

专题：统计物理和复杂系统

基于液滴界面不稳定性的表面粗糙聚合物微球的制备及其细胞捕获应用*

王月桐¹⁾ 商珞然^{2)†} 赵远锦^{1)‡}

1) (东南大学生物科学与医学工程学院, 生物电子学国家重点实验室, 南京 210096)

2) (复旦大学生物医学研究院, 复旦大学附属中山医院徐汇医院, 上海 200032)

(2020年3月12日收到; 2020年3月25日收到修改稿)

具有不同组成和形态的聚合物颗粒近来受到越来越多的关注, 它们的表面粗糙度显著影响着其理化性能, 尤其在调节生物材料与生物系统间的相互作用中发挥着重要作用. 本文设计了一种具有表面可调褶皱结构的聚苯乙烯微球. 首先通过微流控装置产生尺寸均一的含有疏水聚合物和助表面活性剂的液滴. 在有机溶剂的挥发过程中, 不断收缩的液滴出现界面不稳定现象. 表面面积自发增大, 固化后得到表面具有褶皱的微球. 研究表明, 调节助表面活性剂的浓度以及溶剂挥发速率均可以有效调控微球表面粗糙程度. 循环肿瘤细胞捕获实验表明, 这种褶皱结构能明显增强细胞黏附力, 提高细胞捕获量. 以上这些特征表明这种表面褶皱微球将在生物医学分析领域具备良好的应用前景.

关键词: 界面不稳定性, 微流控, 表面褶皱, 微球, 细胞捕获**PACS:** 47.20.Ib, 61.30.Pq, 83.10.Tv, 87.17.Uv**DOI:** 10.7498/aps.69.20200362

1 引言

具有不同组成和形态的聚合物颗粒近来受到越来越多的关注. 基于高分子材料的理化特性利用各种加工方法可以制备出不同尺寸和结构的聚合物微粒, 例如光滑微球、表面粗糙微球、多孔微球、片状微粒、红细胞状微球等^[1,2]. 它们的光学、电学性质等可以通过结构、尺寸和组成进行调节, 从而在生物材料、药理学、化工等领域有重要应用^[3-5]. 各向异性的表面微结构是这类聚合物颗粒最突出的特征之一. 表面形貌显著影响其理化性能, 例如催化性能和效率、自组装结构、血小板黏附特性、

生物化学反应程度等^[6,7]. 更有趣的是, 表面粗糙的粒子在调节生物材料和生物体系之间的相互作用方面起着至关重要的作用. 具有表面粗糙结构的微粒由于与某些具有特殊形状和表面结构的细胞及微生物在结构上有相似之处, 所以会对细胞的黏附、迁移、增长和组织愈合等进行调控从而行使特定的生物学功能^[8,9]. 因此, 调控粒子的表面微观结构在设计功能性生物材料方面提供了新的思路.

目前, 有很多方法可以制备聚合物微球, 主要有聚合法 (如乳液聚合、悬浮聚合、沉淀聚合)、乳液-溶剂挥发法 (如相分离、界面失稳)、微加工法 (如软印刷、微流控技术) 等^[10-12]. 通过调控实验参数, 可以得到各种尺寸、形状可调的微粒. 通常, 由

* 国家自然科学基金 (批准号: 61927805, 51522302)、国家自然科学基金委员会-中国工程物理研究院联合基金 (批准号: U1530260)、江苏省自然科学基金 (批准号: BE2018707) 和复旦大学和中山医院徐汇医院启动研究基金 (批准号: JIH1340032) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: luoranshang@fudan.edu.cn

‡ 通信作者. E-mail: yjzhao@seu.edu.cn

于在颗粒和介质之间的界面自由能趋于最小化, 在异相体系 (例如乳液、悬浮液和分散液等) 中聚合制备的聚合物颗粒具有球形形貌^[13,14]. 对于如何突破球形界面的限制产生表面粗糙的聚合物微粒这一问题, 研究人员已经做了许多尝试. 其中, 通过引入表面活性剂可以对乳液液滴界面现象进行调节. 表面活性剂是一类两亲性物质, 在乳液界面起到降低界面张力的作用, 从而维持乳液稳定存在^[15,16]. 在溶剂挥发过程中会导致界面曲率增加、界面面积减小、表面活性剂浓度增加等一系列变化. 当乳液液滴界面张力不断降低至一定程度会导致界面面积自发增大, 从而使界面发生扰动, 这种现象称之为乳液液滴界面不稳定^[17,18]. 利用此机制制备具有复杂表面微结构的聚合物微球操作简单、可调控性强、各向异性明显; 但由于常规的搅拌等方法制备的乳液液滴单分散性较差, 因此常常导致生成的微球尺寸差异较大, 且该方法仅局限于两亲性嵌段共聚物的体系, 而对于疏水性聚合物 (均聚物或者共聚物) 鲜有报道, 这限制了该方法的适用范围. 微流控方法可以较好地解决乳液的单分散性问题, 微流控技术是指在微尺度 (几十至几百微米) 范围下对微量流体 (10^{-9} — 10^{-18} L) 进行系统地整合和操控的技术^[19–21]. 在材料制备方面, 微流控技术举足轻重. 通过多样化的材料选择和精巧的流体通道设计, 可以对所生成的材料的形貌以及结构进行精确的控制, 因此其在复杂形貌及多功能材料制备方面显示出巨大的应用前景^[22,23]. 基于微流控技术制备的微粒具有粒径均一、尺寸可控、结构复杂、应用广泛等明显优势, 但其缺点是需要与其他技术相结合才能对聚合物微粒的复杂结构进行调控. 因此, 利用微流控技术大量生产具有可控表面粗糙度的功能化聚合物颗粒仍然是一个较大的挑战.

本文将微流控技术与液滴界面不稳定机制相结合, 构建了尺寸均一、表面粗糙结构可调的聚苯乙烯微球. 如图 1 所示, 首先基于毛细管微流控芯片制备出单分散的水包油乳液液滴, 进而研究了疏水的均聚物聚苯乙烯 (Polystyrene, PS) 在表面活性剂十二烷基硫酸钠 (Sodium dodecyl sulfate, SDS) 和助表面活性剂 *n*-十六烷醇 (*n*-hexadecanol, HD) 的共同作用下使乳液液滴发生的界面不稳定的过程. 接着, 通过调控溶剂挥发速率及助表面活性剂的浓度等实验参数实现对微球表面粗糙度的调控. 由于可操控表面微结构微球在细胞培养、捕

获等方面具有的良好应用前景, 我们将制备得到的微球用于循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTC) 的捕获研究, 考察其对提高捕获效率的作用效果.

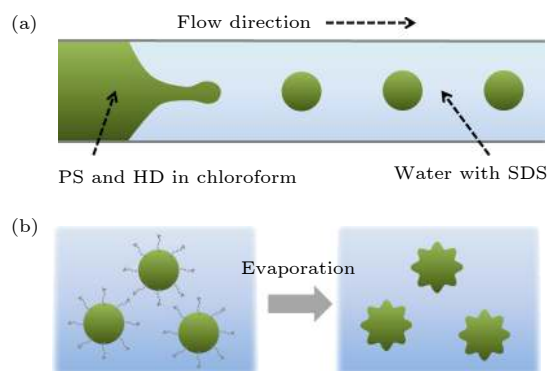


图 1 表面粗糙聚苯乙烯微球的制备示意图 (a) 均匀乳液液滴的微流控生成示意图; (b) 具有表面褶皱的固体微球的形成过程示意图, 在收集皿中, 液滴内氯仿的挥发触发了界面不稳定性现象, 随之产生表面的褶皱

Fig. 1. Schematic illustration of the fabrication of poly-styrene microspheres with rough surface: (a) Schematic representation of generating uniform emulsion droplets from microfluidic devices; (b) schematic diagram of the formation process of solidified microspheres with surface wrinkles. In the collection dish, the volatilization of chloroform from droplets triggers the interface instability phenomenon, then the surface wrinkles are generated.

2 实验

2.1 微流控芯片制备乳液液滴

本实验中首先通过玻璃毛细管微流控装置制备单乳液液滴模版, 玻璃毛细管的组装按照典型的协流式单乳液通道结构来进行. 分散相 (内相) 溶液由 10 mg/mL 的聚苯乙烯/氯仿溶液、不同浓度的 *n*-十六烷醇/氯仿溶液组成; 连续相 (外相) 溶液由 3 mg/mL 的 SDS/甘油溶液组成, 选择十二烷基硫酸钠固体粉末, 溶于 30 vol.% 甘油/水溶液中; 收集液的组分同连续相溶液.

为产生单分散性的水包油乳液液滴, 将一定量的内外相溶液抽取到不同规格的玻璃注射器中并将其分别安放在蠕动泵上, 设定内外相流速, 启动蠕动泵工作. 通过改变内外相流速对生成乳液液滴的尺寸和产率进行调控.

2.2 表面褶皱聚苯乙烯微球的生成与调控

将上述生成的液滴收集在不同体积的 SDS/甘

油溶液中,可在显微镜下观察到随着有机溶剂在水相中的扩散、蒸发,乳液液滴界面不稳定性现象被触发,液滴逐渐固化并在表层形成不同程度的褶皱.悬浮在溶液中的微粒首先在去离子水中透析 7 天以去除表面的甘油、SDS 和残余的氯仿,然后在乙醇中透析 7 天以去除 HD.

微球表面褶皱程度的调控可主要从以下两个因素的调节来实现: 1) 在 0—3 mg/mL 范围内改变分散相中 HD 的浓度,可得到从表面平滑到高度褶皱的聚合物微粒; 2) 在 0.5—10.0 mm 范围内改变收集液 SDS/甘油溶液的高度,从而影响有机溶剂的蒸发速率,造成表面形态变化.为了使微球适应于更广泛应用的功能,将上述具有褶皱结构的微球浸泡在四氧化三铁纳米粒子分散液中并保持 3 h 震荡.由于吸附有磁性纳米粒子的聚苯乙烯微球在水中的沉降速度较快,因此采用静置法使微球沉至底部,移除上方溶液后添加超纯水多次洗涤.洗涤完全后,可通过外加磁铁实现微球的快速分离.

2.3 褶皱微球用于循环肿瘤细胞 (CTC) 捕获实验

将干燥的聚苯乙烯褶皱微球样品放入真空等离子清洗机反应腔内,等离子体处理 5 min,使其惰性的表面活化,便于后续抗体的接枝和特异性固定.由于在等离子体处理过程中需要开启真空泵,这可能会导致一部分磁性粒子的损耗,但通过增加磁性纳米粒子的初始吸附数量、合理控制等离子体处理时间等措施,能够减弱这种损耗对整个褶皱微球磁性的影响.接着,将抗上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 特异性抗体稳定、均一地修饰在聚苯乙烯微球表面.随后,采用外周血 MCF-7 肿瘤细胞作为靶细胞,将褶皱微球添加到 MCF-7 细胞悬液中.为了便于观察和计数,细胞通过钙黄绿素染色.

3 结果与讨论

微流控通道内液滴的生成是在流场作用下流体界面发生形变导致的界面不稳定性增强的结果.无论是协流式、T 形,还是流动聚焦式通道,当分散相和连续相流体相遇时,分散相流体被拉伸.最终,在自由表面失稳条件下,分散相流体断裂而形成液滴,如图 2(a) 所示.通常来讲,液滴的断裂是

黏性力和界面张力相抗衡的结果,前者使界面发生形变而后者抵抗形变.另外,液滴在断裂时对交叉口的阻隔作用会产生一个瞬时增强的上游压力,从而带动下一个液滴的断裂.此外,通道的浸润性也会影响液滴的生成,因为当连续相流体能够优先浸润通道内壁时,连续相流体会在内壁上形成薄膜,从而阻止分散相流体与管壁的直接接触,这样就可以避免三相接触线对整个体系的影响.因此在本工作中,通过选择合理的通道尺寸、流速条件,以及对连续相流体通道进行疏水修饰,保证了液滴能够稳定地生成.如图 2(b) 所示,体式显微镜下观察收集到的乳液液滴直径在 300 μm 左右,尺寸均一,分散度比较好.通过调节内外相流速能够对生成乳液液滴的尺寸和产率进行调控,如图 2(d) 和图 2(e),内相流速越小,外相流速越大,液滴尺寸越小,相应的间隔越大,即生成液滴越稀疏,产率变低.

将液滴收集在含有外相溶液的玻璃皿中,可以明显观察到随着氯仿的蒸发,乳液液滴不断缩小,同时产生“涟漪状”物质,最后聚苯乙烯团聚成微球的形状,呈现黑色,通过光学显微镜追踪此过程如图 3 所示.在有机溶剂氯仿的挥发过程中,乳液液滴变小导致了界面曲率增加、界面面积减小、表面活性剂浓度增加等一系列物理变化.当界面张力降低到一定程度时,液滴表面面积自发增大 (类似于花朵绽放的过程),即触发了乳液液滴界面不稳定性机制.另外,在氯仿挥发过程中,PS 与 HD 之间因为互不相溶而发生相分离,形成非常微小的液滴.随着整个乳液液滴体积收缩,微小液滴逐渐融合,PS 微球慢慢固化过程中小液滴占据的位置成为凹陷孔隙,进一步增加了微球表面的粗糙度.待氯仿彻底挥发后,该结构被固定,最终得到表面具有凹陷孔隙分布和均匀凸出褶皱结构的微球.由于液滴是基于微流控芯片产生的,具有均一的尺寸分布,因此同等条件下经过氯仿挥发后的固化微球也具有较为良好的单分散性,微球直径在 80 μm 左右,如图 2(c) 所示.

我们探究了内相溶液中 HD 的浓度和收集液高度这两个主要因素对微球表面褶皱度的影响.当 HD 的浓度从 0 逐步增加到 3 mg/mL 时,微球表面褶皱度发生了明显的变化.内相溶液中不含 HD,即浓度为 0 mg/mL 时,所得微球表面非常平滑,几乎没有褶皱,其光镜和电镜的表征图像如图 4(a) 和图 4(d) 所示.当 HD 浓度提高到 0.5 mg/mL

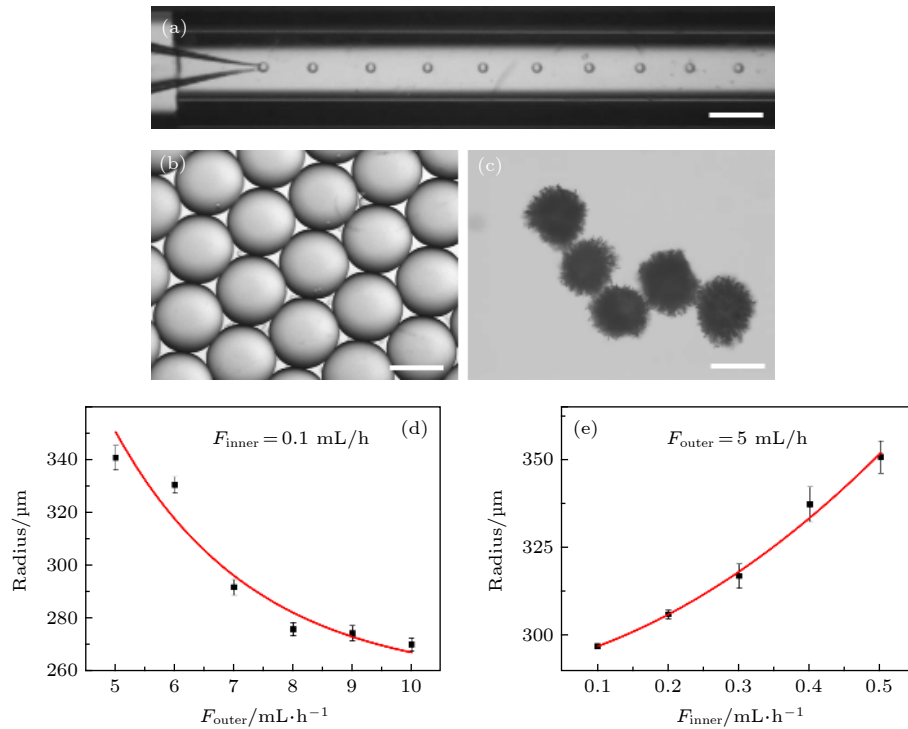


图 2 (a) 微流控通道内液滴的实时生成图像, 比例尺为 600 μm; (b), (c) 液滴及其相应 PS 微球的光镜图片, 比例尺分别为 200 和 80 μm; (d), (e) 液滴直径和内外相流速之间的曲线关系图: (d) 当内相流速保持在 0.1 mL/h 不变时, 液滴直径与外相流速间呈负相关; (e) 当外相流速保持在 5 mL/h 不变时, 直径与内相流速呈正相关

Fig. 2. (a) Real-time images of droplets generated in the microfluidic device, the scale bar is 600 μm; (b), (c) microscope photographs of the (b) droplets and (c) the resultant PS microparticles. The scale bars are 200 μm in (b) and 80 μm in (c), respectively; (d), (e) Relationships of the droplets radius with (d) the same inner flow rate and (e) the same outer flow rate, respectively. Error bars represent standard deviations.

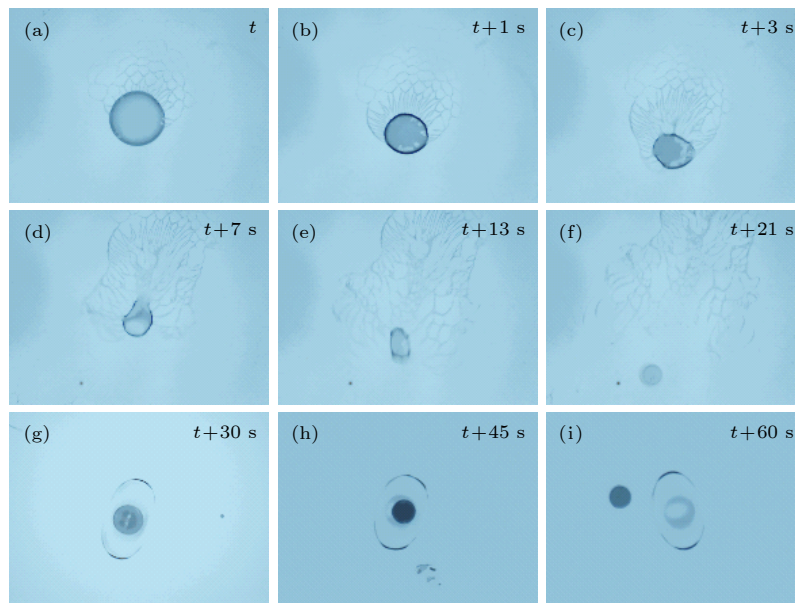


图 3 体式显微镜下观察到的具有褶皱表面的微球的生成过程. 随着氯仿的蒸发, 乳液液滴不断缩小, 同时产生“涟漪状”物质, 最后 PS 玻璃化形成固化微球, 此过程在常温下约持续 1 min. 图 (a)–(f) 的比例尺为 300 μm, 图 (g)–(i) 的比例尺为 250 μm

Fig. 3. Formation process of microspheres with wrinkled surface observed under the microscope. With the evaporation of chloroform, the droplets continue to shrink, and meanwhile, the "ripple-like" substance is produced. Finally, the PS vitrifies to form solidified microspheres. This process lasts about 1 minute at the room temperature. The scale bars are 300 μm in (a)–(f) and 250 μm in (g)–(i), respectively.

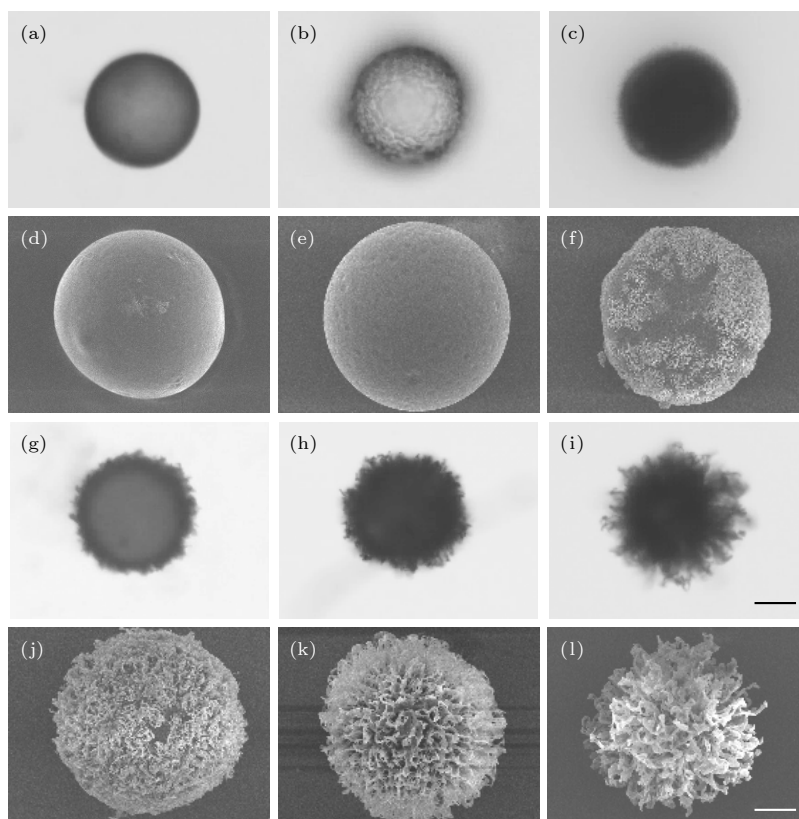


图 4 具有不同表面褶皱度的聚苯乙烯微球的光镜和电镜表征. 这些微球是由含有相同浓度 PS 和不同浓度 HD 的液滴模板固化得到, 其对应的 HD 浓度如下: (a), (d) 0 mg/mL; (b), (e) 0.5 mg/mL; (c), (f) 1 mg/mL; (g), (j) 1.5 mg/mL; (h), (k) 2 mg/mL; (i), (l) 3 mg/mL. 光镜图片 ((a)—(c), (g)—(i)) 和电镜图片 ((d)—(f), (j)—(l)) 的比例尺分别为 45 和 30 μm

Fig. 4. The optical microscopy and SEM images of the PS microparticles with different surface-roughness. They are obtained from microfluidic droplet templates containing 10 mg/mL PS and varied concentrations of HD: (a), (d) $c = 0$ mg/mL; (b), (e) $c = 0.5$ mg/mL; (c), (f) $c = 1$ mg/mL; (g), (j) $c = 1.5$ mg/mL; (h), (k) $c = 2$ mg/mL; and (i), (l) $c = 3$ mg/mL. The scale bars are 45 μm in ((a)—(c), (g)—(i)) and 30 μm in ((d)—(f), (j)—(l)), respectively.

时表面出现局部不平滑的区域 (图 4(b) 和图 4(e)), 具体表现为微球表面形成了凹陷孔隙的分布. 如图 4(c), 图 4(f) —图 4(h), 图 4(j), 和图 4(k) 显示, 从 1 mg/mL 开始微球表面出现均匀褶皱, 在 1—3 mg/mL 之间, 随着 HD 浓度的增加, 微球表面伸出的粗糙结构长度不断增加. 当浓度达到 3 mg/mL 时, 球体核心变得非常小, 被大幅度褶皱覆盖. 表面活性剂 HD 的浓度对表面形貌的影响可归结于 HD 分子在油/水界面处的累积和重排, 且进一步渗透到 SDS 单层中诱导 SDS 的组装, 两个过程都共同导致了乳液液滴界面张力的降低, 从而引起界面不稳定现象的发生, 产生了伸展出表面的褶皱.

另外, 当收集液 SDS/甘油的液面高度在 0.5—10.0 mm 范围内变化时, 保持容器底面直径固定, 随着收集液体积增加, 褶皱度逐渐降低, 这与 HD 的浓度变化的影响相反. 由此可见, 水层高

度明显影响有机溶剂的挥发速率, 从而可以通过调节挥发速率的快慢制备各种形态的聚合物粗糙微球. 综合来看, 乳液液滴挥发触发的界面失稳过程和液滴的相变是两个竞争性的过程, 当溶剂挥发非常快时, 乳液液滴中的界面张力降低占主导作用, 首先发生了界面不稳定现象, 然后固化形成粗糙微球; 当溶剂挥发非常慢时, 液滴在没有达到很低的界面张力时就已经固化, 形成了较光滑的微球.

由于微球表面褶皱之间的间隙较小, 磁性纳米粒子能够被吸附在间隙中并保持稳定. 宏观磁吸实验可以证明, 微球整体可以在磁场的作用下进行可控运动. 将一批表面载有磁性纳米粒子的褶皱微球装在透明玻璃瓶内, 在永磁铁的作用下, 可以观察到微球被吸引到靠近磁铁的瓶壁一侧, 如图 5 所示. 因此可以证明, 所制备的微球具有磁控运动特性, 这为后续的手机捕获和富集带来了极大便利.

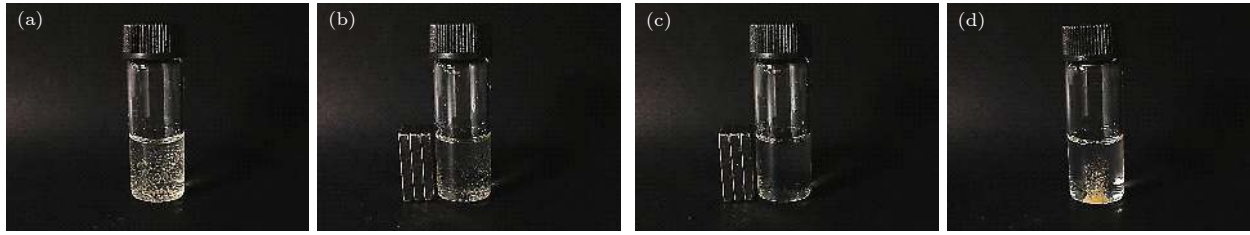


图 5 表面包覆有四氧化三铁纳米粒子的聚苯乙烯褶皱微球被赋予较强的磁响应性. 在永磁铁的引导下, 微球被吸引到靠近磁铁的瓶壁一侧. 图中比例尺为 1.5 cm

Fig. 5. Strong magnetic responsiveness of the highly textured PS microparticles coated with Fe_3O_4 nanoparticles. Under the guidance of the permanent magnet, the microspheres are attracted to the side of the bottle wall near the magnet. The scale bar is 1.5 cm.

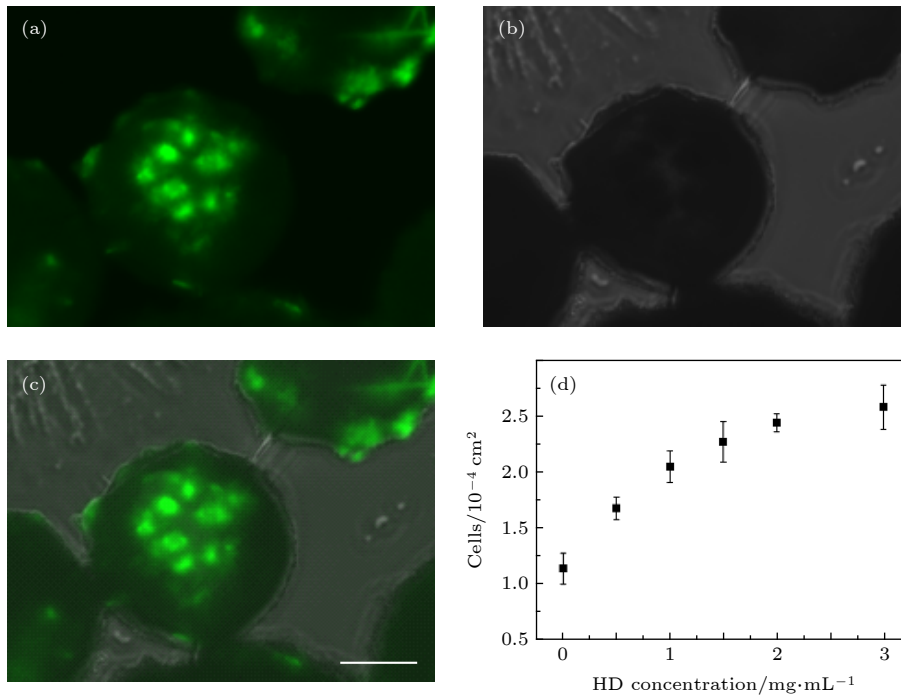


图 6 被捕获在微球表面的循环肿瘤细胞的共聚焦激光扫描显微镜图像 (a) 横截面荧光图像; (b) 明场图像; (c) (a) 和 (b) 合并后的图像; (d) 细胞捕获数量与微球表面褶皱度的关系

Fig. 6. The CLSM images of CTC captured onto the surface of the PS microparticles: (a) The cross-section fluorescent images; (b) the white-light images, and (c) the merged images. The scale bar is 30 μm ; (d) the relationships of the number of captured cells with the extents of surface wrinkles.

由于粗糙表面有利于细胞黏附、传播和生长, 我们探究了这种表面褶皱微球的肿瘤循环细胞捕获应用. 长期以来, 临床在癌症的诊断与治疗中, 通常是利用组织细胞活检来进行确诊并跟踪治疗效果, 这种方法不仅会给患者带来身体上的创伤, 而且价格昂贵. 诊断癌症更好的方法是对游离在血液中的肿瘤细胞, 即循环肿瘤细胞进行检测. CTC 被认为是癌症转移的一个重要因素, 但是它在血液循环系统中的含量极少, 一般 1 mL 血液中只有 1—10 个, 因此急需高效的捕获和富集载体^[24,25]. 我们将表面修饰特异性抗体的褶皱微球加入到细

胞悬液中并进行染色观察, 如图 6(a)—图 6(c), 共聚焦激光扫描显微镜 (confocal laser scanning microscope, CLSM) 图像显示钙黄绿素染色的 MCF-7 细胞附着在褶皱表面, 且发出明亮的绿色荧光. 为了获得更高的捕获效率, 我们还探索了细胞数量与褶皱程度之间的关系. 为此, 将具有相同浓度抗体, 但褶皱度不同的微球与相同浓度的细胞一起孵育, 根据 CLSM 图像计算并分析捕获的细胞. 图 6(d) 显示在光滑聚苯乙烯微球表面捕获的细胞数量较少, 而随着褶皱程度的增加, 被捕获的数量相应增多.

4 结 论

提出了一种具有表面粗糙微结构的聚苯乙烯微球的可控制备方法. 采用微流控技术制备出单分散的乳液液滴, 原位观测乳液液滴的界面不稳定现象及微球的形成过程, 并对其形成机制进行了分析, 提出了界面不稳定现象发生的机理. 表面活性剂 SDS 及助表面活性剂 HD 的加入使得溶剂挥发过程中界面张力降低而触发乳液液滴界面不稳定, 最终得到表面粗糙结构的聚合物微球. 改变 HD 的浓度以及有机溶剂的挥发速率可以有效调控微球表面的粗糙程度. 制备的粗糙微球还可以吸附磁性纳米粒子、包覆荧光染料等, 且其粗糙褶皱结构有利于增加与细胞间的黏附作用, 因此我们进一步探究了微球在捕获外周血中 CTC 的作用效果. 我们发现, 微球捕获富集细胞的能力与其表面褶皱程度呈现正相关, 因此能够通过调控粗糙度实现 CTC 捕获效率的精确控制. 此外, 这种用于制备具有高度褶皱表面颗粒的通用方法还可以扩展到其他类型的疏水性聚合物, 其将在药物递送、生化分析、组织工程、催化涂覆和装置制造领域中有重要的潜在应用.

参考文献

- [1] Jo Y K, Lee D 2019 *Small* **16** 1903736
- [2] Wang H, Liu Y X, Chen Z Y, Sun L Y, Zhao Y J 2020 *Sci. Adv.* **6** eaay1438
- [3] Shang L R, Cheng Y, Zhao Y J 2017 *Chem. Rev.* **117** 7964
- [4] Iwai Y, Uchida Y, Nishiyama N 2016 *Adv. Opt. Mater.* **4** 1961
- [5] Visaveliya N, Köhler J M 2015 *J. Mater. Chem. C* **3** 844
- [6] Zhang X X, Zhao Y J 2019 *Sci. Bull.* **64** 1472
- [7] Zhang H, Liu Y X, Wang J, Shao C M, Zhao Y J 2019 *Sci. China Chem.* **62** 87
- [8] Koh L B, Rodriguez I, Venkatraman S S 2010 *Biomaterials* **31** 1533
- [9] Scopelliti P E, Borgonovo A, Indrieri M 2010 *PloS One* **5** e11862
- [10] Campos E, Branquinho J, Carreira A S, Carvalho A, Coimbra P, Ferreira P, Gil M H 2013 *Eur. Polym. J.* **49** 2005
- [11] Wang Y T, Shang L R, Chen G P, Shao C M, Liu Y X, Lu P H, Rong F, Zhao Y J 2018 *Appl. Mater. Today* **13** 303
- [12] Wang B J, Pepijn P, Wang H Z, Bai Z H, Wang H L, Luque R, Xuan J 2017 *Chem. Soc. Rev.* **46** 855
- [13] Zhao C X, Middelberg A P J 2013 *RSC Adv.* **3** 21227
- [14] Hao N, Nie Y, Zhang J X J 2018 *Int. Mater. Rev.* **63** 461
- [15] Liu S Q, Deng R H, Li W K, Zhu J T 2012 *Adv. Funct. Mater.* **22** 1692
- [16] Hussain M, Xie J, Hou Z 2017 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9** 14391
- [17] Zhao K G, Xue C, Wang L F, Ye W H, Wu J F, Ding Y K, Zhang W Y, He X T 2018 *Acta Phys. Sin.* **67** 214209 (in Chinese) [赵凯歌, 薛创, 王立锋, 叶文华, 吴俊峰, 丁永坤, 张维岩, 贺贤士 2018 *物理学报* **67** 214209]
- [18] Xia T J, Dong Y Q, Cao Y G 2018 *Acta Phys. Sin.* **62** 214702 (in Chinese) [夏同军, 董永强, 曹义刚 2018 *物理学报* **62** 214702]
- [19] Li D Y, Zhang Y X, Ou Y X, Pu X Y 2019 *Acta Phys. Sin.* **68** 054203 (in Chinese) [李东阳, 张远宪, 欧永雄, 普小云 2019 *物理学报* **68** 054203]
- [20] Chen Q, Qi X B, Chen S F, Liu M F, Pan D W, Li B, Zhang Z W 2017 *Acta Phys. Sin.* **66** 046801 (in Chinese) [陈强, 漆小波, 陈素芬, 刘梅芳, 潘大伟, 李波, 张占文 2017 *物理学报* **66** 046801]
- [21] Yu Y R, Guo J H, Sun L Y, Zhang X X, Zhao Y J 2019 *Research* **2019** 1
- [22] Macosko E Z, Basu A, Satija R, Nemesh J, Shekhar K, Goldman M, Tirosh I, Bialas A R, Kamitaki N, Martersteck E M 2015 *Cell* **161** 1202
- [23] Zhu P, Wang L 2017 *Lab Chip* **17** 34
- [24] Li Y Q, Chandran B K, Lim C T 2015 *Adv. Sci.* **2** 1500118
- [25] Luan C X, Wang H, Han Q, Ma X Y, Zhang D G, Xu Y S, Chen B A, Li M L, Zhao Y J 2018 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **10** 21206

SPECIAL TOPIC—Statistical physics and complex systems

Surface-textured polymer microspheres generated through interfacial instabilities of microfluidic droplets for cell capture*

Wang Yue-Tong¹⁾ Shang Luo-Ran^{2)†} Zhao Yuan-Jin^{1)‡}

1) (*State Key Laboratory of Bioelectronics, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China*)

2) (*Zhongshan-Xuhui Hospital, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China*)

(Received 12 March 2020; revised manuscript received 25 March 2020)

Abstract

Polymer microparticles with various compositions and morphologies have recently received much attention. Their surface-roughness significantly affects the physical and chemical properties, which especially counts in regulating the interaction between biological materials and living systems. In this paper, we design a polystyrene microsphere with controllable surface textures. At first, a microfluidic device is used to generate droplets with uniform size containing the hydrophobic polymer and a co-surfactant. During the volatilization of the organic solvent, the shrinking droplets appear to be unstable at the interface. Thus, the surface area increases spontaneously, and microspheres with wrinkles on the surface are obtained after being solidified. The results show that tuning the concentration of the co-surfactant and the rate of solvent evaporation can effectively regulate the surface roughness of the microspheres. Circulating tumor cell capture experiments reveal that this textured structure can facilitate the cell adhesion and increase the number of the captured cells. These features indicate that the coarse microspheres possess a promising application prospect in the field of biomedical analysis.

Keywords: interfacial instability, microfluidics, surface-texture, microspheres, cell capture

PACS: 47.20.Ib, 61.30.Pq, 83.10.Tv, 87.17.Uv

DOI: 10.7498/aps.69.20200362

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 61927805, 51522302), the NSAF Foundation of China (Grant No. U1530260), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (Grant No. BE2018707), and the Launching Research Funds from Fudan University and Zhongshan-Xuhui Hospital, China (Grant No. JIH1340032).

† Corresponding author. E-mail: luoranshang@fudan.edu.cn

‡ Corresponding author. E-mail: yjzhao@seu.edu.cn