

数字微流控生物芯片并行测试分析和优化

张 玲¹, 王伟征², 晏伯武¹

(1 湖北理工学院 计算机学院, 湖北 黄石 435003; 2 长沙理工大学 计算机与通信工程学院, 湖南 长沙 410082)

摘 要: 针对数字微流控生物芯片阵列的并行测试过程进行建模, 利用测试时间和所需检测测试液滴个数来衡量测试成本, 并利用成本函数给出最优的并行测试分块方法. 通过 matlab 分析表明: 对任何规模的芯片阵列, 其测试成本随着分块数的增大呈先减少后增大的趋势, 而成本的最低点就是最优的并行测试分块方法. 另外, 在并行测试分块数小于测试成本最低点所对应的测试分块数时, 测试成本随着测试时间在测试成本中所占的比重增加而增大, 随着测试所需测试的液滴数的增大而减小. 而并行测试分块数大于测试成本最低点所对应的测试分块数时, 测试成本随着测试时间的比重地增加而减小, 随着所需测试的液滴数的增加而增大. 这些结论给并行测试的优化提供了重要依据和指导.

关键词: 数字微流控芯片测试; 测试液滴个数; 测试时间; 芯片阵列

中图分类号: TP302

文献标识码: A

文章编号: 1000-7180(2014)10-0103-04

Dividing Sub-array Solution for Digital Microfluidic Biochip Parallel Testing

ZHANG Ling¹, WANG Wei-zheng², YAN Bo-wu¹

(1 School of Computer, Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, China;

2 School of Computer&Communication Engineering, Changsha University of Science & Technology, Changsha 410004, China)

Abstract: To achieve the best sub-array dividing solution for digital microfluidic biochip, The test process was modeled, and test cost that measured by test time and the number of test droplets is proposed in this paper. The test cost is analysed by the tools of MATLAB, and some important discoveries are achieved. The first is that with the increasing of the number of sub-arrays divided, the test cost will rise at first, and then go down, and the number of sub-arrays divided corresponding the lowest cost is selected as the best sub-array dividing solution for parallel testing. In addition, test cost will rise with test time proportion increasing, and decrease with the number of test droplets raising while the number of sub-arrays divided less than the best sub-arrays divided numbers. On the other hand, when the number of sum-arrays divided more than the best sub-arrays divided numbers, test cost decrease with test time proportion increasing, and rise with the proportion of the test droplets number raising.

Key words: digital microfluidic biochip; number of test droplets; test time; biochip array

1 引言

数字微流控的生化芯片利用电极阵列控制离散的液滴运动, 实现对生化样品和试剂液滴的纳升级的控制^[1]. 数字微流控生化芯片常被用作生物检

测, 药物研制, 临床诊断等领域^[2], 这些领域对可靠性的要求非常高, 必须对数字微流控芯片进行全面的测试和准确的故障诊断.

从数字微流控芯片的出现到被应用到生命科学领域, 就陆续有学者和研究组对其测试进行了针对

收稿日期: 2013-11-30; 修回日期: 2014-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61303042); 湖北省教育厅科研项目(B2013061); 湖北理工学院创新人才项目(13xjz05c)

性的研究. 文献[3,5]提出了对数字微流控芯片进行测试的方法, 这些测试方法仅用单个测试液滴访问所有单元而不管芯片阵列规模大小这使得测试时间过长.

为了减少测试时间, 针对数字微流控芯片的并行测试方法被提出^[2,6-7], 并行测试方法均是将芯片阵列分成等大的多个子阵列, 并对这些子阵列进行并行测试.

用单液滴对数字微流控芯片进行测试, 测试时间过长, 而用并行测试方法可以减少测试应用时间, 但需检测液滴时间成为测试瓶颈. 为了揭示数字微流控芯片阵列单片测试成本和并行测试分块方法之间的关系, 本文对数字微流控生物芯片的测试过程进行建模, 根据相应的并行测试方法对相应的测试成本进行分析, 以给数字微流控芯片的测试过程提供指导.

2 数字微流控生物芯片的测试完备性

数字微流控制造过程及运动过程涉及多个能源领域, 非常容易出现各种各样的故障. 为了确保其运行的可靠性, 必须进行强健全面的测试. 从液滴的行为对芯片阵列进行测试^[5]是到目前为止数字微流控测试的基本方法, 这是因为各种故障都会导致液滴行为的异常, 所以从液滴行为上可以发现是否有故障产生.

最初的针对数字微流控生物芯片的测试是让测试液滴通过芯片阵列的每个单元, 这样就认为达到了测试的完备性. 随着对数字微流控芯片的深入研究, 就有研究组^[8]提出仅保证芯片阵列的每个单元的无故障性是不够的. 他们称在实验中发现, 对于电极短路故障(electrode-short fault)和流体开路故障(fluidic-open fault), 会涉及相邻的两个单元的电极, 从液滴行为上表现为液滴在相邻的两个单元之间停滞. 所以要保证测试的完备性, 不仅要测试芯片阵列的每个单元, 而且必须对相邻的单元也进行液滴行为的测试, 这就是数字微流控生物芯片测试的完备性.

3 数字微流控生物芯片并行测试的子阵列分块问题的描述

为了获得测试的完备性, 将芯片阵列测试问题转化成 Hamilton 回路的方法就无效了, 而将数字微流控芯片阵列的测试过程转化成欧拉路径(是指经过每个边至少一次的路径)的测试方法不仅可测试到每个阵列单元, 而且可以测试到每个相邻边, 达

到了结构测试的完备测试.

为了保证测试完备性的前提下获得最优的测试效率, 本小节对芯片并行测试的子阵列分块问题进行分析并建立数学模型, 并用欧拉路径对子阵列进行并行测试.

假设数字微流控芯片阵列分块轮数为 x ($x=0, 1, 2, 3, \dots$), 则该问题可以描述为: 如何确定 x 使得测试成本最小. 正式描述如下所示.

Problem1: 给定 $n \times n$ 规模的数字微流控阵列, 确定分块轮数 x , 使得测试成本最小.

其中测试成本的衡量指标有两个, 即测试应用时间和测试时所需检测的液滴数. 测试应用时间由所需要测试子阵列的单元个数决定, 而所需检测的液滴由测试子阵列块的个数决定. 为了计算测试时间和所需要测试液滴数, 首先要对芯片阵列进行分块, 本文采用的分块过程这样进行: 第 0 轮分块, 即最简单的是单液滴测试, 即不对阵列分块, 仅用一个测试液滴实现对整个阵列单元的测试, 对应 $x=0$, 这时的阵列称为 0 阵列, 以 16×16 阵列单元为例的示意图在图 1(a)中给出; 第 1 轮分块, 指利用二分法将芯片阵列分成等大的 2 块, 此时 $x=1$, 对应分块后的阵列称为 1 阵列, 如图 1(b)所示; 第 2 轮分块指再对 1 阵列的每个子阵列进行二分法, 分成等大的 4 块, 此时 $x=2$, 对应分块后的阵列称为 2 阵列, 如图 1(c)所示; 最极端的情况每个阵列单元都是一个测试子阵列, 分成 $16 \times 16 = 256$ 个子阵列, 此时 $x=8$, 如图 1(d)所示. 所以用 x 表示分块轮数, 第 x 轮分块后, 芯片阵列被分成 2^x 个子块.

针对第 x 轮的分块, 分块后的子块个数为 2^x , 所以针对每个子块所需要的测试时间为利用欧拉路径测试这个子块的每个单元和边所需要的时间, 其最优时间为 $\lceil n \times n / 2^x \rceil$. 另一方面, 并行测试中, 需要为每个子块分配一个测试液滴, 所以所需要的检测液滴数与分块个数 2^x 相同. 测试成本 T_{cost} 由测试时间和检测液滴数决定, 其表达式在式(1)中给出.

$$T_{\text{cost}} = \alpha T + \beta K \quad (1)$$

式中, T 为所有子块并行测试的时间, 如式(2)所示; 而 K 为所需检测的测试液滴数目, 与子块个数相同, 即 $K = 2^x$.

$$T = \lceil n \times n / 2^x \rceil \quad (2)$$

所以此问题可以转化为: 对阵列分块轮数为 x ($x=0, 1, 2, 3, \dots$), 如何确定 x 使得测试时间和检测液滴数均较小, 达到最小测试成本. 问题 1 可以进一步描述如下所示.

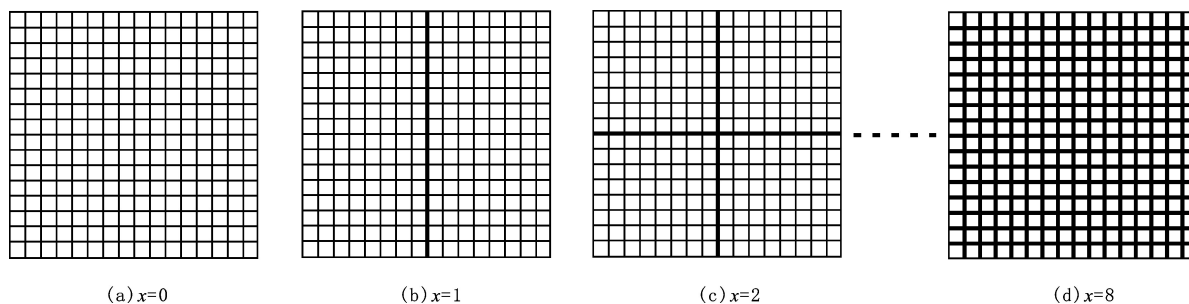


图1 并行测试的分块过程

Problem2: 给定 $n \times n$ 规模的数字微流控阵列, 确定分块轮数 x , 使测试成本 T_{cost} 最小.

$$T_{\text{cost}} = \alpha(|n \times n / 2^x|) + \beta 2^x \quad (3)$$

式中, α, β 为两个权重, 分别代表测试成本中, 测试时间和检测液滴数目所占的权重, 这是因为不同场合具有不同的要求, 所以对应的取值可能不同, 即权重不同.

4 数字微流控生物芯片测试分块优化过程和结论

为了获得测试成本随着分块轮数 x 增加的变化曲线, 本文针对常用规模的数字微流控芯片的并行测试进行优化分块分析, 以减少测试成本并获得最优的测试方案, 本过程用 Matlab 对测试成本 T_{cost} 进行了分析.

首先针对规模为 16×16 的数字微流控芯片阵列的测试成本进行分析, 结果如图 2 所示. 图 2(a) 中给出了 α, β 比重相同, 均为 0.5 的分析曲线图. 如图所示, x 变化范围为 0 到 8, $x=0$ 代表不对芯片阵列进行分块; 而 $x=8$, 则代表将芯片阵列分成 $2^8 = 16 \times 16$ 个子块, 即每个阵列单元就是一个子块. $x=0$ 和 $x=8$ 恰好是分块的两个极端. 从图 2(a) 中可以看出, 随着 x 即分块数的增大, 测试成本 T_{cost} 呈先增加再减少的趋势, 其中其成本的最低点出现在 $x=5$ 的分块点上, 即子块个数为 $2^5 = 32$ 块时, 此时的测试成本最低, 测试效率最高.

为了针对不同场合, 测试时间和所需检测液滴数在测试成本中的所占比重不同的情况进行分析, 图 2(b) 给出了针对测试成本 T_{cost} 中占不同比重的测试时间 T 和测试检测液滴数目 K 的进行了分析, 其中 α 的值分别取 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8, 而对应的 β 的值分别为 0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2, 经过计算针对这 7 种情况的成本最低点对应的 x 的值分别为 4、4、5、5、6、7. 从图中可以看出, 测试成本中的两个因素: 测试时间和所需测试的液滴数

的不同比重对测试成本均有一定的影响, 但总体的变化趋势相同. 另外, 在测试成本最低点的左侧, 测试成本随着测试时间在测试成本中所占的比重增加而增大, 随着测试所需测试的液滴数的增大而减小. 而右侧的曲线与左侧正好相反, 测试成本随着测试时间的比重地增加而减小, 随着所需测试的液滴数的增加而增大.

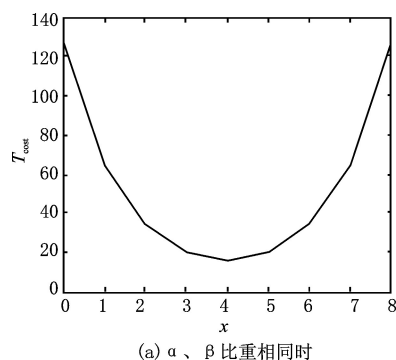
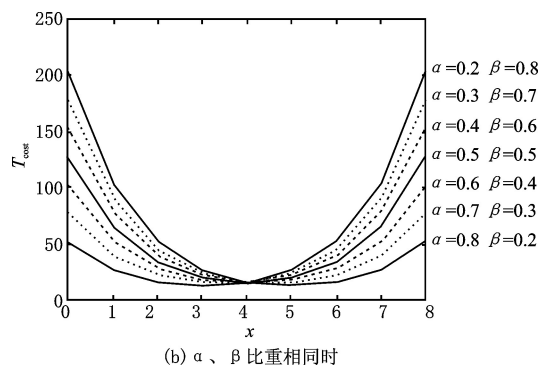
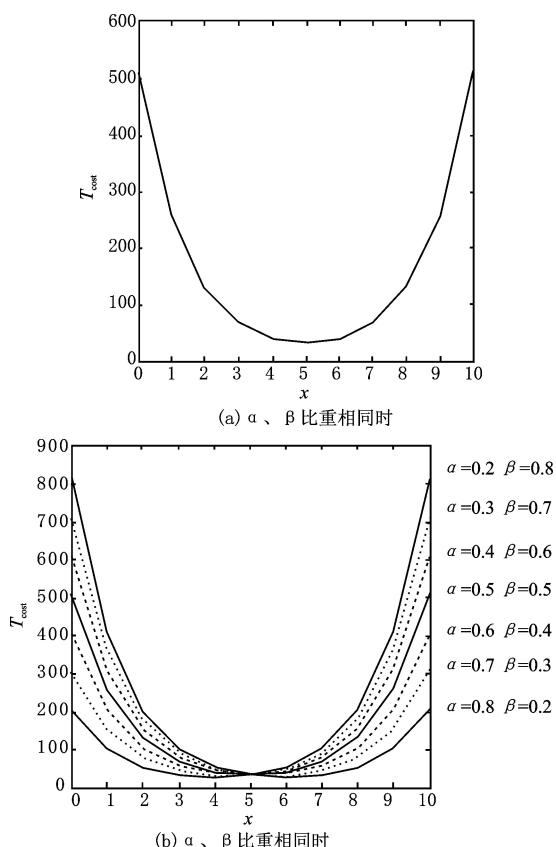
(a) α, β 比重相同时(b) α, β 比重相同时图2 16×16 的芯片阵列测试成本随 x 增加的曲线图

图 3 中给出针对 32×32 规模的数字微流控芯片阵列分析的结果. 图 3(a) 给出了随着 x 的增加, α, β 均等于 0.5 的情况下测试成本 T_{cost} 的曲线图, 如图所示, 成本曲线仍旧是随着分块数的增大呈先增加后减小的趋势, 其中成本最小点出现在 $x=6$ 上. 而图 3(b) 给出了 α, β 不同的比重对应的测试成本 T_{cost} 的曲线图, 从图中可以看出, 虽然 α, β 的不同取值对测试成本均有一定的影响, 但总体的变化趋势相同.

图3 芯片阵列 32×32 规模分析结果示意图

针对 64×64 规模的数字微流控芯片阵列进行分析的结果,与前面的阵列规模结果类似,本文也对 512×512 的较大规模芯片阵列进行了分析,从结果可以看出,针对较大规模的芯片阵列,变化趋势仍旧相同。

表2 α 、 β 不同比值下测试成本的汇聚点处对应 x 的值

16×16		32×32		64×64		512×512	
$x = \log_2(16 \times 16) / 2 = 4$		$x = \log_2(32 \times 32) / 2 = 5$		$x = \log_2(64 \times 64) / 2 = 6$		$x = \log_2(512 \times 512) / 2 = 9$	

5 结束语

本文针对数字微流控生物芯片的并行测试过程进行优化,为测试成本建立数学模型,并用 MATLAB 对常用规模的数字微流控芯片进行分析,为数字微流控芯片的并行测试过程提供最优的测试分块方法,并给整个测试过程提供依据和指导。

参考文献:

- [1] Schasfoort R B M, Stefan S, Hendrikse J, et al. Microfluidic devices for DNA sequencing: sample preparation and electrophoretic analysis[J]. Current Opin Biotechnol, 2003 (14): 42 - 50.

综上所述针对各种规模的测试成本曲线,可以得出以下结论:针对任何规模的芯片阵列,数字微流控芯片的测试成本都随着分块数的增加而呈现先减少后增大的趋势,其中会出现最低点(成本最低点对应 x 的值在表 1 中给出),即为并行测试的最佳测试点。另外,在测试成本最低点的左侧,测试成本随着测试时间在测试成本中所占的比重增加而增大,随着测试所需测试的液滴数的增大而减小,而右侧的曲线与左侧正好相反,测试成本随着测试时间的比重地增加而减小,随着所需测试的液滴数的增加而增大。

表1 最低成本点所在处对应 x 的值

α	β	16×16	32×32	64×64	512×512
0.2	0.8	4	5	6	9
0.3	0.7	4	5	6	9
0.4	0.6	5	6	7	10
0.5	0.5	5	6	7	10
0.6	0.4	5	6	7	10
0.7	0.3	6	7	8	11
0.8	0.2	7	7	8	11

除了以上直观的观察外,在绘制针对各个规模的芯片阵列的不同 α 、 β 比重的曲线图(图 2(b),图 3(b))的过程中,发现有一点的测试成本与 α 、 β 比重无关,即在这一点上测试成本是相同的,表现在曲线图上所有的曲线都会聚到这一点。对 $T_{\text{cost}} = \alpha(|n \times n / 2^x|) + \beta 2^x$ 进行分析,可以发现当 $n \times n = 2^x$ 时,测试成本与 α 、 β 无关,所以当 $x = \log_2(n \times n) / 2$ 时,测试成本会聚到一点上去,针对不同规模的汇聚点也在表 2 中给出,这与图中也是一致的。

- [2] Tao Xu, Chakrabarty K. Parallel scan-like testing and fault diagnosis techniques for digital microfluidic biochips[C]// 12th IEEE European Test Symposium. [s. l.]: IEEE, 2007: 63 - 68.
- [3] SU F, OZEV S, Chakrabarty K. Testing of droplet-based microelectrofluidic systems[C]// Proceedings of the IEEE International Test Conference. [s. l.]: IEEE, 2003, 1192 - 1200.
- [4] Debasis Mitra, Sarmishtha Ghoshal, Hafizur Rahman, et al. Test planning in digital microfluidic biochips using efficient eulerization techniques[J]. Journal of Electronic Testing: Theory and Applications, 2011, 27(5): 1-15.

(下转第 112 页)

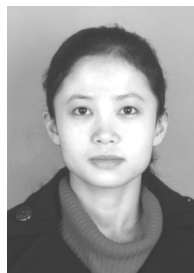
NR 预测算法. 实验结果证明, 本文算法可以较好地
对原始图像进行若分辨率调整放大后的质量进行预
测评估工作, 与经典评估算法的实验对比结果可知,
本文算法达到了较高的预测评估精度.

参考文献:

- [1] Wandell B A. Foundations of Vision[M]. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1995.
- [2] 付伟, 顾晓东. 基于人眼视觉特性的彩色图像质量评价[J]. 微电子与计算机, 2010, 27(2): 59-63.
- [3] Zhou Wang, Eero P Simoncelli, Alan Conrad Bovik. Multi-scale structural for image quality assessment [C]// Proceeding of the 37th IEEE Asilomar Conference on Signal, System and Computers. ASilomar: IEEE, 2003.
- [4] Mehul P Sampat, Wang Z, Alan Conrad Bovik. Complex wavelet structural similarity: a new image similarity index [J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2009(11): 2385-2401.
- [5] Zhou Wang, Qiang Li. Information content weighting for perceptual image quality assessment [J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2011 (5): 1185-1198.
- [6] Zhou Wang, Alan Conrad Bovik, Eero P Sheikh. Image quality assessment: from error visibility to structural similarity [J]. IEEE Transaction on Image Processing, 2004(4): 600-612.
- [7] Anush Krishna Moorthy, Alan Conrad Bovik. Blind image quality assessment: from natural scene statistics to perceptual quality [J]. IEEE Transactions on Image Processing, 2011(12): 3350-3364.
- [8] Beilian Li, Xuanqin Mou. No reference image quality assessment based on statistical distribution of local sub-image-similarity [J]. The fourth International Workshop on QoMEX, 2012(7): 176-181.

- [9] Sheikh H R, Wang A, Bovik A C. Live image quality assessment database release2. Available[EB/OL]. [2014-04-20]. <http://live.ece.utexas.edu/research/quality>. 2005.
- [10] Zhou Wang, Xinlin Shang. Spatial pooling strategies for perceptual image quality assessment[C]// Proc of IEEE Int Conf Image Process. IEEE, 2006, 10: 2945-2948.

作者简介:



韩 沁 女, (1988—), 硕士研究生. 研究方向为图像质量评估.



李 凡 男, (1981—), 博士, 副教授. 研究方向为多媒体信号处理.



汪烈军 男, (1976—), 博士, 教授. 研究方向为信息与信号处理.

(上接第 106 页)

- [5] Zhao Y, Chakrabarty K, Bhargab B Bhattacharya. Testing of low-cost digital microfluidic biochips with non-regular array layouts [J]. Journal of Electronic Testing, 2012, 28(2): 243-255.
- [6] Fei Su, Sule Ozev, Krishnendu Chakrabarty. Concurrent testing of digital microfluidics-based biochips [J]. ACM Transactions on Design Automation of Electronic System (TODAYS), 2006, 11(2): 442-464.
- [7] Zhang L, Kuang J S, J Lin, et al. Parallel on-line testing for digital microfluidic biocip [J]. Shanghai Jiao-

tong Univ(Sci), 2013, V47(01): 98-102.

- [8] Fei Su. Testing and diagnosis of realistic defects in digital microfluidic biochips [J]. Journal of Electronic Testing: Theory and Applications, 2007, 23 (6): 219-233.

作者简介:

张 玲 女, (1980—), 博士. 研究方向为集成电路测试、数字微流控芯片.

王伟征 男, (1984—), 博士. 研究方向为低功耗设计与测试.

晏伯武 男, (1968—), 博士, 教授. 研究方向为微电子测试.