

引导磁场下磁性药物靶向治疗的理论分析*

熊平¹⁾ 郭萍¹⁾²⁾ 向东²⁾ 何继善^{1)†}

1) 中南大学信息物理工程学院, 长沙 410083)

2) 南华大学数理学院, 衡阳 421001)

(2005 年 7 月 11 日收到, 2006 年 4 月 25 日收到修改稿)

应用电磁场理论, 对引导磁场下铁磁性“药物”颗粒在靶向治疗中的受力和运动轨迹进行了分析和研究. 得到了磁场、血流和血管壁对铁磁性“药物”颗粒的作用及运动规律. 给出了铁磁性“药物”在靶向治疗中可采用的一种新方法——利用体外磁激励装置产生的变化磁场来实现铁磁性“药物”靶向治疗, 还给出了采用这种方法实现靶向治疗的条件.

关键词 磁性药物, 靶向治疗, 血流动力学, 引导磁场

PACC: 8760, 8770E, 7500

1. 引言

随着纳米技术的发展, 纳米磁性药物取得了重大的突破, 这使得磁性药物靶向治疗日渐成为当今医学研究中的一个热点. 磁性药物靶向治疗是借助磁场使具有磁响应的药物聚集, 将药物尽可能有选择地运送到靶部位, 提高靶部位的药物浓度, 减少药物对全身正常组织的毒副作用, 同时可减少用药量并使治疗费用降低. 自 20 世纪 70 年代 Widder 等^[1]提出磁性药物靶向治疗以来, 国内外不少专家已对此进行了深入的研究. 由于磁性药物颗粒在人体内的运动极其复杂, 目前国内外所作研究多以实验为主, 普遍采用的方法是在靶部位处理磁铁, 利用磁铁的吸引使得磁性药物在靶部位汇聚, 达到磁性药物的靶向治疗^[2-7]. 由于这种方法对患者造成局部损伤, 使得靶向治疗丧失了与普通手术相比的优越性, 对于某些不适宜开刀部位的病变仍不能进行治疗. 本研究采用顺磁纳米铁核素作为具有放射性抗肿瘤的一种新型“药物”^[8-10], 从分析引导磁场下铁磁性“药物”颗粒在靶向治疗中的受力出发, 得到了磁场、血流和血管壁对铁磁性“药物”颗粒运动轨迹的规

律. 在讨论和分析传统的埋磁铁方法来实现靶向治疗的同时, 提出利用体外磁激励装置产生的变化磁场实现靶向治疗的方法, 同时获得在这种方法下引导磁场所需满足的条件.

2. 物理模型

2.1. 磁场、血流和血管壁对铁磁性“药物”颗粒运动影响的物理模型

在不加磁场时, 铁磁性“药物”颗粒在血液中主要受到血流作用. 由于血管结构复杂, 血流方向随着血管在不断改变, 铁磁性“药物”颗粒的运动轨迹也较为复杂. 铁磁性“药物”颗粒将会随循环系统而扩散到人体所有组织中, 不会自动地产生汇聚, 只有在引导磁场作用下体内的铁磁性“药物”颗粒才有可能达到靶向治疗的目的. 因此, 我们需要了解铁磁性“药物”颗粒在靶向治疗中的受力情况, 进而分析磁场、血流和血管壁对铁磁性“药物”颗粒运动轨迹的影响.

由于靶向治疗所用药物较少, 故可忽略磁性药物颗粒磁化后对总磁场的影响. 根据文献 [1], 铁磁

* 国家自然科学基金(批准号: 30371626)、湖南省自然科学基金(批准号: 04gj6001)和湖南省教育厅科研基金重点项目(批准号: 05A045)资助的课题.

† 通讯联系人.

性“药物”颗粒在引导磁场中所受磁场力应满足方程

$$f_m = \nabla (M_p \cdot B). \quad (1)$$

这里, B 为引导磁场中铁磁性“药物”颗粒处的磁感应强度, M_p 为铁磁性“药物”颗粒被磁场磁化后的磁矩即磁化强度. 且

$$B = \mu_b H, \quad (2)$$

$$M_p = \rho_p V_p \chi_p H, \quad (3)$$

式中, μ_b 为血液的磁导率, H 为引导磁场的磁场强度, ρ_p 为铁磁性“药物”颗粒的平均密度, $V_p = 4\pi R^3$ 为磁介质——铁磁性“药物”颗粒的体积, χ_p 为铁磁性“药物”颗粒的平均磁化率.

考虑在血液中

$$\nabla \times H = 0, \quad (4)$$

则在引导磁场中铁磁性“药物”颗粒所受磁场力可以写为

$$f_m = 2\rho_p V_p \mu_b \chi_p (H \cdot \nabla) H. \quad (5)$$

在直角坐标系的任意一个方向 α 上, 铁磁性“药物”颗粒在磁场中受到磁场力的大小可表示为

$$f_{m\alpha} = 2\rho_p V_p \mu_b \chi_p H_\alpha \frac{\partial H_\alpha}{\partial \alpha}. \quad (6)$$

这里, $\mu_b = 1$, 铁磁性“药物”颗粒的平均磁化率 χ_p 是随磁场强度变化的量, $\chi_p = \mu_p - 1$, μ_p 为铁磁性“药物”颗粒的磁导率. 在一定的磁场强度、梯度作用下, 铁磁性“药物”颗粒能有效地滞留在靶部位, 铁磁性“药物”在靶部位的滞留率主要依靠磁场力的大小. 由(6)式可知, 当铁磁性“药物”颗粒自身产生的磁感应强度饱和时, $\chi_p H_\alpha$ 近似为常数, 此时, 提高磁场强度, 磁场力只随磁场梯度 $\partial H_\alpha / \partial \alpha$ 因子的变化而改变. 当引导磁场强度较小时, 铁磁性“药物”颗粒所受磁场力与“药物”颗粒的磁滞回线 ($B-H$ 曲线) 有关, 而当引导磁场强度较大时, 铁磁性“药物”颗粒所受磁场力正比于磁饱和强度. 我们通过磁场模拟实验发现, 体外磁激励装置所产生的磁场要获得很大的磁场梯度非常困难, 要增大磁场对铁磁性“药物”颗粒的作用力, 必须优化磁路. 设法提高铁磁性“药物”颗粒的磁化特性是一种易于实现的途径.

在铁磁性“药物”颗粒的靶向治疗过程中, 血流的作用是不可忽视的. 铁磁性“药物”颗粒的半径 R 较小, 当 R 接近或小于血细胞的半径时, 铁磁性“药

物”颗粒在血流中的布朗运动较显著, 其受力杂乱无章. 根据统计学原理, 分析铁磁性“药物”颗粒在一段时间内受到的平均作用力时, 将血液视为均匀流体, 则血液流动满足的方程组为^[12]

$$\begin{aligned} \rho_b (\mathbf{v}_b \cdot \nabla) \mathbf{v}_b + \nabla \cdot [p_b - \eta_b (\nabla \mathbf{v}_b + (\nabla \mathbf{v}_b)^T)] &= 0, \\ \nabla \cdot \mathbf{v} &= 0, \end{aligned} \quad (7)$$

式中, ρ_b 为血液密度, p_b 为血液内的压强, η_b 为血液的黏滞系数, \mathbf{v}_b 为血流速度, $(\nabla \mathbf{v})^T$ 表示张量 $\nabla \mathbf{v}$ 的转置.

这里, 为了分析血流对铁磁性“药物”颗粒的作用, 取 $\rho_b = 1.2 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$, $\eta_b = 2.006 \text{ Ns/m}^2$, 采用有限元分析方法, 通过计算机进行数值模拟计算, 得到不同铁磁性“药物”颗粒半径 R 下 f_b (铁磁性“药物”颗粒受到血流的作用力) 与 Δv (颗粒和血液之间速度差) 之间的关系曲线如图 1 所示. 从图 1 可见, f_b 随着 Δv , R 的增加而增大, 近似满足关系

$$f_b = k (\Delta v)^n R^m, \quad (8)$$

式中, k 为比例系数, n 略大于 1, m 介于 1 到 2 之间. 根据(6)式, “药物”颗粒所受磁场力 $f_b \propto r^3$, 随着铁磁性“药物”颗粒半径的增大, 磁场力的增大比血流作用力增大要显著得多, 因此铁磁性“药物”颗粒半径是影响铁磁性“药物”靶向治疗的另一重要因素. 适当增大铁磁性“药物”颗粒的半径有助于增强磁场力的作用, 削弱血流对颗粒的作用.

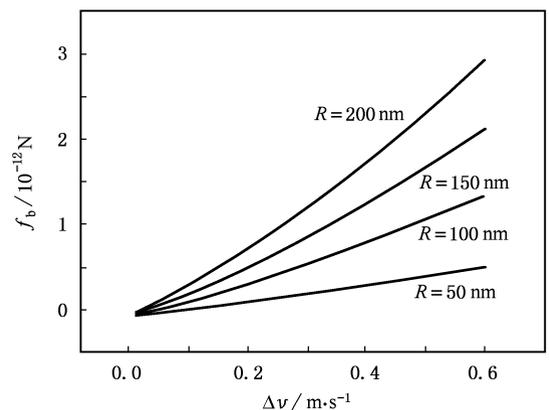


图 1 血流对颗粒的作用力 f_b 与颗粒与血流的流速差 Δv 之间的关系曲线

在均匀的流体介质中, 铁磁性“药物”颗粒所受的磁场力和流体作用力确定后, 容易得到铁磁性“药物”颗粒的运动情况, 但在人体中, 血管壁的存在使得问题变得复杂. 在不加引导磁场时, 铁磁性“药物”

颗粒将在血流的作用下沿着血流方向运动.当存在引导磁场时,磁场对颗粒的作用力大于血流对颗粒的作用力时,铁磁性“药物”颗粒将在这两个力的共同作用下运动.当磁场对颗粒的作用力远大于血流对颗粒的作用力,且其方向与血管的血流方向不一致时,就会受到血管壁的阻碍.如果磁场力的方向不随时间改变,铁磁性“药物”颗粒就容易被磁场力“压”在血管壁上而停止运动.只有当磁场力的方向变化到与血管的血流方向接近一致时,铁磁性“药物”颗粒方可离开血管壁再次产生运动.用 κ 表示铁磁性“药物”颗粒与血管壁的平均摩擦系数,则使铁磁性“药物”颗粒运动的磁场力应满足以下关系:

$$t \cdot f_m \geq \kappa n \cdot f_m, \quad (9)$$

式中 t 和 n 分别为血管的切向矢量和法向矢量.(9)式可进一步写为

$$|\tan\theta(t, f_m)| < 1/\kappa, \quad (10)$$

式中 $\theta(t, f_m)$ 为血管切线 t 与磁场力 f_m 构成的夹角.满足此条件的所有力的方向所构成的立体角为 $[1 - \cos\theta(t, f_m)]2\pi$.由于血管结构复杂,弯曲部分较多, t 和 n 总是随着血管位置而不断改变的,对于恒定的磁场而言,当 $f_m > f_b$ 时,铁磁性“药物”颗粒就会被“压”在附近某弯曲位置,要使铁磁性“药物”颗粒在引导磁场作用下靶向聚集,就必然需要改变磁场,即需要一个变化的磁场.

2.2. 实现铁磁性“药物”颗粒靶向治疗的条件

通过对铁磁性“药物”颗粒的受力分析,我们可以通过控制引导磁场和改变颗粒属性来改变铁磁性“药物”颗粒所受的磁场力和血流作用力,而血管壁对颗粒运动的阻碍是无法控制的.因此,铁磁性“药物”靶向治疗的关键是如何削弱血管壁的阻碍作用.血管结构复杂,但是也存在一定的规律.规律 1:每根血管总会构成通路,铁磁性“药物”颗粒不会进入“死胡同”;规律 2:绝大多数血管呈射线状.根据规律 1,只要引导磁场符合要求,无论铁磁性“药物”颗粒初始时刻在任何位置,都能被引导至靶区.根据规律 2,局部部位的所有血管存在一定方向性,使得铁磁性“药物”颗粒能够在磁场的引导下绕过弯曲的部分.

如果采用恒定的磁场来实现靶向治疗,根据以上分析血管壁对铁磁性“药物”颗粒运动的影响,在靶区内应满足 $f_m > f_b$,在靶区外应满足 $f_m \leq f_b$.也

就是在靶区内引导磁场对磁性“药物”颗粒的作用力大于血流对颗粒的作用力,则颗粒在引导磁场的作用下被聚集在病变靶区.在靶区外,由于血流对颗粒的作用力大于引导磁场对颗粒的作用力,则铁磁性“药物”颗粒在血流的作用下沿血管流动.经过一定时间后,血管中的铁磁性“药物”颗粒经血液循环进入靶区,并被滞留在靶区,从而使得几乎所有的铁磁性“药物”颗粒都能在靶区聚集,达到靶向放射治疗的目的.国内外普遍采用的在体内埋磁铁的办法符合了这一原理.事实上,从电磁学理论分析,对实际人体内的一个靶区而言,要实现这种磁场,在靶区附近磁激励元也是必需的.

当铁磁性“药物”颗粒在靶区内外所受磁场力大小相差不大时,要使铁磁性“药物”颗粒达到靶向治疗,必须改变磁场.以靶点为坐标原点,建立球坐标 (r, φ, θ) ,选取不含支路的一段血管,假设其形状可用某个函数 $g(r, \varphi, \theta)$ 描述, $T(r, \varphi, \theta)$, $N(r, \varphi, \theta)$ 分别为曲线 $g(r, \varphi, \theta)$ 的切线和法线,则铁磁性“药物”颗粒的运动满足以下方程:

$$S(t) = \int_0^t dt \int_{\tan\alpha(r, f_m) < 1/\kappa} \{ [f_m(t) \cdot T - \kappa f_m(t) \cdot N] T + f_b \} dt. \quad (11)$$

要实现铁磁性“药物”颗粒在靶区汇聚,就要使得当时 $t \rightarrow \infty$ 时, $S(t)$ 的模 $|S(t)| \rightarrow 0$,而 $S(t)$ 实际等于 $S(t)$ 在 r 方向的分量,因此这种情况下实现靶向治疗须满足

$$\int_{\tan\alpha(r, f_m) < 1/\kappa} \{ [f_m(t) \cdot T - \kappa f_m(t) \cdot N] T + f_b \} dt < 0. \quad (12)$$

要使所有铁磁性“药物”颗粒的受力情况都满足(12)式,需要 $f_m > f_b$, $\int f_{mr} dt < 0$.同时,为避免血管壁的阻碍,使铁磁性“药物”颗粒朝着靶区不断运动,有必要不停地改变磁场力的方向,使铁磁性“药物”颗粒在血管任何位置都可以继续朝着靶区运动.因此,这种实现铁磁性“药物”靶向治疗的条件可以归纳为三个:(1)磁场力必须大于血流作用力;(2)磁场力在时间上的累积应当是朝向靶区的向心力;(3)磁场力的方向必须不停地改变,将任意点朝着靶区的空间立体角 2π 按大小 $[1 - \cos\theta(t, f_m)]2\pi$ 分成很多份,对于每一份立体角,在磁场力改变的每个周期内,磁场力方向必须在某一时间落在这一份立体角内.

3. 实验模拟

对铁磁性“药物”颗粒靶向聚集进行实验模拟. 在频率为 ω 的旋转磁场中, 部分铁磁性“药物”颗粒静止不动 ($s \leq \frac{(F \cdot s)_{\max}}{f}$ 处, s 为铁磁性颗粒到旋转磁场中心的距离), 其余的铁磁性“药物”颗粒近似沿旋转磁场中心转动(有旋转半径减小的趋势). 铁磁性“药物”颗粒跟随旋转磁场转动的平均频率 ω' 不为常数, 其平均值为

$$\omega' \approx \frac{(F \cdot s)_{\max}}{\sqrt{2}sf} \omega.$$

如果增大磁场强度, 铁磁性“药物”颗粒相对旋转磁场中心的距离将减小, 则它的转动频率 ω' 越高, 部分静止的铁磁性“药物”颗粒也将开始转动. 通过计算机模拟实验, 得到结果是铁磁性“药物”颗粒在旋转磁场中, 其运动轨迹或位置随时间的变化曲线与理论结果一致(见图 2 和图 3). 即铁磁性“药物”颗粒在旋转磁场中运动时, 逐渐增大磁场强度, 铁磁性“药物”颗粒将向旋转磁场中心运动, 也就是向旋转磁场中心聚集.

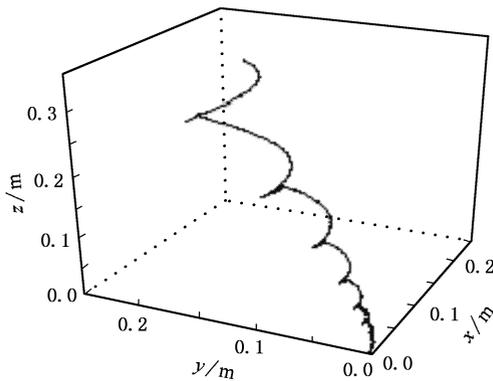


图 2 铁磁性“药物”颗粒在旋转磁场中的三维运动轨迹

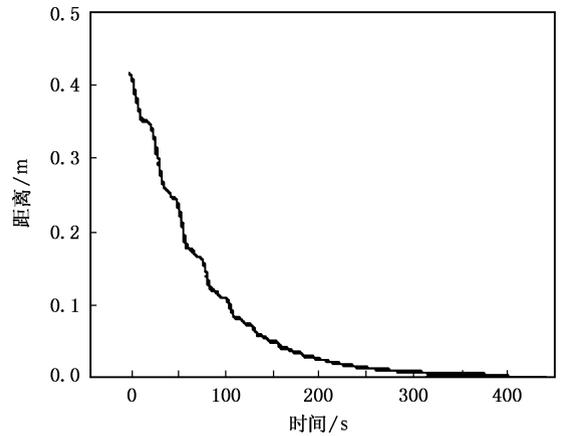


图 3 铁磁性“药物”颗粒在旋转磁场中的位置随时间的变化曲线

4. 结 论

本文根据对铁磁性“药物”颗粒受力和运动情况的分析, 得到磁性药物靶向治疗的两种方法. 一是采用恒定的磁场, 它要求在靶区内磁场力大于血流作用力, 而在靶区外磁场力应小于血流作用力. 二是采用变化的磁场, 它要求磁场力大于血流作用力, 使铁磁性“药物”颗粒在血管任何一处都有机会运动, 且磁场力对时间的累积必须是朝向靶区的向心力. 另外, 要满足靶向治疗中 $f_m > f_b$ 的条件, 提高磁性药物颗粒的聚集速度, 除了改进磁场外, 还可以采用提高磁性药物颗粒的磁化特性和改变磁性药物颗粒大小来实现.

采用变化的引导磁场来实现放射性铁磁性“药物”靶向治疗的方法对磁场非均匀性的要求远不如采用恒定磁场的方法严格, 且通过体外磁激励装置来产生引导磁场也是可行的. 这样, 避免了开刀在靶部位处理磁铁给病人带来的痛苦, 充分展现磁性药物靶向治疗的优越性, 对临床应用具有重要的意义.

[1] Widder K J , Senyei A E , Scarpeui D G *et al* 1978 *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **158** 141
 [2] Xiao J J , Sun C , Xue D S *et al* 2001 *Acta Phys. Sin.* **50** 1605 (in Chinese) [肖君军、孙超、薛德胜等 2001 物理学报 **50** 1605]
 [3] Kubo T , Sugita T , Shimose S *et al* 2001 *Int. J. Oncol.* **18** 121
 [4] Asmatulu R , Zalich M A , Claus R O *et al* 2005 *J. Magn. Magn. Mater.* **292** 108

[5] Ritter J A , Ebnar A D , Daniel K D *et al* 2004 *J. Magn. Magn. Mater.* **280** 184
 [6] Song H F , Ma J , Lin C 2002 *Foreign Med. Sci. (Oncol. Sect.)* **29** 183
 [7] Xu H , Song T 2001 *Foreign Med. Sci. (Biomed. Eng. Fasc.)* **27** 61
 [8] Xiong P , Guo P , Yuan Y L *et al* 2005 *Chin. J. Biomed. Eng.*

- 24 154 (in Chinese) [熊 平、郭 萍、袁亚莉等 2005 中国生物医学工程学报 24 154]
- [9] Chen Y Z , He S L , Zhang H W *et al* 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 5890 (in Chinese) [陈允忠、贺淑莉、张宏伟等 2005 物理学报 **54** 5890]
- [10] Deng L W , Jiang J J , Feng Z K *et al* 2004 *Acta Phys. Sin.* **53** 4359 (in Chinese) [邓联文、江建军、冯则坤等 2004 物理学报 **53** 4359]
- [11] Guo S H 1979 *Electric Dynamics* (Beijing : Higher Education Press) (in Chinese) [郭硕宏 1979 电动力学 (北京 : 高等教育出版社)]
- [12] Jian X H 1999 *Fluid Mechanics* (Chongqing : Southwest Jiaotong University Press) (in Chinese) [姜兴华 1999 流体力学 (重庆 : 西南交通大学出版社)]

Theoretical research of magnetic drug targeting guided by an outside magnetic field *

Xiong Ping¹⁾ Guo Ping^{1,2)} Xiang Dong²⁾ He Ji-Shan^{1)†}

1) *School of Info-Physics and Geomatics Engineering , Central South University , Changsha 410083 , China)*

2) *School of Mathematics and Physics , Nanhua University , Hengyang 421001 , China)*

(Received 11 July 2005 ; revised manuscript received 25 April 2006)

Abstract

This paper reports the systematic study of supporting forces and moving track of the ferromagnetic drug particulates in target therapy is performed using the electromagnetic theory. We have obtained the rules of action and effect of magnetic fields and blood stream and the walls of blood vessel on the ferromagnetic drug particulates. At the same time , we also give out the new method of magnetic drug targeting , namely , we make use of the magnetic navigating device located outside human body to produce the variable magnetic fields to realize magnetic drug targeting. The result of our research gives the conditions of carrying out magnetic medication target treatment.

Keywords : magnetic drug , target treatment , dynamics of blood stream , navigating magnetic field

PACC : 8760 , 8770E , 7500

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 30371626) , the Natural Science Foundation of Hunan Province , China (Grant No. 04gj6001) and the Key Program of the Science Research Foundation of Education Bureau of Hunan Province , China (Grant No. 05A045).

† Corresponding author.