



Research  
Drop-on-Demand Printing—Article

## 基于机器学习的多目标优化设计按需滴化微喷射生物打印过程

时佳<sup>a,b</sup>, 宋锦春<sup>a</sup>, Bin Song<sup>c</sup>, Wen F. Lu<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> School of Mechanical Engineering and Automation, Northeastern University, Shenyang 110819, China

<sup>b</sup> Department of Mechanical Engineering, National University of Singapore, Singapore 119077, Singapore

<sup>c</sup> Singapore Institute of Manufacturing Technology, Singapore 637662, Singapore

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 September 2018

Revised 1 December 2018

Accepted 25 December 2018

Available online 23 March 2019

#### 关键词

按需滴化微喷射生物打印

喷墨打印

基于梯度下降的多目标优化方法

全连接神经网络

### 摘要

按需滴化微喷射 (DOD) 生物打印技术以其高通量效率和高成本效益在组织工程中得到了广泛的应用。然而, 这种类型的生物打印技术面临诸如星形液滴产生、过大的液滴生成和过低的液滴速度等问题。这些问题降低了 DOD 打印技术的稳定性和精度, 打乱了细胞排列, 进一步产生结构误差。为了解决这些问题, 本文提出了一种基于全连接神经网络 (FCNN) 的 DOD 打印参数多目标优化 (MOO) 设计方法。该 MOO 问题包括两个目标函数: 利用 FCNN 开发星形液滴产生模型; 减小液滴直径, 提高液滴速度。为了寻找 MOO 问题的帕累托最优解集, 本文提出了结合采用 Adam 算法的混合子梯度下降束法 (MSGDB), 并采用基于自适应学习速率算法的混合子梯度下降束法 (HMSGDBA)。通过与 MSGDB 的比较研究, 证明了 HMSGDBA 的优越性。实验结果表明, 使用该方法优化可得到稳定的单滴打印过程, 液滴速度由  $0.88 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$  提高到  $2.08 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ 。该方法能提高打印精度和稳定性, 对实现精密细胞阵列和复杂的生物功能具有重要意义。此外, 对细胞打印实验平台的搭建具有指导意义。

© 2019 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

喷墨打印是一种成本效益高、速度快、用途广泛的增材制造技术。喷墨打印分为连续喷墨 (CIJ) 打印和按需滴化微喷射 (DOD) 打印, 其中 DOD 打印在传感器[1]、太阳能电池[2]、存储器件[3]、射频器件[4]、复杂电路[5]和组织工程[6,7]等领域有着广泛的应用。DOD 打印因其高准确度、高精度和对打印液滴的可控性而广受欢迎。例如, 它可以用于组织工程中将细胞和生物材料打印在特定的目标位置, 以获得必要的空间分辨率。然而, 星形液滴、大液滴、液滴速度很慢等不利因

素会降低打印精度、图案质量、可控性和稳定性, 从而限制了喷墨打印的广泛应用[8]。

在 DOD 生物打印过程中, 有 3 种液滴状态: 无液滴、单液滴和星形液滴[9,10]。单液滴打印是理想的打印结果, 可以在特定的位置使细胞沉积; 星形液滴是小液滴, 它们是伴随主液滴的形成而产生的, 星形液滴的形成主要是由于瑞利不稳定性引起的液滴过度变形所致[10]。一旦速度产生的伯努利压力大于毛细管压力 (由表面张力产生) 和黏度压力, 就会产生星形液滴, 从而降低打印精度和图案质量。

由于 DOD 打印常用于微打印工艺中, 液滴直径是衡

\* Corresponding author.

E-mail address: [mpelwf@nus.edu.sg](mailto:mpelwf@nus.edu.sg) (W.F. Lu).

量打印精度的一个重要指标。此外，极低的液滴速度可能会导致喷嘴附近的液滴破裂，并在喷嘴口周围产生湿圆周。在生物打印过程中，残留液体中的细胞可能会黏附在喷嘴上，造成不理想的湿周[11]。这种现象会抑制液滴的形成，导致液滴飞行轨迹不直，从而降低了打印稳定性。

液滴类型、直径和速度受打印参数的影响，如压电式DOD打印中应用的电压、墨水性能和打印喷头的结构。使用单一物理模型很难描述液滴特征与打印参数之间的关系。许多研究人员专注于基于DOD打印参数的单液滴的模型。主要方法是研究星形液滴的生成和消除模型。Kim和Baek[12]讨论了利用计算流体动力学（CFD）模拟在没有星形液滴的情况下产生单液滴的可打印参数范围。Dong等[9]提出了一种避免星形液滴的最大临界分裂长度的准则。Poozesh等[13]提出了一种机制，在不改变喷嘴直径的情况下可以生成各种尺寸的液滴，但是会生成星形液滴。

只有少部分人研究讨论了包含所有上述液滴特征的模型用以优化DOD打印参数，因为这些液滴特征相互冲突。例如，增加液滴速度可以提高打印稳定性，但会产生星形液滴。减小星形液滴或液滴直径可以提高印刷精度，但可能会降低液滴速度和打印稳定性。因此，需要通过多目标优化（MOO）方法找到尽可能好的解决方案来平衡这些不同的目标。

由于液滴特征与打印参数之间没有明确的函数模型，本文提出用机器学习的方法来绘制这个非线性的复杂模型。机器学习在许多工程领域被证明在分类和回归方面都是有效的[14–16]。Dos Santos等[17]利用机器学习

方法，结合全连接神经网络（FCNN），建立了脉冲气体金属电弧焊打印参数与液滴速度关系的模型。这项工作表明FCNN在搜索数据关系方面表现良好。

不少学者已经提出了很多的MOO方法，如进化法[18,19]和下降法[20]。进化法（EA）是一种基于群体的泛启发式优化算法。优化问题的候选解在群体中发挥个体的作用，拟合函数决定了解的质量。下降法采用基于梯度的下降算法，这是一种一阶迭代优化算法。为了用梯度下降法求函数的局部最小值，采用函数在当前点处的梯度（或近似梯度）的负方向为步长前进方向。与普通函数相比，FCNN具有更复杂的函数结构，因为它们可能具有多个隐藏层。由于没有通用的收敛准则，用EA优化FCNN可能无法得到帕累托有效集。相反，下降法依赖于严格的收敛定理，可以实现计算的稳定性。

为解决星形液滴、打印精度和稳定性低、打印速度慢的问题，我们提出了一种优化压电式按DOD打印参数的有效MOO设计方法。图1给出了该方法的原理图。通过建立单目标优化（SOO）和MOO问题来优化DOD打印的参数，利用FCNN来识别星形液滴形成与打印参数之间的关系。由于其方便、准确的特性，我们在前期工作中建立的仿真模型用于FCNN数据集的采集[21]。利用Adam算法解决的SOO问题，模拟了固定打印喷头和生物墨水时减少星形液滴的情况。MOO问题模拟了建立优化打印实验平台的情况。提出了一种基于自适应学习速率算法的混合子梯度下降束方法（HMSGDBA），将混合子梯度下降束方法（MSGDB）与Adam算法相结合来解决多目标优化问题。实验证明，该方法可以打

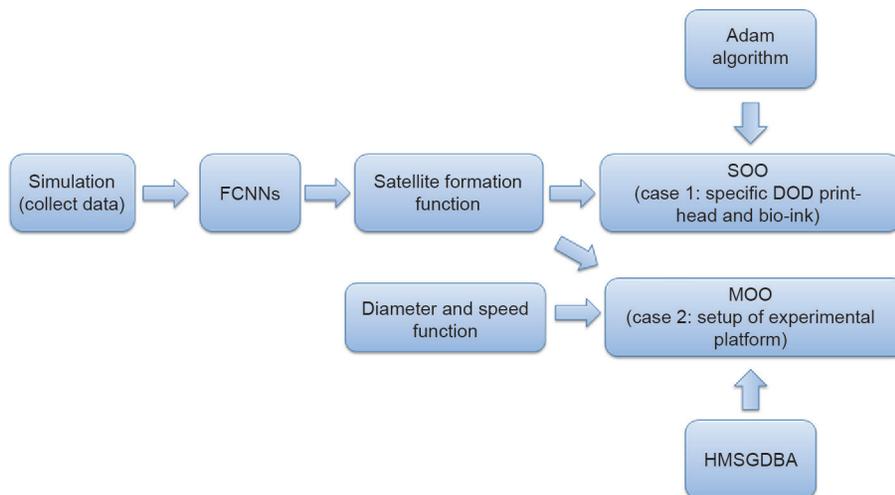


图1. 该方法的示意图。

印出直径较小的单个液滴，并且可以实现更快的打印速度，从而提高了打印精度和稳定性。

## 2. 方法

本节首先简要介绍了DOD打印和星形液滴形成原理，然后讨论了星形液滴形成的FCNN模型开发、DOD打印参数的优化设计问题以及本文使用的算法，最后介绍了我们的实验装置。

### 2.1. 压电式 DOD 打印和星形液滴构造模型

在本节中，我们讨论了压电式DOD打印模型，该模型结合了逆压电效应和可压缩流体理论，并根据液滴变形程度定义了星形液滴形成函数。

#### 2.1.1. 压电式 DOD 打印模型

在压电式DOD打印中，基于压电效应的压电执行器对打印喷头中的流体施加瞬态机械脉冲。这使得生物墨水被挤出喷嘴，产生如图2所示的液滴。在每个脉冲周期，对打印喷头的压电陶瓷管施加电压，使管壁变形。根据可压缩流体理论，变形引起内部流体体积的瞬态变化，从而产生形成液滴的压力。包含可压缩流体理论的逆压电效应表达式为：

$$\varepsilon = d_{33}U \quad (1)$$

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{\varepsilon}{r} \quad (2)$$

$$\Delta p = -K \frac{\Delta V}{V} \quad (3)$$

式中， $\varepsilon$ 是管沿厚度方向的变形位移（m）； $d_{33}$ 是PZT-5H的压电应变常数，基于BaTiO<sub>3</sub>的压电陶瓷， $5.93 \times 10^{-10} \text{ m} \cdot \text{V}^{-1}$ ； $U$ 是施加电压（V）； $\Delta V$ 是流体体积变化（m<sup>3</sup>）； $V$ 是初始流体体积（m<sup>3</sup>）； $\Delta p$ 是压力变化（Pa）； $K$ 是流体的体积弹性系数， $2.18 \times 10^9 \text{ Pa}$ 。

连续性方程[式（4）]、纳维-斯托克斯方程[式（5）]，以及式（1）~（3），可构成完整的压电式DOD打印与液滴形成的数学描述：

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0 \quad (4)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \mathbf{u}) + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u} \mathbf{u}) = -\nabla p + \nabla \cdot [\mu(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T)] + \mathbf{f}^\sigma \quad (5)$$

式中， $\rho$ 是流体密度（kg·m<sup>-3</sup>）； $\mathbf{u}$ 是速率（m·s<sup>-1</sup>）； $\mu$ 是流体黏度（kg·m<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>）； $\mathbf{f}^\sigma$ 是表面张力（N）。

式（5）中的表面张力 $\mathbf{f}^\sigma$ 根据连续体表面力模型（CSF）表示为[22]：

$$\mathbf{f}_i^\sigma = -\sigma \frac{\bar{\rho} \nabla \frac{\alpha_j}{|\alpha_j|} \nabla \alpha_i}{\frac{1}{2}(\rho_i + \rho_j)} \quad (6)$$

式中， $\sigma$ 是生物墨水的表面张力（N·m<sup>-1</sup>）； $\bar{\rho}$ 是平均流体密度（kg·m<sup>-3</sup>）； $\rho_i$ 是当前计算相的流体密度（kg·m<sup>-3</sup>）； $\rho_j$ 是其他相的流体密度（kg·m<sup>-3</sup>）； $\alpha_i$ 是当前计算阶段的流体体积； $\alpha_j$ 是其他阶段的流体体积。 $\bar{\rho}$ 采用流体体积（VOF）模型计算如下[23]：

$$\bar{\rho} = (1 - \rho_i)\rho_j + \alpha_i\rho_i \quad (7)$$

#### 2.1.2. 星形液滴模型

Taylor[24]在式（8）中提出使用无量纲数 $D$ 来定义液滴变形程度：

$$D = C_a \frac{19\beta + 16}{16\beta + 16} \quad (8)$$

式中， $D$ 是液滴变形的无量纲数； $C_a$ 是毛细管数； $\beta$ 是液滴黏度与空气黏度之比。

$C_a$ 表示如下：

$$C_a = \frac{\mu_l R_d \gamma}{\sigma} \quad (9)$$

式中， $\mu_l$ 是生物墨水的黏度（m·s<sup>-1</sup>）； $R_d$ 是液滴半径（m）；

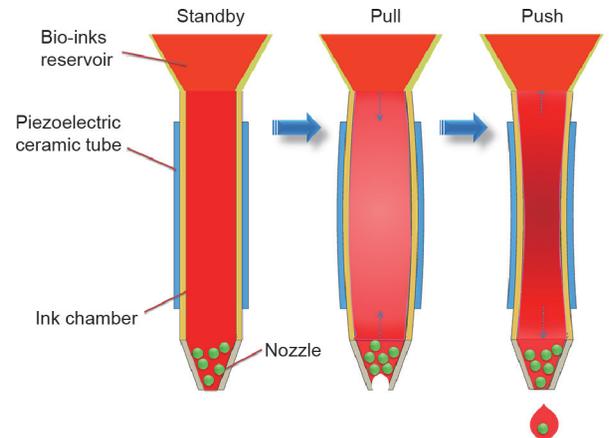


图2. 压电按需喷墨打印头的示意图。

$\gamma$ 是载有细胞的生物墨水的剪切率 ( $s^{-1}$ )。

选取 $D$ 作为液滴状态的评价指标。液滴状态 $y$ 与 $D$ 的关系表示为:

$$y = \begin{cases} \text{No droplet,} & D = 0 \\ \text{Primary droplet,} & s \leq D \leq l \\ \text{Satellites,} & D > l \end{cases} \quad (10)$$

式中,  $s$ 和 $l$ 分别是 $D$ 值的上边界和下边界。

根据DOD打印的数学模型, 伯努利压力、毛细管压力、黏度压力和非稳态压力的值由施加的电压 $U$ 、生物油墨的黏度 $\mu_1$ 和表面张力 $\sigma$ , 以及打印喷头的喷嘴直径 $D_n$ 决定。液滴形变表示为打印参数的函数, 如下所示:

$$D = f(U, \mu_1, \sigma, D_n) \quad (11)$$

CFD可以模拟压电式DOD打印过程和星形液滴形成过程[21], 从而帮助研究人员理解DOD打印的工作原理。然而, 由于其复杂性, 该方法无法得到式(11)精确的数学模型。因此, 我们选择了适合该函数的FCNN方法, 并使用CFD模拟来收集所需训练数据集(图1)。

## 2.2. DOD 打印参数的优化设计

DOD打印参数的优化设计能够改善打印性能, 提高打印精度和稳定性。首先, 用FCNN构建随机液滴形成的模型。接下来, 在两种情况下进行优化设计, 如图1所示。第一种情况是在使用固定DOD打印喷头和生物墨水时对外加电压进行SOO, 第二种情况是对所有打印参数进行MOO设计, 从而得到最佳打印效果。

### 2.2.1. 星形液滴形成的 FCNN 模型

FCNN有3种层次(图3): 输入层、隐藏层和输出层。待分析的参数构成输入层, 拟合结果由输出层输出。中间的隐藏层构建了随机液滴形成的非线性模型, 可以是一层或多层。不同的层次都由权重和偏置连接。

因为式(11)中的函数是分段连续的, 所以FCNN中的隐藏层应该至少设为两层(由光滑激活函数组成), 或者设为一层(由光滑和非光滑激活函数组成), 以获得满意的拟合结果[25,26]。本研究选择ReLU激活函数作为非光滑激活函数, 因为其具有稀疏激活的特点, 有利于拟合 $D = f(U, \mu_1, \sigma, D_n)$ 函数的第一部分, 即 $D = 0$ , 对应“无液滴”状态。隐藏层的3种结构设计是为了获

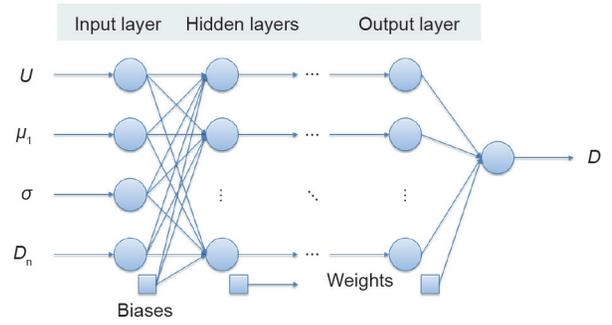


图3. FCNN的示意图。

得最佳拟合精度。第一种结构由一层隐藏层构成, 有两种激活函数, 分别是sigmoid和ReLU激活函数, 其中ReLU激活函数非光滑; 第二种结构有两层隐藏层, 每层各有一种激活函数, 分别是ReLU和tanh激活函数; 第三种结构有两层隐藏层和3种激活函数, 其中第一层隐藏层用到sigmoid和ReLU激活函数, 第二层用到tanh激活函数。各种激活函数的表达见式(12):

$$\begin{aligned} \text{Sigmoid:} & \quad f(x) = 1/(1 + e^{-x}) \\ \text{ReLU:} & \quad f(x) = \begin{cases} x, & \text{if } x \geq 0 \\ 0, & \text{if } x < 0 \end{cases} \\ \text{Tanh:} & \quad f(x) = (1 - e^{-2x})/(1 + e^{-2x}) \end{aligned} \quad (12)$$

本研究获取CFD仿真结果作为FCNN的数据集[21], 共得到120项结果, 其中87项作为训练组, 33项作为测试组。在数据集的输入信息中, 电压为15~54 V, 黏度为1.07~10 cP ( $1 \text{ cP} = 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ), 表面张力为40~72.19  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ , 喷嘴直径为25~120  $\mu\text{m}$ 。电压和黏度的范围根据DOD打印喷头的工作范围确定, 表面张力的范围根据一般生物墨水的细胞浓度确定[11], 喷嘴直径的范围设置得比生物打印常用细胞的直径大。每种输入集在众多不同的液滴状态下用于训练FCNN。正如表1所示, 在生物墨水不同的条件下(详见2.4节),  $D$ 值在 $10^{-8}$ ~ $10^{-7}$ 之间。为了提高拟合精度, 将 $D$ 值放大 $10^6$ 倍后得到数据集的输出信息。2.3节介绍的Adam算法用于训练FCNN。优化隐藏节点数量、学习率和训练次数等FCNN参数后, 得到3种最优FCNN, 其结构和测试结果列在表2中。第三种FCNN的测试精度最高, 最小平均绝对误差(MAE)为9.4%, 最小均方根误差(RMSE)为10.9%, 因此设为式(11)中的星形液滴形成模型。

### 2.2.2. 电压设计的单目标优化

在第一种情况下, 压电式DOD打印喷头和生物墨水

表1 实验中打印单个主液滴的 $D$ 值

Boundary	Bio-ink		
	A	B	C
$s$	$2.39 \times 10^{-8}$	$2.13 \times 10^{-8}$	$2.03 \times 10^{-8}$
$l$	$5.88 \times 10^{-8}$	$5.86 \times 10^{-8}$	$4.80 \times 10^{-8}$

表2 FCNN的设计结构和测试结果

FCNN	Parameters			MAE	RMSE
	Nodes	$l_r^a$	Epochs		
1	5; 1	0.005	20000	10.9%	13.9%
2	9; 2	0.008	30000	9.9%	13.4%
3	2; 2; 2	0.012	20000	9.4%	10.9%

<sup>a</sup> $l_r$  represents the learning rate used in the Adam algorithm to train FCNNs.

都是固定的。为了减少星形液滴的形成，外加电压是唯一可以变动的参数。DOD打印参数的设计可视为一个SOO问题，如下列公式所示：

$$\begin{aligned} \text{Objective : } & \min \frac{1}{2} [f(U) - c_1 c_2 D_0]^2 \\ \text{Subject to : } & U \in [15, 54] \end{aligned} \quad (13)$$

式中， $D_0$ 是仅仅打印单个主液滴、没有星形液滴情况下的 $D$ 值。 $c_1$ 和 $c_2$ 是校正系数： $c_1=0.89$ ， $c_2=0.90$ 。本文使用Adam算法解决该优化问题。

$D_0$ 通过实验根据 $D$ 的临界值[即式(10)中的 $s$ 和 $l$ ]决定。实验装置和实验中使用的3种含细胞的生物墨水在2.4节中有详细说明。 $D$ 的临界值列于表1，其中列出 $s$ 的最大值 $s_{\max}$ 为 $2.39 \times 10^{-8}$ ， $l$ 的最小值 $l_{\min}$ 为 $4.80 \times 10^{-8}$ 。当 $D$ 在 $[s_{\max}, l_{\min}]$ 区间内时，可以保证只打印出单个主液滴。这里， $D_0$ 作为 $D$ 的目标值，取 $s_{\max}$ 和 $l_{\min}$ 的中间值，也就是 $3.3 \times 10^{-8}$ 。

校正系数 $c_1$ 和 $c_2$ 用于降低实验、FCNN和模拟结果间的误差。液滴半径和液滴速度的模拟误差分别接近7%和4%[21]，因此 $c_1$ 设为0.89。FCNN误差达到9.4%，因此 $c_2$ 设为0.90。

### 2.2.3. DOD 打印参数的多目标设计优化

在第二种情况下，生物打印实验平台需要合适的、成本低廉的DOD打印喷头和生物墨水。因此，所有打印参数都需要得到优化。除了减少星形液滴之外，该平台还需要满足多种要求，如打印准确性高，打印过程稳定简便。这些要求可以通过减小喷嘴直径，增大外加电压以提高打印速度，选用低黏度、低表面张力的生物墨

水来实现。但是，这些要求与减少星形液滴形成相冲突[9]。在这一情况下，DOD打印参数的设计可视为MOO问题，如下列公式所示：

$$\begin{aligned} \text{Objective : } & f_1 = \min [0.1 \times (\mu'_1 + \sigma' + D'_n - U')] \\ & f_2 = \min \left\{ \frac{1}{2} [f(U, \mu_1, \sigma, D_n) - c_1 c_2 D_0]^2 \right\} \\ \text{Subject to : } & U \in [15, 54] \\ & \mu_1 \in [1, 10] \\ & \sigma \in [40, 72.19] \\ & D_n \in [25, 100] \end{aligned} \quad (14)$$

在MOO模型中， $f_1$ 表示提高打印精度和稳定性的目标；而 $f_2$ 表示避免星形液滴形成的目标。 $f_1$ 中的系数0.1平衡了 $f_1$ 和 $f_2$ 函数的影响。 $U'$ 、 $\mu'_1$ 、 $\sigma'$ 和 $D'_n$ 根据其范围对参数进行归一化，如下所示：

$$x' = \frac{x - (x_{\max} + x_{\min})/2}{(x_{\max} - x_{\min})/2} \quad (15)$$

### 2.3. 基于下降法的多目标优化

FCNN使用非凸目标函数，具有复杂的函数结构，功能强大。起初，我们尝试用多目标粒子群优化算法(MOPSO)[27]来优化式(14)，这是一种不断发展的MOO算法，但结果不收敛。虽然基于下降法的MOO算法的数值计算速度比许多不断发展的MOO算法的速度慢，但是本文还是选取这类算法来解决现有问题，因为其具有严格的收敛定理。因此，我们提出了结合MSGDB和Adam算法的HMSGDBA来解决MOO问题。

#### 2.3.1. 混合子梯度下降束法

MSGDB以梯度下降法为基础，适用于非光滑凸函数的MOO问题[28]。该方法首先使用近端束法，根据每个目标函数的非光滑特征为其确定下降方向，由此形成下降方向的凸壳。然后，计算具有最小范数的元素，从而寻找所有目标函数共同的下降方向。如果没有找到共同的下降方向，就对所有目标函数的次微分并集进行近似，舍弃上述下降方向。该方法至少能够收敛到弱Pareto最优集。MSGDB的步骤如下：

- (1) 初始化：随机选取起点 $\mathbf{x}_1$ ；设置中止参 $\varepsilon_m > 0$ 。
- (2) 分别为所有目标结 $ii = 1, \dots, m$ 找到方向 $\mathbf{d}_{ii}$ ，见式(16)：

$$\mathbf{d}_{ii,kk} = \operatorname{argmin} \left\{ \hat{f}_{ii}^{kk}(\mathbf{x}_{kk} + \mathbf{d}_{ii}) + \frac{1}{2} \mathbf{d}_{ii}^2 \mid \mathbf{d}_{ii} \in \mathbf{R}^n \right\} \quad (16)$$

式中,  $\hat{f}_{ii}^{kk}(\mathbf{x})$  是逼近函数  $f_{ii}$  的分段线性模型[29], 设  $\mathbf{d}_{ii} = \mathbf{d}_{ii,kk}$ 。

(3) 计算下式以寻找具有最小范数的元素作为共同下降方向  $\mathbf{d}_{ii}$ :

$$\begin{aligned} \text{Objective: } & \min \|\sum_{ii=1}^m \lambda_{ii} \mathbf{d}_{ii}\|^2 \\ \text{Subject to: } & \sum_{ii=1}^m \lambda_{ii} = 1 \\ & \lambda_{ii} \geq 0 \end{aligned} \quad (17)$$

(4) 如果  $f_{ii}(\mathbf{x}_{ii} + \mathbf{d}_{ii}) < f_{ii}(\mathbf{x}_{ii})$ , 进行第(6)步, 否则进行第(5)步; 如果  $\|\mathbf{d}_{ii}\| < \varepsilon_m$ , 终止计算。

(5) 通过近端束法构建子梯度集, 寻找另一个共同下降方向[29]。

(6) 使用线搜索得到的步长  $\tau$  修改参数:

$$\mathbf{x}_{ii+1} = \mathbf{x}_{ii} + \tau \mathbf{d}_{ii} \quad (18)$$

### 2.3.2. 自适应动量估计

自适应动量估计(即Adam算法)是随机目标函数的一阶梯度优化算法, 计算高效, 内存要求小, 梯度的对角缩放具有不变性[30]。该算法通过估计梯度的第一和第二动量来计算不同参数的个体自适应学习率, 已被证明有效, 并广泛应用于训练深度学习网络的权重矩阵[31]。本研究使用Adam算法来优化所设计的FCNN的权重矩阵, 并在提出的HMSGDBA中生成修改后的步骤。Adam算法的核心步骤总结如下:

(1) 初始化:  $f(\theta)$  是参数  $\theta$  的目标函数;  $\theta_0$  是所设计的全连接神经网络的初始权重和偏移矩阵; 初始时间步长为  $t = 0$ ; 学习率  $\eta = 0.012$ ; 其他初始参数为  $m_0 = 0$ ,  $v_0 = 0$ ,  $\beta_1 = 0.9$ ,  $\beta_2 = 0.999$ ,  $\varepsilon = 10^{-8}$ 。

(2) 在时间步长  $t$  获得目标函数的梯度:

$$\mathbf{g}_t = \nabla_{\theta} f_t(\theta_{t-1}) \quad (19)$$

(3) 修改偏移一阶动量和二阶原始动量:

$$m_t = \beta_1 \cdot m_{t-1} + (1 - \beta_1) \cdot \mathbf{g}_t \quad (20)$$

$$v_t = \beta_2 \cdot v_{t-1} + (1 - \beta_2) \cdot \mathbf{g}_t^2 \quad (21)$$

式中,  $\mathbf{g}_t^2$  表示元素平方  $\mathbf{g}_t \odot \mathbf{g}_t$ 。

(4) 计算偏移校正的一阶动量和二阶原始动量:

$$\hat{m}_t = m_t / (1 - \beta_1^t) \quad (22)$$

$$\hat{v}_t = v_t / (1 - \beta_2^t) \quad (23)$$

(5) 修改参数:

$$\theta_t = \theta_{t-1} - \eta \cdot \hat{m}_t / (\sqrt{\hat{v}_t} + \varepsilon) \quad (24)$$

(6) 如果满足收敛条件, 便得到参数  $\theta_t$ ; 否则, 回到第(2)步。

### 2.3.3. 使用自适应学习率算法的混合子梯度下降束法

MSGDB算法可能不适合优化非凸FCNN的目标函数, 因其可能陷入局部最优。而Adam算法在这种情况下表现比其他算法好, 因为它使用一种步长退火算法, 能够跳出局部最优的局限, 无限接近于全局最优[30]。因此, 本研究在HMSGDBA的设计中结合了MSGDB算法和Adam算法的优点, 从而确保收敛和计算稳定性。在HMSGDBA中, 由MSGDB找到所有目标函数的共同下降方向, 由Adam算法修改输入参数, 其中下降方向上的学习率为0.001。收敛条件设置为  $\|\mathbf{d}_{ii}\| < \varepsilon_m$ 。因为起始点对使用梯度下降法的MOO问题的解决方案有较大影响, 所以研究选用多个起始点以获得Pareto最优集。

## 2.4. 实验装置

实验使用的是内部开发的直径为100  $\mu\text{m}$  的压电式DOD打印喷头(图4)。借助超高亮度的发光二极管(LED)(SLG-150V光源装置, REVOX Solutions by Photron)的反射光, 高速摄像机(Mini AX200型号, Photron)对焦在喷头的截面的中间, 以40 000帧速率捕获液滴轨迹, 记录液滴形成过程。喷头通过传感器与压电驱动器相连, 然后再将电压脉冲施加到压电驱动器(JetDrive™ III, MicroFab Technologies Inc.), 让液滴从喷头中喷射出来。

采用3种载有细胞的生物墨水: HeLa细胞、Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM), 或溶解在DMEM中的海藻酸钠(SA)来测试SOO结果(表3)[21]。这样可以对比不同的细胞浓度下生物墨水的特性。当SA浓度增加至1.0%时, 开始测试  $1 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$  和  $5 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$  两种细胞浓度的反应结果。测试结果表明, 两者的黏度几乎相同, 但浓度为  $1 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$  细胞不会在喷射后破裂成液滴。产生这种结果的原因之一可能是在产生液滴的瞬

表3 载有细胞的生物墨水特性

Bio-ink	DMEM	SA concentration (w/v)	Cell concentration ( $\text{mL}^{-1}$ )	Viscosity (cP)	Surface tension ( $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ )
A	Yes	0	$1 \times 10^6$	1.07	72.19
B	Yes	0.5%	$1 \times 10^6$	5.00	71.00
C	Yes	1.0%	$5 \times 10^5$	10.00	70.03

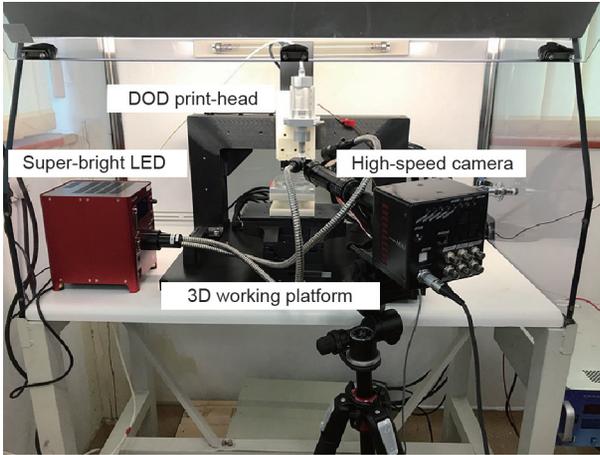


图4. 压电式按需滴化微喷射细胞打印的实验装置。

态过程中该生物墨水的表面张力值降低，这降低了总自由能，所以给打印带来了困难[11]。因此，选择浓度为  $5 \times 10^5 \text{ mL}^{-1}$  的细胞制备表3中列出的生物墨水C，以确保打印机工作正常。

### 3. 结果与讨论

多次实验验证之后，该方法可得到稳定和精确的打印结果。这种优化后的实验结果为DOD打印喷头的设计提供了指导。

#### 3.1. 对优化电压结果的验证

在SOO问题中，优化后的应用电压只为打印出表3中列出的生物墨水的单个主液滴。随机设定初始电压为40 V。表4列出了每种生物墨水对应的优化电压：29 V、35 V、43 V。实验结果表明，用初始电压作用于生物墨水A和生物墨水B会出现星形液滴，却无法对生物墨水C产生效果：没有液滴产生。所有的优化电压作用于相应的生物墨水时打印出单个主液滴（图5），这证实了FCNN和SOO结果。

给定特定的生物墨水和DOD打印头，可以设计施加的电压为仅打印单个主液滴。这种方法可以取代细胞打印实验的调试过程，因此可以节省研究人员获取观察液滴状态的仪器成本，如高速摄像机和显微镜。

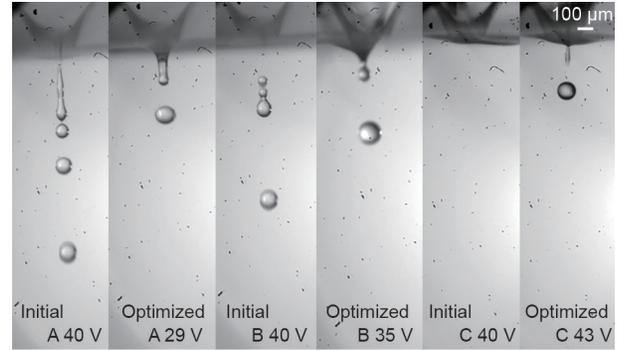


图5. 用优化电压打印不同生物墨水的实验。

表4 适用于细胞生物打印的优化电压

		Bio-ink		
		A	B	C
Initial	Voltage (V)	40	40	40
	Droplet status	Satellites	Satellites	No droplet
Optimized	Voltage (V)	29	35	43
	Droplet status	Single	Single	Single
	Time to output after optimized ( $\mu\text{s}$ )	550	575	575

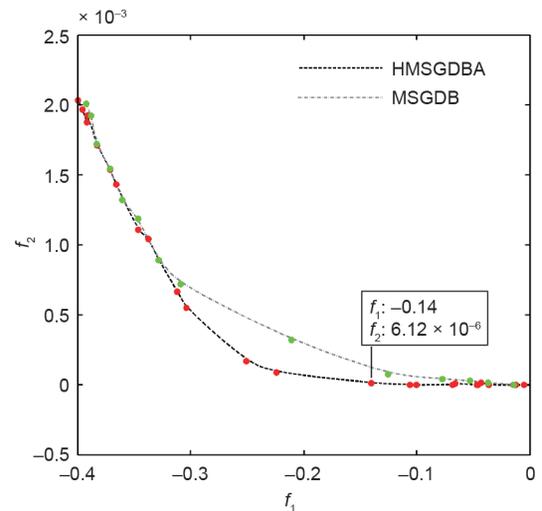


图6. 在目标空间中利用HMSGDBA和MSGDB对DOD打印参数进行优化设计。

#### 3.2. DOD 打印参数的优化设计

在MOO问题中，基于已验证的FCNN结果，并通过求解解析式对所有的打印式（14）进行优化。利用HMS-

表5 不同打印参数下打印性能的比较

	$U$ (V)	$\mu_1$ (cP)	$\sigma$ (mN·m <sup>-1</sup> )	$D_n$ (μm)	$f_1$	$f_2$ (× 10 <sup>-6</sup> )	$D$ (× 10 <sup>-8</sup> )
Initial	51	6.12	72.00	59	0.19	981.20	8.84
Optimized	39	1.37	65.91	29	-0.14	6.12	3.75
Adjusted	39	1.07	66.00	30	-0.15	6.84	3.77

GDBA和MSGDB得到了一个Pareto最优集（图6）。结果表明，使用HMSGDBA得到的Pareto最优集比使用MSGDB得到的结果更接近全局最优。

根据图6所示的HMSGDBA结果，当 $f_1$ 处于的最小值-0.4时， $f_2$ 的最大误差大于 $2 \times 10^{-3}$ 。当相应的 $D$ 值约为 $1.121 \times 10^{-7}$ 时，会打印出星形液滴。 $f_2$ 的值随着 $f_1$ 值的增加而减小。在图中的标记点处， $f_2$ 为 $6.12 \times 10^{-6}$ ， $f_1$ 为-0.14。这种条件适合于稳定地打印单个主液滴。增加 $f_1$ 的值会降低 $f_2$ 的值，打印的精确度和稳定性可能会降低。因此，标记点的值是一种权衡解。表5列出了打印参数的初始值、优化值和调整值。从表中可以看出，当 $D$ 的初始值为 $8.84 \times 10^{-8}$ 时，可以打印出星形液滴。优化后，当 $D$ 值为 $3.75 \times 10^{-8}$ 时，可以打印出主液滴且没有星形液滴，打印的精确度和稳定性随着 $f_1$ 的降低而提高。因此，最佳打印参数组为39 V、1.37 cP、65.91 mN·m<sup>-1</sup>和29 μm。根据生物墨水的共同特性和压电DOD打印喷头的喷嘴直径，打印参数调整至 $D$ 值为 $3.77 \times 10^{-8}$ 。优化的生物墨水可以通过在生物墨水A中添加表面活性剂来制备[32]。可以忽略调整后的 $D$ 值和最佳 $D$ 值之间的微小差异，因为它对最终的打印结果没有影响。

由于DOD打印喷头的限制，实验采用固定直径为100 μm喷嘴来证实设想的方法。初始打印条件：生物墨水B，施加电压为33 V。虽然开始时打印出周围没有星形液滴的完整单个液滴，如图7所示，但由于受速度为 $0.88 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 的慢速液滴产生的湿周的影响，之后无法喷射液滴。采用本文提出的方法，打印参数：施加电压，黏度和表面张力分别优化为20 V、1.05 cP和41 mN·m<sup>-1</sup>。将0.01% w/V的含氟表面活性剂Novec FC-4430与生物墨水A[32]混合制备实验计划中生物墨水，并忽略设计的生物墨水与实际制备的生物墨水之间的黏度和表面张力的小误差。结果表明，采用制备的生物墨水[图7 (b)]以 $2.08 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 的打印速度可以稳定地打印出单个液滴。Appendix A中提供了图7所示的打印过程视频。

考虑到DOD的打印喷头通常是固定的，本实验中通过调整式（14）来确定不同生物功能的生物墨水的合

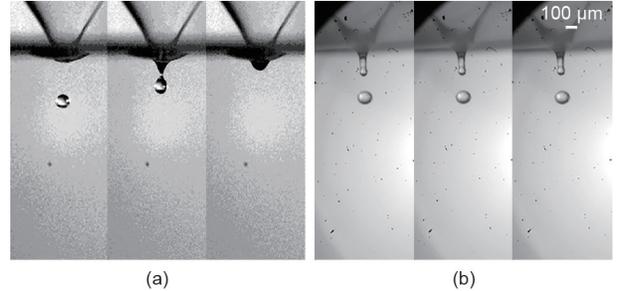


图7. 实验验证了该方法的有效性。(a) 初始打印参数为 $U=33 \text{ V}$ 、 $\mu_1=5 \text{ cP}$ 、 $\sigma=71.00 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ 的实验结果；(b) 优化打印参数为 $U=20 \text{ V}$ 、 $\mu_1=1.07 \text{ cP}$ 、 $\sigma=41.5 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ 的实验结果。

适性能。为了获得最佳的打印精确度和稳定性，将 $f_1$ 的最优值设为-0.15，喷头直径设为常数。新的目标函数如下：

$$\begin{aligned} \text{Objective: } f_1 &= \min \left\{ [0.1 \times (\mu'_1 + \sigma' + D'_n - U') + 0.15]^2 \right\} \\ f_2 &= \min \left\{ \frac{1}{2} [f(U, \mu_1, \sigma, D_n) - c_1 c_2 D_0]^2 \right\} \\ \text{Subject to: } U &\in [15, 54] \\ \mu_1 &\in [1, 10] \\ \sigma &\in [40, 72.19] \\ D_n &\equiv 30 \end{aligned} \quad (25)$$

式（25）的解表明，生物墨水理想的黏度范围区间为1.00~2.60 cP，理想的表面张力区间为50.35~67.55 mN·m<sup>-1</sup>，对应的电压区间为22~40 V。这些结果表明，用高黏度的生物墨水打印，如高浓度水凝胶，并不能产生最佳的打印精度和强大的印刷工艺。生物墨水黏度和表面张力的计算范围可为生物墨水的制备提供参考。

## 4. 结论

本文提出了一种有效的多目标设计的优化方法。该方法通过优化压电式DOD打印的打印参数，打印出直径更小、速度更快且没有星形液滴的单个完整液滴。通过验证，开发的包含有非光滑激活函数的两个隐藏层

FCNN具有最佳精度。为了优化DOD打印参数，实验用FCNN来解决SOO和MOO问题。在解决SOO问题中计算出的每种生物墨水对应的优化电压可成功地打印出单个小液滴。实验采用MSGDB与Adam算法组合形成的HMSGDBA算法来解决MOO问题。这样获得的Pareto集的近似值比使用MSGDB获得的结果更接近整体解。与未经优化的初始参数相比，利用设想方法得出的优化后参数能够提高打印的精度与稳定性。SOO和MOO方法也通过实验得到验证（使用100  $\mu\text{m}$ 的固定喷嘴）。实验结果表明，在SOO问题得到优化后，可以稳定地打印单个液滴出来。在MOO问题中，经过优化后，液滴速度由0.88  $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ 增加到2.08  $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ 。此外，以优化后的DOD打印喷头直径为基础，实验得出了一系列生物墨水的性能指标，可以为生物墨水的制备提供参考，以此得到最佳的打印精度和稳健的打印工艺。优化后的打印参数：生物墨水黏度为1.00~2.60 cP，表面张力为50.35~67.55  $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ，相应的应用电压为22~40 V。本实验得到的优化方法提高了打印精度和稳定性，确保了精确的细胞排列。优化结果可视为压电式DOD生物打印实验平台设置的指导方案。

## 致谢

本项工作由中国国家留学基金管理委员会（CSC，2016080037）资助。

## Compliance with ethics guidelines

Jia Shi, Jinchun Song, Bin Song, and Wen F. Lu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## 缩写词：

$\varepsilon$	管沿厚度方向的变形位移（m）
$d_{33}$	PZT-5H的压电应变常数，基于BaTiO <sub>3</sub> 的压电陶瓷， $5.93 \times 10^{-10} \text{ m}\cdot\text{V}^{-1}$
$U$	施加电压（V）
$\Delta V$	流体体积变化（m <sup>3</sup> ）
$V$	初始流体体积（m <sup>3</sup> ）
$r$	压电陶瓷管内径（m）

$\Delta p$	压力变化（Pa）
$K$	流体的体积弹性系数， $2.18 \times 10^9 \text{ Pa}$
$\rho$	流体密度（ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ）
$u$	速率（ $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ）
$p$	静压（Pa）
$\mu$	流体黏度（ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ）
$f^\sigma$	表面张力（N）
$f_i^\sigma$	当前相的表面张力
$\sigma$	生物墨水的表面张力（ $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$ ）
$\bar{\rho}$	平均流体密度（ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ）
$\rho_i$	当前计算相的流体密度（ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ）
$\rho_j$	其他相的流体密度（ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ）
$\alpha_i$	当前计算阶段的流体体积
$\alpha_j$	其他阶段的流体体积
$D$	液滴变形的无量纲数
$\mu_1$	生物墨水的黏度（ $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ）
$R_d$	液滴半径（m）
$s$	$D$ 的下边界
$l$	$D$ 的上边界
$C_a$	毛细管数，无量纲数
$\beta$	液滴黏度与空气黏度之比
$R_d$	液滴半径（m）
$\gamma$	流体的剪切率，如载有细胞的生物墨水（ $\text{s}^{-1}$ ）
$D_n$	DOD打印喷头半径（m）
$c_1, c_2$	校正系数： $c_1=0.89, c_2=0.90$

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.12.009>.

## References

- [1] Su W, Tentzeris MM. Smart test strips: next-generation inkjet-printed wireless comprehensive liquid sensing platforms. *IEEE Trans Ind Electron* 2017;64 (9):7359–67.
- [2] Jung S, Sou A, Banger K, Ko DH, Chow PC, McNeill CR, et al. Allinkjet- printed, all-air-processed solar cells. *Adv Energy Mater* 2014;4(14) :1400432.
- [3] Rajan K, Bocchini S, Chiappone A, Roppolo I, Perrone D, Castellino M, et al. WORM and bipolar inkjet printed resistive switching devices based on silver nanocomposites. *Flexible Printed Electronics* 2017;2(2): 024002.
- [4] Chiolerio A, Camarchia V, Quaglia R, Pirolo M, Pandolfi P, Pirri CF. Hybrid Agbased inks for nanocomposite inkjet printed lines: RF properties. *J Alloys Compound* 2014;615:S501–4.
- [5] Zheng Y, He Z, Gao Y, Liu J. Direct desktop printed-circuits-on-paper flexible electronics. *Sci Rep* 1786;2013:3.
- [6] Wang K, Ho CC, Zhang C, Wang B. A review on the 3D printing of functional structures for medical phantoms and regenerated tissue and organ

- applications. *Engineering* 2017;3(5):653–62.
- [7] Liu Y, Zhou G, Cao Y. Recent progress in cartilage tissue engineering—our experience and future directions. *Engineering* 2017;3(1):28–35.
- [8] Pereira F, Bártolo PJ. 3D photo-fabrication for tissue engineering and drug delivery. *Engineering* 2015;1(1):90–112.
- [9] Dong H, Carr WW, Morris JF. An experimental study of drop-on-demand drop formation. *Phys Fluids* 2006;18(7):072102.
- [10] Yang Q, Li H, Li M, Li Y, Chen S, Bao B, et al. Rayleigh instability-assisted satellite droplets elimination in inkjet printing. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017;9(47):41521–8.
- [11] Xu C, Zhang M, Huang Y, Ogale A, Fu J, Markwald RR. Study of droplet formation process during drop-on-demand inkjetting of living cell-laden bioink. *Langmuir* 2014;30(30):9130–8.
- [12] Kim E, Baek J. Numerical study on the effects of non-dimensional parameters on drop-on-demand droplet formation dynamics and printability range in the up-scaled model. *Phys Fluids* 2012;24(8):082103.
- [13] Poozesh S, Saito K, Akafuah NK, Graña-Otero J. Comprehensive examination of a new mechanism to produce small droplets in drop-on-demand inkjet technology. *Appl Phys A Mater Sci Process* 2016;122(2):110.
- [14] Pan Y. Heading toward artificial intelligence 2.0. *Engineering* 2016;2 (4):409–13.
- [15] Xing EP, Ho Q, Xie P, Wei D. Strategies and principles of distributed machine learning on big data. *Engineering* 2016;2(2):179–95.
- [16] Jia Y, Qi Y, Shang H, Jiang R, Li A. A practical approach to constructing a knowledge graph for cybersecurity. *Engineering* 2018;4(1):53–60.
- [17] Dos Santos EB, Pistor R, Gerlich AP. Pulse profile and metal transfer in pulsed gas metal arc welding: droplet formation, detachment and velocity. *Sci Technol Weld Join* 2017;22(1):1–15.
- [18] Shenfield A, Fleming PJ. Multi-objective evolutionary design of robust controllers on the grid. *Eng Appl Artif Intell* 2014;27(1):17–27.
- [19] Shukri S, Faris H, Aljarah I, Mirjalili S, Abraham A. Evolutionary static and dynamic clustering algorithms based on multi-verse optimizer. *Eng Appl Artif Intell* 2018;72(6):54–66.
- [20] Montonen O, Karmitsa N, Mäkelä MM. Multiple subgradient descent bundle method for convex nonsmooth multiobjective optimization. *Optimization* 2018;67(1):139–58.
- [21] Shi J, Wu B, Song B, Song J, Li S, Trau D, et al. Learning-based cell injection control for precise drop-on-demand cell printing. *Ann Biomed Eng* 2018;46 (9):1267–79.
- [22] Brackbill J, Kothe DB, Zemach C. A continuum method for modeling surface tension. *J Comput Phys* 1992;100(2):335–54.
- [23] Hirt CW, Nichols BD. Volume of fluid (VOF) method for the dynamics of free boundaries. *J Comput Phys* 1981;39(1):201–25.
- [24] Taylor G. The formation of emulsions in definable fields of flow. *P Royal Soc Lond* 1934;146(858):501–23.
- [25] Selmic RR, Lewis FL. Neural-network approximation of piecewise continuous functions: application to friction compensation. *IEEE Trans Neural Netw* 2002;13(3):745–51.
- [26] Sontag ED. Feedback stabilization using two-hidden-layer nets. *IEEE Trans Neural Netw* 1992;3(6):981–90.
- [27] Mostaghim S, Teich J. Strategies for finding good local guides in multiobjective particle swarm optimization (MOPSO). In: *Proceedings of the 2003 IEEE Swarm Intelligence Symposium*; 2003 Apr 26; Indianapolis, IN, USA; 2003.
- [28] Wilppu O, Karmitsa N, Mäkelä M. New multiple subgradient descent bundle method for nonsmooth multiobjective optimization Report. Turku: Turku Centre for Computer Science, University of Turku; 2014.
- [29] Kiwiel KC. Proximity control in bundle methods for convex nondifferentiable minimization. *Math Program* 1990;46(1–3):105–22.
- [30] Kingma DP, Ba J. Adam: a method for stochastic optimization 2014. arXiv: 1412.6980.
- [31] Yao L, Ge Z. Deep learning of semisupervised process data with hierarchical extreme learning machine and soft sensor application. *IEEE Trans Ind Electron* 2018;65(2):1490–8.
- [32] Ferris CJ, Gilmore KJ, Beirne S, McCallum D, Wallace GG, Panhuis M. Bio-ink for on-demand printing of living cells. *Biomater Sci* 2013;1(2):224–30.