



## Views &amp; Comments

## 声场驱动的微操作技术及其生物医学应用

Zhichao Ma<sup>a,c</sup>, Peer Fischer<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Max Planck Institute for Intelligent Systems, Stuttgart 70569, Germany<sup>b</sup> Institute of Physical Chemistry, University of Stuttgart, Stuttgart 70569, Germany<sup>c</sup> School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

声波（尤其是超声波）具有生物相容性，能够很好地穿过生物组织。此外，声波的波长和强度可以在几个数量级上进行调整。最值得注意的是，常用的 10~300 MHz 的频率范围对生物医学应用具有重要意义，因为该频率范围在水中的波长（5~150  $\mu\text{m}$ ）与细胞长度尺度相对应。因此，声场驱动的微操作技术已经成为生物医学研究和临床诊断的一个有前途的工具。其基础是声波驱动的微小颗粒和物体的运动，被称为声电泳。这一领域的起源可以追溯到 17 世纪，当时 Hooke 描述了沙粒或面粉在振动的鼓面上传播时形成的结点图案[1]。该方法后来被扩展到振动和声场的可视化，而这些图案后来被称为 Chladni 图[1]。19 世纪后，Rayleigh 对声流效应[2]和声辐射力[3]的基本原理进行了理论解释。自 20 世纪 20 年代以来，随着压电材料和电子设备的发展，声电泳已被用于操控微观物体。例如，在 1928 年，Harvey 和 Loomis [4]报道了一个由超声波驱动力的细胞内原生质的旋转。

在仪器方面[5–6]，声波通常是通过对压电材料施加交流电压产生的。根据压电材料的几何形状，可将声源分为体式换能器[7]、板式换能器[8]、表面声波（SAW）换能器[9]等。来自换能器的声能被传输到流体中，通过波导（如玻璃基板或耦合介质）进行操作。

下面的讨论根据其基本机制，即声流效应和声辐射力，重点介绍了声场驱动的微操作技术的有前景的应用，如图 1 所示。

声流效应是由声波的衰减和随之而来的流体的诱导运动引起的，并可用于操控微观物体。这种效应可以在振动的流体边界附近产生，如振动的气泡表面或共振的微结构表面。其中声能的衰减引起边界层流，也被称为 Schlichting 流。这种边界层流的剪切力驱动了大量流体的流动，这种流体被称为 Rayleigh 流。声流也可以在声波传播的流体中产生，在这种情况下，声流被称为 Eckart 流。由于流体的阻力，悬浮在声流中的颗粒会随着声学引起的流动而迁移或旋转。这些流动使微观物体和流体本身的声操控成为可能，可用于泵送[10–11]、混合[12]和旋转运动[8,13]。实现声操控的典型系统是用一个微流控室，其中微结构或微气泡的共振模式被大约在千赫兹范围内的声波激发。由此产生的声流强度和轮廓取决于声学强度和声场分布。声流允许对细胞和生物体进行无接触操控，并已成为生物医学研究中一个有前景的工具。

首先，声流可以提供可调的流体泵送，速率从每秒纳升到每秒微升，否则可能需要复杂且昂贵的机械泵才能获得。使用声学，机械泵可以被无线激活，因此甚至有可能适用于植入式设备。其次，声流可用于微米级流体的混合，这在芯片实验室设备中是必须的，以加速反应和促进热传递；但由于低雷诺数层流，在这些小尺度上操控是具有挑战性的。强烈的对流流动可以利用声流效应产生，进一步加速混合。最后，可以通过流体流动的旋转控制调整样品的方向，如细胞或小型生物体（其大小为 1  $\mu\text{m}$  ~

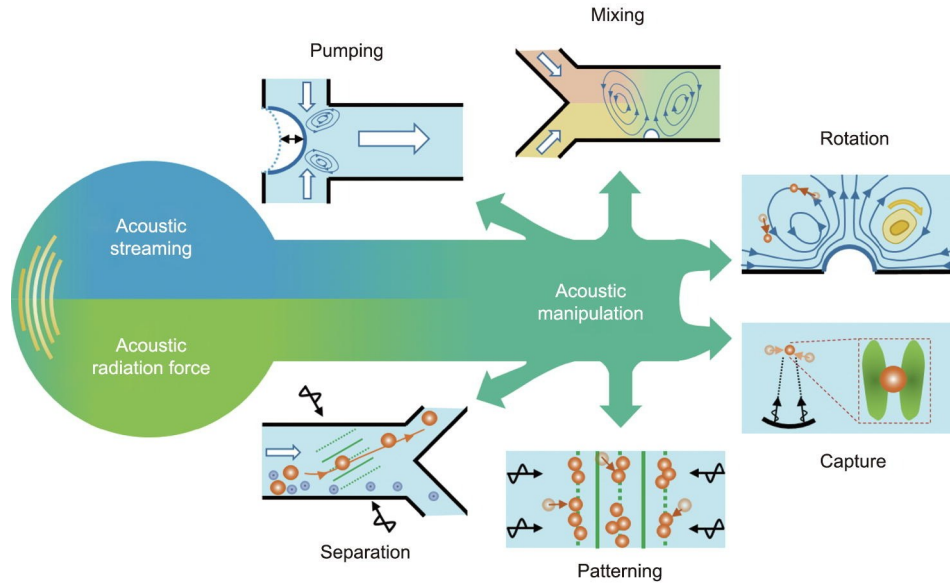


图1. 微尺度声操控及其生物医学应用。

1 mm) [8,14], 这样就可以从各个侧面对其进行成像, 而不必接触样品。根据声学强度的不同, 旋转速度可以在每分钟 10~1000 转之间进行调整。除了基于固定的微结构或气泡的操控之外, 声流也被用于驱动移动微结构的运动, 如推动微型游泳器[15]和驱动微型无线机器人手臂[16]。

操控的第二个关键机制是声辐射力, 即当物体悬浮在流体中并受到声场的影响时, 由于声波的散射和吸收, 施加在物体上的时间平均力。这个力的大小取决于颗粒的大小和声学特性, 以及周围介质的特性 (如声波密度和声速)。声共振器中的驻波使颗粒移动到声压最大值或最小值, 这取决于相应的声学特性。相关的声辐射力使微观物体的操控成为可能, 包括颗粒分离[7,17–18]、图案化[9,19]和远程捕捉[20–21]。由于声辐射力取决于尺寸、密度和可压缩性, 因此可以被用来分离属性不同的微粒。这是十分有用的。例如, 这对提高生物分析的诊断效率和准确性很有帮助, 因为可以从混合物或原始样品中分离出基本的生物标志物。在这样的应用中, 生物样品通常流经一个微流体通道, 并且由于施加在分析物上的声辐射力存在差异, 一个驻声波场将分析物 (即细胞和微粒) 重新导向相应的出口。例如, 可以根据细胞的大小 (例如, 循环肿瘤细胞可以从全血中分离出来[17]) 或声学特性 (如肿瘤细胞和血细胞的声学表型[7]) 来分离细胞。尺寸为 1~100  $\mu\text{m}$  的颗粒通常可以使用与 1~100 MHz 相对应的声学频率进行分离。根据设备的设置, 微分离系统可以被划分为体声波 (BAW) [7]、SAW [17] 或薄膜 BAW (FBAW) 设备[18]。一般来说, 这三类设备的声学频率按以下顺序增加: BAW (100 kHz~10 MHz)、SAW (1 MHz~1 GHz)

和 FBAW (1~10 GHz)。

声辐射力也被用于细胞图案化, 这是研究细胞间相互作用和建立复杂的三维 (3D) 细胞组合和组织工程的一个重要技术。在由相对放置的声源或由声源和反射器形成的固定声场中, 细胞会迁移到声压节点并聚集成行。节点之间的距离是波长的一半, 这可以用声波频率进行调谐。

人们也有可能利用声辐射力捕获距离声源较远 (在厘米到米的范围内) 的微型物体。通过利用生物组织的高传输率, 声波甚至可以控制人体内的微物体[22–23], 这有望成为非侵入性治疗的有用方法。最常见的方法之一是将微粒捕获在一个声学涡流场中。在聚焦的声学涡流束的中心, 有一个声压最小的区域, 微粒 (包括细胞[21]、聚合物粒子[24]和微泡[22]) 可以被捕获。聚焦的涡流束可以通过相控换能器阵列[23,25]、声学透镜[26]、声学超材料[27]或 SAW 设备[21]产生。值得一提的是, 声辐射压力还有其他生物医学应用, 如细胞刺激[28]、神经调节[29]和弹性成像[30]。

声流效应和声辐射力总是同时出现; 然而, 在讨论声场驱动的微操作技术时, 研究人员通常只谈最主要的效应。一般来说, 占主导地位的效应是通过分析和比较声辐射力的规模和被操控颗粒上的流场诱导阻力的规模来确定的。这是由多种因素造成的, 如颗粒大小和声学特性、流体黏度和几何形状, 以及应用的声场。然而, 在某些情况下, 这两种现象同样重要, 为了正确理解, 必须加以考虑。例如, 在基于声流的旋转过程中, 有吸引力的声学辐射力可能会阻止颗粒从声流涡旋中逃脱[8,31]。在声学图案化中, 声流效应已被用来控制声学诱捕细胞的垂直位置

[32]或在一定距离内运输细胞到诱捕位置[33–34]。声流也扩大了在某一声学涡流束中可被捕获的颗粒的范围[35]。

在声泳技术最新进展的推动下，无接触和非侵入性的声场驱动的微操作技术为控制微型物体提供了多功能的工具，并为生物医学研究带来了巨大的潜力。最近也有研究表明了，次级 Bjerknes 力所带来的相互吸引是如何实现对更大物体的精确定位和操控的，其中次级 Bjerknes 力是由气泡阵列在流体中远距离相互作用所产生的[36]。在未来，技术进一步的发展将扩大潜在的应用范围，包括以下一些令人兴奋的方向：

- 高频声波。如高超声速波，有望应用于声场驱动的微操作技术。随着频率的增加，声流效应和声辐射力都将得到加强[37–38]。高频将在亚微米颗粒的操控中发挥重要作用[18]。此外，高频声波的波长很小，这将提高细胞图案化的精度[19]。

- 生成和塑造复杂声场有望改善声场驱动的微操作技术的各种应用，如细胞图案化、捕获和旋转[24,33–34,39–40]。复杂形状的声场有望在产生复杂形状的细胞组合方面取得突破，这将比目前用传统的周期性和对称性声学细胞图案方法能更好地模仿自然组织结构。三维场控制的发展将为治疗和手术带来进一步的进展，同时也为细胞和类器官的声学组合带来新机遇。

- 声场驱动的微操作技术的新原理可能在其他声学效应中发挥重要作用，如声学液滴汽化[41]、惯性空化[42]和压电[43]。此外，声场驱动的微操作技术可以与其他声学-生物学效应相结合，如声孔效应[44]和细胞裂解[45]。并且在利用声波的固有优点（如高传输率、良好的生物相容性和广泛的可调性）的同时，声场驱动的微操作技术与其他场驱动的操控方法（如磁学[46]、光学[47]和电学方法[48]）的协同作用可以为开辟生物医学研究的新方向提供有力工具。

- 设想声场驱动的微操作技术的这些发展将推动生物医学的研究，包括样品预处理、生物力学和药物输送。在任何以溶液为基础、利用超声波引发材料变化或化学反应的效应中，以及在医疗应用中使用聚焦超声波，如打开血脑屏障，声学也发挥着重要作用[49]。微米和纳米制造的创新、精确的声场表征以及通过复杂介质的声波的计算模型有望加速这些进展。

## 致谢

The work was supported in part by the European Research Council under the ERC Advanced Grant Agreement

HOLOMAN (788296) and by the max Planck Society. Zhichao Ma acknowledges support from the Alexander von Humboldt Foundation.

## Compliance with ethics guidelines

Zhichao Ma and Peer Fischer declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Wade NJ. Sound and sight: acoustic figures and visual phenomena. *Perception* 2005;34(10):1275–90.
- [2] Strutt JW. On the circulation of air observed in Kundt's tubes, and on some allied acoustical problems. *Proc R Soc Lond* 1883;36(228–31):10–1.
- [3] Rayleigh L. On the pressure of vibrations. *Lond Edinb Philos Mag J Sci* 1902;3(15):338–46.
- [4] Harvey EN, Loomis AL. High frequency sound waves of small intensity and their biological effects. *Nature* 1928;121(3051):622–4.
- [5] Friend J, Yeo LY. Microscale acoustofluidics: microfluidics driven via acoustics and ultrasonics. *Rev Mod Phys* 2011;83(2):647–704.
- [6] Ozelik A, Rufo J, Guo F, Gu Y, Li P, Lata J, et al. Acoustic tweezers for the life sciences. *Nat Methods* 2018;15(12):1021–8.
- [7] Augustsson P, Karlens JT, Su HW, Bruus H, Voldman J. Iso-acoustic focusing of cells for size-insensitive acousto-mechanical phenotyping. *Nat Commun* 2016;7:11556.
- [8] Ahmed D, Ozelik A, Bojanala N, Nama N, Upadhyay A, Chen Y, et al. Rotational manipulation of single cells and organisms using acoustic waves. *Nat Commun* 2016;7(1):11085.
- [9] Shi J, Ahmed D, Mao X, Lin SCS, Lawit A, Huang TJ. Acoustic tweezers: patterning cells and microparticles using standing surface acoustic waves (SSAW). *Lab Chip* 2009;9(20):2890–5.
- [10] Huang PH, Nama N, Mao Z, Li P, Rufo J, Chen Y, et al. A reliable and programmable acoustofluidic pump powered by oscillating sharp-edge structures. *Lab Chip* 2014;14(22):4319–23.
- [11] Ryu K, Chung SK, Cho SK. Micropumping by an acoustically excited oscillating bubble for automated implantable microfluidic devices. *J Assoc Lab Autom* 2010;15(3):163–71.
- [12] Ahmed D, Mao X, Shi J, Juluri BK, Huang TJ. A millisecond micromixer via single-bubble-based acoustic streaming. *Lab Chip* 2009;9(18):2738–41.
- [13] Hayakawa T, Sakuma S, Arai F. On-chip 3D rotation of oocyte based on a vibration-induced local whirling flow. *Microsyst Nanoeng* 2015;1:15001.
- [14] Feng L, Song B, Chen Y, Liang S, Dai Y, Zhou Q, et al. On-chip rotational manipulation of microbeads and oocytes using acoustic microstreaming generated by oscillating asymmetrical microstructures. *Biomicrofluidics* 2019;13(6):064103.
- [15] Feng J, Yuan J, Cho SK. Micropulsion by an acoustic bubble for navigating microfluidic spaces. *Lab Chip* 2015;15(6):1554–62.
- [16] Qiu T, Adams F, Palagi S, Melde K, Mark A, Wetterauer U, et al. Wireless acoustic-surface actuators for miniaturized endoscopes. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017;9(49):42536–43.
- [17] Li P, Mao Z, Peng Z, Zhou L, Chen Y, Huang PH, et al. Acoustic separation of circulating tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(16):4970–5.
- [18] Cui W, Mu L, Duan X, Pang W, Reed MA. Trapping of sub-100 nm nanoparticles using gigahertz acoustofluidic tweezers for biosensing applications. *Nanoscale* 2019;11(31):14625–34.
- [19] Collins DJ, Morahan B, Garcia-Bustos J, Doerig C, Plebanski M, Neild A. Two-dimensional single-cell patterning with one cell per well driven by surface acoustic waves. *Nat Commun* 2015;6:8686.
- [20] Baresch D, Thomas JL, Marchiano R. Observation of a single-beam gradient force acoustical trap for elastic particles: acoustical tweezers. *Phys Rev Lett* 2016;116(2):24301.
- [21] Baudoin M, Thomas JL, Sahely RA, Gerbedoen JC, Gong Z, Sivery A, et al. Spatially selective manipulation of cells with single-beam acoustical tweezers. *Nat Commun* 2020;11(1):4244.

- [22] Lo WC, Fan CH, Ho YJ, Lin CW, Yeh CK. Tornado-inspired acoustic vortex tweezer for trapping and manipulating microbubbles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(4).
- [23] Ghanem MA, Maxwell AD, Wang YN, Cunitz BW, Khokhlova VA, Sapozhnikov OA, et al. Noninvasive acoustic manipulation of objects in a living body. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(29):16848–55.
- [24] Yang Y, Ma T, Li S, Zhang Q, Huang J, Liu Y, et al. Self-navigated 3D acoustic tweezers in complex media based on time reversal. *Research* 2021; 2021: 9781394.
- [25] Cai H, Ao Z, Hu L, Moon Y, Wu Z, Lu HC, et al. Acoustofluidic assembly of 3D neurospheroids to model Alzheimer’s disease. *Analyst* 2020;145(19):6243–53.
- [26] Jiménez-Gambín S, Jiménez N, Benlloch JM, Camarena F. Generating Bessel beams with broad depth-of-field by using phase-only acoustic holograms. *Sci Rep* 2019;9:20104.
- [27] Esfahlani H, Lissek H, Mosig JR. Generation of acoustic helical wavefronts using metasurfaces. *Phys Rev B* 2017;95(2):24312.
- [28] Pan Y, Yoon S, Sun J, Huang Z, Lee C, Allen M, et al. Mechanogenetics for the remote and noninvasive control of cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115(5):992–7.
- [29] Tyler WJ, Lani SW, Hwang GM. Ultrasonic modulation of neural circuit activity. *Curr Opin Neurobiol* 2018;50:222–31.
- [30] Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(5):487–95.
- [31] Bai X, Song B, Chen Z, Zhang W, Chen D, Dai Y, et al. Postoperative evaluation of tumors based on label-free acoustic separation of circulating tumor cells by microstreaming. *Lab Chip* 2021;21(14):2721–9.
- [32] Guo F, Mao Z, Chen Y, Xie Z, Lata JP, Li P, et al. Three-dimensional manipulation of single cells using surface acoustic waves. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(6):1522–7.
- [33] Ma Z, Holle AW, Melde K, Qiu T, Poeppel K, Kadiri VM, et al. Acoustic holographic cell patterning in a biocompatible hydrogel. *Adv Mater* 2020;32(4):1904181.
- [34] Ren T, Chen P, Gu L, Ogut MG, Demirci U. Soft ring-shaped cellu-robots with simultaneous locomotion in batches. *Adv Mater* 2020;32(8):1905713.
- [35] Li J, Crivoi A, Peng X, Shen L, Pu Y, Fan Z, et al. Three dimensional acoustic tweezers with vortex streaming. *Commun Phys* 2021;4(1):113.
- [36] Goyal R, Athanassiadis AG, Ma Z, Fischer P. Amplification of acoustic forces using microbubble arrays enables manipulation of centimeter-scale objects. *Phys Rev Lett* 2022;128(25):254502.
- [37] Dentry MB, Yeo LY, Friend JR. Frequency effects on the scale and behavior of acoustic streaming. *Phys Rev E* 2016;94(5):59901.
- [38] Hasegawa T, Yosioka K. Acoustic-radiation force on a solid elastic sphere. *J Acoust Soc Am* 1969;46(5B):1139–43.
- [39] Gu Y, Chen C, Rufo J, Shen C, Wang Z, Huang PH, et al. Acoustofluidic holography for micro- to nanoscale particle manipulation. *ACS Nano* 2020; 14(11):14635–45.
- [40] Melde K, Mark AG, Qiu T, Fischer P. Holograms for acoustics. *Nature* 2016; 537(7621):518–22.
- [41] Soto F, Martin A, Ibsen S, Vaidyanathan M, Garcia-Gradilla V, Levin Y, et al. Acoustic microcannons: toward advanced microballistics. *ACS Nano* 2016; 10(1):1522–8.
- [42] Miller DL, Thomas RM. Ultrasound contrast agents nucleate inertial cavitation *in vitro*. *Ultrasound Med Biol* 1995;21(8):1059–65.
- [43] Zhu P, Chen Y, Shi J. Piezocatalytic tumor therapy by ultrasound-triggered and BaTiO<sub>3</sub>-mediated piezoelectricity. *Adv Mater* 2020;32(29):2001976.
- [44] Meng L, Liu X, Wang Y, Zhang W, Zhou W, Cai F, et al. Sonoporation of cells by a parallel stable cavitation microbubble array. *Adv Sci* 2019;6(17):1900557.
- [45] Wang Z, Huang P-H, Chen C, Bachman H, Zhao S, Yang S, et al. Cell lysis via acoustically oscillating sharp edges. *Lab Chip* 2019;19(24):4021–32.
- [46] Parfenov VA, Koudan EV, Krokmal AA, Annenkova EA, Petrov SV, Pereira FDAS, et al. Biofabrication of a functional tubular construct from tissue spheroids using magnetoacoustic levitational directed assembly. *Adv Health Mater* 2020;9(24):2000721.
- [47] Shin JH, Seo J, Hong J, Chung SK. Hybrid optothermal and acoustic manipulations of microbubbles for precise and on-demand handling of micro-objects. *Sens Actuators B Chem* 2017;246:415–20.
- [48] Ma Z, Guo J, Liu YJ, Ai Y. The patterning mechanism of carbon nanotubes using surface acoustic waves: the acoustic radiation effect or the dielectrophoretic effect. *Nanoscale* 2015;7(33):14047–54.
- [49] Jiménez-Gambín S, Jiménez N, Pouliopoulos AN, Benlloch JM, Konofagou EE, Camarena F. Acoustic holograms for bilateral blood–brain barrier opening in a mouse model. *IEEE Trans Biomed Eng* 2022;69(4):1359–68.