

应用于数字微流控生物芯片的异质液滴寻址算法

王 鹤

(河南工程学院机械工程学院 河南 郑州 451191)

摘要 为了降低数字微流控生物芯片的制造复杂性以及异质液滴之间的交叉污染,减少生化检验完成时间,提出基于多目标的异质液滴寻址优化启发式算法。从液滴到达目标电极的时间、寻址路径上电极利用总数、控制引脚的数量以及污染电极的数量等四个方面综合分析,采用多目标启发式算法对片上多个不同质液滴并行运动时的路径进行优化。通过对生化分析实验的仿真模拟,该算法表现出了较好的液滴寻址优化特性,能够大大减少液滴到达目标电极时间,降低寻址路径上所使用的电极数量和片上控制引脚的数量。同时污染电极的数量也得到了减少,这说明该算法对数字微流控生物芯片的液滴路径优化具有一定的参考价值。

关键词 数字微流控生物芯片 生化检验 液滴寻址 路径规划 多目标 启发式算法

中图分类号 TP202+.7 文献标志码 A DOI:10.3969/j.issn.1000-386x.2020.09.041

HETEROGENEOUS DROPLET ADDRESSING ALGORITHM FOR DIGITAL MICROFLUIDIC BIOCHIPS

Wang He

(School of Mechanical Engineering, Henan University of Engineering, Zhengzhou 451191, Henan, China)

Abstract In order to reduce manufacturing complexity of digital microfluidic biochips, the cross-contamination between heterogeneous droplets, and the completion time of biochemical testing, this paper proposes a heterogeneous droplet addressing heuristic algorithm based on multi-objective. Comprehensive analysis was made from four aspects: the time of droplet arriving at the target electrode, the total number of electrode utilization on the addressing path, the number of control pins and the number of contaminated electrodes. This paper adopted a multi-objective heuristic algorithm to optimize the path of multiple heterogeneous droplets moving in parallel. Through the simulation of biochemical analysis experiment, the algorithm shows a better optimization of droplet addressing. It can greatly reduce the time for droplets to reach the target electrode, and reduce the number of electrodes used in the addressing path and the number of on-chip control pins. The number of contaminated electrodes is also reduced to a certain extent, and it indicates that the algorithm has certain reference value for droplet routing optimization of digital microfluidic biochips.

Keywords Digital microfluidic biochips Biochemical detection Droplet addressing Path planning Multi-objective Heuristic algorithm

0 引言

数字微流控生物芯片的出现,使得生化分析检测中样品试剂的操作如分配、输运、混合、分离、存储与检测不再仅限于传统的实验室完成。数字微流控生物芯片不仅可以轻松实现这些操作,而且逐渐使生化分析

检测的整体微型化、集成化、自动化与便携化成为可能。这种芯片消耗试剂小、制造成本低、检测灵敏度高,而且可以重复使用,种种优势使其在生化医学、药物诊断、食品安全和环境监测等多个领域应用广泛^[1-2]。

介电湿润是数字微流控生物芯片最常见的液滴驱动方式,通过对驱动电极依次施加电压,离散的微液滴

可在电湿润力的作用下在二维阵列上完成各种操作。微液滴通常被分为同质和异质两种。对于同质液滴的寻址而言,只需对电极利用率和液滴到达目标电极的时间进行优化即可。然而,异质液滴的寻址除了优化电极利用率和寻址时间以外,还要避免液滴间的污染。另外,数字微流控生物芯片通常都是通过直接寻址方式^[3-5]来控制驱动电极,即每个驱动电极都通过一根引线连接到一个控制引脚,由控制引脚来控制对应的驱动电极的得失电,以此来控制液滴的运动。如果芯片是由 M 行、 N 列电极组成,那么就有 $M \times N$ 个控制引脚来控制这些电极,任意一个引脚都可以单独激活,这种控制方式允许最大自由地操控液滴。对于设计简单的数字微流控生物芯片来说,控制引脚与驱动电极之间的引线布置比较容易,易于实现。然而,随着生化分析对芯片的要求越来越高,需要更多的生化分析实验在同一个芯片并行操作执行,这使得芯片设计越来越复杂,驱动电极和控制引脚的数目越来越多,片上引线的布置也越来越困难,大大增加了芯片的制造成本,继而出现了交叉寻址方式^[6]的微流控芯片。这种驱动电极控制方式有 $M + N$ 个控制引脚,某行和某列的控制引脚同时激活,便可控制其交叉处的驱动电极,大大减少了控制引脚数目,也简化了驱动电极与控制引脚间引线的布置。但交叉寻址方式会引发电极干涉问题,难以控制多个液滴的并行运动,为解决这一问题,引脚受限的电极控制方式^[7-9]被提出。本文基于引脚受限的电极控制方式,在最小化控制引脚的前提下,优化并行运动的异质液滴的运动路径。

1 问题描述

液滴寻址就是在满足所有要求的前提下,在数字微流控芯片的二维电极阵列中为多个并行运动的液滴寻找到使其从源电极运动到目标电极的最佳路径。这里将一个液滴在两个功能模块之间或功能模块和储液池之间的移动称为一个路径网络。在一个路径网络中,只有一个液滴从其源电极移动到目标电极,这种路径网络被称为双针网络;当有两个液滴分别从各自的源电极出发,移动至混合点,再移至目标电极,这种路径网络有两个源电极、一个目标电极,因此被称为三针网络,如图1所示。图1中,S、M和T分别表示液滴在其路径上的源电极、混合电极和目标电极。对于液滴寻址来说,要想获取有效的液滴路径,并行运动的液滴之间必须有足够的空间(通常至少一个电极距离),以避免液滴的意外混合。而对于三针或多针网络而言,需要在精确的位置合并液滴,这些位置称为混

合器,属于功能模块。功能模块是一种虚拟设备,由若干个电极组成,具有液滴存储、混合和稀释等功能。在液滴寻址过程中,这些功能模块被视为障碍物,液滴运动路径必须绕过片上这些功能模块。因此,为了避免液滴路径和用于液滴混合、稀释、存储等分析操作的功能模块之间的冲突以及意外混合,在功能模块的外围往往需要设置一个能够完全包围该功能模块的隔离区,如图2(a)所示,网格区域就是一个隔离区,由若干隔离电极组成。这就是所谓的流体约束,即当时刻 t 某液滴位于电极单元 (x, y) 时,在该时刻 t 到下一时刻 $t + 1$ 期间,任何其他液滴不得进入其周围的8个电极,如图2(b)所示。而时间约束是另外一个约束,它规定了所允许的最大液滴寻址时间。

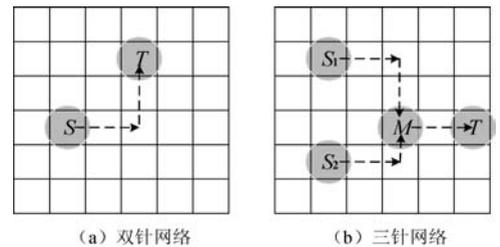


图1 路径网络图

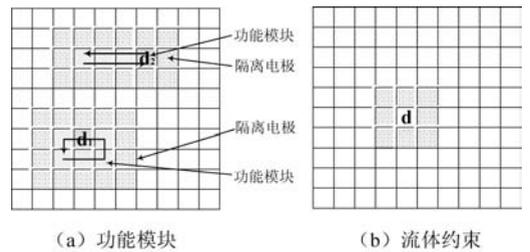


图2 片上结构简图

基于以上分析,异质液滴在引脚受限的数字微流控生物芯片上执行并行运动时,其寻址的主要目标就是在满足流体约束和时间约束的前提条件下,对任一液滴的路径规划都要实现:① 最小化液滴最迟到达时间;② 最小化液滴寻址路径上的所需电极数目;③ 最小化控制引脚数目;④ 避免液滴间的污染。因此,假设有 n 个液滴需要为其设置寻址路径,则建立路径网络集合 $net = \{net_1, net_2, \dots, net_n\}$,其中任意液滴的路径均表示为 $net_i = (S_i, T_i)$, $i = 1, 2, \dots, n$,路径长度由该路径上所用电极总数来表示,则有:

$$\begin{cases} |x'_i - x'_j| \geq 2 \text{ or } |y'_i - y'_j| \geq 2 \\ |x_i^{t+1} - x'_j| \geq 2 \text{ or } |y_i^{t+1} - y'_j| \geq 2 \text{ or} \\ |x'_i - x_j^{t+1}| \geq 2 \text{ or } |y'_i - y_j^{t+1}| \geq 2 \\ \min[Time(net_k) \mid k = 1, 2, \dots, n] \\ \min[e(net_1) \cup e(net_2) \cup \dots \cup e(net_k)] \\ \min[p(net_1) \cup p(net_2) \cup \dots \cup p(net_k)] \\ \min[bc(net_1) \cup bc(net_2) \cup \dots \cup bc(net_k)] \end{cases} \quad (1)$$

式中: x_i^t, y_i^t, x_j^t 和 y_j^t 分别表示第 i 和 j 个液滴在时刻 t 的位置; $x_i^{t+1}, y_i^{t+1}, x_j^{t+1}$ 和 y_j^{t+1} 分别表示第 i 和 j 个液滴在时刻 $t+1$ 的位置, $i, j = 1, 2, \dots, n$; $Time(net_k)$ 表示第 k 个寻址路径中液滴到达目标电极的时间; $e(net_k)$ 表示第 k 个液滴寻址路径上的电极数目; $p(net_k)$ 表示第 k 个液滴寻址路径所需控制引脚数目; $bc(net_k)$ 表示第 k 个液滴寻址路径上障碍物和污染电极总数目。

2 控制引脚的优化

对于单个液滴, 通常需要 3 个控制引脚顺序驱动, 以使其从源电极运动到目标电极, 这 3 个控制引脚是驱动液滴运动的最低要求, 引脚集 $reg_p = [p_1, p_2, p_3]$ 。如图 2 所示, 一个液滴从源电极 $S(2,1)$ 移动到目标电极 $T(2,10)$, 首先电极 $(2,2)$ 置高电压, 液滴移动到 $(2,2)$, 此处需要一个控制引脚 p_1 ; 若要继续向右移动的话, 则需将电极 $(2,3)$ 置高电压, 电极 $(2,2)$ 接地, 那么电极 $(2,3)$ 需要另外一个控制引脚 p_2 。同理, 将电极 $(2,4)$ 置高电压, 电极 $(2,3)$ 接地, 液滴则可继续右行, 但如果将引脚 p_1 分配给电极 $(2,4)$ 的话, p_1 同时将电极 $(2,2)$ 和 $(2,4)$ 置高电压, 液滴会发生变形, 甚至分离, 因此, 必须为电极 $(2,4)$ 分配另外一个引脚 p_3 ; 此后, 可按 p_1, p_2 和 p_3 的顺序依次将这三个控制引脚分配给后续的电极, 液滴便可从源电极 S 运动到目标电极 T 。因此, 同一控制引脚可分配给不同的电极, 但必须满足由同一引脚控制的两电极之间相隔一定的距离 (用 Δ 表示), 该距离通常至少为两个电极的距离, 这样才能保证液滴正常运动。当两液滴路径有交叉时, 如果还只用这 3 个控制引脚来对液滴进行寻址的话, 在交叉处往往会出现冲突, 因此, 在交叉处需要至少 5 个额外的控制引脚以实现对两个液滴的准确寻址, 如图 2 中十字交叉阴影所示。

3 异质液滴寻址算法

对于单个液滴, 从源电极出发至目标电极, 最多只有 4 个可通行方向, 即向左、向右、向上、向下, 如图 3 中由源电极 $S_3(6,2)$ 移至目标电极 $T_3(10,4)$ 的液滴。由于 T_3 位于 S_3 的右下方, 因此液滴从 S_3 出发只有沿向下或向右方向移动, 才有可能获得最短寻址路径, 所以液滴从片上任意位置出发至目标电极的路径上只可能有两个方向的路径的曼哈顿距离最短。在运动过程

中, 当液滴遇到障碍物时, 以当前运动方向为准, 其可继续运动的方向只有 3 个, 即向左、向右和向后, 其中向后运动会远离目标电极, 该方向不可取, 至于向左还是向右取决于两个方向的电极与目标电极之间的曼哈顿距离; 当液滴遇到污染电极时, 以当前运动方向为准, 其可继续运动的方向可有 4 个, 即向左、向右、向后和向前 (通过污染电极), 同样向后运动不可取, 其余 3 个方向需要继续寻址, 通过比较后续路径上无法避免的污染电极数目来进行选择。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2	S	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2	$T_{(p_3)}$
3										
4	S_1	p_1	p_2	p_3	p_1	p_2				
5		↑				p_3			$T_{(p_2)}$	
6	左←	S_3	→右			p_1			p_1	
7		↓				p_4			p_3	
8	S_2	p_1	p_2	p_3	p_7	p_5	p_8	p_1	p_2	
9						p_6				
10				T_3		p_2	p_3	p_1	$T_{(p_1)}$	

图 3 控制引脚设置

本文通过启发式估计函数^[10]来规划液滴路径, 该函数决定了当前液滴所在位置周围的所有相邻电极中哪一个即将被液滴遍历。依据液滴已经遍历的电极数 E_m 和候选电极与该液滴目标位置电极之间的曼哈顿距离 E_{MP} , 该启发式估计函数可评估出相邻电极的适应度值 E_f , 函数表达式为:

$$E_f = E_m + E_{MP} \quad (2)$$

因此, 基于引脚受限的数字微流控生物芯片的异质液滴寻址算法流程如下:

输入: 二维电极阵列 ($M \times N$), n 个液滴路径网络 net , 一组由片上功能模块和液滴源电极、目标电极组成的障碍物。

输出: 寻址路径, 液滴最迟达到目标电极的时间 (LAT), 污染电极数目 (CN), 寻址路径上所用电极数目 (EN) 及全部路径所用电极集合 $EN[]$, 控制引脚使用数目 (PN), 新控制引脚集合 $new_p[]$ 。

初始化: $PN = 3, LAT = 0, CN = 0, E_m = 0, reg_p = [p_1, p_2, p_3], EN = 0, EN[] = \emptyset, new_p[] = \emptyset$

构建列表 FM , 包含所有障碍物的坐标;

构建列表 net , 包含 n 个液滴路径网络的源电极 (S) 和目标电极 (T) 坐标;

for 所有路径网络 $i = 1$ to n

 for (S_i, T_i) 建立两条曼哈顿路径 MP_{i1}, MP_{i2} ;

 if ($BC_{i1} > BC_{i2}$) 选择 MP_{i2} ;

```

else 选择  $MP_{i1}$ ; //  $BC_{i1}$ 、 $BC_{i2}$  表示在路径  $MP_{i1}$ ,
      //  $MP_{i2}$  上的障碍物和污染电极总数
初始化 当前电极 =  $S_i$ ;
if (未分配控制引脚)
检查和其他路径网络的距离;
if ( $\Delta \geq 2$ )
    从常规引脚集  $reg_p$  中依次选取引脚分配
    给当前电极;
else 分配一个新的控制引脚分配给当前电极,
      并更新  $new_p[\ ]$ ;  $PN++$ ;
while (未到达目标电极  $T_i$ )
    {if (未遇到障碍物或污染电极)
        按照选择的  $MP_i$  继续移动;
      else
        {if (遇到障碍物)
            {在障碍物的前一个电极创建节点;
              计算节点电极周围除障碍物以外的所有相邻电
              极与目标电极  $T_i$  的曼哈顿距离  $E_{MP}$ ;
              选择  $E_f$  值最小的相邻电极作为下一步移动的
              位置;
               $EN++$ ;更新  $EN[\ ]$ ;
            }
          else (遇到污染电极)
            {在污染电极的前一个电极创建节点;
              计算节点电极周围所有相邻电极与目标电极  $T_i$ 
              的曼哈顿距离  $E_{MP}$ ;
              除污染电极以外,比较其他相邻电极的  $E_f$  值,选
              出最小值  $E_{fmin}$  与污染电极的适应度值  $E_{cf}$  相比较;
              if ( $E_{fmin} < E_{cf}$ )
                选择  $E_{fmin}$  对应的电极作为下一步移动的位置;
              else 比较分别沿  $E_{fmin}$  和  $E_{cf}$  移动的后续路径上
                污染电极数量以确定下一步移动位置;
               $EN++$ ;更新  $EN[\ ]$ ;
              统计 CN 数目;
            }
          }
    }
if (未分配控制引脚)
    检查和其他路径网络的距离;
if ( $\Delta \geq 2$ )
    从常规引脚集  $reg_p$  中依次选取引脚分配给当前电极;
    else 分配一个新的控制引脚分配给当前电极,并更新
     $new_p[\ ]$ ;  $PN++$ ;
    }
    更新 LAT;
}

```

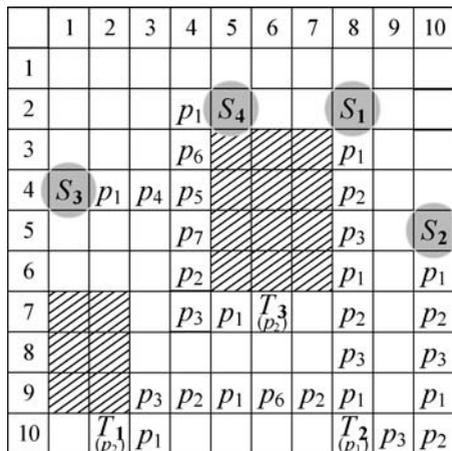


图 4 液滴路径算法的实施

图 4 中斜线阴影部分表示由功能模块代表的障碍物。液滴 1 从 S_1 运动到 T_1 ,液滴 2 从 S_2 运动到 T_2 ,液滴 3 和液滴 4 分别由 S_3 、 S_4 出发,混合之后运动至 T_3 处。

4 实验

针对本文提出的液滴寻址算法和文献[11]中的算法,通过体外 I、体外 II、蛋白 I 和蛋白 II 在内的 4 组生化检验^[9]实验,采用 C 语言在同一 PC 系统中对两种算法分别进行模拟仿真。仿真结果如表 1 所示。

表 1 两种算法结果的比较

测试实验	芯片尺寸	网络数量	本文算法				文献[11]算法			
			LAT	EN	CN	PN	LAT	EN	CN	PN
体外 I	16 × 16	11	0.022	34	0	3	0.169	78	5	8
体外 II	14 × 14	15	0.035	59	3	5	0.182	76	7	8
蛋白 I	20 × 20	64	0.041	93	16	8	0.191	135	20	25
蛋白 II	12 × 12	78	0.048	72	20	7	0.197	94	29	21

由表 1 可知,相对于文献[11]的算法,本文算法使液滴到达目标电极的运动时间至少减少了 75.6%,最高达 87%,而寻址路径上所使用的电极数量、污染电极数量以及控制引脚数量分别至少减少了 22.3%、20% 和 37.5%,甚至可以完全避免出现电极被污染的情况。另外,随着芯片尺寸的增大或者网络数量的减小,本文算法对液滴到达目标电极的运动时间、寻址路径上所使用的电极数量、污染电极数量以及控制引脚数量这四个目标的优化程度也越来越显著。由上述分析可知,本文算法能够大大减小生化分析中液滴到达目标电极的运动时间,降低寻址路径上所使用的电极数量以及控制引脚的数量,而且对于异质液滴来说,实验过程中污染电极的数量也有所减少。因此,本文提出的异质液滴寻址算法与现有算法相比,具有一定的

算法的实施过程如图 4 所示。

优势,可实现对生化分析检验中的液滴运动时间、电极使用数量、污染电极数量以及控制引脚数量等多个目标同时进行优化,而且优化效果较为显著。

5 结 语

生化分析实验的高要求以及芯片设计的复杂性对异质液滴在数字微流控生物芯片上的路径规划问题提出了更高的挑战。本文提出基于多目标的异质液滴寻址优化启发式算法,在液滴寻址时间、电极使用数量、控制引脚数量以及污染电极数量等多方面都表现出了明显的优势,可减少数字微流控生物芯片的制造成本,尽可能地避免了生化分析检验中异质液滴之间的交叉污染。仿真结果验证了算法的有效性和可行性,其对数字微流控生化检验过程中液滴寻址优化具有一定的参考价值。

参 考 文 献

- [1] Freire S L S. Perspectives on digital microfluidics [J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2016, 250: 15 - 28.
 - [2] Samiei E, Tabrizian M, Hoorfar M. A review of digital microfluidics as portable platforms for lab-on a-chip applications [J]. *Lab Chip*, 2016, 16(13): 2376 - 2396.
 - [3] Nikapitiya N Y J B, Nahar M M, Moon H. Accurate, consistent, and fast droplet splitting and dispensing in electrowetting on dielectric digital microfluidics [J]. *Micro and Nano Systems Letters*, 2017, 5(1): 1 - 10.
 - [4] Li Y Y, Baker R J, Raad D. Improving the performance of electrowetting on dielectric microfluidics using piezoelectric top plate control [J]. *Sensor and Actuators B: Chemical*, 2016, 229(6): 63 - 74.
 - [5] Vandana J, Vasavi D, Rajendra P. Effect of electrode geometry on droplet velocity in open EWOD based device for digital microfluidics applications [J]. *Journal of Electrostatics*, 2017, 87(6): 11 - 18.
 - [6] Xiao Z G, Young E F Y. CrossRouter: a droplet router for cross-referencing digital microfluidic biochips [C] // 2010 15th Asia and South Pacific Design Automation Conference, 2010.
 - [7] Abdoli A, Jahanian A. A general-purpose field-programmable pin-constrained digital microfluidic biochip [C] // 2015 18th CSI International Symposium on Computer Architecture and Digital Systems (CADSD), 2015.
 - [8] Alireza A, Philip B. Stationary-mixing field-programmable pin-constrained digital microfluidic biochip [J]. *Microelectronics Journal*, 2018, 77: 34 - 48.
 - [9] Dinh T A, Yamashita S, Ho T Y. A full-flexibility-guaranteed pin-count reduction design for general-purpose digital microfluidic biochips [J]. *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*, 2016, E99. A(2): 570 - 578.
 - [10] Mukherjee S, Pan I, Samanta T. A generic defect aware heuristic approach for droplet routing in a digital microfluidic biochip with minimal pin assignment [C] // Second International Conference on Information and Communication Technology for Competitive Strategies, 2016.
 - [11] Su F, Hwang W, Chakrabarty K. Droplet routing in the synthesis of digital microfluidic biochips [C] // Design Automation & Test in Europe Conference, 2006.
- ~~~~~
- (上接第 220 页)
- [3] Kudinov M S, Romanenko A A. A hybrid language model based on a recurrent neural network and probabilistic topic modeling [J]. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016, 26(3): 587 - 592.
 - [4] 牛力强. 基于神经网络的文本向量表示与建模研究 [D]. 南京: 南京大学, 2016.
 - [5] 朱琛. 基于概率主题模型的社会化情感分析 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2015.
 - [6] Martineztorres M R. Content analysis of open innovation communities using latent semantic indexing [J]. *Technology Analysis and Strategic Management*, 2015, 27(7): 859 - 875.
 - [7] 李亚芳, 贾彩燕, 于剑. 应用非负矩阵分解模型的社区发现方法综述 [J]. *计算机科学与探索*, 2016, 10(1): 5 - 17.
 - [8] Peng M, Xie Q, Huang J, et al. Sparse topical coding with sparse groups [C] // Proceedings of International Conference on Web-Age Information Management, 2016: 415 - 426.
 - [9] 纪幼纯. 基于主题建模和分层隐变量模型的新闻推荐系统研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2017.
 - [10] 刘良选, 黄梦醒. 一种面向词汇突发的连续时间主题模型 [J]. *计算机工程*, 2016, 42(11): 195 - 201.
 - [11] Chen L C. An effective LDA-based time topic model to improve blog search performance [J]. *Information Processing and Management*, 2017, 53(6): 1299 - 1319.
 - [12] Anandkumar A, Foster D P, Hsu D, et al. A spectral algorithm for latent dirichlet allocation [J]. *Algorithmica*, 2015, 72(1): 193 - 214.
 - [13] Abdullah H R, Aref R K. Bayesian inference for parameter and reliability function of inverse rayleigh distribution under modified squared error loss function [J]. *Social Science Electronic Publishing*, 2016, 10(16): 241 - 248.
 - [14] Li Y, Osher S. Coordinate descent optimization for L1 minimization with application to compressed sensing: a greedy algorithm [J]. *Inverse Problems and Imaging*, 2017, 3(3): 487 - 503.
 - [15] <https://en.wikipedia.org/wiki/Paris>.