, 9]。尽管流式细胞术仍是临床诊断中单细胞分析的基准 [10], , 将液滴微流控与光学检测相结合，拓展了其在单细胞分析、测序、药物发现和病原体检测等领域的应用 [11]。然而，传统光流控装置往往依赖笨重且昂贵的仪器，需要精确校准和专业技术，因此难以在标准实验室环境中广泛应用 [12]。

为克服这些挑战，光流控系统将光纤集成到微流控芯片中，打造出简洁、灵活且经济高效的装置 [13]。这些光纤可作为光导，并用于激发和采集荧光、吸光度及散射光信号。时间偏移技术通过测量散射光的时间延迟，实现对颗粒尺寸、速度和折射率的精确分析 [14]。为提升光流控系统的性能，人们进行了多种改进：集成微透镜 [15, 16],准直器、采用多层芯片设计并调整通道尺寸 [17], , 以及使用数值孔径各异的光纤和透镜光纤 [18]。同样，通过改变液滴与介质的折射率，聚焦的前向散射信号也展现出更强的检测能力 [19, 20]。

光信号的精确测量对光流体检测的成功至关重要，直接影响基于液滴的生化分析的灵敏度、特异性和可靠性 [21–25]。然而，系统引起的光信号变化会严重损害测量准确性。在近期一项研究中，五种不同的微粒群体分别标记了浓度逐渐增加的荧光团，在光流体平台中表现出显著的荧光强度标准差 [6], , 这凸显了即使在界定明确的群体中，信号也存在明显变化。尽管荧光强度变化对分析准确性有着关键影响，但在光纤集成微流控系统中，颗粒封装液滴内的荧光强度变化仍鲜少得到研究。

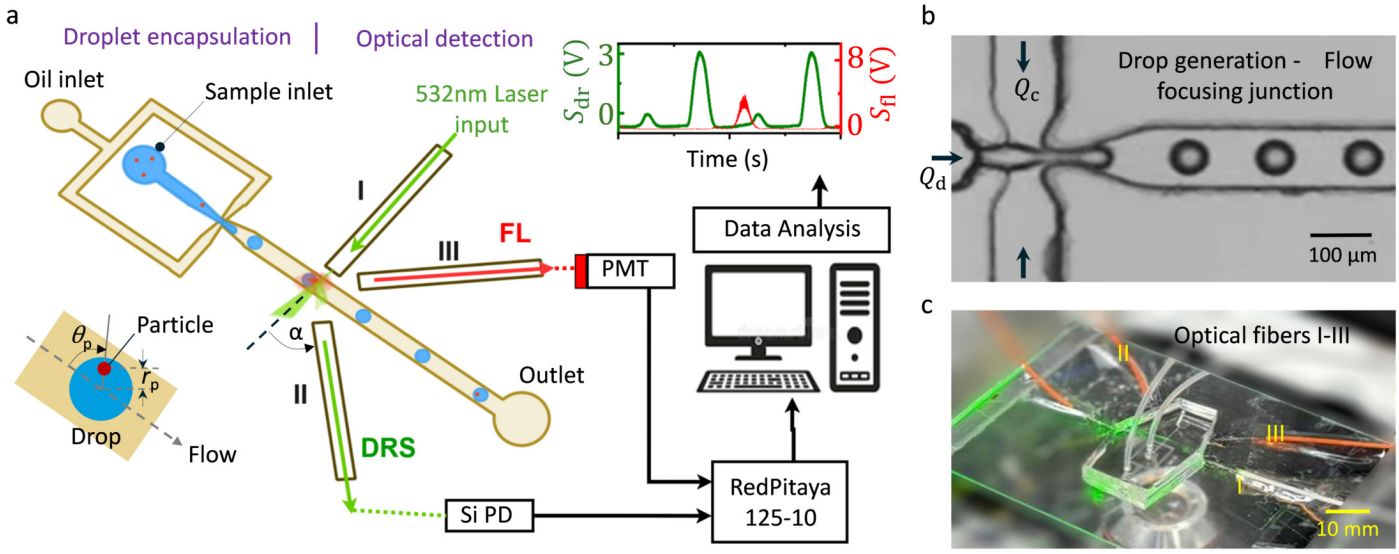

图 1： (a) 光微流控实验装置示意图，展示了液滴包封区域和光学检测区域；(b) 用于液滴生成的流动聚焦结实验图像；(c) 带有激发光纤和收集光纤的光微流控器件照片。

光与液滴封装微粒之间的相互作用涉及复杂的散射、吸收和折射现象，目前尚未得到充分理解。解决这些光学复杂性对于提高基于荧光的检测的准确性和灵敏度至关重要，尤其是在需要高保真单颗粒分析的应用中。具体而言，荧光收集效率受液滴曲率的影响[26],，而液滴曲率会影响光的吸收、散射和折射，从而改变发射信号的空间强度分布。要改进光纤集成液滴微流控平台中的荧光检测，必须深入了解系统参数，例如颗粒与液滴尺寸比、颗粒在液滴内的位置，以及颗粒相对于光轴的角度取向。这些认识将是推动光流体测量发展的关键，助力开展针对细胞异质性的定量研究。

本研究结合实验与仿真，探究运行参数如何影响基于液滴的光微流控系统的性能。在实验中，我们生成封装颗粒的液滴，并利用集成光纤的检测方式测量光信号，包括液滴折射信号、颗粒反射或散射信号以及荧光发射。作为这些测量的补充，我们基于几何光学和荧光建模进行仿真，量化光与液滴之间的相互作用及信号变化。我们系统地考察液滴尺寸、颗粒与液滴的尺寸比、颗粒位置（包括角取向）以及油层厚度对荧光信号特征的影响。该框架有助于设计改进型光微流控系统，应用于微流式细胞术和单细胞分析。

2 实验详情

2.1 器件几何结构

光微流控器件由两个主要区域组成：采用流动聚焦几何结构的液滴包封区域和光学检测区域（图 1a）。微通道的深度处处为 130 µ m，在液滴生成的喉部收窄至 30 µ m，并在主通道中扩宽至 100 µ m（图 1b）。器件照片见图 1c。检测区域设有三个凹槽（I–III），用于固定标准光纤（外径 125 µ m）。每个凹槽宽 130 µ m、深 130 µ m，距流体通道壁 100 µ m。凹槽 I（$\alpha = 0°$）用于放置激发光纤。凹槽 II（$\alpha = 45°$）用于收集侧向散射信号，凹槽 III（$\alpha = 135°$）用于收集荧光信号。器件制造采用标准光刻技术制作硅模具，随后通过模塑和键合进行PDMS软光刻。其他制造细节见文献 [27]。

2.2 材料

荧光微粒（15 µ m，microParticles GmbH，德国）悬浮于含 5% Pluronic F127（Sigma-Aldrich，印度）的去离子水（电阻率：18.2 MΩ·cm，ELGA，英国）中，以防止团聚。悬浮液洗涤两次，并使用超声波清洗器超声处理 5 分钟，

（Maxsell，印度）。连续相为矿物油（Sigma-Aldrich，印度），其中添加了 5%（wt/wt）的 Span85 以提高液滴稳定性，并使用 0.2 μ m 聚四氟乙烯滤膜过滤，以去除不需要的颗粒。

2.3 实验装置

实验装置如图 1a 所示；照片见补充材料 [28] 。实验在倒置显微镜（IX73，Olympus Inc.，德国）上进行，并配备高速摄像机（Phantom v2640，Vision Research Inc.，美国）。使用注射泵（neMESYS，Cetoni，德国）通过聚乙烯管（BTPE-50，Instech Laboratories，美国）注入微粒悬浮液和矿物油。将单模（芯径 9 μ m）和多模（芯径 62.5 μ m）光纤剥除涂层、平切后，插入填有折射率匹配液的凹槽中（Fiber Instruments Sales Inc.，美国）。工作功率为 1 mW 的 532 nm光纤耦合激光器（Wave Form Systems，美国）通过单模光纤激发液滴。多模光纤置于 45° 和 135°，分别采集侧向散射信号和荧光信号。信号传输至硅光电二极管（DET02AFC/M，Thorlabs）和光电倍增管（PMT2101/M，Thorlabs）；荧光信号使用 575/50 nm带通滤光片（Chroma Technology，美国）。数据采集由 STEMlab 125-10套件（RedPitaya，欧洲）完成。

2.4 数据处理和视频分析

光电二极管（PD）和光电倍增管（PMT）的电压信号由 RedPitaya 根据流动条件以固定采样率采集，并使用 Jupyter Notebook 记录为 CSV 文件。时间序列数据在 Python 中进行分析，以确定液滴折射信号的峰高（S_{dr}）、90% 处的宽度（t_{dr}）、峰间距和频率（f_{dr}）。荧光峰（S_{fl}）也以相同方式提取。根据荧光信号图像，排除了由于使用 STEMlab 125-10 进行数据采集的限制而产生的不完整峰。视频在 ImageJ 中进行处理，以测量液滴直径和颗粒位置。在光发生相互作用之前的帧中，确定每个液滴及其包 encapsulated 颗粒的质心。如图所示，计算液滴质心与颗粒质心之间的距离（r_P）和角度（θ_p）

3 数值模型

3.1 光–液滴相互作用

光与液滴的相互作用在光微流控检测系统中起着至关重要的作用 [29]。当液滴直径（D_{d}）远大于激发波长（λ），即$D_{\mathrm{d}} \gg \lambda$时，几何光学适用，散射主要由几何效应主导 [30]。尺寸参数 $\alpha = \pi D_{\mathrm{d}}/\lambda$ 表征这一区域，$\alpha \gg 1$ 表明几何散射占主导。在这些条件下，液滴表现得像一个球形物体，向多个方向反射和折射光，而衍射效应仍然很小 [31]。光传播由斯涅尔定律支配 [32]。

使用 COMSOL Multiphysics 6.1 [33] 中的几何光学模块进行模拟。对于非均匀介质，光线传播可描述为：

$$\frac{dq}{dt} = \frac{k}{n}, \quad \frac{dk}{dt} = -\nabla n(q), \tag{1}$$

其中q 为位置矢量，k 为波矢，且n表示介质的折射率 [34]。尽管公式 1 以适用于非均匀介质的一般形式表示，但在当前模拟中，每个材料域均视为光学均匀介质，并在该域内赋予恒定的折射率。在光线传播过程中，当光线穿过不同材料之间的界面时，会更新折射率，并使用斯涅尔定律计算折射，以确保相位连续性。

第 2.1 节所述光流控器件的仿真几何结构如图 2（a）所示。光线从单模光纤（SMF）纤芯内的六极网格释放，如图 2（b）所示。在无液滴情况下，通道中心处激发光束的光斑半径通过几何光学仿真估算为 7.82 μ m（图 2（c））， 相应的强度分布随半径的变化如图 2（d）所示。仿真使用斯托克斯参数计算光线强度，以考虑偏振 [35]。“冻结壁”边界会累积按表面积归一化的入射强度。内部反射产生的次级光线通过强度阈值和释放限制进行管理，以提高计算效率。放置在 45° 和 315° 处的多模光纤收集输出光线，代表液滴折射信号。对液滴位置（以偏移量 g_o 表示，如图 2a 所示）进行参数扫描，可实现对液滴通过检测区域期间光–液滴相互作用的动态建模。

3.2 荧光模拟

当荧光团吸收激发光并以更长波长发射光时，便会产生荧光 [36]。在基于液滴的系统中，多种光相互作用——吸收、散射和内反射——会影响荧光行-

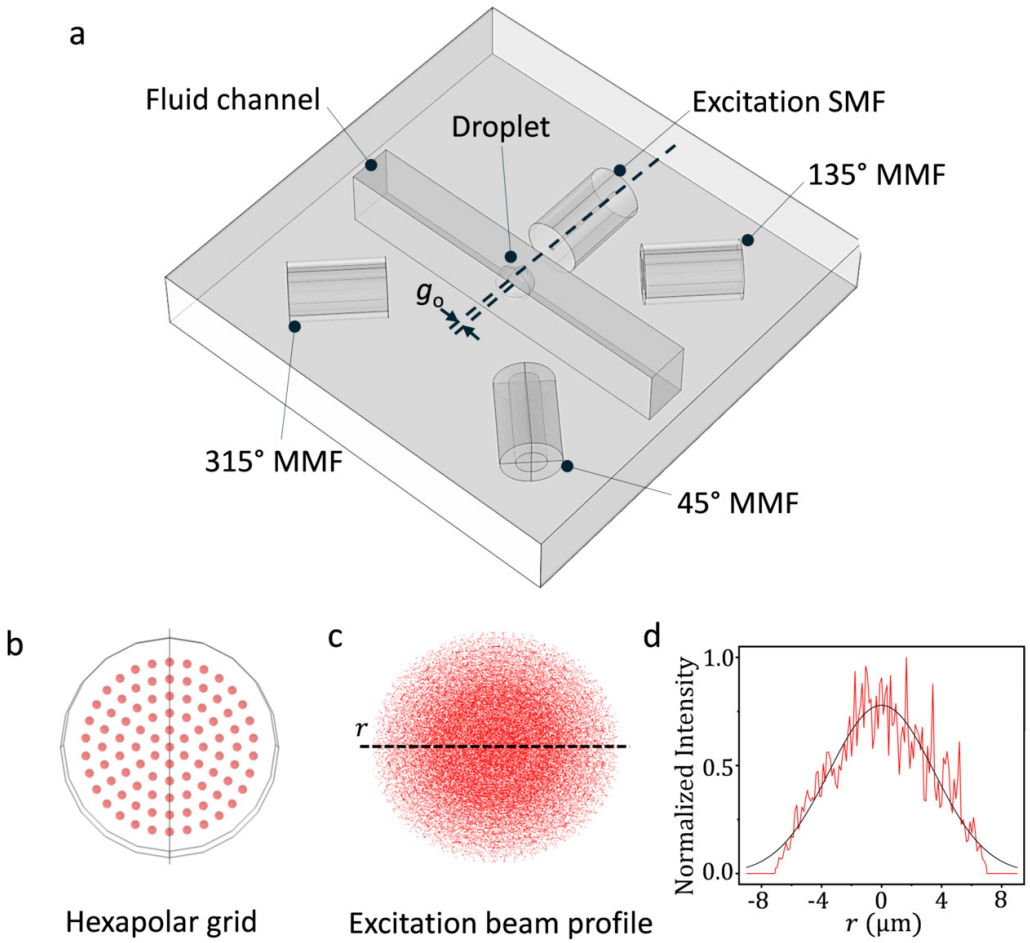

图 2： (a) 用于数值模拟的光微流控器件模型几何结构，包含液滴、流体通道以及激发/收集光纤；(b) 显示单模光纤（SMF）纤芯内六极网格上光线发射位置的模型；(c) 激发光束轮廓的几何结构，其测量值为 7.82 μ m；(d) 沿光束绘制的激发轮廓，采用高斯函数拟合 $f(x) = 0.78\, e^{-r^2/(2\sigma^2)}$ 其中 $\sigma = 3.49$，且 $R^2 = 0.88$。

为 [37, 38]。增强信号强度和均匀性对于高通量筛选和单细胞研究至关重要 [19, 39]。

采用两步计算方法，并使用 COMSOL [40, 41]。首先，通过光线追迹模拟计算到达颗粒表面的激发光。其次，在 COMSOL 中使用亥姆霍兹扩散方程对荧光发射进行建模：

$$\nabla(-c\nabla u) + au = f \tag{2}$$

参数为，

$$u = \phi$$

$$c = D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu_s')}$$

$$a = \mu_a$$

$$f = S$$

其中，u 为荧光强度，D 为光学扩散系数，μ_a 和 μ'_s 分别为发射波长处的吸收系数和约化散射系数，而 S 为通过几何光学仿真计算得到的局部激发强度。μ_a 和 μ'_s 分别为聚二甲基硅氧烷、矿物油和水的相关参数，取自文献 [42–49]；相应数值见补充材料 [28]。

通过对 135° 处多模光纤纤芯区域内的发射光进行积分，计算荧光输出，从而获得模拟荧光强度。颗粒散射也通过在颗粒中心设置点光源并使其各向同性发射来建模。多模光纤收集到的散射光根据表面激发轮廓进行加权，以确定颗粒的折射信号。该积分模型能够在液滴式光微流控系统中实现对荧光和折射信号的真实仿真。

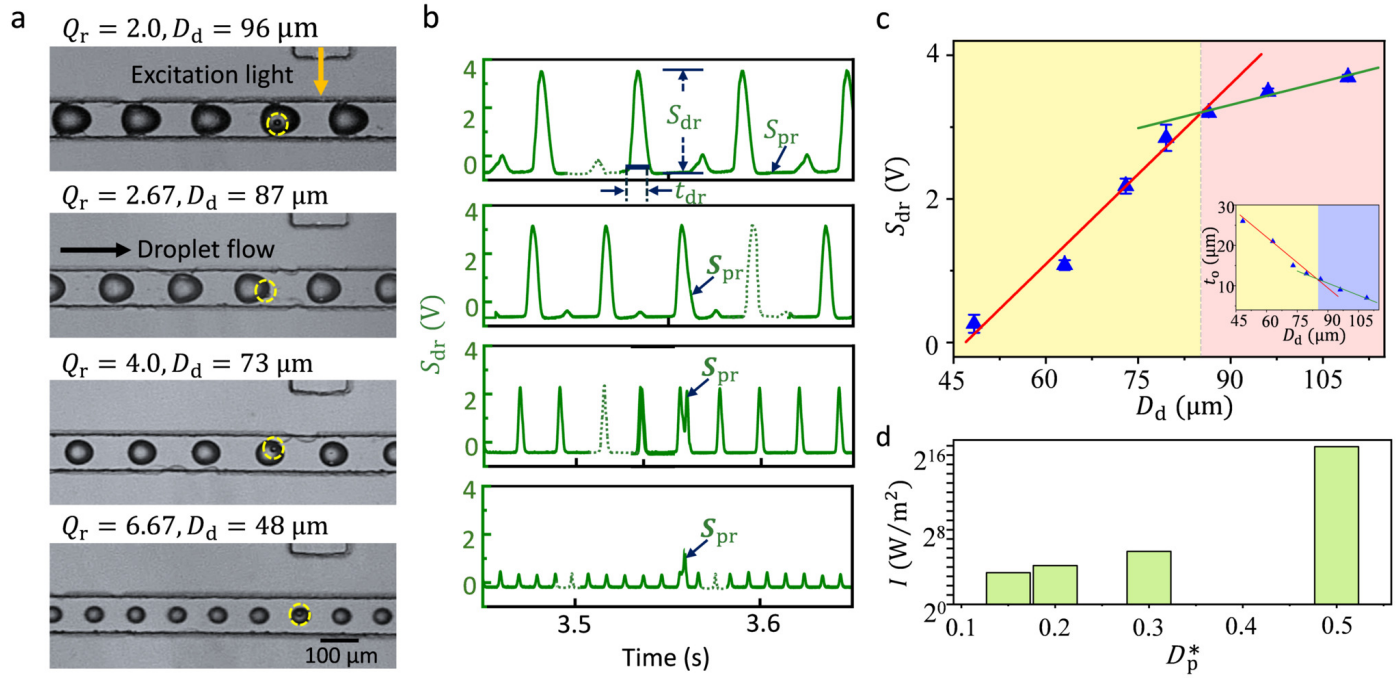

图 3： (a) 在不同 Q_r 下生成的液滴图像；(b) 对应采集到的液滴折射信号。虚线表示因实时数据采集限制而缺失的数据；(c) 液滴折射信号高度与液滴直径的相关性图。插图：油层厚度随液滴直径增大而减小。误差棒表示 ±标准差。(d) 仿真研究表明，颗粒折射信号随 D_p^* 增大而增强，即在 $\theta_p = 90°$ 下液滴尺寸更小，粒子直径固定为 15 μ m，且颗粒表面与液滴边界之间的间隙固定为 1.5 μ m。

4 结果与讨论

4.1 液滴尺寸对液滴和颗粒折射信号的影响

油包水液滴通过注入含有 0.1% 吐温 20、15% Optiprep 和 3×10^5毫升$^{-1}$ 15 μ m 普朗尼克处理的微粒的水作为分散相，并以含 5% 司盘 85 的矿物油作为连续相形成。通过改变连续相流速（Q_c），同时保持 $Q_d = 0.3$ μ ml/min 的分散相流速不变，来控制液滴尺寸。不同流量比（$Q_r = Q_c/Q_d$）下的液滴图像如图 3(a)所示。随着 Q_r 增大，液滴直径（D_d）减小，最小稳定尺寸为 48 μ m（见补充材料 [28]）。

当载粒液滴进入光学区域时，激光束会发生反射和折射，产生能够表征液滴尺寸和生成速率的信号。光由多模光纤（MMF）收集于 $\alpha = 45°$（图 1a，1c，以及补充材料 [28]）。高速摄像机记录液滴的生成过程，而 STEMlab 125-10 系统则记录液滴折射信号（DRS）。不同Q_r 值对应的代表性 DRS 波形如图3（b）所示。提取 DRS 的关键特征：峰高（S_{dr}）、峰高 90% 处的峰宽（t_{dr}）以及液滴生成速率（f_{dr}）。峰高（S_{dr}），受液滴尺寸影响，是最可靠的尺寸测量指标，

因为 t_{dr} 取决于激励光束宽度和连续相速度（U_c），因此其用途有限 [14]。图 3(c) 和补充材料 [28]展示了 S_{dr} 和 t_{dr} 随 D_d 变化的关系。随着 Q_r增大，D_d 减小，且这两项指标均随之降低。图 3(c) 中，S_{dr} 呈现出两个变化区间：在大液滴区间（$D_d > 85$μ m），其随液滴尺寸增大而逐渐降低；而在小液滴区间（$D_d < 85$ μ m），其降低速度更快。协方差分析（ANCOVA）表明，两个区间的峰高依赖于液滴尺寸的斜率差异具有统计学显著性（$p = 0.024$）。较大的液滴会抵靠通道壁发生变形，而较小的液滴则保持近球形。这种形态变化会影响光学行为。在大液滴中，油层厚度 $t_o = (W_c - D_d)/2$ 会逐渐增加，其中 W_c 为通道宽度，D_d 为液滴直径。在小液滴中，t_o 会急剧增加（图 3(c) 插图），改变光路并增强光向油中的散射。因此，信号强度下降，凸显了信号对液滴形状和限域的灵敏度。

在 $\alpha = 45°$ 处，当液滴折射信号（DRS）接近多模光纤（MMF）时，同时检测到一个次峰，称为颗粒折射信号（PRS）。PRS源自光被封装的颗粒折射和散射，其峰值振幅（S_{pr}）会变得更

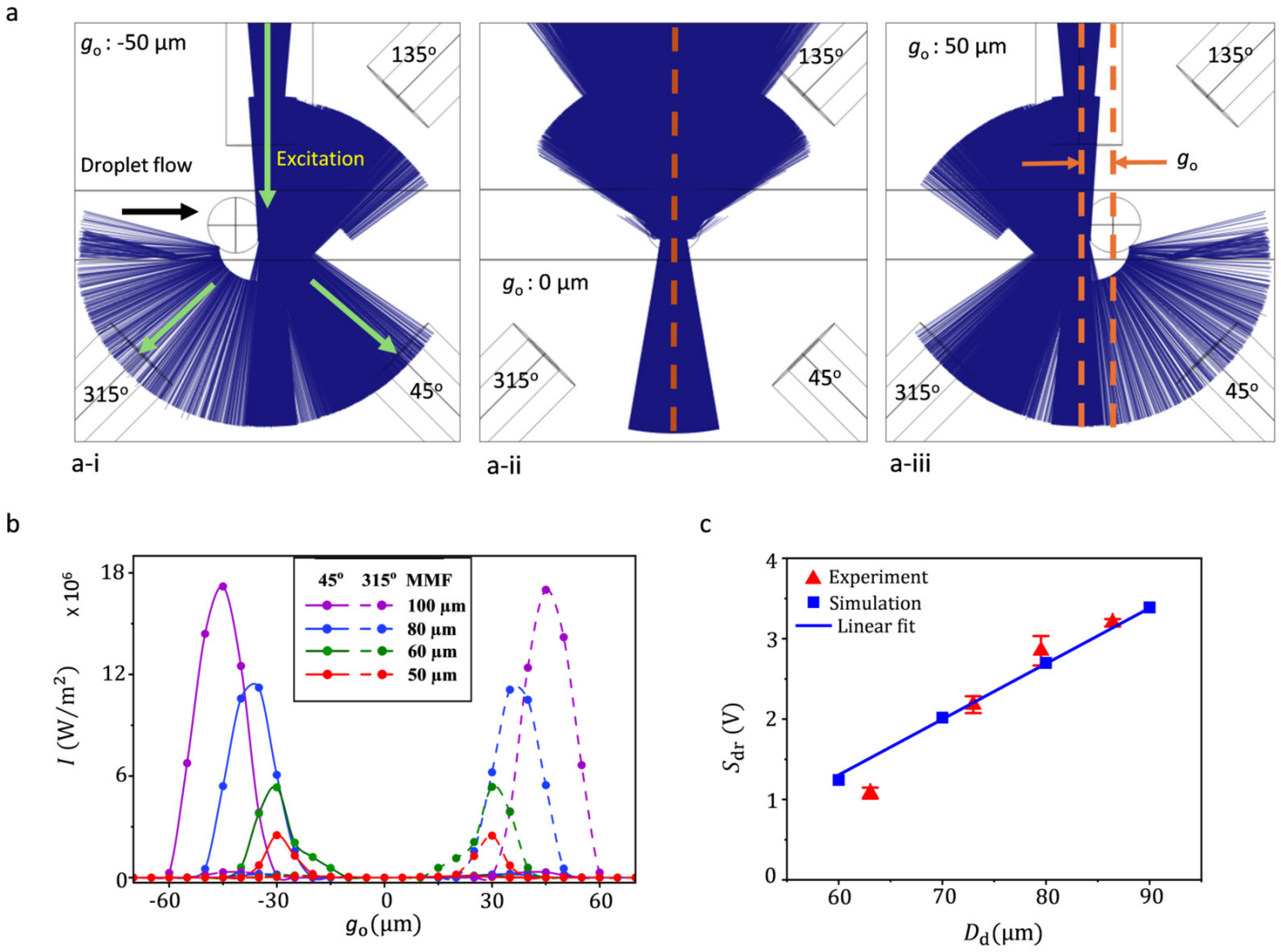

图4： 不同位置下液滴折射信号的实验与仿真对比。(a-i) 液滴位置为g_o =-50 μ m时激发光源的光线轨迹，(a-ii) g_o = 0 μ m位置处的光线轨迹，(a-iii) g_o = 50 μ m位置处的光线轨迹，(b) 不同液滴尺寸下45°（实线）和315°多模光纤（虚线）采集的平均累积强度，(c) 不同液滴尺寸下液滴折射信号的仿真与实验对比。实验数据点和仿真值呈现线性且平行的趋势，表明缩放行为一致。根据关系式$S_{dr} = k_{PD} I_{sim}$应用了校准常数$k_{PD} = 2.4 \times 10^7$。蓝线表示使用方程$y = Ax + B$对仿真数据进行的线性拟合，其中$A = 0.087$和$B = -4.2$。误差棒表示 ±标准差。

明显（图3b）。为理解这一现象，我们进行了仿真，分析在颗粒尺寸保持不变时液滴尺寸对PRS强度的影响。这些仿真聚焦于颗粒位置处的光学响应，从而分离出空间限制导致的散射效应。图3（d）展示了颗粒尺寸固定为$D_p = 15$ μ m、液滴尺寸逐渐减小时的模拟结果。在颗粒位置采集到的折射信号强度随颗粒与液滴尺寸比$D_p^* = D_p/D_d$而增大。这一趋势表明，随着颗粒在较小液滴中所占相对体积增大，光限制和散射效率也随之提高。这些发现支持了观察到的PRS随液滴尺寸减小而增强的现象，见

实验研究。由此产生一个问题：这些由光与液滴的相互作用所引起的光学响应，如何随液滴沿通道相对于光束路径的位置而变化？为进一步研究光–液滴相互作用，我们在以下章节中进行数值模拟。

4.2 液滴尺寸对折射信号影响的建模

使用 COMSOL Multiphysics 6 中的几何光学模块进行数值模拟。1 [33], 并相应设定材料的折射率。如第3.1 节所述，该模型用于评估光学信号特性随液滴尺寸和轴向位置的变化。为

为提高信号采集效果，在 $\alpha = 315°$ 处引入第二根多模光纤（MMF），与位于 $\alpha = 45°$ 处的主多模光纤相配合。通过几何光学仿真估算，在无液滴时，通道中心处激发光束的光斑半径为 7.82 μ m（图 2(c)）。为评估液滴位置造成的信号变化，以 5 μ m 为步长改变液滴中心与光束中心之间的轴向偏移（g_o）。

图 4(a) 显示了液滴直径为 80 μ m 时，不同 g_o 值下的光线轨迹。在 $g_o = -50$ μ m 时（图 4(a)- i），液滴开始与光束路径相交，导致光线强烈折射并朝向 $\alpha = 45°$ 多模光纤。在 $g_o = 0$ μ m 时（图 4(a)-ii），光束垂直穿过液滴，在流体–PDMS界面处形成两个明显的反射区域。当液滴在 $g_o = 50$ μ m 时离开光学区域（图 4(a)-iii），折射光朝向 $\alpha = 315°$ 多模光纤。这会产生两个信号峰：液滴进入时，在 45° 处出现前峰；液滴离开时，在 315° 处出现后峰 [6]。这些峰的间距和强度取决于液滴尺寸、折射率和速度 [14]。此处使用平均累积强度 (I) 来量化这一响应，该强度定义为多模光纤纤芯处单位时间、单位面积上的能量。图 4(b) 显示了不同尺寸液滴在两个探测器（$\alpha = 45°$ 和 315°）处的 I 曲线。峰强度随液滴尺寸增大而增强，前峰与后峰之间的间距也随之增大。由于模拟中光束宽度和液滴速度保持不变，峰宽几乎恒定（40 μ m），因此，与峰宽相比，峰高是更可靠的液滴尺寸指标。

数值模型验证如图4(c)所示，其中比较了模拟峰高与实验测量结果。两者均显示峰高与液滴尺寸之间呈线性相关，偏差极小 [50]。这些结果证实了几何光学模型在捕捉尺寸相关光学行为方面的准确性。虽然DRS强度随液滴半径增大而增加，但荧光收集效率也受包封动力学的影响。液滴包封特性如何影响荧光的激发与收集？这些方面将在以下各节中详细探讨。

4.3 液滴包封对荧光信号的影响

对液滴包封的微颗粒或细胞进行光流体检测，主要旨在通过分析荧光信号的变化来测量颗粒特性 [51]，（如异质性表面标志物表达） [52], 的差异。然而，荧光变化也可能源于液滴包封参数的差异，从而使解读变得复杂，并限制了需要精确定量或区分相似细胞亚群的应用的准确性。因此，理解并尽量减少由包封效应引起的荧光信号异质性至关重要。为研究包封参数对荧光的影响，我们分析了包封于不同尺寸液滴中的15 μm荧光颗粒的实验荧光强度数据。

不同液滴尺寸范围（即变化的D_p^*）下包封荧光颗粒的实验图像及其相应的液滴折射信号和荧光信号如图5(a)所示。根据367个DRS 文件，利用图3(c)中的相关性图获得了液滴直径。图5(b)显示了归一化荧光强度（S_{fl}^*）随液滴直径的变化，其中S_{fl} 以STE Mlab 125-10的最大可测电压（20.4 V）进行了缩放。在D_d 及相应的D_p^*范围内，荧光强度分布较宽，且无明显趋势。这表明荧光输出并非仅取决于液滴尺寸。相反，信号异质性可能源于微粒尺寸、液滴内颗粒位置和油层厚度等多个因素的综合作用。详细了解各参数的贡献对于优化基于液滴的光学检测至关重要。下一节将研究这些单独因素及其对荧光响应的影响。

4.4 颗粒与液滴尺寸比对荧光信号的影响

采用光线追踪和荧光模$_p^*$拟，考察颗粒与液滴尺寸比（D_p^*）对荧光强度的影响，同时保持液滴直径和粒子位置不变。模拟基于第3.2节所述模型。图5(c)所示的模型验证，对比了不同液滴构型下的模拟荧光与实验荧光。粒子构型的详细信息见补充材料 [28]。模拟采用固定的液滴直径 30 μ m，并将粒子直径设为 10 μ m 至 20 μ m。粒子位于 $\theta_p = 90°$处，靠近光轴（见图5(a)中的$D_p^* = 0.24$）。如图5(d)所示，随着 D_p^* 从 0.33 增至 0.66，荧光强度显著增强，约提高至原来的五倍。这一增长归因于更大的颗粒表面积与更大比例的激发场相互作用，从而提高了荧光产生和收集效率。

结果表明，荧光强度会增加

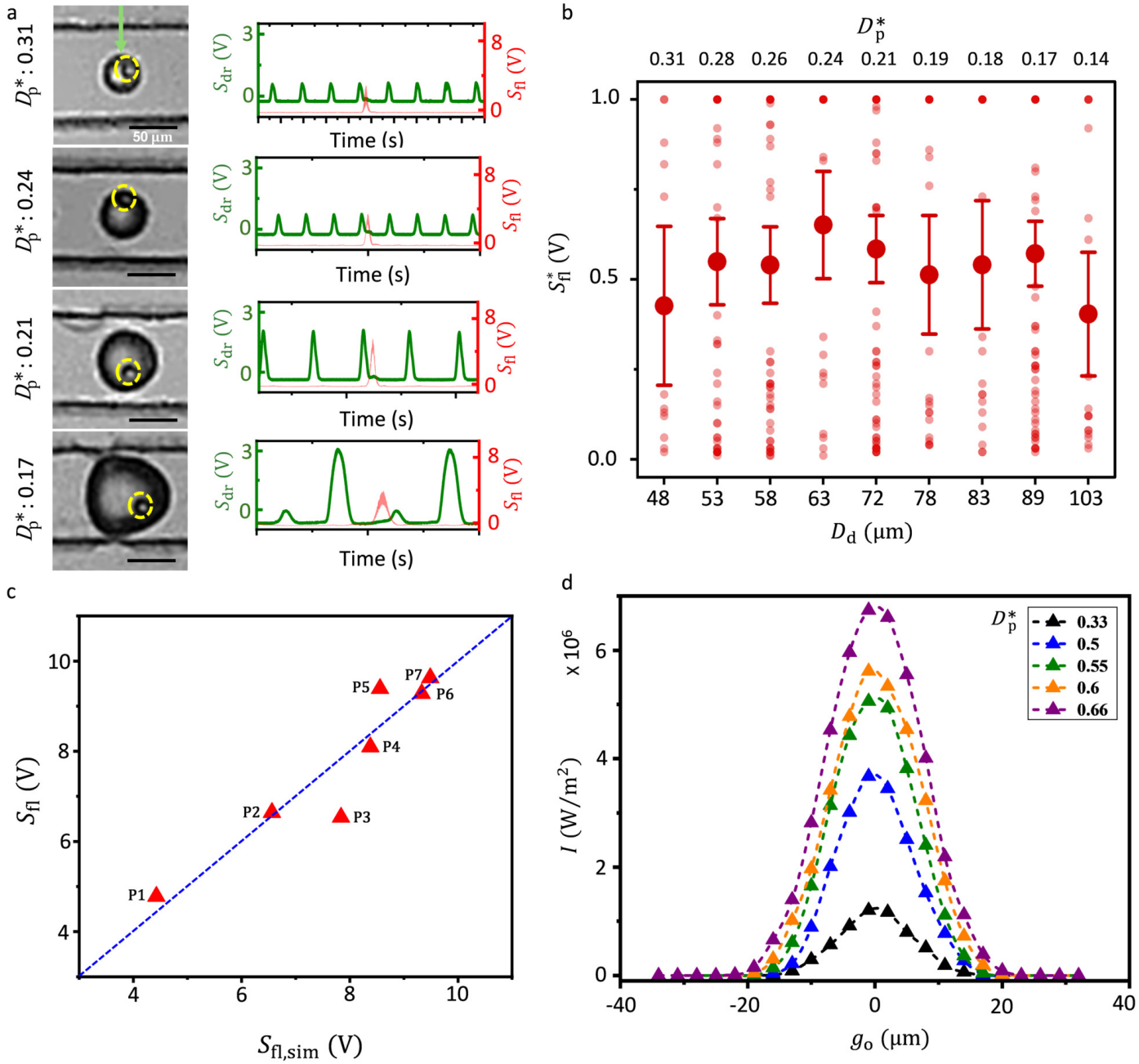

图5： 液滴尺寸与颗粒限域对荧光的影响。(a) 不同尺寸的颗粒封装液滴及其相应的液滴折射信号（绿色）和颗粒荧光信号（红色），(b) 不同颗粒与液滴尺寸比下的归一化荧光强度值，(c) 不同颗粒构型（P1-P7）下模拟荧光与实验颗粒荧光的比较。每个数据点对应一种独特的液滴–颗粒构型；参见补充材料 [28]中的D_d、r_p和 θ_p值。采用校准常数$k_{PMT} = 3.01 \times 10^{-6}$，所用关系为$S_{fl,sim} = k_{PMT} I_{fl,sim}$，(d) 颗粒位于 $\theta_p = 90°$且固定D_d 为30 μm时，不同颗粒与液滴尺寸比下由135° 多模光纤得到的模拟荧光强度。

随着D_p^*增大，尽管增幅并不均匀。在D_p^* = 0.33 至 0.5 之间，强度急剧上升，表明该范围内具有较强的尺寸敏感性；而从 0.5 到 0.66，强度则逐渐上升。这种行为表明，对于较大的颗粒，荧光的增量收益正在递减。因此，选择适当的范围对于平衡荧光信号至关重要

号强度和尺寸敏感性。较低范围（D_p^*=0.33–0.5）对颗粒尺寸具有较高灵敏度，而较大的D_p^* 值则产生更强的绝对信号，但对微小尺寸变化的敏感性较低。

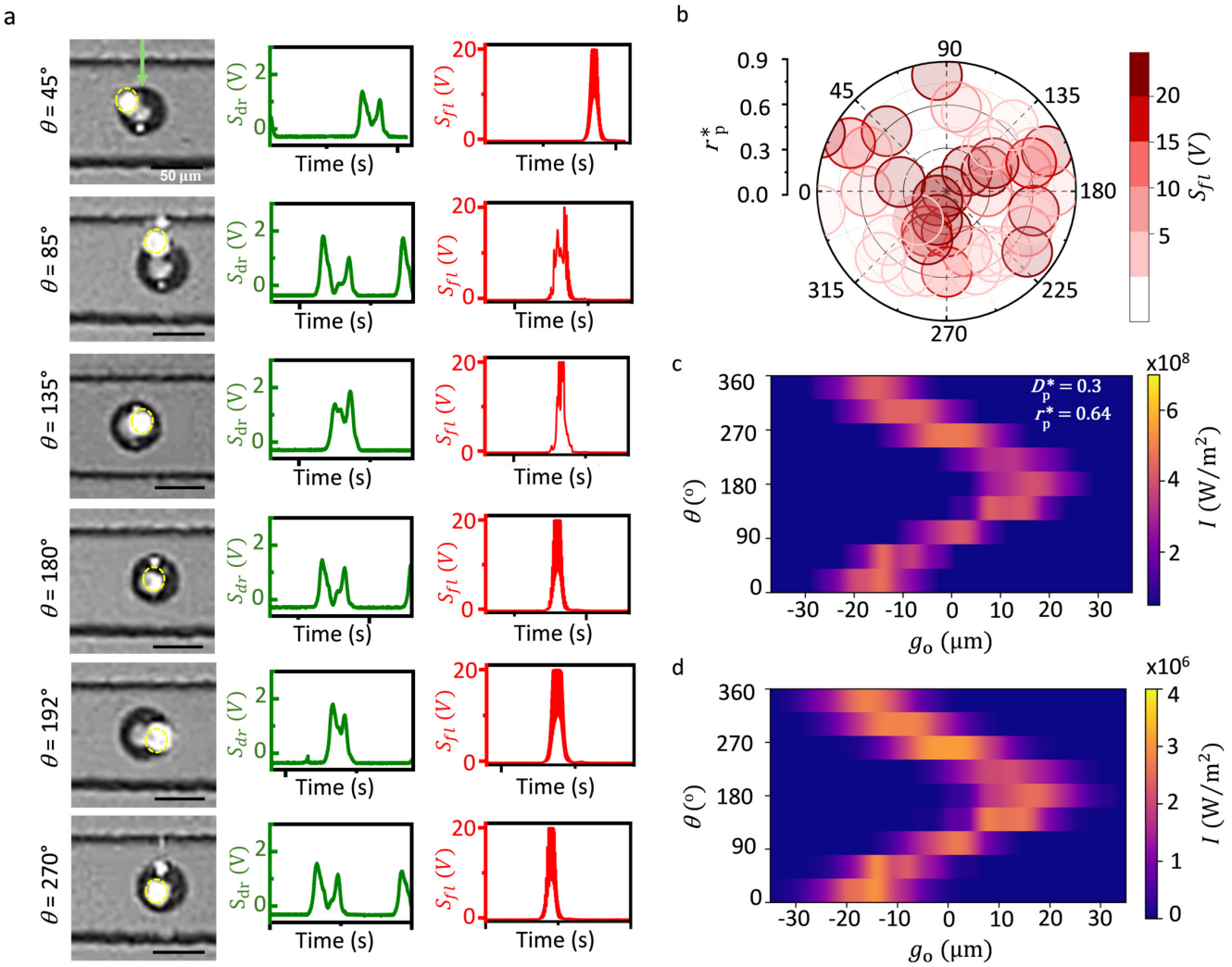

图 6： 颗粒位置对荧光信号的影响。(a) 颗粒封装在不同位置时对应的液滴折射信号（绿色）和颗粒荧光信号（红色），(b) 实验数据中 D_p^* 在 0.27 至 0.3 之间时的颗粒位置和荧光强度，(c) 仿真不同角度（θ_p）下到达颗粒表面的光强，其中颗粒位置的角度各异，r_p （16 μ m）和 D_d （50 μ m）固定。(d) 仿真不同角度（θ_p）下到达 135° 多模光纤的荧光强度：0° 至 360°，步进为 45°。

4.5 微粒位置对荧光信号的影响

为研究微粒位置对荧光信号的影响，我们分析了颗粒与液滴尺寸比和油层厚度固定时的实验数据。颗粒位置由其与液滴中心的径向距离（r_p）和角位置（θ_p）描述，角位置以参考轴为起点沿顺时针方向测量（图 1（a））。我们按照第r_p 和 θ_p节2.4所述方法处理了共 237 段视频，以提取相关数据。图6（a）和6（b）所示数据分别对应$D_p^* \approx 0.3$ （±0.03）和 25 μ m 的油层厚度（±2.5 μ m）。图6（a）展示了不同角度下具有代表性的颗粒位置，以及相应的液滴折射信号（DRS）和荧光曲线，旨在定性说明信号特征。颗粒位化显著影响粒子折射信号（PRS）相对于液滴尺寸分布（DRS）的时序和幅值。图 6(b) 展示了相应的定量分析，显示荧光强度随无量纲径向位置 $r_p^* = r_p/R_d$ 变化，其中 R_d 为液滴半径。为便于观察，颗粒示意图以半尺寸显示。靠近液滴中心的颗粒与靠近边界的颗粒，其荧光强度存在显著差异；非参数曼-惠特尼U检验证实，$r_p^* < 0.4$ 的荧光强度高于 $r_p^* > 0.4$($p < 0.05$。两组 r_p^* 的荧光分布还通过累积分布函数（CDF）图进一步展示；参见补充材料[28]。靠近中心的颗粒角度依赖性较弱，变异系数（CV）约为 60%；而靠近边界的颗粒角度依赖性较强（CV ≈ 78 %），且荧光增强

荧光位于 $\theta_p = 135^\circ$ 和 270°附近。

对于多个液滴（D_p^*），靠近 $\theta_p = 135^\circ$的颗粒通常表现出较强的荧光。然而，不同液滴尺寸下并未呈现一致的趋势，这可能是因为位置测定缺少深度（z 轴）信息，从而引入了变异性。 $\theta_p = 135°$附近信号增强，归因于位于 $\alpha = 135^\circ$的探测光纤能够更高效地收集荧光。

为进一步探究角度的影响，在径向距离 r_p = 16 μ m 或$r_p^* = 0.64$ 条件下，针对 $D_p^* = 0.3$进行了几何光学仿真。将颗粒置于光束轴平面内的恒定深度处，并以 45° 为步长改变 θ_p 。通过在界面处冻结光线，计算颗粒表面的入射激发强度。图6(c) 展示了到达颗粒的光强，其峰值（θ_p）位于 270° 至 315° 之间；而检测到的荧光（图 6(d)）则在 θ_p = 135°附近达到峰值，此处为收集光纤的位置。这一差异凸显了激发路径与检测路径之间空间对准的关键作用。不同液滴直径下的仿真结果见补充材料 [28]。

总之，对于$D_p^* \approx 0.3$ (±0.03)，当颗粒位于$r_p^* < 0.4$ 处（任意角度），或位于$r_p^* > 0.4$ 处但在 $\theta_p = 135°$附近与收集光纤对齐时，可获得更强的荧光。在较低的r_p^*下，角位置引起的荧光变化最小；而颗粒离中心越远，这种变化就越显著。因此，保持$r_p^* < 0.4$可确保荧光信号更加稳定。

4.6 油层厚度对荧光信号的影响

我们通过模拟研究了液滴与通道壁之间油层厚度（t_o）对荧光信号的影响，同时保持$D_p^* = 0.5$ 和颗粒位置不变（$r_p^* = 0.4$）。通过调节通道宽度W_c改变油层厚度，同时将液滴直径保持在 30 μ m。图7 展示了两阶段荧光模拟的结果，分别为颗粒表面的激发强度（a）、颗粒散射强度（b）和荧光强度（c），三列对应不同的几何构型。左列（t_o = 35 μ m，t_p= 65 μ m（单模光纤与流体通道壁之间聚二甲基硅氧烷的厚度））表示油层最厚的基准构型。中列（t_o = 10 μ m，t_p = 90 μ m）表示油层厚度减小而聚二甲基硅氧烷厚度保持不变的构型，因此光纤至液滴距离也保持不变。相比之下，右列（t_o = 10 μ m，t_p = 65 μ m）表示油层厚度减小且光纤至液滴距离缩短的构型。

比较左列和中列可以单独考察油层吸收的影响，结果显示，减小（t_o 使荧光强度提高约 20%，而激发强度几乎没有变化。这表明油层吸收损耗的降低直接促成了荧光增强。相反，当油层厚度减小的同时光纤至液滴距离也缩短时，荧光信号增强幅度显著增大，约为 50%，这反映了吸收损耗降低和激发效率提高的共同作用。与这一解释一致，右列中颗粒表面的激发强度在所有角位置均显著提高。

总体而言，这些结果表明，减小油层厚度可通过两种机制改善荧光检测：减少油中的吸收损耗，以及通过缩窄激发光束提高激发效率。仅油层吸收的减少就能带来可测量的荧光增强，而激发几何结构的变化则会显著放大这一效果。因此，即使t_o 和光纤至液滴距离发生微小变化，也可能导致荧光强度大幅改变，这凸显了在光学微流控平台中保持液滴尺寸和通道几何结构一致的重要性。

5 改进荧光信号的设计视角

本研究确定了三个可增强液滴封装微颗粒荧光信号检测的关键因素：颗粒与液滴的尺寸比（D_p^*）、颗粒的径向和角位置（r_p^*， θ_p），以及将液滴与通道壁隔开的油层厚度（t_o）。

首先，D_p^* 决定荧光强度及其对颗粒尺寸的敏感性。荧光信号从$D_p^* = 0.33$增至0.5时显著增强，而在0.5至0.66之间则逐渐上升。这种非线性依赖关系表明存在两个工作区间：对于尺寸敏感检测，较低至中等范围（$D_p^* = 0.33–0.5$）对颗粒尺寸具有较高的灵敏度。相比之下，在较大的D_p^* 值（0.5–0.66）下工作，可获得更高的绝对荧光信号，但对微小尺寸变化的灵敏度较低，从而使尺寸相近的颗粒产生更均匀的信号水平。可通过流量控制或液滴交汇处几何结构来调节液滴直径，从而调整该比值 [53, 54]。然而，较小的结区会带来制造挑战并增加堵塞风险。在浅通道（130 μ m）平台中，还必须兼顾液滴间距与稳定性。

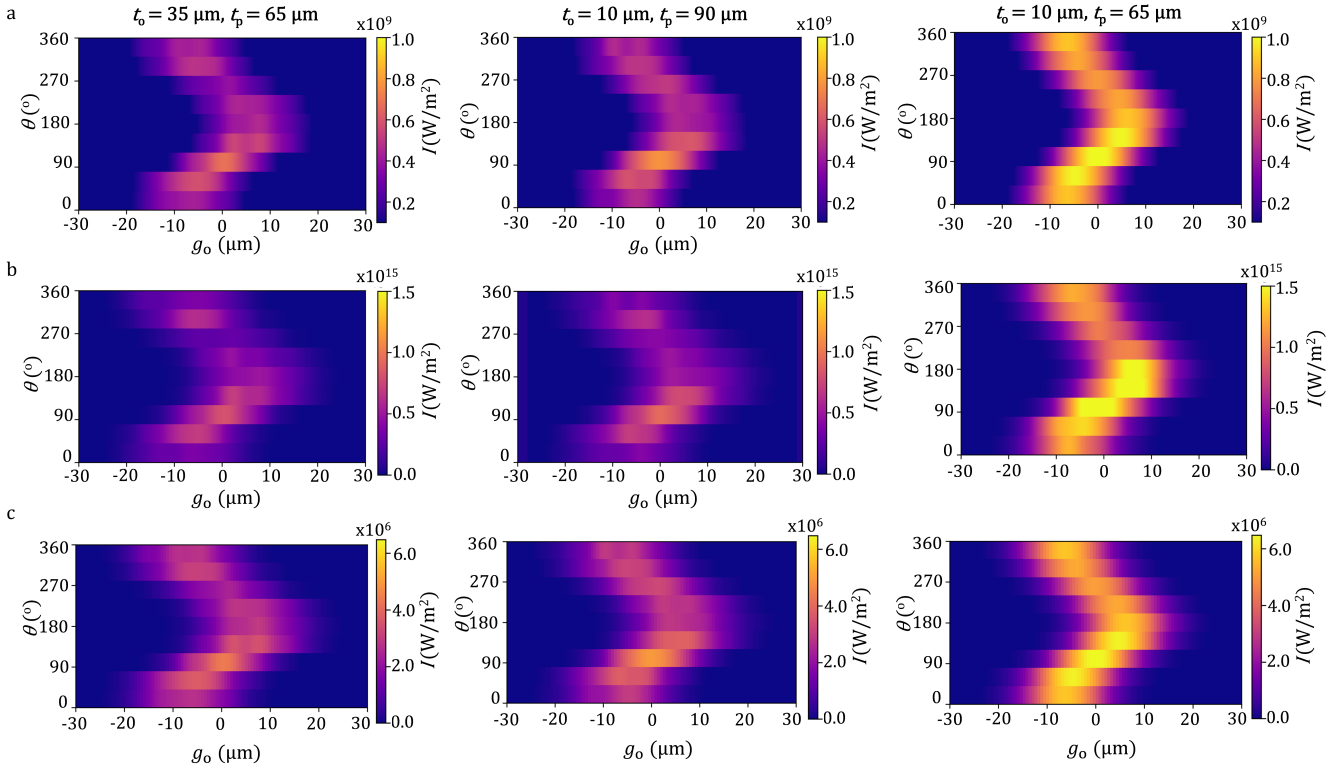

图 7： 不同几何构型下油层厚度对荧光信号的影响仿真。通过调整通道宽度并保持液滴直径不变，改变油层厚度（t_o）。各行分别显示：(a) 颗粒表面的激发强度；(b) 到达 135° 多模光纤（MMF）的颗粒散射强度；(c) 到达 135° 多模光纤（MMF）的荧光强度。三列依次对应基准几何、在光纤至液滴距离固定时减小油层厚度，以及在缩短光纤至液滴距离时减小油层厚度。

其次，液滴内颗粒的位置会影响信号强度和一致性。对于$D_p^* = 0.3$，位于中心附近的颗粒（$r_p^* < 0.4$）无论角度如何，产生的信号都更稳定；而位于外围的颗粒（$r_p^* > 0.4$）则会提高角度敏感性。因此，将颗粒置于光轴附近可提高可靠性。使检测几何与流体流动方向对齐，有助于增强信号捕获。预对准策略 [55, 56], ，尤其是引导颗粒靠近激发光纤一侧的通道壁（见补充材料 [28]），可改善颗粒包封后的定位。

第三，油层厚度会影响光学损耗，因此是决定信号强度的关键因素。较薄的油层既能改善激发光传输，也能提高荧光收集效率。仿真表明，当t_o 减小时，信号几乎增强一倍（图 7(c)）。检测区附近的通道收缩 [17] 或多层设计 [57] 有助于减小 t_o，但可能会增加复杂性或导致不稳定。更简单且易于扩展的策略是使液滴直径与通道高度相匹配，从而确保油层间距始终较小且均匀；这可以通过流量调节和结区几何来实现 [53, 54]。

总之，可通过以下方式优化光微流控系统中的荧光信号：(i) 选择$D_p^* = 0.5$–0.66 以提高尺寸敏感性，或选择 0.33–0.5 以提升信号均匀性；(ii) 确保颗粒预先对准激发侧，以实现一致的封装后定位；(iii) 使液滴尺寸与通道高度相匹配，从而尽量减小油层厚度。这些可通过实验实现的策略，为提升未来液滴光流控平台的荧光检测性能和可扩展性提供了稳健的框架。

6 结论

本研究结合实验与仿真，研究了光纤集成光微流控平台中光与颗粒封装液滴的相互作用。我们系统地研究了颗粒与液滴尺寸比（D_p^*）、颗粒位置（r_p^*，θ_p）以及油层厚度（t_o）对折射信号和荧光信号的影响。在折射信号分析中，我们识别出两种光学特征：（i）液滴折射信号（DRS）和（ii）粒子折射信号（PRS）。DRS 与液滴尺寸稳定相关，而 PRS 可对 $D_p^* = 0.23$–0.33 范围内的包封颗粒进行无标记检测，展现出基于散射的检测潜力。

荧光研究表明，信号强度从D_p^*= 0.33 增至 0.5 时显著增强，随后至 0.66 则逐渐增强。这形成了两个区间：D_p^*= 0.33–0.5 对颗粒尺寸具有较高灵敏度，而D_p^*= 0.5–0.66 的荧光强度更高，但对微小尺寸变化的灵敏度较低。颗粒位置显著影响信号一致性。居中放置（$r_p^* < 0.4$）可最大限度地降低角度依赖性，从而产生均匀的荧光；而偏心位置（$r_p^* > 0.4$）则会带来角度敏感性和信号变异性。因此，将颗粒置于更靠近光轴的位置是实现可靠检测的关键。减小油层厚度可降低液滴–通道界面的光学损耗，从而增强荧光。使液滴尺寸与通道高度相匹配，是获得稳定且最薄油层的一种有效实用策略。

这些发现共同确立了优化液滴型光微流控系统中荧光检测的设计框架。本文提出的见解适用于高通量、无标记及基于荧光的单细胞分析平台，尤其适用于需要检测细胞异质性和细微生物物理变化的平台。

致谢

作者感谢印度理工学院马德拉斯分校通过项目编号 RF21220988MERFIR008509 提供支持，并感谢印度政府人力资源与发展部通过卓越研究院（IoE）项目编号 SB22231233MEETWO008509、依据资助编号 11/9/2019-U.3(A) 提供支持。作者谨此感谢印度理工学院马德拉斯分校的 CNNP 为器件制造提供便利。

参考文献

[1] Kuangwen Hsieh 等人：《借助液滴微流控技术驱动的单细胞诊断技术应对抗微生物药物耐药性》。载于 《化学研究述评》 55.2（2021年12月），第123–133页。 ISSN：1520-4898。 DOI：10.1021/acs.accounts.1c00462。 URL：http://dx.doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00462。

[2] Ziyi Yu 等：《基于液滴的微流控筛选与分选微藻群体，用于菌株工程应用”。载于：《藻类研究》56（2021年6月），第102293页。 ISSN：2211-9264。DOI：10.1016/j.algal.2021.102293。 URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.algal.2021.102293。

[3] Yuetong Wang 等：《基于液滴的微流控技术在药物发现中的进展”。载于：《药物发现专家观点》15.8（2020年4月），第969–979页。ISSN：1746-045X。DOI：10.1080/17460441.2020.1758663。URL：http://dx.doi.org/10.1080/17460441.2020.1758663。

[4] Mira T. Guo 等人：《用于高通量生物分析的液滴微流控》。载于：*Lab Chip* 12.12（2012年），第 2146 页。 ISSN：1473-0189。 DOI：10.1039/c2lc21147e。 URL：http://dx.doi.org/10.1039/C2LC21147E。

[5] Ralf Seemann 等人：《基于液滴的微流控》。载于：报告。*Prog. Phys.* 75.1 (2011年12月)，第016601页。 ISSN：1361-6633。 DOI：10.1088/0034-4885/75/1/016601。 URL：http://dx.doi.org/10.1088/0034-4885/75/1/016601。

[6] Preksha Gupta 等。“利用芯片上光纤对液滴微流控应用进行荧光和散射多重检测，实现单细胞分辨率”。载于：*Microsyst. Nanoeng.* 10.1 (2024年3月)，第1–12页。 ISSN：2055-7434。 URL：http://dx.doi.org/10.1038/s41378-024-00665-w。[7] David Hess、Tianjin Yang 和 Stavros Stavrakis。“用于测量酶动力学的液滴式光流控系统”。载于： 分析化学 412.14 (2019年12月)，第3265–3283页。 ISSN：1618-2650。 DOI：10.1007/s00216-019-02294-z。URL：http://dx.doi.org/10.1007/s00216-019-02294-z。

[8] Ouriel Caen 等。“高通量多重荧光激活液滴分选”。载于：*Microsyst. Nanoeng.* 4.1（2018年10月），第33页。 ISSN：2055-7434。 URL：http://dx.doi.org/10.1038/s41378-018-0033-2。

[9] Kaiser Pardeep Singh 等。“高通量荧光液滴微流式细胞术的光学检测方法”。载于：微型机械 12.3（2021年3月），第345页。 ISSN：2072-666X。 DOI：10.3390/mi12030345。 URL：http://dx.doi.org/10.3390/mi12030345。

[10] Jatin Panwar、Alexis Autour 和 Christoph A. Merten。“用于高通量多波长荧光和透射率激活液滴分析与分选的微流控工作站的设计与构建”。载于：自然实验方案 18.4（2023年1月），第1090–1136页。 国际标准期刊号：1750-2799。 数字对象标识符： 10.1038/s41596-022-00796-2。 网址：http://dx.doi.org/10.1038/s41596-022-00796-2。

[11] Can Huang 等。“微流控液滴检测与分选系统：综述”。载于：微型机械 14.1（2022年12月），第103页。 国际标准期刊号：2072-666X。 数字对象标识符： 10.3390/mi14010103。 网址：http://dx.doi.org/10.3390/mi14010103。

[12] Frank B. Myers 和 Luke P. Lee。“用于高通量分析的光学微流控技术创新”。载于：*Lab Chip* 8.12（2008），第 2015 页。ISSN：1473-0189。DOI：10.1039/b812343h。URL：http://dx.doi.org/10.1039/B812343H。

[13] Sundaresan Thangaraju 等。“光纤在液滴微流控中实现简便且增强的检测的优势”。载于：*Biosens. Bioelectron.* 200（2022年3月），第 113910 页。ISSN：0956-5663。DOI：10.1016/j.bios.2021.113910。URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2021.113910。

[14] Walter Schlee 和 Hubert Holderer Jr.。“用于测量流动中透明液滴或颗粒的尺寸、速度和相对折射率的时间偏移技术”。载于：*Appl.Opt.*53.4（2014年1月），第588页。 ISSN:2155-3165. DOI: 10.1364/ao.53.000588. URL: http://dx.doi.org/10.1364/AO.53.000588.

[15] Jeonggi Seo 和 Luke P. Lee。“具有自对准平面微透镜的一次性集成微流控”。载于： 传感器与执行器*B*：化学 99.2—3（2004年5月），第615–622页。 ISSN: 0925-4005. DOI: 10.1016/j.snb.2003.11.014. URL: http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2003.11.014.

[16] A. Huberca 等。“用于光学集成的多重内反射聚二甲基硅氧烷系统”。载于：*Lab Chip* 7.11（2007年），第1560页。 ISSN：1473-0189。 DOI：10.1039/b704454b。URL：http://dx.doi.org/10.1039/B704454B。

[17] Fabrice Gielen等人。“通过液滴光度激活液滴分选（AADS）实现超高通量定向酶进化”。载于：美国国家科学院院刊 113.47（2016年11月），E7383–E7389。ISSN：1091-6490。DOI：10.1073/pnas.1606927113。URL：http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1606927113。

[18] A. Mohan等人。“集成透镜光纤的微流控流动分析仪”。载于：*Biomicrofluidics* 14.5（2020年9月），第054104页。ISSN：1932-1058。DOI：10.1063/5.0013250。URL：http://dx.doi.org/10.1063/5.0013250。

[19] Minhui Liang等人。“用于液滴数字聚合酶链式反应（液滴数字聚合酶链式反应，DdPCR）并支持实时监测的光纤内实验室光流控器件”。载于：*ACS Sensors* 9.10（2024年9月），第5275–5283页。DOI：10.1021/acssensors.4c01467。URL：https://doi.org/10.1021/acssensors.4c01467。

[20] Li Liang等人。“利用基于光散射的光流控芯片对微液滴中的无标记单细胞分析”。载于：*Biosens. Bioelectron.* 253（2024年6月），第116148页。ISSN：0956-5663。DOI：10.1016/j.bios.2024.116148。URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2024.116148。

[21] Qingling Li等人。“利用光流控流式细胞仪对循环肿瘤细胞进行连续分选和表型计数”。载于：分析化学 91.21（2024年9月），第14133–14140页。ISSN：1520-6882。DOI：10.1021/acs.analchem.9b04035。URL：http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04035。

[22] Chiyuan Gao等人。“开发具有均匀光场的微流控流式细胞仪（Uni-μFCM），实现单细胞蛋白的定量分析及其在白血病设门、肿瘤分类和肿瘤干细胞层级分析中的应用”。载于：*ACS Sensors* 8.9（2023年8月），第3498–3509页。ISSN：2379-3694。DOI：10.1021/acssensors.3c01060。URL：http://dx.doi.org/10.1021/acssensors.3c01060。

[23] Nien-Tsu Huang等人。“光流体学领域近期进展：基于光流体学的单细胞分析——芯片上的光学细胞操控、处理与特性检测”。载于：*Lab Chip* 14.7（2014），第1230–1245页。ISSN：1473-0189。DOI：10.1039/c3lc51211h。URL：http://dx.doi.org/10.1039/C3LC51211H。

[24] Hamed Tavakoli等人。“微流控生物传感诊断和治疗中用于单细胞分析的微流控平台最新进展”。载于：分析化学趋势 117（2019年8月），第13–26页。ISSN：0165-9936。DOI：10.1016/j.trac.2019.05.010。URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2019.05.010。

[25] Shrishti Kumari 等。“微流控平台在单细胞分析中的应用：细胞操控与光学生物传感”。载于：*Chemosensors* 11.2（2023年2月），第 107 页。ISSN：2227-9040。DOI：10.3390/chemosensors11020107。URL：http://dx.doi.org/10.3390/chemosensors11020107。

[26] Matthias Koegl、Christoph Weiß和Lars Zigan。“利用染料曙红Y研究蒸发液滴的荧光光谱”。载于：*Sensors* 20.21（2020年10月），第5985页。ISSN：1424-8220。DOI：10.3390/s20215985。URL：http://dx.doi.org/10.3390/s20215985。

[27] P. Sajeesh等人。“微流控通道中双重和多物体的流体动力学阻力与迁移率”。载于：*Biomicrofluidics* 8.5（2014年9月），第054112页。ISSN：1932-1058。DOI：10.1063/1.4897332。URL：http://dx.doi.org/10.1063/1.4897332。

[28] 更多图、实验表征和仿真细节（包括射线光学/荧光建模、参数敏感性分析以及液滴尺寸效应对荧光的影响）见补充材料。

[29] Jiaomeng Zhu等人。“光流体学：光与集成器件中流动液体的相互作用”。载于：Opto- Electron. Adv. 2.11（2019），第19000701–19000710页。ISSN：2096-4579。DOI：10.29026/oea.2019.190007。URL：http://dx.doi.org/10.29026/oea.2019.190007。[30] H. G. Houghton和W. R. Chalker。“空气中水滴对可见光的散射截面”。载于：J. Opt. Soc. Am. 39.11（1949年11月），第955页。ISSN：0030-3941。DOI：10.1364/josa.39.000955。URL：http://dx.doi.org/ 10.1364/JOSA.39.000955。[31] Lingxi Li等人。“采用偏振蒙特卡罗方法仿真胶体液滴的光散射：在时间偏移技术中的应用”。载于：Opt. Express 27.25（2019年11月），第36388页。ISSN：1094-4087。DOI：10.1364/oe.27.036388。URL：http://dx.doi.org/10.1364/OE.27.036388。

[32] 马克斯·玻恩和埃米尔·沃尔夫。《光学原理》：光的传播、干涉和衍射的电磁理论。剑桥大学出版社，1999年10月。ISBN：9781139644181。DOI：10.1017/cbo9781139644181。

[33] V. Vaithilingam和Rajesh Inagarajan。“在光学隐形装置产品设计中的应用”。技术报告。HAL档案库编号：tel-02916097。COMSOL会议论文集，2016年。

[34] 几何光学模块，用户指南。Multiphysics 5.6版。文档访问。COMSOL AB。斯德哥尔摩，瑞典，2020年。

[35] Beth Schaefer等人。“测量斯托克斯偏振参数”。载于：*Am. J. Phys.* 75.2（2007年2月），第163–168页。ISSN: 1943-2909. DOI: 10.1119/1.2386162. URL: http://dx.doi.org/10.1119/1.2386162.

[36] Elke Haustein 和 Petra Schwille。“揭示生物学信息的荧光成像及相关技术趋势”。载于：*HFSP J.* 1.3（2007年9月），第169–180页。ISSN:1955- 2068. DOI: 10.2976/1.2778852. URL: http://dx.doi.org/10.2976/1.2778852.

[37] Chon“利用全内反射荧光显微镜观察表面纳米气泡成核”。载于：*arXiv* 预印本 *arXiv:1204.2633* abs/1204.2633（2012年）。访问日期：2025年5月12日。网址：https://arxiv.org/abs/1204.2633。

[38] M. I. Cotterell 等人。“利用腔衰荡光谱准确测量单个气溶胶颗粒的光学性质”。载于：《物理化学杂志 *A*》126.17（2022年4月），第2619–2631页。ISSN：1520-5215。DOI：10.1021/acs.jpca.2c01246。网址：http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpca.2c01246。

[39] G. Persichetti 等。“用于拉曼和荧光光谱微流控分析的多功能光流控芯片实验室平台”。载于：*Lab Chip* 17.15（2017），第 2631–2639 页。ISSN：1473-0189。DOI：10.1039/c7lc00460e。URL：http://dx.doi.org/10.1039/C7LC00460E。[40] Soorya Peter。“使用 Nir-Fdot 对乳腺癌进行三维建模的比较研究”。载于：*COMSOL*会议论文集。2014 年。URL：https://www.comsol.co.in/paper/download/210461/ooryapeter_paper.pdf。

[41] Rachee Singh 和 Ivan Jose：“激光衍射成像：一种基于仿真的方法”。载于：*COMSOL*会议论文集 2011年，第1–3页。

[42] Gage J. Greening 等：“在可见光和近红外波长下，对具有可调约化散射和吸收系数的薄层聚二甲基硅氧烷基组织模拟仿体进行表征”。载于：生物医学光学杂志 19.11（2014年11月），第115002页。ISSN：1083-3668。DOI：10.1117/1.jbo.19.11.115002。URL：http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.19.11.115002。

[43] Michael Ian Lapsley 等：《用于无标记检测的单层平面光流控马赫–曾德尔干涉仪》。载于：Lab on a Chip 11.10（2011），第 1795 页。ISSN：1473-0189。DOI：10.1039/c0lc00707b。网址：http://dx.doi.org/10.1039/C0LC00707B。[44] A. Marín-Serrano 等：《热光学性质作为补充参数，用于评估在受控条件下老化、应用于电力变压器的矿物油的损伤》。载于：Thermochimica Acta 676（2019 年 6 月），第 33–38 页。ISSN：0040-6031。DOI：10.1016/j.tca.2019.03.025。网址：http://dx.doi.org/10.1016/j.tca.2019.03.025。[45] Piotr Przybylek：《使用近红外光谱测定矿物油与合成酯混合物中的矿物油浓度》。载于：Energies 16.17（2023 年 9 月），第 6381 页。ISSN：1996-1073。DOI：10.3390/en16176381。网址：http://dx.doi.org/10.3390/en16176381。[46] A.A. Aguilar-Arevalo、C.E. Anderson、L.M. Bartoszek 等：《MiniBooNE探测器》。载于：Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 599.1（2009 年 2 月），第 28–46 页。ISSN：0168-9002。DOI：10.1016/j.nima.2008.10.028。网址：http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2008.10.028。[47] S.S. Gokhale 等：《测量液体闪烁体探测器瑞利散射长度的光谱分析方法》。载于：Journal of Instrumentation 16.03（2021 年 3 月），P03009。ISSN：1748-0221。DOI：10.1088/1748-0221/16/03/p03009。网址：http://dx.doi.org/10.1088/1748-0221/16/03/P03009。[48] Hendrik Buiteveld、J. H. M. Hakvoort 和 M. Donze：《纯水的光学性质》。载于：Ocean Optics XII。Jules S. Jaffe 编。SPIE，1994 年 10 月。DOI：10.1117/12.190060。网址：http://dx.doi.org/10.1117/12.190060。[49] Robin M. Pope 和 Edward S. Fry：《纯水的吸收光谱（380–700 nm）II：积分腔测量》。载于：Applied Optics 36.33（1997 年 11 月），第 8710 页。ISSN：1539-4522。DOI：10.1364/ao.36.008710。网址：http://dx.doi.org/10.1364/AO.36.008710。[50] Yingchun Wu 等：《利用相位彩虹折射法准确表征液滴变化》。载于：Opt. Lett. 41.20（2016 年 10 月），第 4672 页。ISSN：1539-4794。DOI：10.1364/ol.41.004672。网址：http://dx.doi.org/10.1364/OL.41.004672。[51] Yong Lu 等：《系统分析人类队列中 T 淋巴细胞的细胞间表达变异，揭示衰老和遗传关联》。载于：Immunity 45.5（2016 年 11 月），第 1162–1175 页。ISSN：1074-7613。DOI：10.1016/j.immuni.2016.10.025。网址：http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.10.025。

Alenka Djamuta Bensen 等：“用于治疗和诊断建模的人骨髓瘤细胞系细胞表面标志物异质性”。载于：*Sci. Rep.* 14.1（2024年11月），第28805页。ISSN：2045-2322。DOI：10.1038/s41598-024-80263-y。URL：http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-80263-y。

[53] Ali Lashkaripour：“微流控液滴发生器的性能调优”。载于：*Lab Chip* 19.6 (2019)，第1041–1053页。ISSN：1473-0189。DOI：10.1039/c8lc01253a。URL：http://dx.doi.org/10.1039/C8LC01253A。

[54] Matthew Stevens、Eugeniu Balaur 和 Brian Abbey。“微流控聚焦液滴发生器中界面张力影响的计算仿真”。载于：Front. Phys. 11（2023年2月），第1060780页。ISSN：2296-424X。DOI：10.3389/fphy.2023.1060780。URL：http://dx.doi.org/10.3389/fphy.2023.1060780。[55] R. Gaikwad 和 A. K. Sen。“用于检测和分离单细胞格式液滴包封靶细胞的光微流控器件”。载于：Analyst 146.1（2021），第95–108页。ISSN：1364-5528。DOI：10.1039/d0an00160k。URL：http://dx.doi.org/10.1039/D0AN00160K。[56] Xiaoyu Yue 等。“突破泊松分布：一种用于单珠包封和数字免疫检测的紧凑型高效液滴微流控系统”。载于：Biosens. Bioelectron. 211（2022年9月），第114384页。ISSN：0956-5663。DOI：10.1016/j.bios.2022.114384。URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2022.114384。[57] Miguel Tovar 等。“用于便捷制备复杂液滴微流控芯片的三维玻璃模具”。载于：Biomicrofluidics 12.2（2018年3月），第024115页。ISSN：1932-1058。DOI：10.1063/1.5013325。URL：http://dx.doi.org/10.1063/1.5013325。

补充信息

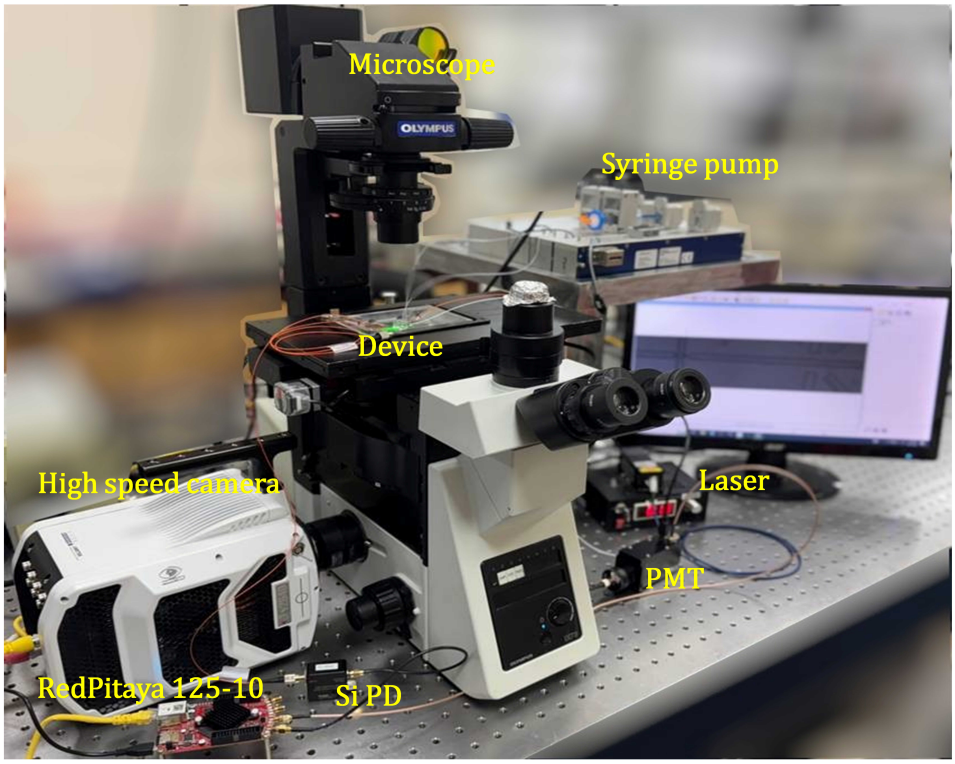

图8： 实验装置照片

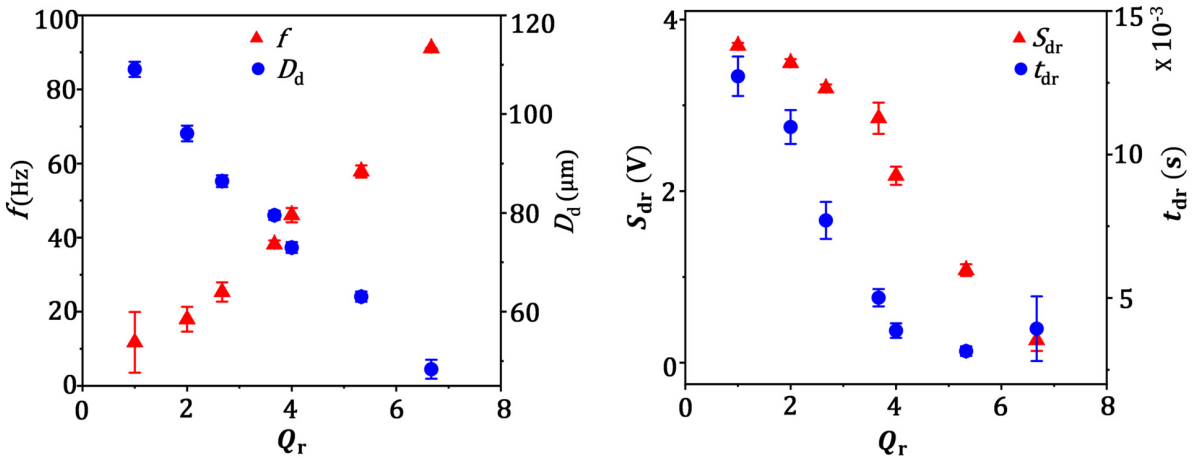

图9： (a) 流量比对液滴尺寸和液滴生成率的影响。(b) 液滴尺寸分布的峰高（S_{dr}）和峰宽在 90% 峰高处的变化（t_{dr}）随流量比的变化。

光–液滴相互作用：数值模型（几何光学）

本节介绍用于仿真微流控通道内光传播及其与液滴和包封颗粒相互作用的几何光学数值模型。该模型旨在以透明且可复现的方式再现实验中的激发几何结构和光路。仿真区域对应于实验所用的聚二甲基硅氧烷微流控器件，并限定在光学相互作用区域内。微通道宽度为100 μm，深度为130 μm，仿真长度为800 μm。激发单模光纤（单模光纤）的纤芯直径为9 μm，包层直径为125 μm；多模光纤（多模光纤）的纤芯直径为62.5 μm，包层直径为125 μm。两者之间的距离

单模光纤尖端与相邻通道壁之间的距离为 65 μm，多模光纤尖端与流体通道壁之间的距离为 140 μm。这些尺寸与实验配置相符。

光传播采用几何光学框架进行建模，其中光线轨迹由折射率 n 决定，材料界面处的折射则根据斯涅尔定律计算。每个材料区域均视为光学均匀介质，折射率为常数：水（$n = 1.33$）、油（$n = 1.47$）、聚二甲基硅氧烷（$n = 1.43$）、单模光纤纤芯（$n = 1.45$）、单模光纤包层（$n = 1.44$）、多模光纤包层（$n = 1.428$）以及微粒（$n = 1.59$）。光线在各介质中以该介质的局部折射率传播，并在材料界面处更新折射率。光线位置按固定的传播间隔更新，以确保沿整个光路稳定追踪光线。

为表示从激发单模光纤出射的光，我们从分布在单模光纤纤芯横截面上的六极网格点发射光线。光线发射平面定义在单模光纤出射端面上游 200 μm 处，使光线在与周围的聚二甲基硅氧烷和流体区域相互作用之前形成角分布。我们使用六极网格对光纤纤芯进行采样，在保持旋转对称性的同时实现均匀的空间覆盖。从每个网格点发出的光线均位于一个圆锥分布内，该分布由光纤纤芯-包层界面处的全内反射确定。这种方法再现了光纤出射光特有的角发散和空间强度分布。

荧光仿真（偏微分方程模块）

荧光模型的实现方式是，在各介质中分别计算光扩散，并针对聚二甲基硅氧烷、矿物油和水使用相应的扩散系数和吸收系数。荧光计算所需的激发强度分布取自几何光学模拟。我们进行了参数研究，以评估光学参数对模拟荧光信号的影响。研究参数包括聚二甲基硅氧烷、矿物油和水的吸收系数及约化散射系数，其标称值见表 1。对于每个参数，将其标称值分别缩小 10 倍和增大 10 倍，同时保持其他所有参数不变。结果表明，聚二甲基硅氧烷吸收系数的变化对荧光强度的影响最大，而油相吸收系数的变化影响较小。在所考察的范围内，其余参数的变化对荧光信号的影响可以忽略不计。

表1：荧光仿真的参数

参数	值（m^{-1}）
$\mu_{a,\mathrm{PDMS}}$	0.5 [42, 43]
$\mu_{s,\mathrm{PDMS}}$	5 [42]
$\mu_{a,\ \mathrm{Oil}}$	2.3 [44, 45]
$\mu_{s,\ \mathrm{Oil}}$	0.031 [46, 47]
$\mu_{a,\ \mathrm{Water}}$	0.2629 [48, 49]
$\mu_{s,\mathrm{Water}}$	0.0009 [48]

与这些模拟相对应的奇偶图见正文。用于奇偶分析的颗粒位置汇总于表2。

表2：用于荧光模拟验证的颗粒位置信息

颗粒编号	D_d [μm]	θ_p [°]	r_p [微米]
P1	59.2	308	18
P2	51.4	207	18
P3	53	180	19
P4	51.4	0	18
P5	56.9	265	20
P6	51.4	27	16
P7	54.7	96	16

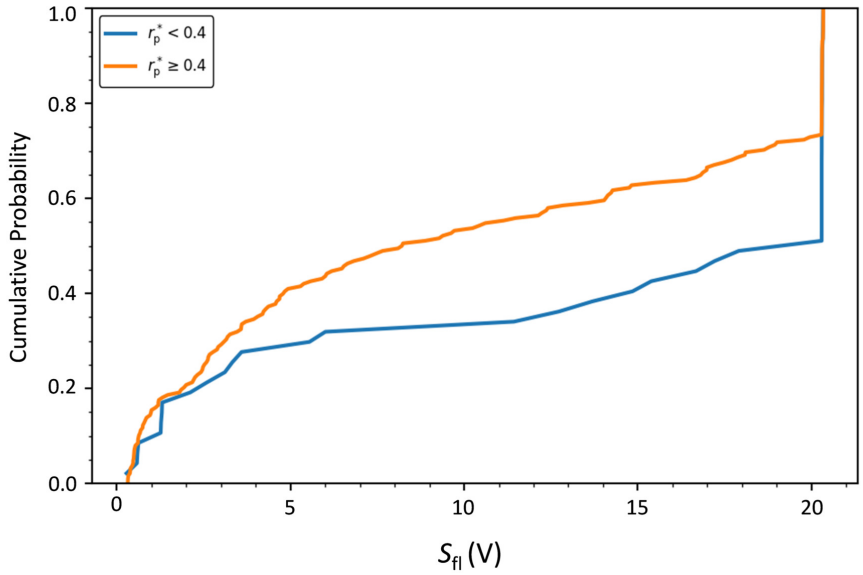

图10： 两组r_p^*的荧光信号累积分布函数。

液滴尺寸和颗粒位置对荧光信号的影响

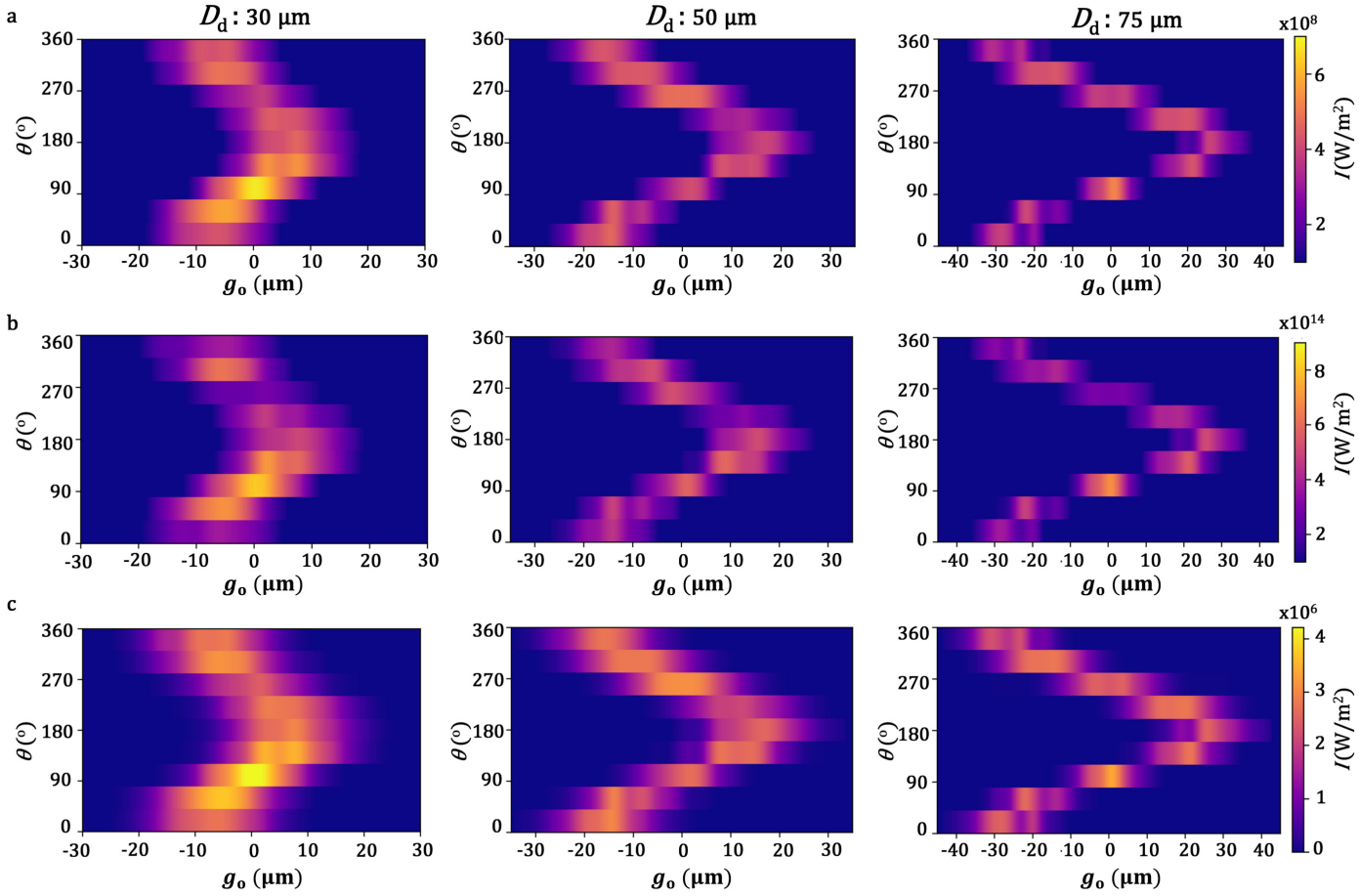

图11： 不同液滴尺寸和微珠位置的模拟结果。(a) 到达微珠表面的光强。(b) 到达135° 多模光纤的微珠散射强度。(c) 来自微珠并到达135° 多模光纤的荧光强度。

使用模拟研究了液滴包封因素的影响。在宽度为 100 µm 的流体通道（W_c）内，对直径分别为 30 µm、50 µm 和 75 µm 的液滴进行了模拟。在每种情况下，包封颗粒均被定位在液滴边界附近，并固定 r_P，使颗粒边界与液滴边界之间的间距为 1.5 µm，同时 每隔 45° 变化一次。如图 11所示，液滴尺寸减小会导致微珠表面的激发光强度增加，同时微珠散射增强。较小液滴的整体荧光信号也会增强。这些模拟结果还突出了液滴尺寸、油层厚度和微珠位置对最终荧光信号强度的相互影响。

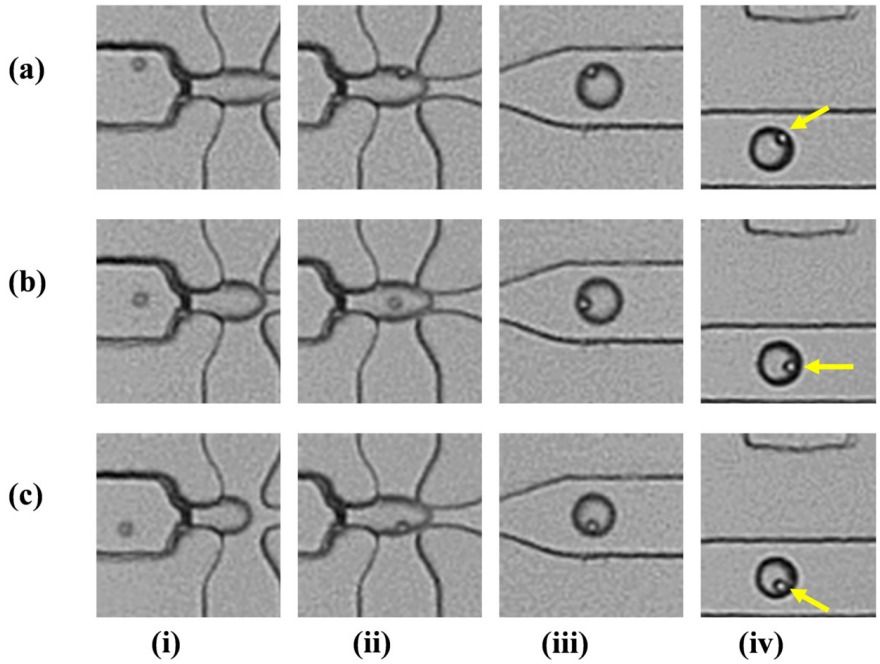

图 12： 颗粒包封前后的空间位置相关性。(i)–(iv) 表示流动聚焦光流控器件的 4 个位置。(i) 包封前区域 (ii) 包封区域 (iii) 包封后区域 (iv) 光相互作用区域。图中展示了液滴三个区域的包封依赖性：(a) 靠近激励源的区域 (b) 中心区域 (c) 远离激励源的区域。