

一种新颖的飞升级均匀液滴高频发生器

伍涛, 罗昭锋, 吴平, 何立群

(中国科学技术大学热科学和能源工程系, 安徽合肥 230027)

摘要: 基于毛细管十字连接器构建了一种新型聚焦流微液滴发生器结构. 相对于常规微流体聚焦流结构, 在较低流量条件下, 该结构能产生更小的液滴. 实验数据表明, 液滴尺寸最小到 $2\ \mu\text{m}$, 液滴发生频率高达 $20\ \text{kHz}$. 在该液滴发生结构中, 液滴产生和收集毛细管的端部经过激光加热拉尖后, 伸入到分散相通道在十字连接器处的出口. 在实验中观察到, 在毛细管尖端前面, 分散相形成了一个稳定的泰勒锥形状, 其中心形成一个尖端; 该尖端进入拉尖的毛细管内部少许, 液滴顺着尖端发射出来. 实验发现当连续相和分散相流量比为 $1\sim 60$ 时, 该结构能够稳定地制备微液滴. 通过调节毛细管内径、尖端直径、尖端位置以及流量比, 能有效地控制液滴直径.

关键词: 聚焦流; 微液滴制备; 液滴均匀性; 液滴可控性

中图分类号: O35 **文献标识码:** A doi: 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.12.008

引用格式: 伍涛, 罗昭锋, 吴平, 等. 一种新颖的飞升级均匀液滴高频发生器[J]. 中国科学技术大学学报, 2017, 47(12): 1023-1028.

WU Tao, LUO Zhaofeng, WU Ping, et al. A novel generator for the preparation of monodisperse femtoliter droplets at high frequency[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2017, 47(12): 1023-1028.

A novel generator for the preparation of monodisperse femtoliter droplets at high frequency

WU Tao, LUO Zhaofeng, WU Ping, HE Liqun

(Department of Thermal Science and Energy Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract: It has been experimentally demonstrated that droplets, as tiny as $2\ \mu\text{m}$ in diameter, can be generated at rates as high as $20\ \text{kHz}$, with much lower flow rates than needed in the case of conventional flow focusing. The configuration for generating such small droplets consists of a capillary cross, with an exit orifice inserted into the disperse phase channel. With such a structure, the interface of two immiscible fluids is deformed to a shape like Taylor cone. Upon its formation, tiny droplets are issued from the cone tip. This method is found to be highly stable across the flow rate ratios of external to internal fluids, $1\sim 60$. By manipulating capillary inner diameters, tip diameters and tip positions, as well as the flow ratio, one can effectively produce droplets in various sizes.

Key words: flow focusing; preparation of tiny droplet; droplet uniformity; size controllability

收稿日期: 2017-03-20; 修回日期: 2017-06-02

基金项目: 国家自然科学基金(31670866, 31570755, 31500694)资助

作者简介: 伍涛, 男, 1992年生, 硕士生. 研究方向: 液滴微流控. E-mail: wutao123@mail.ustc.edu.cn

通讯作者: 何立群, 博士/副教授. E-mail: heliqun@ustc.edu.cn

0 引言

微液滴在生化分析^[1]、药物运输及释放^[2-3]、单细胞包裹^[4-5]、材料合成^[6]等领域具有广泛的应用。微液滴作为微反应器具有高通量、体积小、反应迅速等优点。因此,微液滴的制备和控制也得到了越来越多的研究者的关注。液滴制备主要有 T 型通道剪切流^[7]、聚焦流^[8]和同轴流^[9]这 3 种方法,液滴尺寸由通道几何形状和尺寸、表面张力、流量比和黏度比等来决定。尤其是当微通道采用毛细管后,由于其良好的承受压力的能力和化学惰性,加上轴对称性,液滴制备更加容易控制。表 1 总结了最近几年研究者利用毛细管微流控设备制备液滴的参数。上述方法,无论是用 T 型通道剪切流、聚焦流、同轴流以及毛细管接头,通过合适的调节,都能够很好地制备 10~100 μm 的液滴,即皮升级液滴。而在制备小于 10 μm 的高度均匀液滴(飞升级液滴)方面依然存在着不小的挑战。为了解决此难点问题,研究者陆续提出了一些新的方法用于制备微小液滴。第一种方法是将微通道的尺寸减小到亚微米^[10-12],制备飞升级液滴。其缺点是制造工艺复杂,通道很容易被杂质阻塞。第二种方法是尖端流技术^[13-14],这个方法被认为是形成飞升级液滴最有前途的方法。为了获得尖端流,需加入合适的表面活性剂降低表面张力,同时分散相和连续相黏度比要小于 10^[15-16]。形成尖端流的另外一种方法是在微流控芯片中施加高压电场以形成 Taylor 锥,通过电喷射来形成微小液滴^[17]。这种方法要求微通道材料能够承受高电压和高焦耳热。严格的使用条件限制了这些方法的广泛应用。

表 1 不同毛细管微流控液滴发生器的比较

Tab.1 Comparison of different capillary microfluidics droplet generators

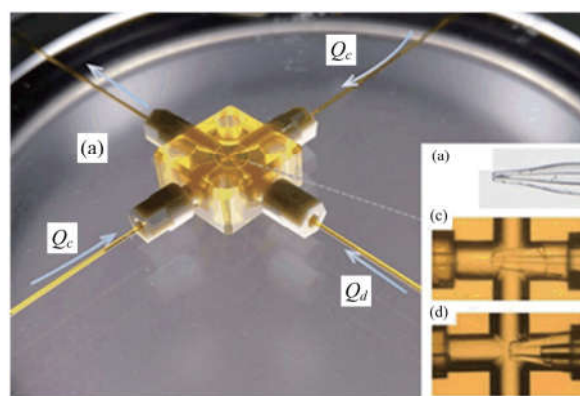
结构	结构尺寸		参考文献
	$/\mu\text{m}$	$/\mu\text{m}$	
拉尖毛细管	3.2	7.5	[18]
毛细管与 T 形通道	180	100	[19]
毛细管与十字接头	150	37.7	[20]
毛细管与 T 形接头	50	75	[21]
毛细管与十字接头	43.5	2.2	本文

本文提出了一种在正常尺寸微通道内、无电场辅助下获得尖端流的方法。即将毛细管尖端延伸到十字接头分散相注入通道内,让连续相冲击分散相

使分散相变形到产生 Taylor 锥形状,从而可以在较低流量的情况下,实现高频率制备小于 10 μm 液滴(飞升级液滴)的目标。

1 实验与方法

我们选择毛细管十字通道(LabSmith, C360-204)作为聚焦通道,用于制备液滴(见图 1(c))。该十字通道常用于高通量生物检测设备,由聚醚酰亚胺(Polyetherimide, PEI)制成,承压能力强(~ 27.58 MPa),非常适合用于制备液滴。在我们的实验中,通过适配器(LabSmith, C360-100),微十字通道的 4 个端口与毛细管相连接。



(a)微十字通道;(b)毛细管尖端;(c)毛细管尖端位于分散相注入通道内;(d)毛细管尖端位于十字通道的中心

图 1 毛细管微流控液滴发生器装置示意图

Fig.1 A schematic diagram of the capillary microfluidics droplet generators

与十字通道相连的 4 根毛细管中,有 1 个是用于产生和输出液滴的。该毛细管先要用激光切割仪器(Sutter instrument Company, Model P-2000)拉尖,调节烧结温度和拉力,可以拉出细长的尖端,随后再通过陶瓷片切割,就可获得尺寸不同的尖端(见图 1(b))。实验采用了两种尺寸的毛细管,内径(D_{in})分别为 100 μm , 150 μm 。其中内径为 100 μm 的毛细管,尖端直径(D_t)分别为 43.5, 53.8, 60.0, 68.8 μm 。内径为 150 μm 的毛细管,尖端直径分别为 50.0, 61.9, 71.2 μm 。

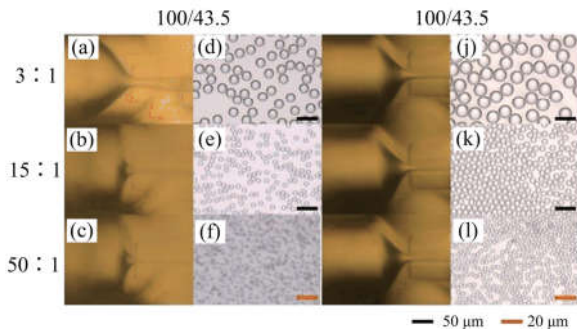
为制备油包水(W/O)液滴,将去离子水作为分散相,矿物油作为连续相,在矿物油中加入体积分数为 2%的鲸蜡基聚乙二醇(EM90)表面活性剂,以防止制备的液滴发生融合。液体通过推进泵(ABI 140D solvent delivery system)精确地控制流量注入微通道装置中。分散相由主通道流入,连续相由两旁通道流入,并在通道中心处交汇形成液滴。生成的液

滴沿着毛细管流出.对水包油(O/W)液滴的制备,将矿物油作为分散相,含有体积分数为 15%甘油的水溶液作为连续相.为防止液滴融合,体积分数为 1%的嵌段式聚乙醚(F-127)作为表面活性剂被加入到水溶液中.液滴形成后在出口处直接用玻璃片承载,在光学显微镜(Zeiss, V16)下观察和测量液滴的直径.液滴尺寸的均匀性采用多分散性指数 λ 表征,即液滴直径标准差和液滴平均直径的比值.通常分散指数小于 3%则可以认为液滴高度均匀.

2 结果与讨论

2.1 油包水(W/O)液滴的制备

随着连续相与分散相流量比的增大,两种不相混合流体的交界面由凸变平.除了毛细管尖端伸入分散相注入通道内的情况(见图 2(a)~(c),作为对比,我们也将毛细管尖端调整到在十字接头中心的位置(见图 2(g)~(i).结果表明,尖端在位于分散相通道内时,界面在流量比 $Q_c/Q_d = 3$ 时为抛物线形状;随着流量比的增加,连续相流体驱动动能增加,界面变得更陡立平坦,逐步接近泰勒锥的形状.与之对应的液滴见图 2(d)~(f),液滴直径和多分散性指数 λ 分别为 $22.5 \mu\text{m}$ (1.58%), $8.2 \mu\text{m}$ (1.26%) 和 $2.2 \mu\text{m}$ (1.78%).当尖端位于接头中心时,界面形状也会发生变化,但变化发生得较迟,界面最后也不如前者那样由抛物线向立面转变,而是从抛物面向锥面转变.两者尽管最终界面形状不同,但有一点是相同的,即最终形状一旦形成,就一直很稳定.与



(a)~(c)毛细管尖端位于分散相注入通道内,在流量比分别为 3 : 1, 15 : 1 和 50 : 1 时的界面形状; (d)~(f)它们相应的液滴直径为 $22.5 \mu\text{m}$ (1.58%), $8.2 \mu\text{m}$ (1.26%) 和 $2.2 \mu\text{m}$ (1.78%); (g)~(i)毛细管尖端位于十字通道的中心,在流量分别为 3 : 1, 15 : 1 和 50 : 1 时的界面形状; (j)~(l)它们相应的液滴直径分别为 $36.6 \mu\text{m}$ (2.24%), $17.1 \mu\text{m}$ (1.72%) 和 $5.5 \mu\text{m}$ (2.52%)

图 2 毛细管尖端位于十字通道的两个位置

Fig.2 Two positions of the tapered ends of capillary in the cross

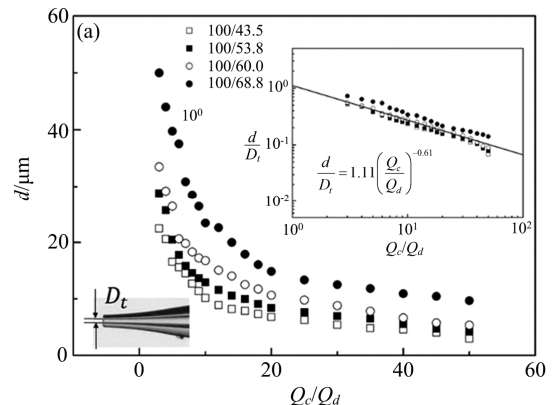
之对应的液滴见图 2(j)~(l),液滴直径和多分散性指数 λ 分别为 $36.6 \mu\text{m}$ (2.24%), $17.1 \mu\text{m}$ (1.72%) 和 $5.5 \mu\text{m}$ (2.52%).

2.2 液滴直径的影响因素

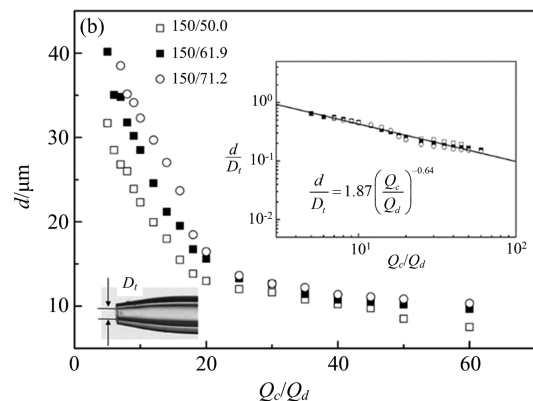
2.2.1 液滴直径与尖端直径(D_t)的关系

图 3 表示毛细管尖端位于分散相注入通道处,分散相流量固定为 $1 \mu\text{l} / \text{min}$ 时,液滴直径与流量比呈负指数关系.对于一个特定的毛细管和毛细管尖端,逐步增大连续相流速,液滴直径也随之变小.例如,毛细管内径为 $100 \mu\text{m}$,尖端直径为 $43.5 \mu\text{m}$,液滴直径最大为 $22.5 \mu\text{m}$;在流量比为 50 时,液滴直径最小达到 $2.2 \mu\text{m}$.在流量比为 10 时,液滴直径便小于 $10 \mu\text{m}$.插图表示在对数坐标系下无量纲液滴直径 d/D_t 与流量比 Q_c/Q_d 的关系,当毛细管内径为 $100 \mu\text{m}$,与实验值的最佳拟合函数为

$$\frac{d}{D_t} = 1.11 \left(\frac{Q_c}{Q_d} \right)^{-0.61} \quad (1)$$



毛细管内径为 $100 \mu\text{m}$, 尖端直径分别为 $43.5, 53.8, 60.0, 68.8 \mu\text{m}$.插图表示在对数坐标系下无量纲液滴直径 d/D_t 与流量比 Q_c/Q_d 的关系,其中实线的斜率为 -0.61



毛细管内径为 $150 \mu\text{m}$, 尖端直径分别为 $50.0, 61.9, 71.2 \mu\text{m}$.插图表示在对数坐标系下无量纲液滴直径 d/D_t 与流量比 Q_c/Q_d 的关系,其中实线的斜率为 -0.64

图 3 液滴直径随流量比的变化规律

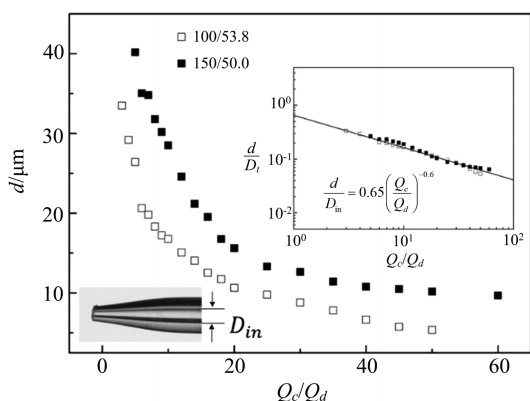
Fig.3 Droplet diameter d versus flow rate ratio Q_c/Q_d

当毛细管内径为 150 μm , 与实验值的最佳拟合函数为

$$\frac{d}{D_i} = 1.87 \left(\frac{Q_c}{Q_d} \right)^{-0.64} \quad (2)$$

可以看出, 液滴的尺寸不仅与连续相和分散相流体的流量有关, 还与尖端尺寸有关, 可见尖端尺寸和连续相流量决定了连续相流体的局部聚焦尺寸. 相同流量条件下, 尖端尺寸缩小, 聚焦尺寸减小, 从而形成更小液滴.

2.2.2 液滴直径与尖端直径(D_{in})的关系



插图表示在对数坐标系下无量纲液滴直径 d/D_{in} 与流量比 Q_c/Q_d 的关系, 其中实线的斜率为 -0.6 .

图 4 毛细管内径不同时, 液滴直径随流量比的变化规律

Fig.4 W/O droplet size versus flow rate ratio when capillary inner diameter is different

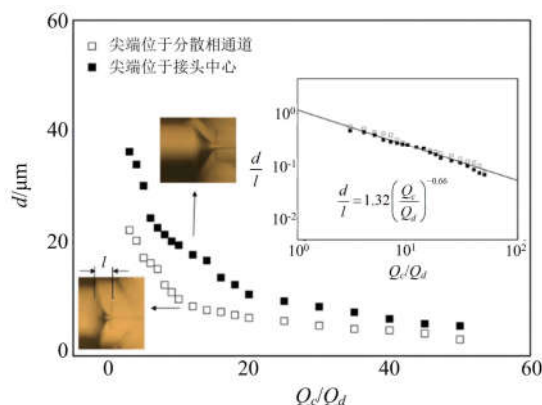
在如图 4 所示的对比实验中, 尖端直径均为 50 μm , 毛细管内径分别为 100 μm 和 150 μm . 插图表示在对数坐标系下无量纲液滴直径 d/D_{in} 与流量比 Q_c/Q_d 的关系与实验值的最佳拟合函数为

$$\frac{d}{D_{in}} = 0.65 \left(\frac{Q_c}{Q_d} \right)^{-0.6} \quad (3)$$

可以看出, 液滴直径除了与上述的流量比和尖端直径相关, 还与毛细管内径呈正相关关系, 即毛细管内径为 150 μm 时所制备的液滴直径明显大于毛细管内径为 100 μm 时所制备的液滴直径. 可见, 液滴尺寸与后面管路阻力也有关系. 毛细管内径为 150 μm 沿程压降要小于内径为 100 μm 时的情况, 所以在相同流量比和尖端直径的条件下, 内径为 150 μm 的毛细管所需推动压力要小于 100 μm 的毛细管, 其产生液滴的系统压力也小于后者, 聚焦尺寸大于后者, 其结果必然是其液滴直径要大于后者.

2.2.3 液滴直径与尖端位置(l)的关系

如图 5 所示, 当毛细管尖端处于不同位置时, 同



毛细管内径为 100 μm , 尖端直径为 43.5 μm . 插图表示在对数坐标系下无量纲液滴直径 d/l 与流量比 Q_c/Q_d 的关系, 其中实线的斜率为 -0.66 .

图 5 毛细管尖端在不同位置时, 液滴直径随流量比的变化规律

Fig.5 W/O droplet size versus flow rate ratio when capillary tip was in different position

样对液滴直径有很大的影响. 与实验值的最佳拟合函数为

$$\frac{d}{l} = 1.32 \left(\frac{Q_c}{Q_d} \right)^{-0.66} \quad (4)$$

l 表征尖端与交汇界面的距离. 当连续相和分散相流量比相同, 以及毛细管和毛细管尖端尺寸相同时, 尖端与分散相通道间距增大, 处于稳定状态的锥形界面由“凹”向“凸”转变, 伴随着锥形由“凹”向“凸”的转变, 液滴直径也随之增大.

2.3 液滴产生频率

在这里我们给出了毛细管内径为 100 μm , 尖端直径为 43.5 μm 时制备液滴的频率, 并利用高速摄像机观测液滴产生的过程. 由于黄色十字接头的厚度大于倒置荧光显微镜的工作距离, 因此我们能够清晰观测到液滴生成过程的流量比范围为 3~20, 在流量比为 20 的时候, 频率就达到 20kHz, 此时的液滴直径为 6.8 μm . 随着流量比继续增大, 液滴直径进一步减小, 液滴产生频率也会进一步增大, 但图像也变得模糊.

2.4 水包油(O/W)液滴的制备

上文中我们介绍这个聚焦流装置能够很好地制备油包水液滴, 并且分析得到液滴直径和流量比、尖端直径、毛细管内径和尖端位置之间的关系. 由于该接头本身为三维结构, 壁面与分散相隔离, 所以不需要对其表面进行特殊处理, 同样能够很好地制备水包油液滴^[20]. 在如图 7 所示的水包油实验中, 采用了两种毛细管内径, 分别为 100 μm 和 150 μm , 毛细

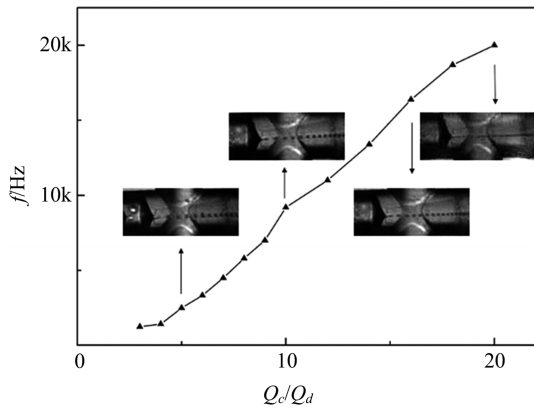


图 6 液滴产生频率

Fig.6 Droplet generation frequency

管内径为 $100\ \mu\text{m}$ 时,尖端直径为 $60.0\ \mu\text{m}$ 和 $68.8\ \mu\text{m}$;毛细管内径为 $150\ \mu\text{m}$ 时,尖端直径为 $61.9\ \mu\text{m}$ 和 $71.2\ \mu\text{m}$ 。水包油液滴直径同样随着流量比的增大而减小。比较 $100/60.0$ 和 $100/68.8$ 这两组数据,可以看出水包油液滴直径与尖端直径呈正相关关系,即尖端直径增大,液滴直径也随之增大。比较 $100/60.0$ 和 $150/61.9$ 这两组实验数据,水包油液滴直径同样与毛细管内径呈正相关关系,即毛细管内径增大,液滴直径也随之增大。

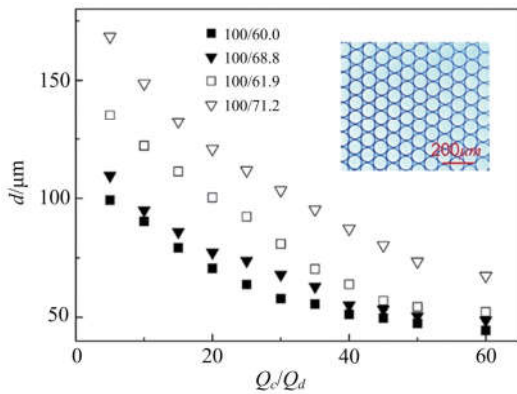


图 7 水包油液滴直径与流量比之间的关系

Fig.7 O/W droplet diameter versus flow rate ratio

3 结论

本文提出了一种在正常微通道内无电场辅助条件下获得尖端流的方法,即将毛细管尖端延伸到十字接头分散相注入通道内,让连续相冲击分散相使分散相变形到类似 Taylor 锥的形状,从而可以在低流量的情况下,实现高频率的制备直径小于 $10\ \mu\text{m}$ 的液滴。得到的主要结论如下:

(I)通过调节水相和油相的流量,制备的油包水液滴直径范围为 $2\sim 50\ \mu\text{m}$,且液滴的多分散性指

数均小于 3% ,具有高度的均匀性;

(II)本实验提供了多种液滴操控手段,可以通过调节毛细管内径、尖端直径、尖端位置等来控制液滴直径,并结合流量比,给出它们与液滴直径的一般关系式,与实验值符合;

(III)实验证明,该装置能够很好地制备水包油液滴,并且在改变流量比、毛细管内径、尖端直径等参数时,水包油液滴直径变化规律与油包水液滴直径变化规律一致。

参考文献 (References)

- [1] MAZUTIS L, BARET J C, TREACY P, et al. Multi-step microfluidic droplet processing: Kinetic analysis of an in vitro translated enzyme [J]. Lab on a Chip, 2009, 9(20): 2902-2908.
- [2] DITTRICH P S, MANZ A. Lab-on-a-chip: Microfluidics in drug discovery [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2006, 5(3): 210-218.
- [3] SHIH R, BARDIN D, MARTZ T D, et al. Flow-focusing regimes for accelerated production of monodisperse drug-loadable microbubbles toward clinical-scale applications [J]. Lab on a chip, 2013, 13(24): 4816-4826.
- [4] YIN H, MARSHALL D. Microfluidics for single cell analysis [J]. Current Opinion in Biotechnology, 2012, 23(1): 110-119.
- [5] GU S Q, ZHANG Y X, ZHU Y, et al. Multifunctional picoliter droplet manipulation platform and its application in single cell analysis [J]. Analytical Chemistry, 2011, 83(19): 7570-7576.
- [6] DENDUKURI D, DOYLE P S. The synthesis and assembly of polymeric microparticles using microfluidics [J]. Advanced Materials, 2009, 21(41): 4071-4086.
- [7] GARSTECKI P, FUERSTMAN M J, STONE H A, et al. Formation of droplets and bubbles in a microfluidic T-junction-scaling and mechanism of break-up [J]. Lab on a Chip, 2006, 6(3): 437-446.
- [8] ANNA S L, BONTOUX N, STONE H A. Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels [J]. Applied Physics Letters, 2003, 82(3): 364-366.
- [9] UMBANHOWAR P, PRASAD V, WEITZ D. Monodisperse emulsion generation via drop break off in a coflowing stream [J]. Langmuir, 2000, 16(2): 347-351.
- [10] MAWATARI K, KUBOTA S, XU Y, et al. Femtoliter droplet handling in nanofluidic channels: A LaPlace nanovalve [J]. Analytical Chemistry, 2012, 84

- (24): 10812-10816.
- [11] MALLOGGI F, PANNACCI N, ATTIA R, et al. Monodisperse colloids synthesized with nanofluidic technology [J]. *Langmuir*, 2009, 26(4): 2369-2373.
- [12] SHUI L, VAN DEN BERG A, EIJKEL J C. Scalable attoliter monodisperse droplet formation using multiphase nano-microfluidics [J]. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2011, 11(1): 87-92.
- [13] JEONG W C, LIM J M, CHOI J H, et al. Controlled generation of submicron emulsion droplets via highly stable tip-streaming mode in microfluidic devices [J]. *Lab on a Chip*, 2012, 12(8): 1446-1453.
- [14] ANNA S L, MAYER H C. Microscale tip streaming in a microfluidic flow focusing device [J]. *Physics of Fluids*, 2006, 18(12): 121512.
- [15] LEE W, WALKER L M, ANNA S L. Role of geometry and fluid properties in droplet and thread formation processes in planar flow focusing [J]. *Physics of Fluids*, 2009, 21(3): 032103.
- [16] LEE W, WALKER L M, ANNA S L. Competition between viscoelasticity and surfactant dynamics in flow focusing microfluidics [J]. *Macromolecular Materials and Engineering*, 2011, 296(3/4): 203-213.
- [17] KIM H, LUO D, LINK D, et al. Controlled production of emulsion drops using an electric field in a flow-focusing microfluidic device [J]. *Applied Physics Letters*, 2007, 91(13): 133106.
- [18] DONG P F, XU J H, ZHAO H, et al. Preparation of 10 μ m scale monodispersed particles by jetting flow in coaxial microfluidic devices [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2013, 214:106-111.
- [19] WANG K, LU Y, XU J, et al. Generation of micromonodispersed droplets and bubbles in the capillary embedded T-junction microfluidic devices [J]. *AIChE Journal*, 2011, 57(2): 299-306.
- [20] WU P, WANG Y, LUO Z, et al. A 3D easily-assembled micro-cross for droplet generation [J]. *Lab on a Chip*, 2014, 14(4): 795-798.
- [21] XU J, LI S, TAN J, et al. Preparation of highly monodisperse droplet in a T-junction microfluidic device [J]. *AIChE Journal*, 2006, 52(9): 3005-3010.

(上接第 1001 页)

- [20] WOODSIDE M T, BEHNKE-PARKS W M, LARIZADEH T, et al. Nanomechanical measurements of the sequence-dependent folding landscapes of single nucleic acid hairpins [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103: 6190-6195.
- [21] HANNE J, ZOCCHI G. Opening rates of DNA hairpins; Experiment and model [J]. *Physical Review E*, 2007, 76: 011909.
- [22] MOSSA A, MANOSAS M, FORNS N, et al. Dynamic force spectroscopy of DNA hairpins. I. Force kinetics and free energy landscapes [J]. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2009, 2009:P02060.
- [23] MANOSAS M, MOSSA A, FORNS N, et al. Dynamic force spectroscopy of DNA hairpins. II. Irreversibility and dissipation [J]. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2009, 2009:P02061.
- [24] KUMAR S, GIRI D. Probability distribution analysis of force induced unzipping of DNA [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2006, 125: 044905.
- [25] MISHRA G, GIRI D, LI M S, et al. Role of loop entropy in the force induced melting of DNA hairpin [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2011, 135: 035102.
- [26] BLOMMERS M, WALTERS J, HAASNOOT C, et al. Effects of base sequence on the loop folding in DNA hairpins [J]. *Biochemistry*, 1989, 28(18): 7491-7498.
- [27] KAPRI R, BHATTACHARJEE S M, SENO F. Complete phase diagram of DNA unzipping; Eye, Y-fork and triple point [J]. *Physical Review Letters*, 2004, 93: 248102.
- [28] MARENDUZZO D, TROVATO A, MARITAN A. Phase diagram of force-induced DNA unzipping in exactly solvable models [J]. *Physical Review E*, 2001, 64:031901.
- [29] CHANDLER M. *Introduction to Modern Statistical Mechanics* [M]. New York: Oxford University Press, 1987.
- [30] ERMAK D L, BUCKHOLZ H. Numerical integration of the Langevin equation; Monte Carlo simulation [J]. *The Journal of Computational Physics*, 1980, 35: 169-182.
- [31] SHIN J, CHERSTVY A G, METZLER R. Kinetics of polymer looping with macromolecular crowding; Effects of volume fraction and crowder size [J]. *Soft Matter*, 2015, 11: 472-488.