

# 第二章 高通量实验技术

一、高通量实验的基本概念

二、高通量实验的发展历程

三、高通量实验流程

四、高通量实验设计

五、数据管理在高通量实验中的作用

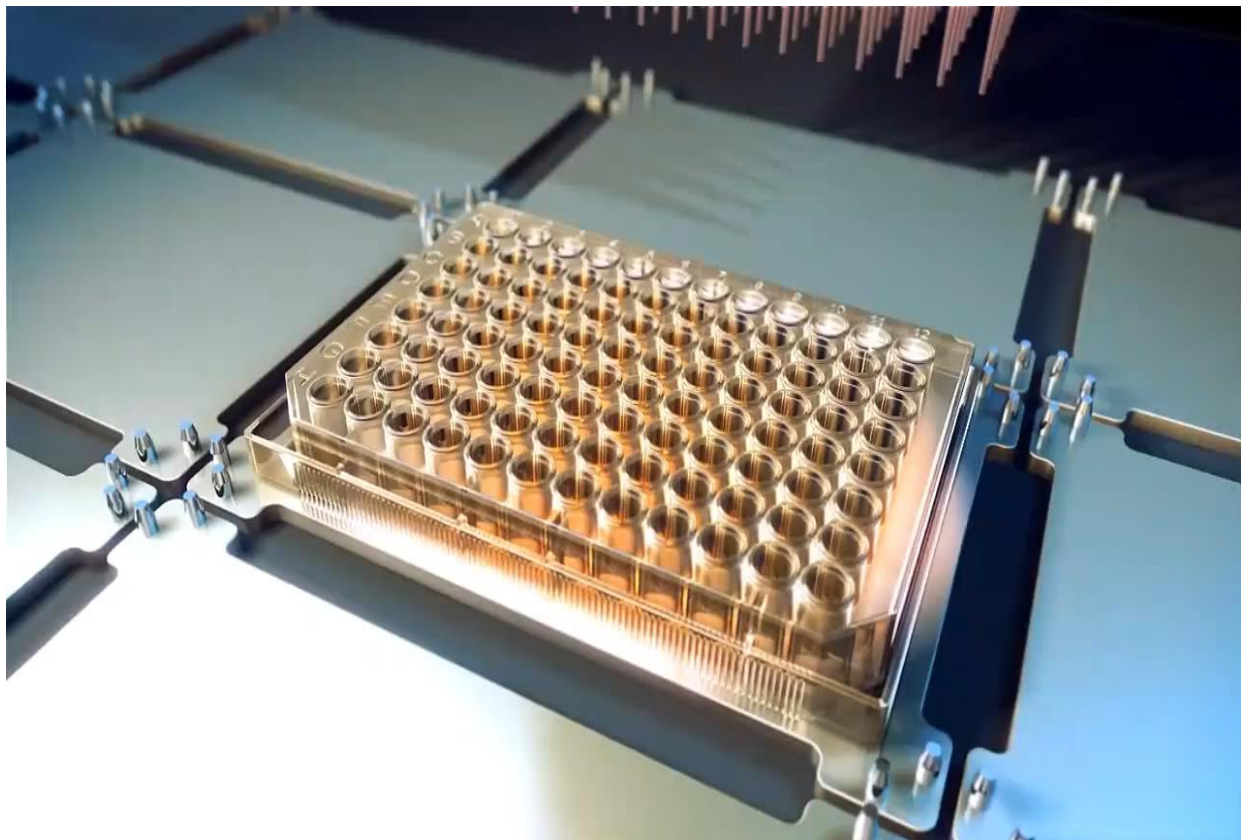
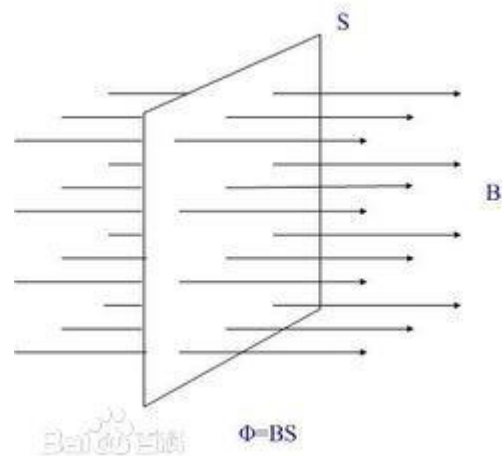
# 何为“高通量”？

**通量**：单位时间单位面积**物质**的流通量

材料信息学：

高通量还没有明确的定义，特征：

- 大规模
- 并行处理
- 海量结果
- 高效率



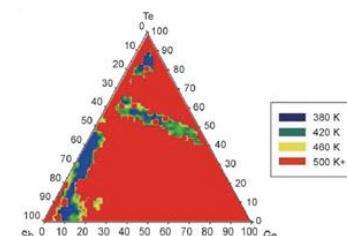
# 何为“高通量实验”？

“材料高通量实验”是在短时间内完成大量样品的制备与表征。其核心思想是将传统材料研究中采用的顺序迭代方法改为并行处理，以量变引起材料研究效率的质变。

传统试错法：研发周期长，研发资金需求大



组合材料芯片：高通量材料筛选及材料相图系统描绘



# 高通量实验的地位



是“材料基因组技术”**三大要素之一**，它需要与“材料计算模拟”和“材料信息学/数据库”有机融合、协同发展、互相补充，方可更充分发挥其加速材料研发与应用的效能，最终使材料科学走向“**按需设计**”的终极目标。

当前，即使在材料计算模拟技术领先的欧美国家，由于受到目前计算能力、理论模型和基础数据的限制，绝大多数材料计算结果的准确性还远不能达到实验结果水平，难以满足实用要求。因此，在由传统经验方法向新型预测方法的过渡中，高通量实验扮演着**承上启下的关键角色**。

# 高通量实验的作用

- 首先，高通量实验可为材料模拟计算提供海量的基础数据，使材料数据库得到充实；
- 同时，高通量实验可为材料模拟计算的结果提供实验验证，使计算模型得到优化、修正；
- 更为重要的是，高通量实验可快速地提供有价值的研究成果，直接加速材料的筛选和优化。

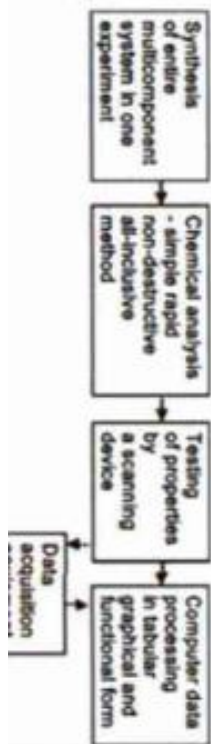
是材料基因工程的关键技术



# 高通量实验的发展历程

20世纪  
70年代初期

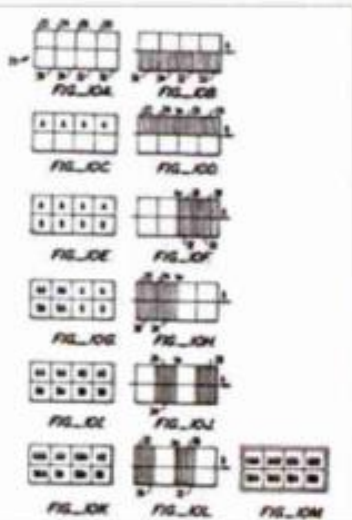
组合材料学  
概念起源



Hanak

20世纪  
80年代中期

组合化学概念  
生物芯片技术



US5143854 (1992)  
Affymax

20世纪  
90年代中期

组合材料学发展  
材料芯片技术



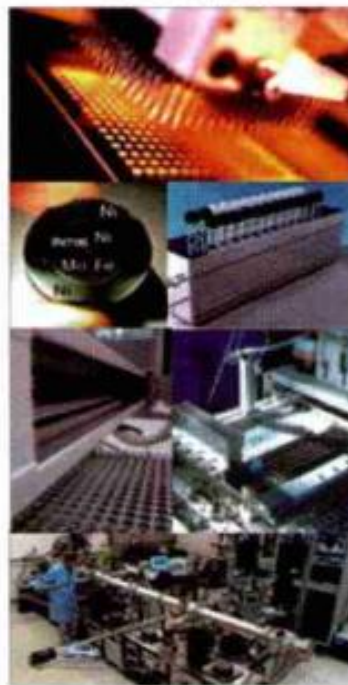
Science 269 (1995)



Xiang & Schultz, etc.

20世纪  
90年代末

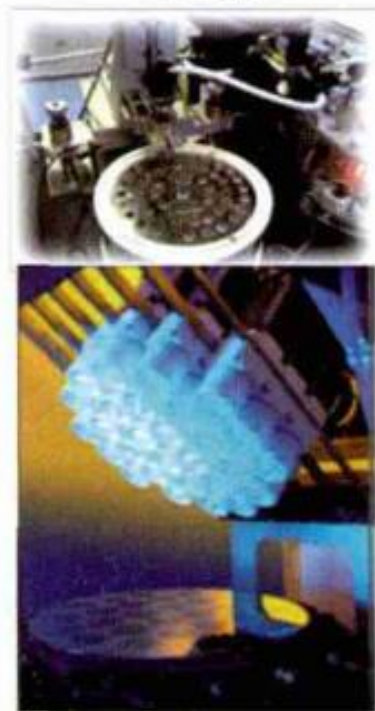
高通量实验珠  
多项相关技术在科研  
与工业应用



Symyx, Avantium, hte AG,  
Torial, GE, NIST, NREL,  
etc.

21世纪初

高通量研发技术  
商业化与专用设备的  
产业化



亚申科技  
Intermolecular

# 高通量实验的发展历程

JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE 5 (1970) 964-971

## The "Multiple-Sample Concept" in Materials Research: Synthesis, Compositional Analysis and Testing of Entire Multicomponent Systems

J. J. HANAK

RCA Laboratories, Princeton, New Jersey, USA

This paper questions the efficiency of the present approach to the search for new materials which consists of studying only one composition at a time. A new concept of materials research is introduced which consists of synthesising, analysing, testing and evaluating of large parts of multicomponent systems in single steps. Implementation of this concept has been possible through the development of a one-cathode, multiple-target, radio-frequency co-sputtering method of synthesis and of a novel, simple method of compositional analysis of any co-sputtered film, based on film thickness measurements. An example is given of the use of such an approach in studying new binary superconducting compositions, which resulted in a thirty-fold increase in the rate of finding new materials. A several hundred-fold increase in research productivity is predicted for higher-component systems.

### 1. Introduction

The present approach to the search for new materials suffers from a chronic ailment, that of handling one sample at a time in the processes of synthesis, chemical analysis and testing of properties. It is an expensive and time-consuming approach, which prevents highly-trained personnel from taking full advantage of its talents and keeps the tempo of discovery of new materials at a low level. Significant increase in the productivity in materials research can be realised by abandoning this duplication of effort and adopting the concept of processing many different materials at the same time. In order to introduce this concept, the approach to synthesis must be changed so that a large part of a given multicomponent system is synthesised at one time; the approach to chemical analysis must be revised so that analysis for the entire system can be obtained by a computer method based on a few simple measurements; finally, efficient methods of materials testing and evaluation must be introduced which can characterise such a system in one experiment. These steps are summarised in fig. 1.

The possibilities implied by this concept in the

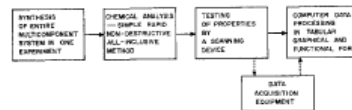


Figure 1 Flow chart of processes needed for the study of entire multicomponent systems in single steps.

search for new materials are indeed intriguing; hence, steps have been taken toward implementing it. A brief review of pertinent status and advances in synthesis, chemical analysis and materials testing will be given first, any missing links will be pointed out and the solutions to remaining major obstacles will be described.

#### 1.1. Recent Advances in Materials Synthesis

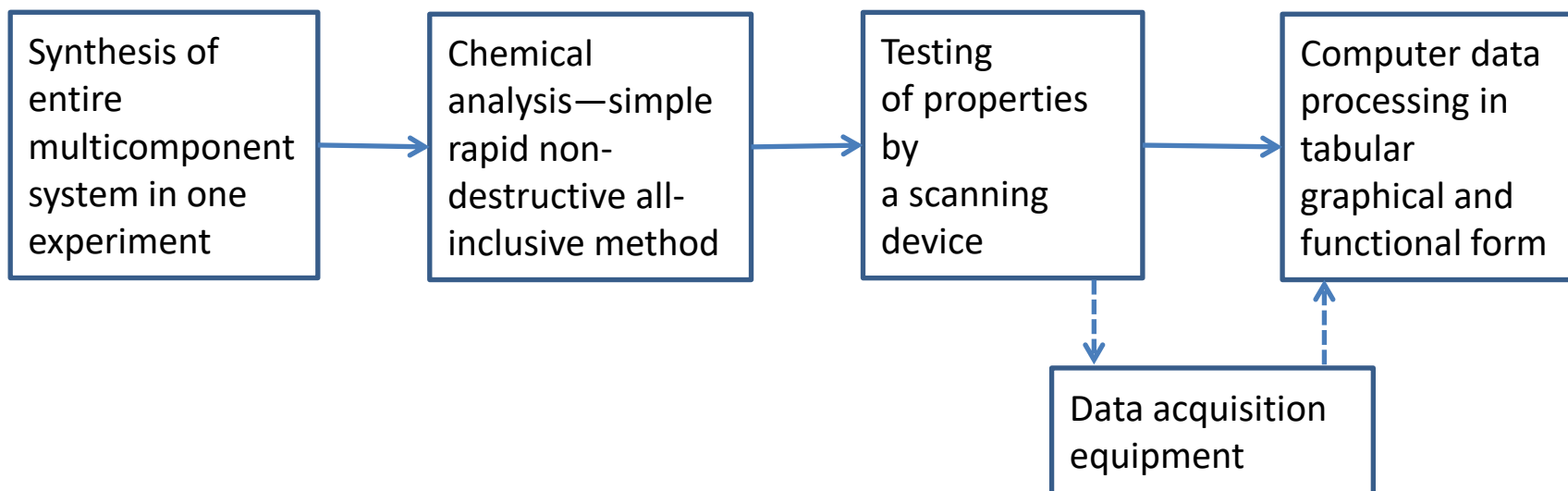
In recent years several groups of scientists took a significant step toward abandoning the traditional method of materials synthesis by using a technique of co-evaporating [1] or co-sputtering [2-7] of two or more elements from different, physically separated sources onto a suitable substrate. In this manner they were able to ob-

1970年, Hanak首先提出了  
“多样品实验”的概念, 并应  
用于薄膜形态的二元、三元超  
导材料研究

Hanak J J. The "multiple-sample concept" in materials research: Synthesis, compositional analysis and testing of entire multicomponent systems. *Journal of Materials Science*, 1970, 5(11): 964-971

# 高通量实验的发展历程

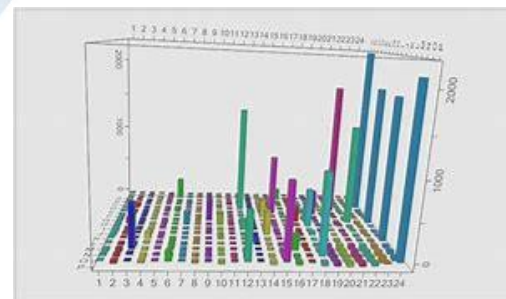
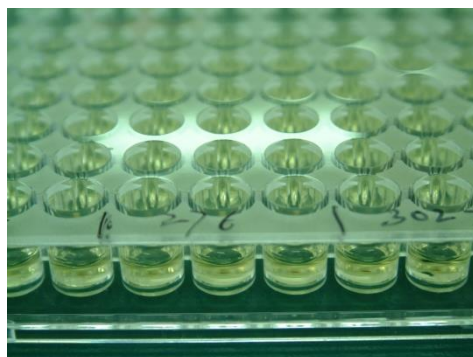
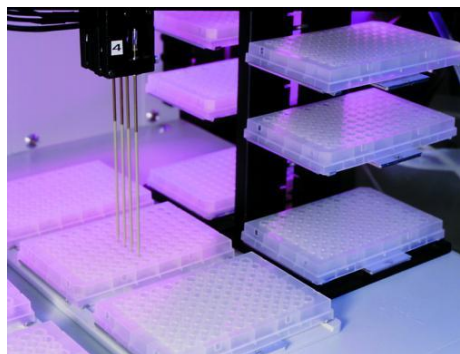
其基本思想是通过一次实验合成完整覆盖多组分材料体系中成分组合的样品阵列，利用高效的测试分析手段快速获取阵列中各样品的成分、结构以及性能数据，最终通过计算机进行数据处理并以适当的方式呈现。然而，由于当时计算机等相关支撑性技术水平的限制，该方法未能得到快速推广





# 高通量实验的发展历程

20世纪80年代中期兴起了组合化学，并派生到高通量新药筛选、高通量基因测序、高通量平行反应器（用于有机材料和催化剂等的合成）等，显著地提高了生物和化学领域的研发效率。



# 高通量实验的发展历程

20世纪90年代中期，美国劳伦斯伯克利国家实验室的项晓东和Schultz发展和完善了现代高通量组合材料实验方法，率先展示了高通量实验的巨大潜力，并随后在多种材料系统上进行了应用与示范推广，取得了一系列新材料成果，并基于此在美国创办了 Symyx Corp 和 Intematix Corp 两家上市公司。



- ◆ A Combinatorial Approach to Materials Discovery, 268, 1738 (1995) Science
- ◆ Nondestructive Imaging of Dielectric Constant Profiles and Ferroelectric Domains with a Scanning Tip Microwave Near-Field Microscope, 276, 2004 (1997) Science
- ◆ Synthesis and Electronic Transport of Single Crystal K3C60, 256, 1190 (1992) Science
- ◆ A Class of Cobalt Oxide Magnetoresistance Materials Discovered with Combinatorial Synthesis, 270, 273 (1995) Science
- ◆ Three-dimensional fluctuation conductivity in superconducting single crystal K3C60 and Rb3C60, 361, 54 (1993) Nature
- ◆ Tuning High-Tc Superconductors via Multistage Intercalation, 254, 1487 (1991) Science
- ◆ Room-temperature electronic phase transitions in the continuous phase diagrams of perovskite manganites, 406, 704 (2000) Nature
- ◆ Iodine intercalation of a high-temperature superconducting oxide, X-D.XIANG, 348, 145 (1990) Nature
- ◆ Identification of a Blue Photoluminescent Composite Material from a Combinatorial Library, 279, 1712 (1998) Science

## 工作经历

2016年至今 南方科技大学材料科学与工程系 教授  
2000年-2007年 斯坦福大学国家研究院从事新材料研发 资深研究员  
1994年-2000年 美国劳伦斯伯克利国家实验室从事新材料研发 PI

1993年-1994年 佐治亚州立大学物理系 副教授  
1989年-1992年 美国加州伯克利大学物理系 博士后

## 学习经历

1989年 美国肯塔基大学固体物理 博士  
1985年 中国科学院高能物理研究所理论物理硕士  
1977年 南京通讯工程学院 学士

# 高通量实验的发展历程

20世纪90年代末期，高通量组合材料实验方法已在较大范围被材料科技工业领域接受，应用于金属、陶瓷、无机化合物、高分子等材料的研发与产业化。适用的材料形态从最初的薄膜形态扩展至液体、胶体、块体、粉末等多种形态，并取得了一系列商业上的成功。

典型的案例：

- ✓ Symyx公司发展出新型化工催化剂；
- ✓ Intematix公司开发出突破专利封锁的固体发光器件荧光材料；
- ✓ 通用电气公司（GE）开发了高性能的特殊合金材料；
- ✓ 康宁公司 PMN-PT 电光陶瓷的发明及光通信元器件产业化；
- ✓ Intermolecular 公司开发出新一代低辐射膜材料；
- ✓ Intel公司和三星公司用于相变存储合金和高介电材料研究。

# 高通量实验的发展历程

- 美国国防部（DOD）、能源部（DOE）、国家标准局（NIST）、劳伦斯伯克利国家实验室（LBNL）及可再生能源国家实验室（NREL）等通过先进材料项目（ATP）、半导体自旋器件（SPINS）等多个研究项目，大力资助高通量组合材料实验研究，成功发展出许多新型材料，如半导体室温伽玛射线和中子探测材料，储氢材料、热电材料，纳米管生长催化剂等。
- 进入 21 世纪后，还出现了专门提供商业化的高通量组合材料实验仪器设备与高通量组合材料实验研发服务的公司，如中国的亚申科技研发中心（上海）有限公司和美国 Intermolecular 公司。

# 高通量实验的发展历程

- 中国自20世纪末开始尝试采用高通量组合材料实验方法，如：
  - ✓ 中国科技大学开展了液滴喷射制备技术与同步辐射在组合材料方法中的应用研究；
  - ✓ 中国科学院上海硅酸盐研究所提高了镀锌汽车板表面抗盐液腐蚀能力及力学性能；
  - ✓ 清华大学原子分子纳米科学教育部重点实验室优化了 CO 氧化催化剂；
  - ✓ 中国科学院大连物理化学研究所分别优化了NO还原催化剂
  - ✓ 大连中国石化研究院通过引进美国Symyx公司的高通量设备展开石化冶炼催化材料的快速筛选

但在普及与应用规模上与发达国家有相当差距。



# 高通量实验流程

Hanak在 1970 年提出的工作流程

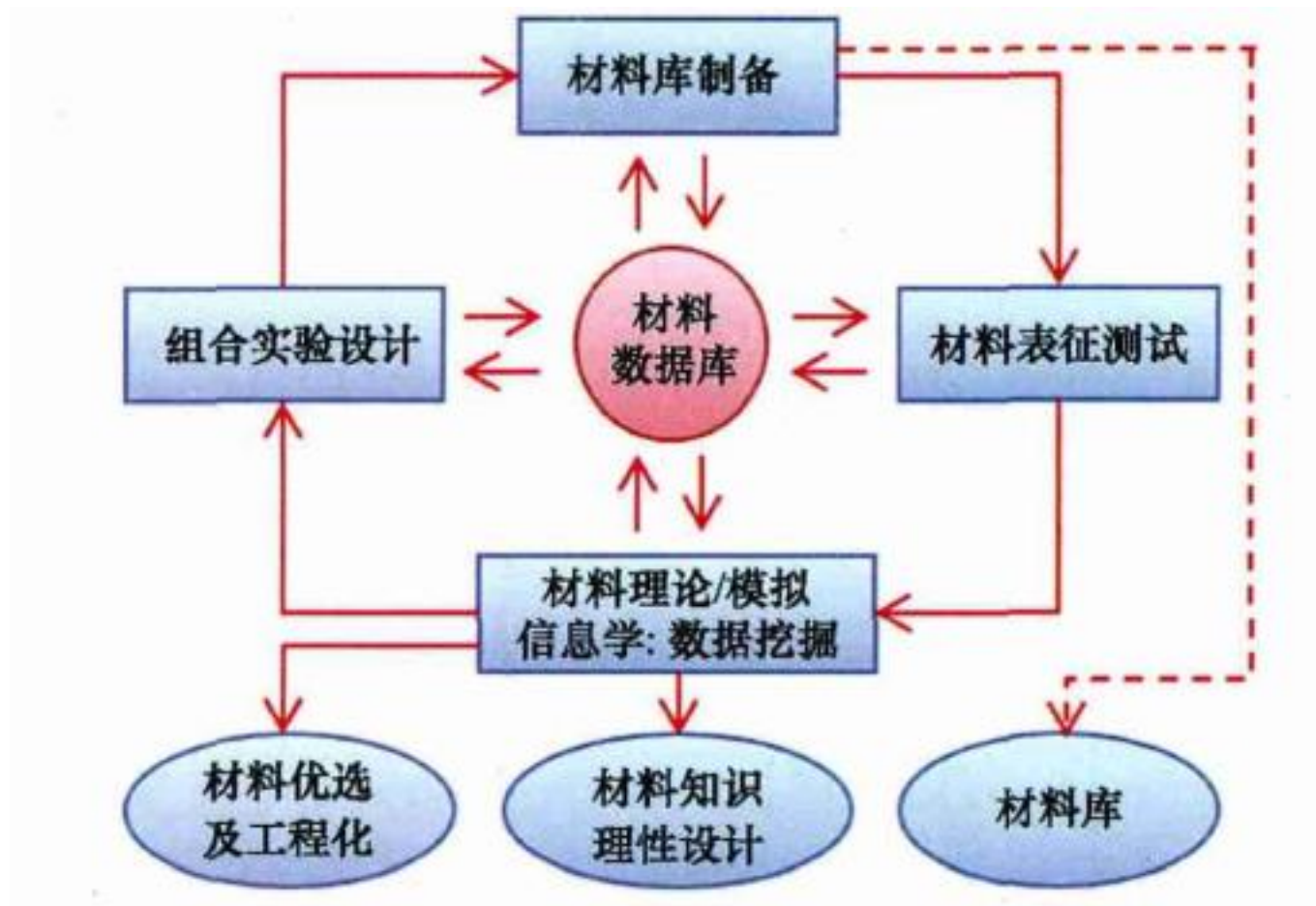
已初步包含了高通量实验最基本的特征：

- 1) 高通量合成制备，即在 1 次实验中完成多组分目标材料体系制备，使制备具有高效性、系统性和一致性；
- 2) 快速分析测试，即采用扫描式、自动化、快速的分析测试技术，原则上 1 天制备的样品 1 天内完成测试分析，避免成为瓶颈；
- 3) 计算机数据处理输出，即充分利用计算机数据处理和分析功能，以表格、图形等多种形式输出。



# 高通量实验流程

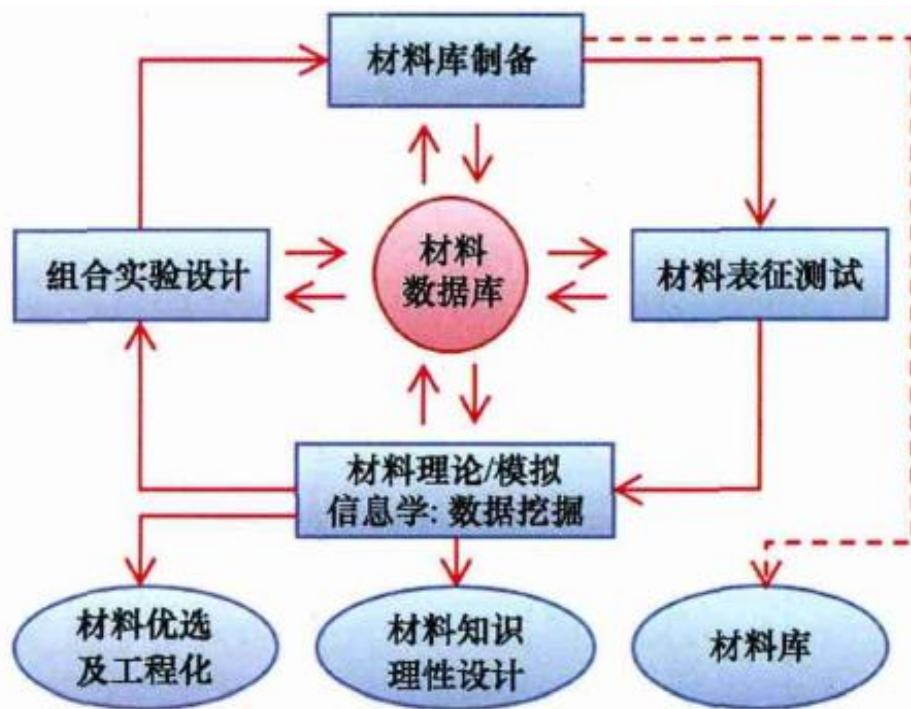
经过多年发展与演化，形成了新型高通量组合材料的实验流程。



# 高通量实验流程

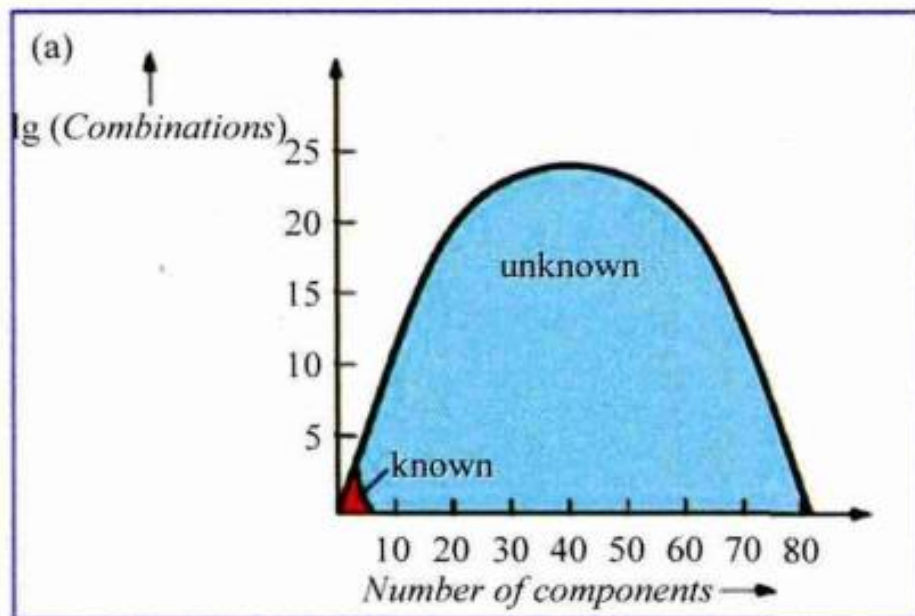
它除保持传统特征外，还具有若干重要的新特点：

- 1) 强调**实验设计**的重要性，合理的实验设计减少工作量，提高筛选速度和成功率；
- 2) 明确**材料数据库**在流程中的轴心位置，材料数据库兼具实验管理、数据处理、信息存储、数据挖掘等多项功能；
- 3) 注重材料计算模拟与实验的互动，**相互验证**，便于及时优化方向，快速收敛。

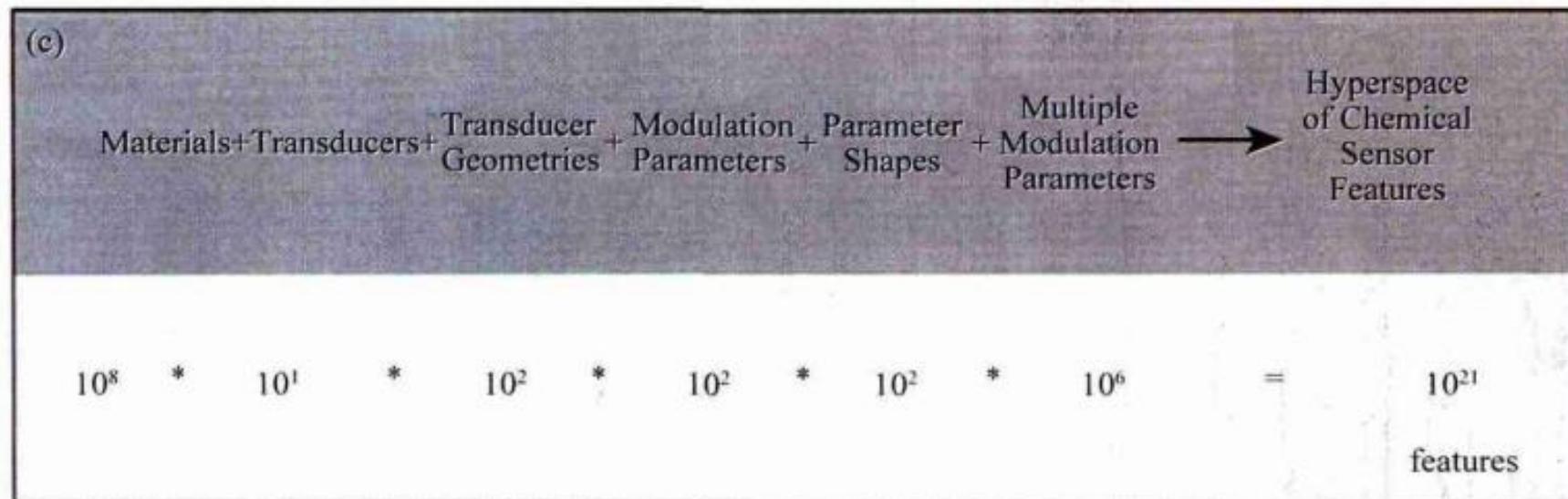


# 高通量实验设计

任意的材料组合数目巨大，  
超出高通量实验可行范围



	levels
formulation factors	
primary catalyst	1
inorganic cocatalyst	20
amount of cocatalyst	3
organic ligand	20
amount of ligand	3
active anion	10
amount of anion	3
process factors	
reaction time	3
reaction temperature	3
reaction pressure	3
total unnumber of potential runs	2 916 000





# 高通量实验设计

元素周期表(Periodic table of (chemical) elements)

1 氢 H 1.0079																	2 氦 He 4.0026
3 锂 Li 6.941	4 铍 Be 9.012											5 硼 B 10.811	6 碳 C 12.011	7 氮 N 14.007	8 氧 O 15.999	9 氟 F 18.998	10 氖 Ne 20.17
11 钠 Na 22.989	12 镁 Mg 24.305											13 铝 Al 26.982	14 硅 Si 28.085	15 磷 P 30.974	16 硫 S 32.06	17 氯 Cl 35.453	18 氩 Ar 39.94
19 钾 K 39.098	20 钙 Ca 40.08	21 钪 Sc 44.956	22 钛 Ti 47.9	23 钒 V 50.9415	24 铬 Cr 51.996	25 锰 Mn 54.938	26 铁 Fe 55.84	27 钴 Co 58.9332	28 镍 Ni 58.69	29 铜 Cu 63.54	30 锌 Zn 65.38	31 镓 Ga 69.72	32 锗 Ge 72.5	33 砷 As 74.922	34 硒 Se 78.9	35 溴 Br 79.904	36 氪 Kr 83.8
37 铷 Rb 85.467	38 锶 Sr 87.62	39 钇 Y 88.906	40 锆 Zr 91.22	41 铌 Nb 92.9064	42 钼 Mo 95.94	43 锝 Tc 99	44 钌 Ru 101.07	45 铑 Rh 102.906	46 钯 Pd 106.42	47 银 Ag 107.868	48 镉 Cd 112.41	49 铟 In 114.82	50 锡 Sn 118.6	51 锑 Sb 121.7	52 碲 Te 127.6	53 碘 I 126.905	54 氙 Xe 131.3
55 铯 Cs 132.905	56 钡 Ba 137.33	71 镧 La 174.96	72 铪 Hf 178.4	73 钽 Ta 180.947	74 钨 W 183.8	75 铼 Re 186.207	76 锇 Os 190.2	77 铱 Ir 192.2	78 铂 Pt 195.08	79 金 Au 196.967	80 汞 Hg 200.5	81 铊 Tl 204.3	82 铅 Pb 207.2	83 铋 Bi 208.98	84 钋 Po (209)	85 砹 At (201)	86 氡 Rn (222)
87 钫 Fr (223)	88 镭 Ra 226.03	103 镥 Lu 260	104 铪 Hf (261)	105 钽 Ta (262)	106 钨 W (263)	107 铼 Re (262)	108 锇 Os (265)	109 铱 Ir (266)	110 铂 Pt (269)	111 金 Au (272)	112 汞 Hg (277)	113 铊 Tl 284	114 铅 Pb 289	115 铋 Bi 288	116 钋 Po 292	117 砹 At unknow	118 氡 Rn 294
镧系		57 镧 La 138.905	58 铈 Ce 140.12	59 镨 Pr 140.91	60 钕 Nd 144.2	61 钷 Pm 147	62 钐 Sm 150.4	63 铕 Eu 151.96	64 钆 Gd 157.25	65 铽 Tb 158.93	66 镱 Dy 162.5	67 铈 Ho 164.93	68 铒 Er 167.2	69 铥 Tm 168.934	70 镱 Yb 173.0		
锕系		89 锕 Ac 227.03	90 钍 Th 232.04	91 镤 Pa 231.04	92 铀 U 238.03	93 镎 Np 237.05	94 钚 Pu 244	95 镅 Am 243	96 镅 Cm 247	97 锫 Bk 247	98 锔 Cf 251	99 锿 Es 254	100 镆 Fm 257	101 镎 Md 258	102 诺 No 259		

碱金属	碱土金属	镧系元素	铜系元素	过渡金属
主族金属	类金属	非金属	卤素	惰性气体

气体 液体 固体 合成元素 未知元素

$$n=1 \quad N \approx 10^3$$

$$n=2 \quad N \approx 10^6$$

$$n=3 \quad N \approx 10^9$$

$$n=4 \quad N \approx 10^{12}$$

.....

简单的高通量筛选并非出路，必须对高通量实验进行合理的设计，才能有效地进行材料搜索和筛选。



# 高通量实验设计

## 设计原则：

- 首先要将实验的目的、目标、待解决的问题、欲获得的信息等定义清晰，找出关键的科学参数。
- 在设计中充分利用现有经验和知识，积极采用理论计算模型作为指导，尽量缩小筛选范围。
- 理论和实验的融合与协同，通过理论模型对可能的组合进行预先的计算仿真。
- 在高通量组合材料实验方案的设计中还需要充分考虑目标材料体系的制备和表征能力，包括样品的制备方法、表征工具的空间分辨率等，从而确定样品的空间密度和组合形式。

# 高通量实验设计

## 设计方法：

### ➤ 搜索法：

针对所有可能的材料组合，通过一系列的高通量实验进行筛选，找出感兴趣的点——适合海选 ( $N < 10^3$ )

### ➤ 基于统计学原理的方法：

如全阶乘或部分阶乘设计，以有限实验次数获得统计学上可靠的结果——传统实验设计 (DOE)

### ➤ 多参数方法：

针对某一个感兴趣的材料体系空间，采用一系列的表征测试方法对一组样品进行全面细致的分析——适合精选

### ➤ 层级混合法：

针对目标材料，综合上述各法逐步聚焦

# 高通量实验设计

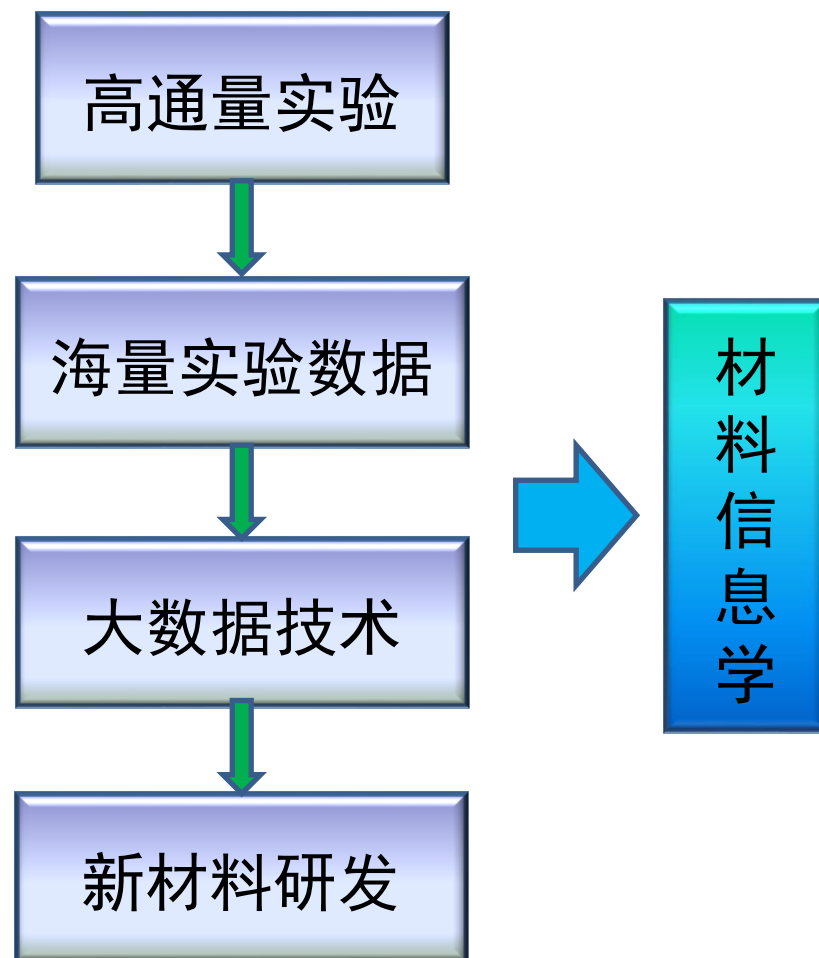


# 数据管理在高通量实验中的作用

数据管理是现代高通量实验技术发展中面临的主要挑战之一。



数据管理在高通量实验中具有轴心作用



# 数据管理在高通量实验中的作用

## ➤ 材料信息学：

现代信息学技术与材料科学研究相结合的产物。

## ➤ 基于材料信息学的实验数据管理的5项主要功能：

实验过程管理、多变量表征的追踪、信息存储、材料数据库信息检索和大数据挖掘

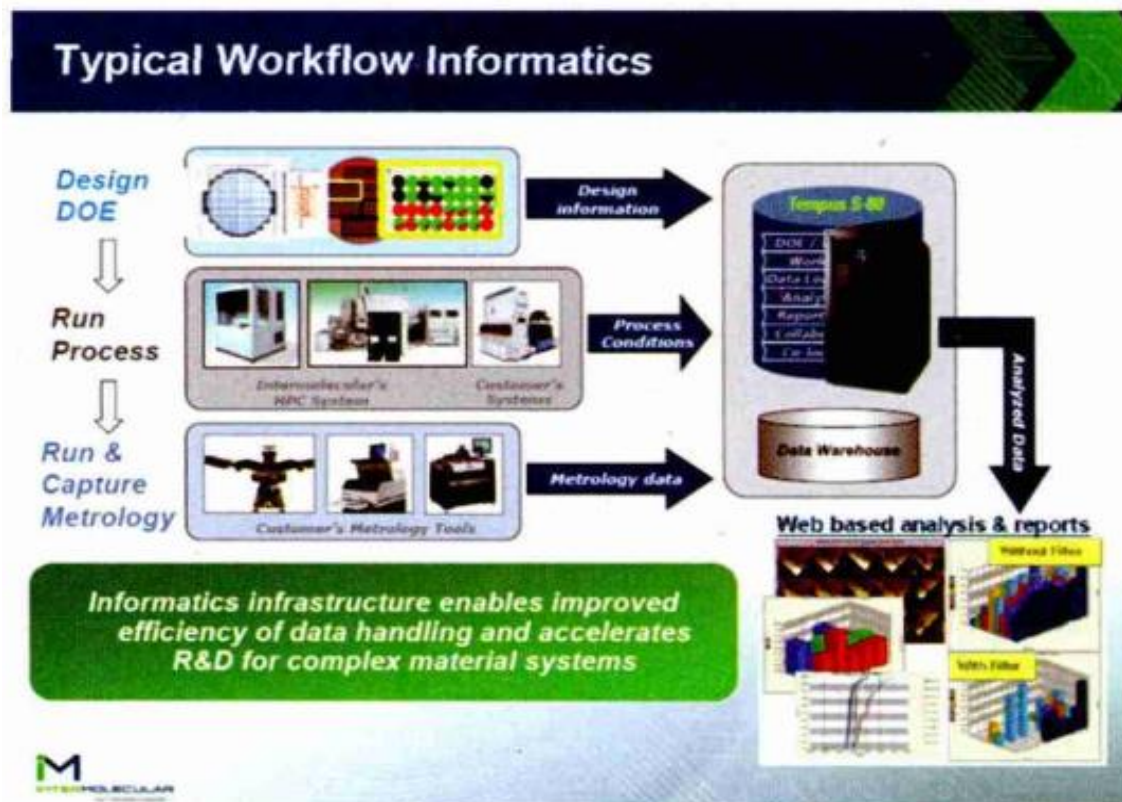




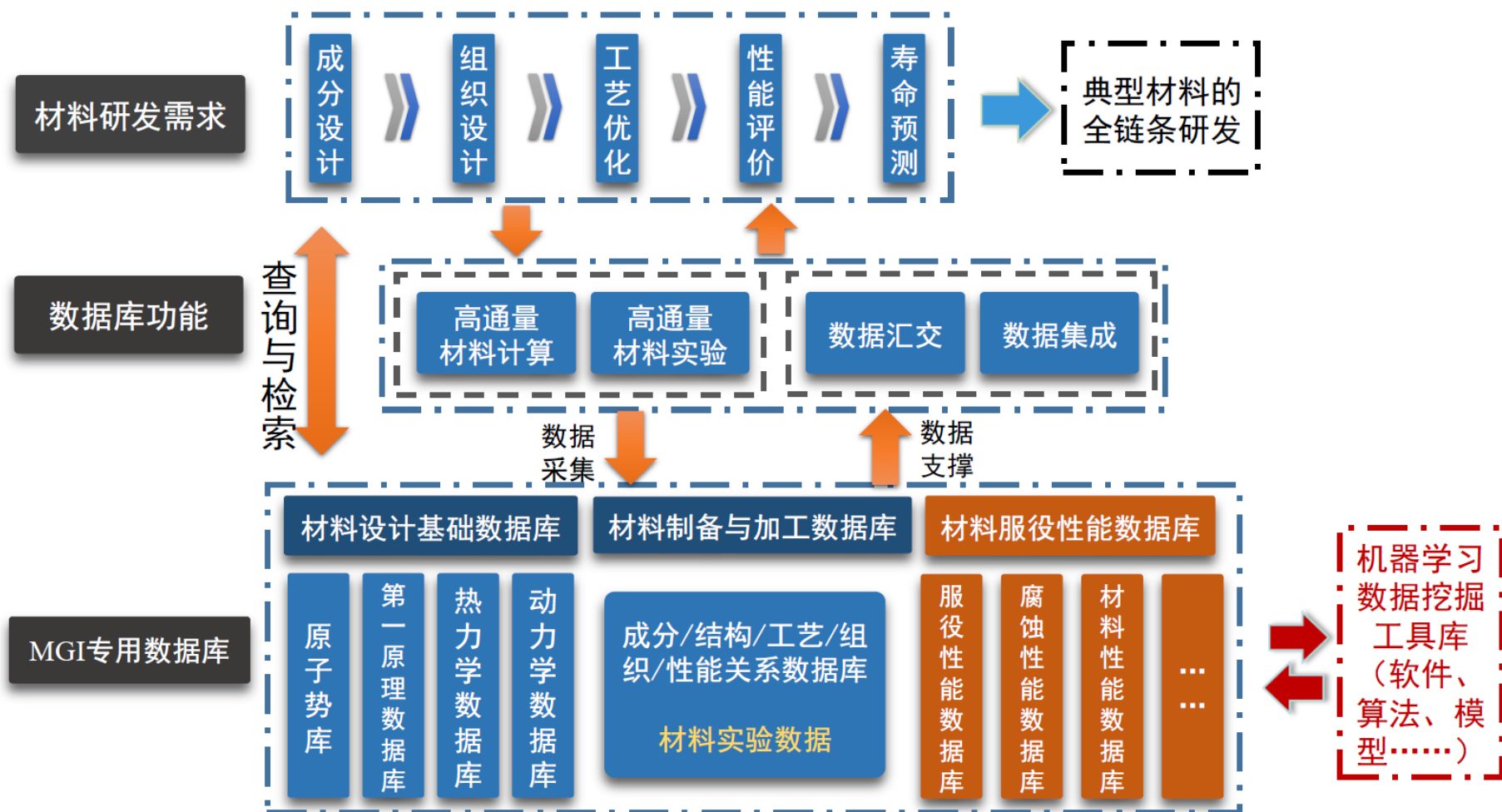
# 数据管理在高通量实验中的作用

- 基于材料信息学的实验数据管理流程：  
始于实验设计开始，涉及原始实验数据采集、存储、管理、处理、分析、挖掘等各个步骤的高通量实验全流程管理。

美国Intermolecular  
开发的高通量组合材料  
实验工作流程信息学  
软件结构框架



# 材料数据库



谢谢聆听， 欢迎讨论