

# 仿真促进微流体细胞分选器的发展

英国剑桥 TTP 的研究人员用多物理场仿真成功发明了可用于治疗癌症的全新细胞分选设备。

作者 **GEMMA CHURCH**

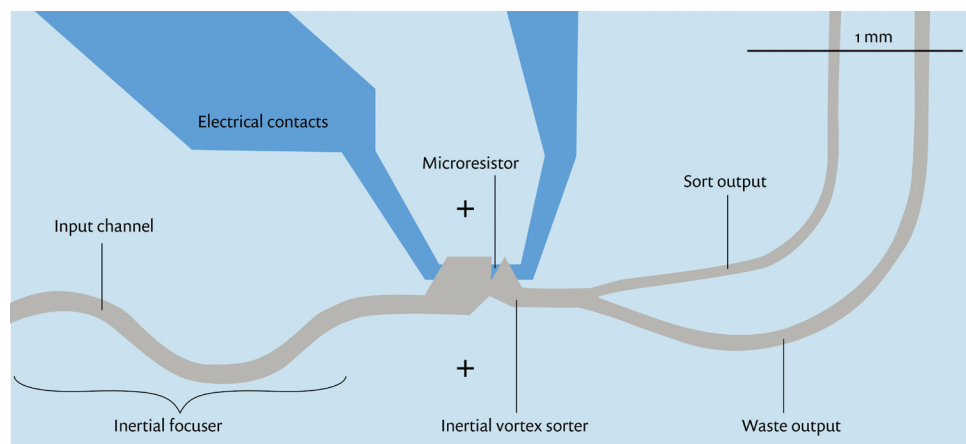


图 1. 旋涡驱动细胞分选器的构造和组件。图注：Input channel – 输入通道；Inertial focuser – 惯性聚焦器；Electrical contacts – 电接触区；Microresistor – 微电阻；Inertial vortex sorter – 惯性旋涡分选器；Sort output – 分离输出；Waste output – 废物输出

位于英国剑桥的 TTP (The Technology Partnership) 集团的研究人员发明了一种全新的细胞分选设备，可以使细胞疗法实现自动化，以此治疗包括癌症在内的一系列疾病。这种设备在基础研究、疾病诊断和生物工艺中也有诸多应用。

目前的细胞分选系统将生物学研究中具有不同行为的特殊细胞或细胞亚群分离出来。然而，这种技术并没有得到很好的临床应用。TTP 的生命科学顾问 Robyn Pritchard 说：“虽然越来越发达的细胞分离技术为细胞疗法带来了许多激动人心的进展，然而现有的技术尚不能满足细胞疗法的要求。”

传统的细胞分离方法称为空气喷流分离，又被称作荧光激活细胞分离技术 (Fluorescence-Activated Cell Sorting, 简称 FACS)。该方法首先用激光一个个地测量细胞，然后使其以液滴的形式穿过空气，在高压电极的作用下，不同细胞的飞行轨迹会发生偏移，从而达到分离的目的。商用的空

VACS)。这种技术与空气喷流分离类似，细胞先被荧光标记，然后再实时进行分离。

VACS 使用一个输入通道引入细胞，然后使用新型的几何结构将它们分两个通道输出，一个通道输出需要的细胞，另一个输出废弃的细胞(图 1)。

这种新型的分选设备可以解决现有技术存在的许多问题，如 Pritchard 所说：

“对于细胞治疗来说，最主要的难点在于细胞的分选速度。包括空气喷流分离在内的任何单束分选设备都有一个速度极限，超过这个极限就会引起细胞死亡。为了加快速度，就需要使用多通路技术：并行处理多路细胞的分选。为了在进行多路细胞分选时不增加测量和控制系统的复杂程度，最好的办法就是减小单个细胞分选器的尺寸，这样，在显微镜下就能观察到足够多的细胞。我们的团队正试图在一个小时内处理大约五十万个血细胞，同时保证高纯度；这相当于传统细胞分选技术的 10 到 20 倍的速度。”

Pritchard 补充说：“提升速度面临的最大挑战是制造出小得多的细胞分选器，并确保分选速度和传统的细胞分选器相当。”

VACS 将会是一个更加安全的选择，因为它全封闭，

气喷流分离系统并不适用于治疗，因为分离的速度太慢，需要高超的操作技术。在这个过程中，病人和操作者都面临着细菌污染的风险，因为细胞在液体处理和液滴产生过程中随时面临着病原体的威胁。

## 超越空气喷流分离的技术：旋涡细胞分选器

TTP 发明了一种新的微流体细胞分离技术，即旋涡细胞分选器 (Vortex-Actuated Cell Sorter, 简称

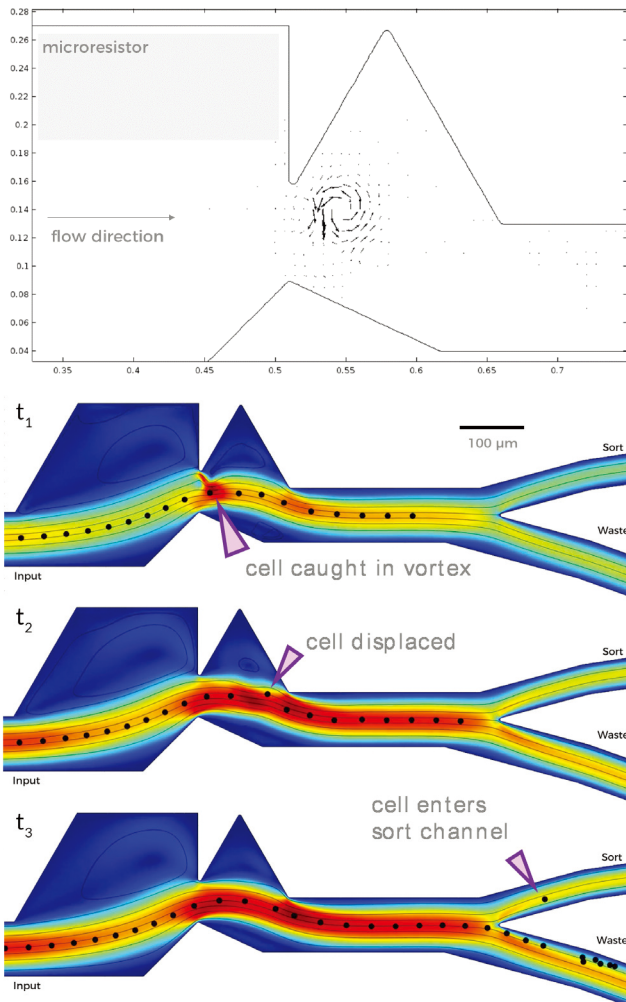


图 2. VACS 设备工作的仿真结果。图中显示了产生热蒸汽气泡的微型电阻驱动器的位置和仿真生成的旋涡的矢量图(上)。下方的三张时间切片图分别显示了细胞陷入旋涡,随后在流线方向发生位移,以及在最终进入分选通道之前的情况图注: microresistor - 微电阻; flow direction - 流向; cell caught in vortex - 涡流中的细胞; cell displaced - 偏移的细胞; cell enters sort channel - 细胞进入分选通道。

不会像空气喷流系统那样产生有害气溶胶。新型分选设备是一次性装置,这就减少了污染,降低了样品间交叉污染的风险。况且这套分选设备很实用,便携性好,容易操作,性价比高,是一款符合 GMP 标准的细胞治疗产品。

### » 体积小,速度快

包含驱动器在内,VACS 设备长约 1 mm,宽约 0.25 mm,并且可以在芯片上形成间距约 1 mm 的阵列,所有的通道均

包含在内。Pritchard 说:“我们相信这一的设计是全世界最小巧的高速细胞分选器。”

“团队首先筛选出尺寸足够小、能够放入 VACS 设备的驱动器。值得注意的是,是一款可以产生热蒸汽气泡的薄膜微型加热器,这种设备足够小(大约 0.1 mm 宽),并且易于制造。然而实验和 COMSOL Multiphysics® 的仿真结果很快表明以上驱动器都太快,力量太弱,无法移动细胞。”

Pritchard 说:“之后我们突然有了灵感:如果我们利用惯性微流体帮助驱动器增加位移是否行得通呢?”通过惯性在很小的尺度上操纵细胞,这在目前是一个热门研究领域。“我们假设如果可以用驱动器产生很小的旋涡,旋涡可以带着需要分离的细胞向下流动,细胞就会在旋涡的作用下逐渐从废弃液流移动到分选的液流中。就这样,VACS 诞生了。”

### » 用多物理场仿真解决问题

“要是没有多物理场仿真,设计 VACS 几乎是不可

想象的。”Pritchard 说,那些微流体效应和日常生活的经验相差甚远。直到最近,人们才意识到惯性在微流体设备中的重要作用。此外,设备的每一次迭代和测试都需要花费大量的资金和时间。

多物理场仿真在设计概念设想阶段提供了帮助。借助流体动力学模型,TTP 团队将热蒸汽气泡的扩张和破裂用“移动壁技术”模拟了仿真结果很快表明以上驱动器都太快,力量太弱,无法移动气泡变化。

Pritchard 说:“我们模拟了气泡边缘和 10 微秒的热蒸汽气泡扩张再破裂的影响,而不需要考虑气泡产生的大幅形变所涉及的复杂物理过程。有了这种全新的建模方式,我们可以对 20 到 30 个设计方案进行快速评估,得到我们想要的惯性旋涡的概念,这样我们就可以信心十足地建造真实设备。”经过多轮仿真迭代后,原型机终于按照既定设计运行。

在 VACS 中,每当一个需要的细胞被识别出之后,驱动器就会产生一个热蒸汽气泡。这个气泡会在 10 微秒

“如果没有仿真和建模工具,我们不可能实现如此快速、高效的开发进程。”

——ROBYN PRITCHARD, TTP 生命科学顾问

内先膨胀再破裂,产生一个惯性旋涡。惯性旋涡会移动大约 200 微米的距离,使细胞从原有的位置偏移 20 微米左右。接下来细胞移动到另一侧通道并被收集起来,而其他所有细胞都会自动流入废弃通道。图 3 展示了这两种细胞的运动轨迹。

### » 验证最终产品

团队同时也使用多物理场来确定最终的设计。Pritchard 解释说:“在芯片制造的初期阶段,我们面临着各种各样的问题,而仿真通常是发现和解决问题的最有效手段。产品在微加工过程中,有几个关键特征的质量与设计有出入,我们用仿真改进了设计,这样一来,我们就能用现有的功能特性实现所需性能。”

TTP 团队现在正在制造多路芯片(图 4),他们用多物理场仿真来测试芯片在不同方面的性质。Pritchard 说:“我们现在有 16 个输入通道和 16 个独立的分选器,正在进行的工作就是要研究这个高度复杂的微流体系统,确保每个通道中流体的流量相同。”

团队预计单通道惯性旋涡分选器很快就可以投入市面销售,再过一段时间,多通道的设备也可以上市。Pritchard 说:“我们希

望几个月后设计出多通道的设备,之后尽快设计出整个机器,以此证明这项技术可行。如果没有仿真和建模工具,我们不可能实现如此快速、高效的开发进程。”

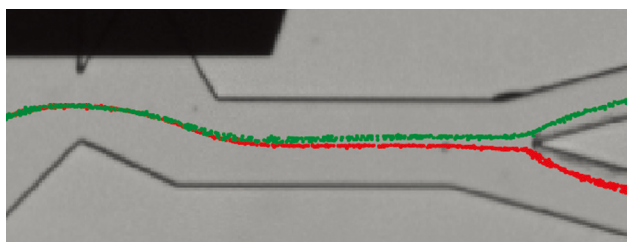


图 3. VACS 中的细胞被选中(绿色)和被废弃(红色)的轨迹。

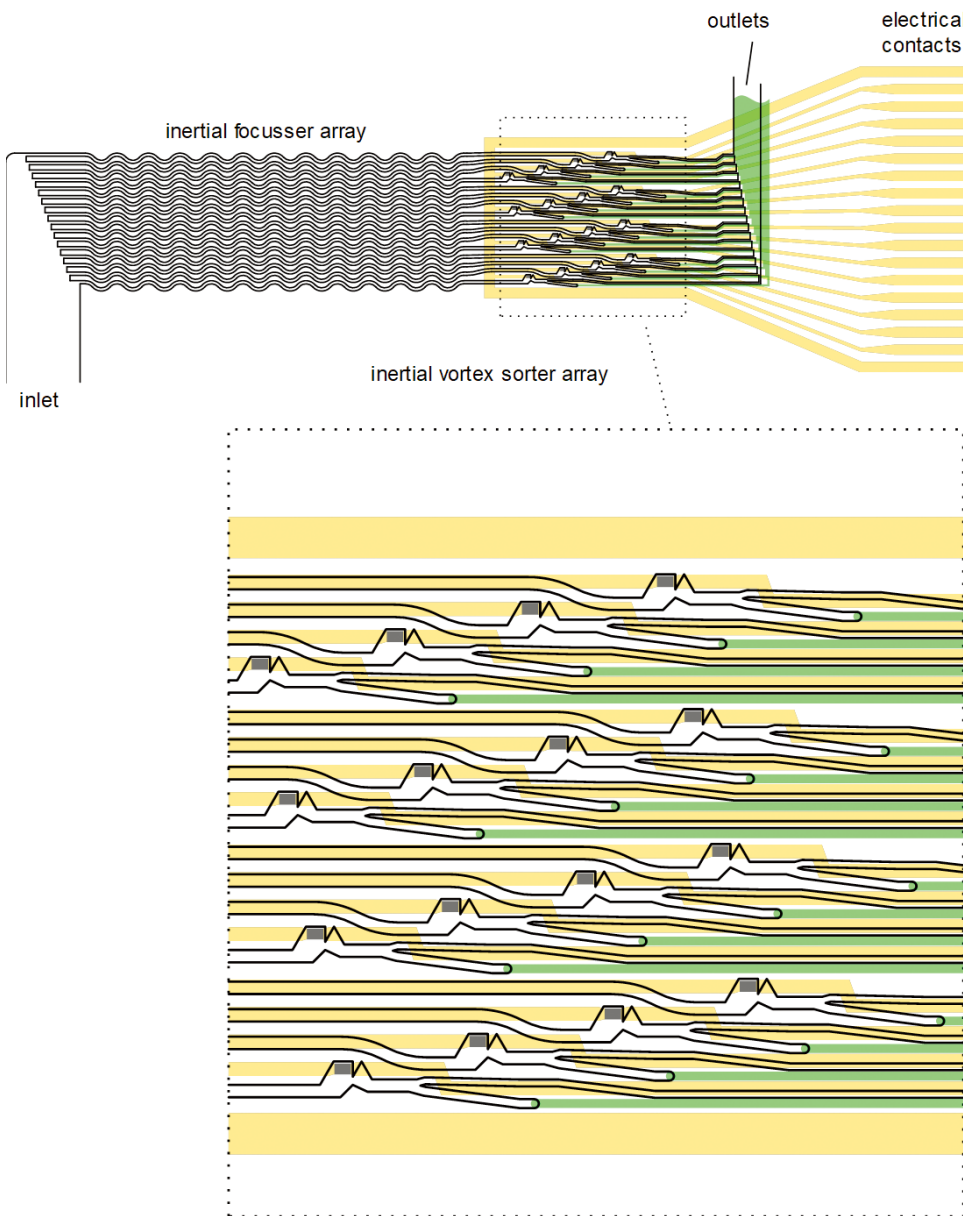


图 4. 有 16 个输入通道和 16 个分选器的惯性旋涡分选器。图注:inlet – 入口;inertial focuser array – 惯性聚焦器阵列;inertial vortex – 惯性旋涡;outlets – 出口;electrical contacts – 电接触区