样品制备

样品制备实际上包括稀释树、混合树的创建、混合器位置选定、流体位置选定（或流体到单元分配）以及流体加载等过程。

**稀释树的创建**：是按照给定的目标浓度和误差限通过添加样本试剂和缓冲液从而完成配比，最终会形成一棵稀释树，其目标是尽可能的减少原试剂的消耗、混合操作的次数以及废液处理[1]，常见的算法如在DMFB芯片上的有REMIA[2]、MRCM[3]算法,在FBMB芯片上有VOSPA[4]、FloSPA[5]算法,都是逐步从（1:1）的混合模型到多目标混合模型。由于FPVA生物芯片的稀释树的创建与DMFB芯片类似，所以近期工作只在文献[6]、文献[7]中提出了稀释算法，但其核心内容主要还是在混合器位置选定和流体加载。

**混合器位置选定**：跟架构综合的设备布局相似，通过选定芯片网格单元分配给设备实现，不同之处在于混合器位置选定中的混合器是一种虚拟的设备，实际它上是用将混合器映射到由阀门和通道组成的单元构成的区域，单元的复用性很高，在优化的布局结果下能够忽略中间流体间的运输，因此在布线只需考虑对流体的加载[8]，现有混合器位置选定算法如文献[8]提出的NTM算法和GAMA算法[9]都能够有效的将混合树映射到芯片单元中。

**流体位置选定**：主要考虑流体（无论是外部输入还是中间流体）应当分配给哪些混合器，以及在混合器的具体位置当中，目前调研到的设计流体位置选定的算法只有FAAP[9]和LAFCA[8]算法，但是FAAP算法存在的问题就是它通过静态表格决定在各种情况下设备的分配情况，由于是静态表，他缺乏设备间的联系，也就是没有考虑到单个流体在多个混合器的位置情况之间的联系，容易导致文献[8]所说的可行性问题。而LAFCA是一种利用求解器求解的算法，此类算法的缺点就是求解时间以及它并没有考虑后续流体加载过程中产生的流路径长度。而其他的流体加载算法并没有提到他们流体所在混合器的具体位置是怎么得到的，所以还需要继续调研流体位置选定相关的文献。

**流体加载**：是一种特殊类型的流体路径，它取决于单元的位置，将外部输入的流体加载到FPVA芯片上、反应液（试剂）加载到一些特定单元中。最小化此数量的流体数量以及确定流动路径称为流体加载问题。由于流体加载问题包含了资源放置问题和避障路径问题，其中路径必须穿过一些预定义的单元，并且障碍物可以是任何直线多边形，因此流体加载问题显然是NP困难的。现有算法包括FLAP[9]算法、CSPLA[8]、DFL算法[10]以及文献[7]提出的LAFCA算法。

1. Gascoyne P R C, Vykoukal J V. Dielectrophoresis-based sample handling in general-purpose programmable diagnostic instruments[J]. Proceedings of the IEEE, 2004, 92(1): 22-42..
2. Huang J D, Liu C H, Chiang T W. Reactant minimization during sample preparation on digital microfluidic biochips using skewed mixing trees[C]//Proceedings of the International Conference on Computer-Aided Design. 2012: 377-383..
3. Liang T C, Chan Y S, Ho T Y, et al. Multitarget sample preparation using MEDA biochips[J]. IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, 2019, 39(10): 2682-2695.
4. Huang C M, Liu C H, Huang J D. Volume-oriented sample preparation for reactant minimization on flow-based microfluidic biochips with multi-segment mixers[C]//Proceedings of the Design, Automation & Test in Europe Conference & Exhibition (DATE). IEEE, 2015: 1114-1119.
5. Bhattacharjee S, Poddar S, Roy S, et al. Dilution and mixing algorithms for flow-based microfluidic biochips[J]. IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, 2016, 36(4): 614-627.
6. Choudhary G, Pal S, Kundu D, et al. Transport-free module binding for sample preparation using microfluidic fully programmable valve arrays[C]//Proceedings of the Design, Automation & Test in Europe Conference & Exhibition (DATE). IEEE, 2020: 1335-1338.
7. Kumar M, Khan A K, Roy S, et al. Accelerating fluid loading in sample preparation with fully programmable valve arrays[C]//2024 37th International Conference on VLSI Design and 2024 23rd International Conference on Embedded Systems (VLSID). IEEE, 2024: 402-407.
8. Kundu D, Giri J, Maruyama S, et al. Fluid-to-cell assignment and fluid loading on programmable microfluidic devices for bioprotocol execution[J]. Integration, 2021, 78: 95-109.
9. Gupta A, Huang J D, Yamashita S, et al. Design automation for dilution of a fluid using programmable microfluidic device--based biochips[J]. ACM Transactions on Design Automation of Electronic Systems (TODAES), 2019, 24(2): 1-24.
10. Maruyama S, Kundu D, Yamashita S, et al. Optimization of fluid loading on programmable microfluidic devices for bio-protocol execution[C]//Proceedings of the Asia and South Pacific Design Automation Conference (ASP-DAC). IEEE, 2020: 550-555.

实际流体操作

**实际流体操作（actual fluid manipulations）**：架构综合设计过程中，常常过度注重优化指标而忽略了试剂流体在芯片的操作对物理设计的影响，例如除了液体运输外，在执行生物测定过程中不再需要的液体样品应通过独立的流路排至废液口，包括两类：1、将样品装入设备后留在流道中的多余流体；2、完成生化操作执行后占用设备的废流体。由于在执行生物测定时需要频繁进行流体运输和去除，这导致在芯片设计过程中需要规划和构建大量的流路。已有的实际流体操作将设备间流体体积管理、过量/废弃液体去除、流路径规划在架构综合设计中考虑。

**设备间流体体积管理（volume management between devices）**：由于设备内充满空气而并非真空，因此应当将其内部的空气排出后流体才能够进入，过少的试剂会导致部分空气残留在设备内，这些气体会形成隔膜阻碍流体间的接触从而影响混合、过滤等操作。由于剂量配置精确不足和电路延迟的影响，从外部输入或从设备输出到下一设备的流体体积应当大于实际所需体积，以避免设备中残存空气。

**过量/废弃液体去除（removal of excess/waste fluids）**：由于输入的液体量大于试剂所需，因此在试剂进入设备后会在设备的端口（入口和出口）产生多余流体。同时在设备执行操作完毕后不再需要的液体也应丢弃，例如两个连续的混合操作绑定在同一个混合器中，在前一个混合操作完成后，需要将产生的中间试剂去除一部分并让混合试剂进入后才能执行下一混合操作。这进而导致了在物理设计中需要处理多余/废弃的液体。

**流路径规划（flow-path planning）**：有效的流路不是多个渠道段的简单连接，应部署与外部压力源连接的流口，以便为流体运动提供动力。通过实际的调度方案，应将流路规划集成到生物芯片的物理设计中，以便实现液体运输/去除的实际操作。完整的流路应由流体端口、装置和流路组成。因此，架构综合过程中流路的构建可以分为三种类型：类型1（流体输送）：在设备之间执行流体输送任务时，相应的流路应为源设备→源设备→废物端口→流道。类型2（去除多余的液体）：当去除储存在设备两端的多余液体时，相应的流路应为流口→缓存位置→废液口。类型3（废液清除/外部输入）：从设备中去除废液或从外部来源输入样品/试剂时，相应的流路应为目标设备→废液口→流路。

目前在流式生物芯片中已有考虑实际流体操作的相关算法。文献[1]首次考虑实际流体操作并提出了名为Pathdriver的方法，通过使用整数线性规划（ILP）方法实现考虑流路径规划的一步式的架构综合设计，首次实现了设备之间的流体体积管理和流路最小化，从而确保了检测结果的正确性，同时降低了芯片架构的复杂性。文献[2]改进文献[1]的综合过程，提出了名为Pathdr1iver+的方法，其进一步考虑了对角线布线的实现和流体端口数量的最小化。但ILP算法难以解决物理设计算法时间复杂度高的问题。鉴于流层物理设计算法考虑实际流体操作的时间复杂度高，难以应用于大规模生物芯片设计，文献[3]提出了一种三阶段快速物理设计算法，通过端口驱动的预处理算法在减少使用流端口的数量的同时不违反并行任务约束；采用二次力导向布局算法优化网格中的线长，并通过排斥力避免组件间的重叠；最后提出了一种基于启发式协商的路由算法和一种优先构建并行执行的流通道策略，以减少算法的运行时间，同时保证路由方案中的交叉数接近最优解。

1. Huang X, Pan Y, Zhang G L, et al. PathDriver: A path-driven architectural synthesis flow for continuous-flow microfluidic biochips[C]//Proceedings of the 39th International Conference on Computer-Aided Design. 2020: 1-8.
2. Huang X, Pan Y, Zhang G L, et al. PathDriver+: Enhanced path-driven architecture design for flow-based microfluidic biochips[J]. IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems, 2021, 41(7): 2185-2198.
3. Liu G, Liu Y, Pan Y, et al. Three-Stage Rapid Physical Design algorithm for continuous-flow microfluidic biochips considering actual fluid manipulations[J]. Electronics, 2024, 13(2): 332.