

# 基于多阶动态移焦的透皮给药增效研究\*

龚新越<sup>1)</sup> 薛洪惠<sup>1)2)</sup> 宋人杰<sup>1)3)</sup> 郭杨<sup>4)</sup> 马勇<sup>4)</sup> 屠娟<sup>1)†</sup>

1) (南京大学物理学院声科学与工程系, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

2) (无锡商业职业技术学院物联网与人工智能学院, 无锡 214153)

3) (上海联影医疗科技股份有限公司, 上海 201807)

4) (南京中医药大学骨伤修复与重建新技术实验室, 南京 210023)

(2025年7月31日收到; 2025年9月7日收到修改稿)

针对传统超声透皮给药技术中声场聚焦模式单一、药物粒子穿透深度及分布范围受限等关键瓶颈问题, 本研究提出了一种基于超声换能器阵列的多阶动态移焦发射策略, 旨在实现声能量在皮肤深度方向的动态重分布, 从而提升纳米粒子的透皮效率与分布均匀性. 通过调控换能器阵元激励相位, 构建多阶移动的声聚焦作用路径, 并通过在体动物实验与有限元仿真联合验证其透皮给药效果. 结果显示, 与固定焦点模式相比, 动态聚焦显著提升了药物粒子的经皮渗透深度与空间分布均匀性, 其平均渗透深度可提高 65.7%, 荧光积分强度提升 69.3%, 并在皮肤组织中形成更均匀的沉积带结构. 有限元仿真结果进一步揭示了该模式下粒子扩散演化行为与焦点动态轨迹之间的强耦合机制, 证实动态移焦模式下的“多焦点接力式”驱动效应可在显著优化粒子的经皮渗透效率的同时, 有效降低局部能量沉积引发的潜在风险, 为构建高效、安全、可控的超声透皮递药技术提供了重要的理论基础与技术支撑.

**关键词:** 超声透皮给药, 动态聚焦, 超声换能器阵列, 有限元仿真

**PACS:** 43.35.+d, 43.80.Ev

**DOI:** 10.7498/aps.74.20251023

**CSTR:** 32037.14.aps.74.20251023

## 1 引言

透皮给药 (transdermal drug delivery, TDD) 作为一种重要的药物输送方式, 在非侵入性、治疗效率和患者依从性方面均具备显著优势. 皮肤作为人体最大的器官, 为药物提供了便捷的传递通道. TDD 通过药物穿越皮肤屏障进入体循环, 主要适用于局部或全身性药物输送, 其吸收机制如图 1 所示. 相较于注射和口服等传统给药方式, TDD 可有效降低感染风险, 避免胃肠道消化液对药物活性的破坏, 减少血药浓度剧烈波动所引发的不良反

应, 且能通过调控给药系统实现稳定的药物释放速率, 这些特性使其成为现代药物递送体系的重要组成部分, 尤其在慢性病长期治疗与局部精准给药领域展现出不可替代的应用价值<sup>[1-3]</sup>.

然而, 皮肤组织尤其是其最外层角质层, 以其高度致密结构及低水合特性, 构成了药物渗透的主要生理屏障, 导致其透皮速率往往难以达到治疗需求, 因此成为 TDD 临床应用中最关键的核心障碍<sup>[4,5]</sup>. 为克服角质层的低渗透性, 提高药物的透皮吸收效率, 研究人员发展了多种促渗策略, 主要包括用化学渗透促进剂 (如醇类、脂肪酸类物质)<sup>[6]</sup> 和物理增强技术 (如微针、离子导入、电穿孔、超声)

\* 江苏省科技计划专项 (重点研发计划社会发展) 项目 (批准号: BE2023818)、中央高校基本科研业务费专项资金 (批准号: 020414380195) 和国家自然科学基金 (批准号: 12274220) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: juantu@nju.edu.cn

等<sup>[7]</sup>. 传统化学促渗剂虽可短暂改变脂质双分子层的通透性, 但其伴随的刺激性与毒副作用很难忽视; 微针、离子导入、电穿孔等物理增强手段虽能显著提高通量, 却常需破坏皮肤完整性或引入复杂电极, 制约了其在长期、大面积给药场景下的应用推广.

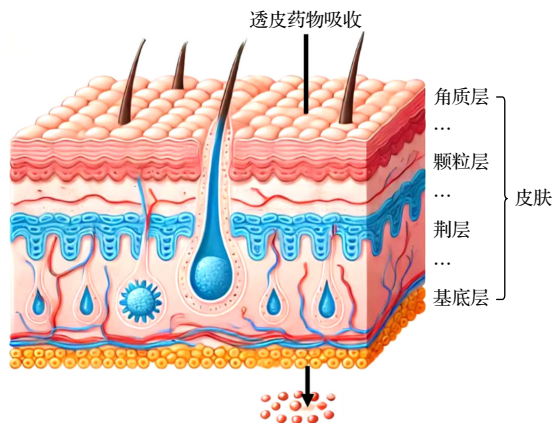


图 1 TDD 药物吸收途径示意图

Fig. 1. Schematic diagram of TDD drug absorption pathway.

而超声透皮给药技术作为一种无创物理促渗手段, 不仅具备操作简便、可控性强的特点, 而且可通过超声波的声辐射力、微射流、空化效应及热效应协同作用<sup>[8]</sup>, 在保持皮肤完整性的前提下可逆性地提高角质层通透性, 从而实现药物在靶区的精准递送, 并避免化学促进剂可能引发的皮肤刺激与过敏反应<sup>[9,10]</sup>. 因此, 深入研究超声场与药物粒子、皮肤组织的相互作用机制, 优化声场调控策略, 对提升透皮给药效率与均匀性具有重要的科学意义与临床价值.

目前, 超声透皮给药系统主要采用两类换能器构型: 单阵元换能器与换能器阵列. 单阵元超声换能器因其结构简单、控制方便, 在大分子透皮给药领域 (如无创胰岛素递送) 已有所应用<sup>[11,12]</sup>. 然而, 其根本性局限在于声场作用区域狭窄且调控维度单一, 难以满足大面积给药或深部组织靶向输送的需求. 为突破这一局限, Maione 等<sup>[13]</sup> 提出采用换能器阵列技术, 通过调控各阵元激励信号的相位与幅度, 实现声波在空间特定位置的相干叠加, 实现声能量聚焦, 提升声场设计的灵活性与作用区域的广度<sup>[14,15]</sup>, 为提高透皮效率提供新途径<sup>[16,17]</sup>.

尽管如此, 现有基于阵列的超声透皮给药研究仍面临两个关键性瓶颈. 首先, 现有阵列系统多采用固定焦点聚焦模式, 其焦点位置在辐照过程中始终保持静态, 易导致声能量在空间某点持续高度

聚集. 在需要较长辐照时间以驱动药物粒子进行有效纵深迁移的场景下, 这种静态高能量密度的累积极易引发局部组织温升, 存在不可忽视的热损伤风险<sup>[18-20]</sup>. 更为重要的是, 现有研究多聚焦于换能器结构参数 (如阵元尺寸、数量) 对声场的影响, 对“声场-药物粒子-皮肤组织”三者之间的耦合作用机制缺乏系统性、定量化的认知与建模研究, 难以对超声阵列的调控策略进行有效优化, 导致药物粒子仅能在固定深度的焦点区域获得有效驱动, 而在深层组织中存在药物浓度不足且空间分布不均等问题<sup>[21]</sup>.

针对上述瓶颈问题, 本研究提出一种基于换能器阵列的多阶动态聚焦方法, 使其在空间 (尤其是深度方向) 和时间维度上均能实现声能量动态再分配的调控策略. 简言之, 利用电子相控技术, 实时、精确调控阵列单元的激励相位差, 使得声场的焦点沿预设的纵深路径 (如从表皮至皮下目标深度) 实现连续、可控的阶跃式或扫描式移动, 在组织深度方向有效构建具有纵向梯度分布特征的声辐射力动态作用路径, 而非局限于单一的静态焦点, 从而避免能量在特定区域过度沉积产生热损伤的风险, 在提高效率的同时保障生物安全性. 此外, 利用“多焦点接力”效应在推动药物粒子向深层组织迁移时, 可动态扩展声场有效作用区域, 显著扩大粒子横向分布范围, 有效解决穿透深度与分布均匀性的协同优化问题. 为系统论证该方法的有效性及物理作用机制, 本研究充分结合大鼠在体动物实验与有限元数值仿真, 对固定焦点聚焦与多阶动态移焦两种模式在药物粒子透皮传输中的性能 (如渗透深度、分布均匀性、推动效率等) 进行定量对比评估. 本研究旨在从实验现象与理论模型双重角度, 深入阐明动态移焦技术的增效机制, 为发展更为高效、安全、可控的新型超声透皮给药系统提供理论依据与技术支撑.

## 2 材料与方法

### 2.1 实验材料

本实验中使用异硫氰酸荧光素 (FITC, ACRO Biosystems, 中国) 标记的纳米粒子 (平均粒径约为 500 nm) 作为示踪粒子, 用以评估不同超声发射模式对皮肤屏障通透性的影响. 该类粒子具有良好的荧光稳定性和水相分散性, 且粒径与实际透皮

给药中常见的纳米载体 (如脂质体、PLGA 微粒等) 相当, 可有效反映声场结构对复杂颗粒透皮迁移行为的影响<sup>[22-24]</sup>. 实验中使用生理盐水 (Phosphate Buffered Saline, 藕来宝, 中国) 将粒子溶解并配制成分浓度为 2 mg/mL 的溶液, 将 FITC 荧光染料标记的纳米粒子与声诺唯微泡 (SonoVue, Bracco Suisse SA, 瑞士) 按 1:2 比例混合, 用于后续透皮实验.

## 2.2 动物模型与处理方法

动物实验采用成年雄性 SD 大鼠 (体重 250—300 g), 实验前随机分为固定焦点组和动态聚焦组, 采用电动剃毛器和脱毛膏联合清除大鼠背部毛发, 并使用生理盐水充分浸湿 10 min 以软化角质层. 在超声耦合垫 (医用超声耦合贴, 藕来宝, 中国) 上以超声探头尺度为直径制造药液池, 在实验过程中将耦合垫覆盖于湿润后的大鼠背部皮肤表面, 将上述混合药液均匀滴加于药液池中, 以确保药液覆盖面积一致. 实验过程中大鼠全程保持麻醉状态, 所有操作流程严格遵循动物伦理审批规范.

## 2.3 超声给药实验设计

实验中采用中心频率为 5 MHz 的相控阵超声阵列探头 (EC60, 珠海医凯, 中国), 并配套可编程发射控制系统. 所有实验组的发射参数设置一致: 输出声功率为 100%, 脉冲重复频率 (PRF) 为 20 Hz, 脉冲周期数为 10 cycle, 总辐照时间为 10 min.

为确保各阵元均可有效激励并形成稳定聚焦声场, 需保证声焦点距离换能器阵面足够远, 使所有阵元发射方向均处于其有效发射开角范围内. 若焦点离阵列过近, 部分阵元指向焦点的入射角超出

其有效发射开角范围, 可能导致声场偏移或聚焦能量下降. 为避免上述问题, 在换能器与动物皮肤之间药水池的厚度设置为 10 mm, 以确保焦点定位于阵列远场, 保证声能量的稳定聚集与均匀分布<sup>[25]</sup>.

为保证超声波能量与大鼠背部皮肤界面充分耦合, 实验过程中使用含药水池的定制耦合垫至于大鼠背部上方, 封装液体区域, 并将超声探头垂直固定于药液面上方, 如图 2(a) 所示.

实验中设立 3 个对照组: 自然渗透组 (不施加超声)、固定焦点组 (焦点固定于皮下约 0.5 mm) 和动态聚焦组 (焦点沿深度方向由皮肤表面逐步扫描至皮下 1 mm), 每组均注入 1.5 mL 混合药液至耦合垫药液池. 在非自然渗透组中, 启动发射系统后, 分别以固定聚焦及动态移焦模式连续照射 10 min. 停止超声辐照后, 静置 30 min 以稳定渗透效果. 随后对大鼠实施安乐死, 并切取照射区域皮肤 (约 2 cm<sup>2</sup>) 进行冷冻包埋与切片. 使用荧光显微镜 (Olympus BX51, 100×, 奥林巴斯, 日本) 对皮肤组织切片进行观察并拍照, 用于后续图像定量分析.

## 2.4 粒子渗透性的评估

粒子渗透过程如图 2(b) 所示, 荧光图像处理使用 Python 与 OpenCV 图像处理库完成, 评估参数包括如下三方面. 1) 平均渗透深度 ( $\mu\text{m}$ ): 从皮肤表面垂直向下统计荧光信号强度超过可分辨阈值的平均深度; 2) 最大渗透深度 ( $\mu\text{m}$ ): 统计各垂直扫描线上荧光信号连续穿透的最大深度; 3) 荧光积分强度 (arbitrary units, a.u.), 在橙色线框包围区域内, 对绿色通道灰度值进行积分, 单位为相对强度单位.

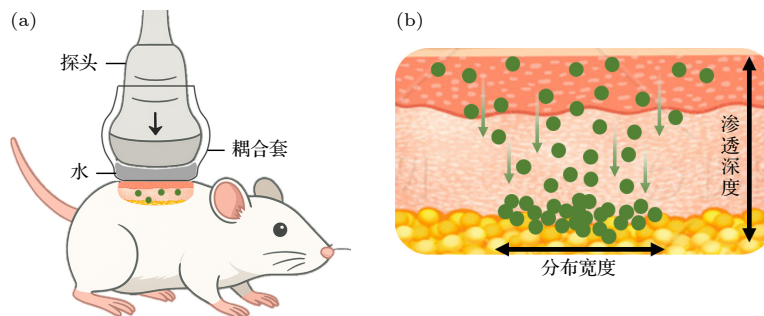


图 2 (a) 实验操作示意图; (b) 粒子渗透示意图, 其中绿色圆球为荧光粒子

Fig. 2. (a) Schematic diagram of experimental operation; (b) schematic diagram of particle penetration, where green spheres are fluorescent particles.

## 2.5 有限元仿真建模验证

为进一步解释实验现象并揭示其物理机制,本研究采用 COMSOL Multiphysics 软件构建二维有限元模型,模拟不同声场结构下的声压分布与粒子迁移路径. 坐标系以皮肤表面为基准,横向设为  $x$  轴,垂直皮肤表面指向深部方向为  $z$  轴. 鉴于实验所用 FITC 荧光标记的粒子为纳米粒子,在仿真中设置相应粒径为 500 nm,密度为  $1200 \text{ kg/m}^3$  的粒子 10000 个. 选取相应粒径的球形颗粒作为声场响应模型对象,不仅更贴近实际药物递送体系中的微粒结构(如纳米胶束、聚合物微球等),同时也能更准确模拟超声场中粒子受力与迁移机制<sup>[26,27]</sup>.

基于散射理论<sup>[28]</sup>,由于粒径远小于波长,纳米粒子在声场中受到的辐射力( $\mathbf{F}$ )可由 Gor'kov 势函数  $U_{\text{rad}}$  进行计算:

$$\mathbf{F} = -\nabla U_{\text{rad}}, \quad (1)$$

$$U_{\text{rad}} = V_p \left[ f_1 \frac{1}{2\rho c^2} \langle p^2 \rangle - f_2 \frac{3}{4} \rho \langle v^2 \rangle \right], \quad (2)$$

其中,矢量  $\mathbf{F}$  是声辐射力,  $V_p$  是粒子的体积,  $\rho$  为介质密度,  $c$  为介质中声速,  $p$  为声压,  $v$  为质点振动速度. 散射系数由下式给出:

$$f_1 = 1 - \frac{K_0}{K_p}, \quad f_2 = \frac{2(\rho_p - \rho)}{2\rho_p + \rho}, \quad (3)$$

其中,  $K_0$  是介质的体积模量,  $K_p$  是粒子的体积模量,  $\rho_p$  是粒子的密度,  $f_1$  和  $f_2$  分别表示单极子和偶极子系数.

如图 3 所示,仿真模型中,线阵换能器阵列共设  $N = 64$  个阵元,阵元宽度设为  $l = 0.45 \text{ mm}$ ,阵元间距  $d = 0.05 \text{ mm}$ ,且满足  $d \leq \lambda/2$  以抑制栅瓣效应<sup>[29]</sup>( $\lambda$  为介质中声波波长),总阵元长度为  $31.95 \text{ mm}$ ,发射中心频率  $1 \text{ MHz}$ . 传播介质采用内置材料库中的“Skin”,以模拟人体皮肤声传播环境. 根据文献<sup>[30]</sup>报道,人体皮肤厚度范围一般为  $0.5\text{--}5.0 \text{ mm}$ ,为全面覆盖临床实际情况,仿真中设置皮肤层厚度为  $5 \text{ mm}$ . 在动态移焦模式中需通过调节各阵元激励信号相位,实现焦点在深度方向的连续移动,如图 3(a) 所示.

几何结构采用二维平面模型( $x$ - $z$  平面),见图 3(b),仿真区域的网格剖分采用自适应划分策略,其中耦合层与介质层采用四边形结构网格,最大单元尺寸设为  $\lambda/8$ ,以确保波长采样精度大于 5 点/波长. 模型外围边界设置为完美匹配层(PML)用

于吸收边界反射,采用映射网格,网格单元最大尺寸为  $\lambda/5$ ,并与相邻区域网格平滑过渡. 这种网格划分方式能够平衡计算精度和计算效率,同时确保边界条件的准确模拟.

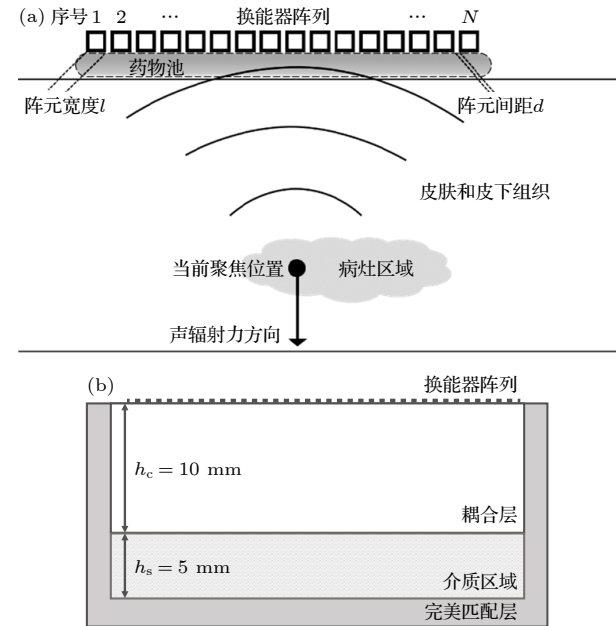


图 3 (a) 聚焦发射的透皮给药原理示意图; (b) 有限元模型结构图

Fig. 3. (a) Schematic diagram of transdermal drug delivery principle with focused emission; (b) finite element model structure diagram.

此外,为缩短仿真时间并保证粒子迁移过程的可观测性,适当提升阵元声压幅值并减小介质黏滞系数,以便在  $3000 \mu\text{s}$  内模拟粒子的迁移轨迹与聚集效果.

## 3 结果

### 3.1 超声透皮给药动物实验结果

为系统评估不同超声发射策略对透皮药物递送效率的影响,本研究采用 FITC 标记的纳米粒子作为示踪手段,对比分析了固定焦点与动态移焦两种模式在推动 FITC 纳米粒子的透皮表现. 图 4 所示为不同处理模式下大鼠背部皮肤组织的荧光切片显微图像.

如图 4 所示,在自然渗透组中,组织内仅观察到微弱的荧光信号,说明粒子在不借助外部能量的条件下难以穿透皮肤屏障. 而在相同声强和辐照时长条件下,固定焦点组的荧光信号集中分布于焦点正下方区域,呈现柱状或点状形态,皮肤横截面中

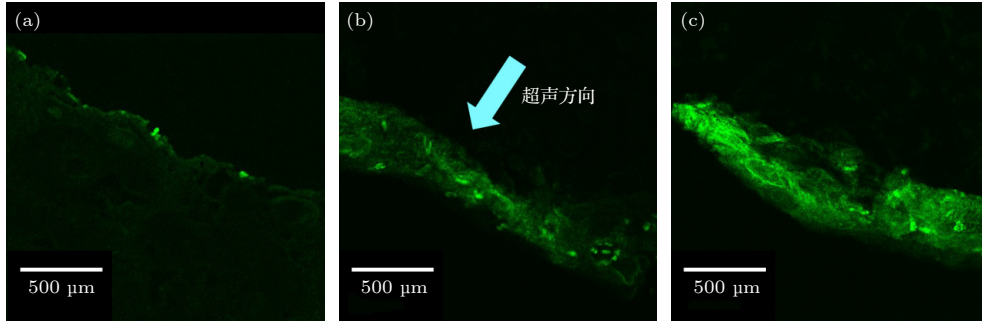


图 4 荧光显微镜下的组织切片 (a) 自然渗透组; (b) 固定焦点聚焦组; (c) 动态聚焦组

Fig. 4. Tissue sections under fluorescence microscope: (a) Natural infiltration group; (b) fixed focus group; (c) dynamic focus group in turn.

大部分区域荧光信号稀疏, 穿透深度较浅, 表明其促渗效果有限. 相比之下, 动态移焦组展现出更强的粒子推进能力, 荧光信号显著增强, 覆盖范围更广, 在深度方向形成带状、连续分布的沉积区域, 呈现出更优的渗透层次与均匀性.

为了更准确地量化上述现象, 进一步对荧光图像进行图像处理与定量分析, 分别计算提取并比较了平均渗透深度、最大渗透深度、荧光积分强度三项关键指标, 结果如图 5 所示. 与自然渗透组相比, 固定焦点模式在平均渗透深度和荧光强度上均有大幅提升, 验证了超声在增强粒子渗透方面的基本效能. 具体而言, 相较于自然渗透, 固定焦点组中粒子平均渗透深度提高 63.9%, 最大渗透深度提高 68.7%, 而表征累积渗透量的荧光积分强度提高 360.3%. 而在动态移焦模式下, 粒子平均渗透深度进一步提高约 65.7%, 最大渗透深度提升 41.2%, 而荧光积分强度更是达到固定焦点组的 1.7 倍, 表明动态聚焦策略在药物递送效率方面具备显著优势.

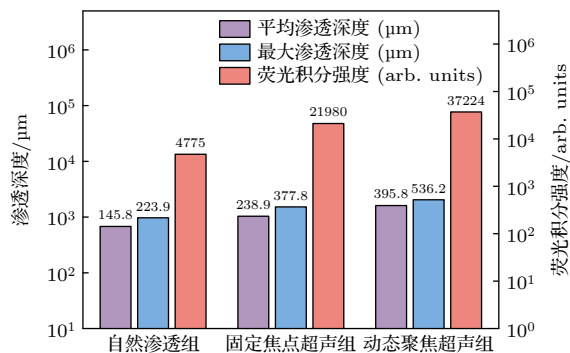


图 5 组织切片荧光图像平均渗透深度、最大渗透深度、荧光积分强度三项指标柱状图

Fig. 5. Histogram of three indicators: average penetration depth, maximum penetration depth and fluorescence integral intensity of fluorescence images of tissue sections.

更重要的是, 动态聚焦形成的多焦点路径使粒子在组织结构中获得更加连续、广泛的迁移轨迹, 荧光信号沿深度方向表现出层层推进、逐级沉积且分布更为均匀的特征, 说明动态聚焦策略在实现深层靶向输送的同时, 亦可优化药物粒子的组织中空间分布状态.

### 3.2 声场仿真与焦域特性分析

为进一步阐明声场结构对粒子透皮渗透行为的影响作用机制, 本研究构建了二维有限元模型, 对固定焦点与动态聚焦两种发射方式下的声场分布进行模拟. 在固定焦点模式中, 聚焦点设置于阵列中轴线下方皮下约 2 mm 处, 辐照时间为 3000 μs, 其典型声压场分布如图 6(a) 所示. 而在动态聚焦模式下, 声焦点沿深度方向逐级下移, 分别设定聚焦于皮下 1 mm, 2 mm 和 3 mm 的 3 个位置, 3 次焦点移动时间间隔为 1000 μs, 累积辐照时长总计 3000 μs. 在 0—1000 μs 之间, 其声场分布与图 6(a) 一致, 在 1000—2000 μs 之间声场分布仿真结果见图 6(b). 在 2000—3000 μs 之间声场分布仿真结果见图 6(c).

图 6 中各焦点深度的有效聚焦区域 (以 -6 dB 声压为界) 的对比结果见表 1. 仿真数据显示, 与固定焦点模式相比, 动态聚焦条件下, 随着焦点深度下移, 声束焦域横向宽度略有扩大, 由 0.93 mm 增至 1.05 mm, 纵向长度由 3.63 mm 增至 4.56 mm, 整体焦域面积提升约 29.5%. 这一变化主要归因于阵列孔径固定条件下, 焦点深度下移导致声束聚焦区域横向拓展, 促进焦域面积扩大. 该特性可使相邻焦点的 -6 dB 焦域范围形成一定程度的空间重叠, 有助于延皮下纵深方向构建连续更为连续且有序衔接的声辐射路径, 为粒子向纵深方向稳定迁移

提供了更广泛的作用区间, 且由于单个焦点辐照时间缩短有利于减少组织中的声能量沉积避免热损伤.

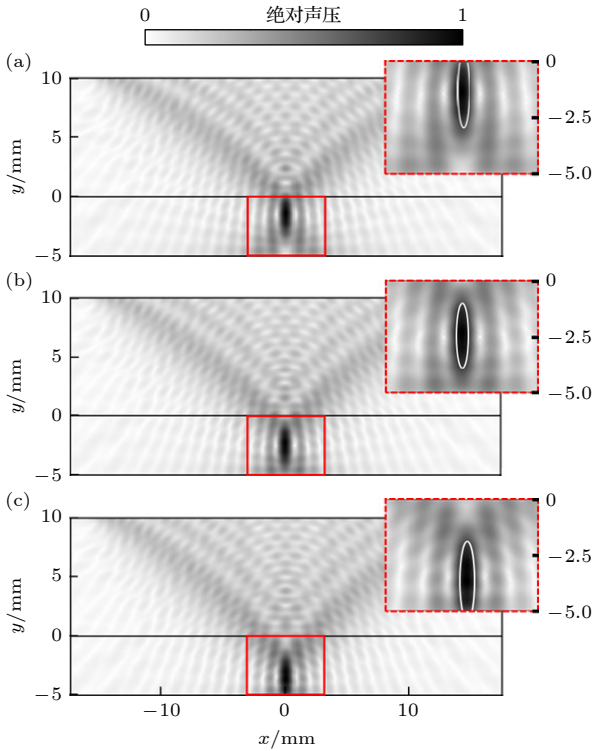


图 6 动态聚焦情况下不同聚焦深度的声场仿真结果 (a) 焦点位于皮下 1 mm; (b) 焦点位于皮下 2 mm; (c) 焦点位于皮下 3 mm

Fig. 6. Simulation results of acoustic field with different focusing depths under dynamic focusing: (a) The focus is 1 mm under the skin; (b) the focus is 2 mm under the skin; (c) the focus is 3 mm under the skin.

表 1 不同聚焦深度下的焦域参数

Table 1. Focal parameters at different depth of focus.

预设焦点皮下深度		焦点横向宽度/mm	焦点纵向长度/mm
$x/mm$	$y/mm$		
0.00	1.00	0.93	3.63
0.00	2.00	0.98	4.13
0.00	3.00	1.05	4.56

### 3.3 粒子迁移轨迹与迁移效率分析

在上述仿真声场基础上进一步追踪粒子的迁移分布轨迹, 以评估两种聚焦策略对粒子纵深运输的驱动能力. 结果显示 (图 7), 固定焦点组中, 可运动至皮下 5 mm 深度处的粒子数量仅为 110, 分布宽度约为 4.05 mm. 而在动态聚焦组中, 运动至该深度的粒子数量激增至 1625, 而横向分布宽度亦

扩大至 5.92 mm, 分别较固定焦点组提升 1377.3% 和 46.1%. 该结果表明, 动态聚焦不仅显著增强了粒子的纵向迁移能力, 还能有效拓展其横向分布范围, 提升粒子在目标区域的总体沉积量与空间均匀性. 且上述仿真趋势与动物实验中的荧光图像分析结果定性吻合, 进一步验证了动态聚焦策略在促进粒子深层递送方面的优越性.

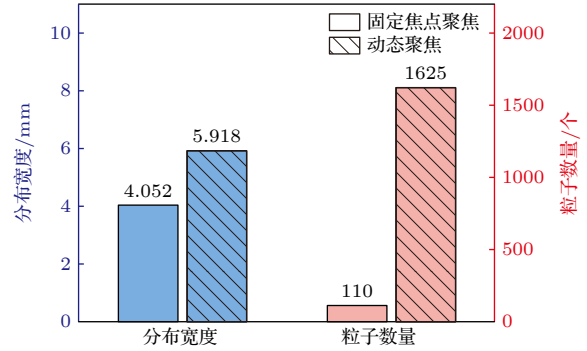


图 7 运动至皮下 5 mm 处的粒子分布情况, 其中分布宽度为运动至皮下 5 mm 的粒子左右两端的距离 (见图 2(b))  
Fig. 7. Distribution of particles moving to 5 mm under the skin. The distribution width is the distance between the left and right ends of particles moving to 5 mm under the skin, as shown in Fig. 2(b).

### 3.4 声场驱动参数对粒子迁移效率的影响

在以上声场仿真的基础上, 本研究进一步探讨了声场驱动能量对粒子迁移效率的影响. 即在固定焦点与动态移焦两种模式下, 分别设置占空比为 5%, 10% 和 20% 的 3 组声场条件以改变声场驱动能量, 以相同推动时长下统计达到皮下 5 mm 处的粒子数量, 作为迁移效率的定量指标.

如图 8 所示, 3 种占空比条件下, 动态移焦模式下达到目标深度的粒子数量较固定焦点模式分别提升 907.8%, 1377.3% 和 1390.9%. 表明动态移焦在所有测试条件下均显著优于固定焦点, 可获得 10—15 倍的数量级提升. 值得注意的是, 当占空比由 5% 提升至 10% 时, 驱动声能量的提高可大幅提升粒子迁移效率, 但当占空比由 10% 占空比继续提高至 20% 时仅带来约 11% 的额外增益, 表明 10% 占空比对于动态移焦模式而言已接近效率与强度的平衡点, 继续提升驱动声能量对进一步提升透皮给药效率助益有限, 却可能增加热负荷和能量沉积风险.

这一发现说明动态移焦策略在不同发射强度条件下相较于传统的固定焦点模式均能保持显著

优势,进一步印证了该策略在粒子递送应用中的可靠性.同时,该结果也为临床及实际应用提供关键提示,即在临床或实际应用中需要综合考虑声场驱动参数(如占空比等)与生物安全阈值,在通过动态移焦提升粒子递送效率的同时,严格把控热负荷与能量沉积风险,确保组织安全性,从而实现效率与安全的协同优化.

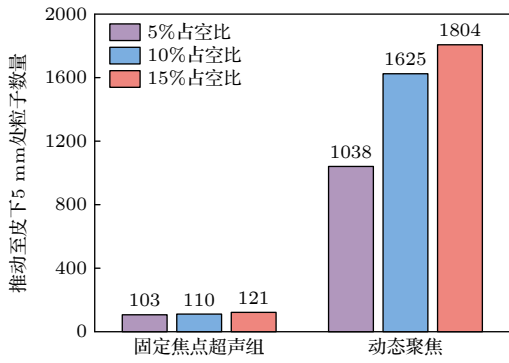


图8 5%, 10%和20%三种占空比条件下,运动至皮下5 mm处的粒子数量  
Fig. 8. The number of particles moving to 5 mm under the skin under three duty ratios of 5%, 10% and 20%.

## 4 讨论

声辐射力是影响载药粒子透皮输运行为的关键因素之一.为进一步理解粒子在不同声场结构中的响应机制,本文对典型位置的粒子的三维运动

轨迹进行了仿真分析,图9所示为中轴线附近( $x = \pm 0.2$  mm)、第一旁瓣处( $x = \pm 1.5$  mm)和距离中心轴较远处( $x = \pm 2.8$  mm)三类典型位置的粒子在固定聚焦与动态聚焦声场中的特征运动路径.结果显示,在固定焦点模式下,由于声场分布形态固定,经过一定辐照时间后,粒子的运动轨迹易出现终止现象,尤其当其离开高声压区域后,缺乏持续的驱动,导致部分粒子在到达一定深度后难以进一步迁移(如图9(a)中紫色曲线所示),甚至出现横向振荡现象(如图9(a)中绿色曲线所示).换言之,这种能量集中但空间覆盖有限的聚焦方式,限制了粒子在组织中的渗透及扩展范围,导致粒子的最终分布位置受限,进而影响药物递送的深度和均匀性.

相比之下,动态聚焦策略展现出更为优越的协同驱动特性.通过实时调控焦点位置和辐照间隔时间,声场可在纵深方向形成“多焦点接力式”的连续推进机制.仿真结果显示(图9(b)),通过相控调节超声换能器阵元的发射参数,可实现焦域范围的接力移动,并促使粒子的运动轨迹紧随焦点移动路径变化,由此保证粒子呈现出与焦点位置变化高度耦合的同步迁移行为,即在前一阶段的聚焦推动作用停滞后,顺利进入下一接力焦域的有效作用范围继续,形成一种随声场动态演化而持续受力的状态,促使粒子持续向纵深方向运动(如图9(b)中粉、绿、紫曲线所示),并进一步抑制粒子的横向振荡行

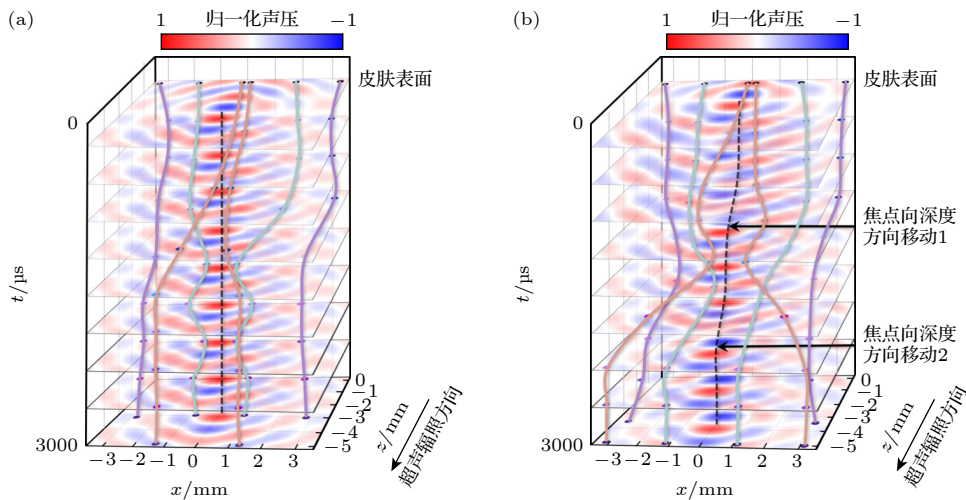


图9 三种典型位置粒子在两种声场中的三维运动路径(对应粉、绿、紫曲线),其中黑色虚线描绘了声场焦点中心的变化  
(a) 固定焦点聚焦声场; (b) 动态移焦声场

Fig. 9. Three-dimensional motion paths of particles in three typical positions (corresponding to pink, green and purple curves) in two kinds of acoustic fields: (a) Acoustic field with fixed focus; (b) dynamically focused acoustic field. The black dotted line depicts the change of the focus center of the sound field.

为, 拓展其横向分布宽度 (尤其如图 9(b) 中粉、绿曲线所示). 该机制显著提升了纵向迁移效率, 有效避免了粒子纵深推进轨迹的提早终止, 并扩展了粒子的横向扩散范围, 为提升深层组织中的药物递送的传输效率及分布均匀性奠定了物理基础.

必须指出的是, 粒子的透皮输运行为不仅受限于声场结构, 也受到其自身物理性质的影响, 如粒径、密度、表面电荷等参数均可能改变其受力响应特性. 因此, 在未来的超声透皮给药系统设计中, 应将粒子参数与声场配置参数进行协同优化. 例如, 可针对不同粒径与密度的纳米载体构建自适应调控模型, 合理设计超声换能器阵列参数、工作频率、脉冲参数与焦点移动时间间隔等, 以实现更为个性化和精细化的递送控制.

## 5 总 结

本研究提出了一种基于相控超声换能器阵列的动态聚焦发射技术, 旨在提升超声辅助透皮药物递送的效率与分布均匀性. 通过在体动物实验与二维有限元仿真联合评估, 系统对比了固定焦点与动态聚焦两种发射模式在药物粒子透皮输运过程中的性能差异, 揭示了动态聚焦在推动深层递送中的增效机制.

综合实验与仿真结果可见, 与固定聚焦模式相比, 动态聚焦策略显著增强了粒子的透皮渗透能力, 形成连续性更强的粒子迁移行为, 且可获得更加均匀粒子分布形态. 基于有限元仿真进一步对粒子运动轨迹的分析可见, 动态聚焦模式可实现粒子轨迹与焦点变化路径的动态耦合, 通过“多焦点接力式”推动机制有效提升纵深递送能力. 通过动态聚焦, 可有效构建纵向连续的声辐射路径, 使粒子在深度方向获得更稳定、持续的推动力, 并有效抑制粒子的横向振荡行为, 降低由粒子振动引起的能量损耗, 拓展其横向分布宽度, 显著降低局部能量沉积引发热损伤的风险.

总体而言, 本研究从实验验证与理论建模两个层面, 系统阐明了动态聚焦策略在保证生物组织安全性的同时, 兼顾了推动效率、渗透深度与分布均匀性, 为构建高效、安全、可控的阵列式超声药物输送系统提供了新思路, 也为未来发展智能声控递送系统提供了理论依据与技术路径.

## 参考文献

- [1] Jeong W Y, Kwon M, Choi H E, Kim K S 2021 *Biomater. Res.* **25** 24
- [2] Gaikwad S S, Zanje A L, Somwanshi J D 2024 *Int. J. Pharm.* **652** 123856
- [3] Wiedersberg S, Guy R H 2014 *J. Controlled Release* **190** 150
- [4] Zhang H, Zhai Y J, Yang X Y, Zhai G X 2015 *Curr. Pharm. Des.* **12** 2713
- [5] Prausnitz M R, Langer R 2008 *Nat. Biotechnol.* **26** 1261
- [6] Polat B E, Deen W M, Langer R, Blankschtein D 2012 *J. Controlled Release* **158** 250
- [7] Yu C, Shah A, Amiri N, et al. 2023 *Adv. Mater.* **35** 2300066
- [8] Akhtar N, Singh V, Yusuf M, Khan R A 2020 *Biomed. Eng.-Biomed. Tech.* **65** 243
- [9] Smith N B 2008 *Expert Opin. Drug Deliv.* **5** 1107
- [10] Tian Y H, Liu Z, Tan H Y, Hou J H, Wen X, Yang F, Cheng W 2020 *Int. J. Nanomed.* **15** 401
- [11] Sabbagh F, Muhamad I I, Niazmand R, Dikshit P K, Kim B S 2022 *Int. J. Biol. Macromol.* **203** 222
- [12] Al-Bataineh O M, Lweesy K, Fraiwan L 2011 *1st Middle East Conference on Biomedical Engineering Sharjah, United Arab Emirates, February 21–24, 2011* p316
- [13] Maione E, Shung K K, Meyer R J, et al. 2002 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelect. Freq. Contr.* **49** 1430
- [14] Ding Y J, Qian S Y, Hu J W, Zou X 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 144301 (in Chinese) [丁亚军, 钱盛友, 胡继文, 邹孝 2012 物理学报 **61** 144301]
- [15] Xu F, Lu M Z, Wan X M, Fang F 2010 *Acta Phys. Sin.* **52** 1349 (in Chinese) [徐丰, 陆明珠, 万明习, 方飞 2010 物理学报 **52** 1349]
- [16] Burgess A, Shah K, Hough O, Hynynen K 2015 *Expert Rev. Neurother.* **15** 477
- [17] Meng Y, Hynynen K, Lipsman N 2021 *Nat. Rev. Neurol.* **17** 7
- [18] Biskanaki F, Tertipi N, Sfyri E, Kefala V, Rallis E 2025 *Appl. Sci.* **15** 4958
- [19] Özsoy Ç, Lafci B, Reiss M, Deán-Ben X L, Razansky D 2023 *Photoacoustics* **31** 100508
- [20] Qian J, Xi W, Zhou X W, Tan J W, Wang Z B, Du Y H, Li Y H 2022 *Acta Phys. Sin.* **71** 037201 (in Chinese) [钱骏, 谢伟, 周小伟, 谭坚文, 王智彪, 杜永洪, 李雁浩 2022 物理学报 **71** 037201]
- [21] Zhang H J, Pan Y P, Hou Y, Li M H, Deng J, Wang B C, Hao S L 2024 *Small* **20** 2306944
- [22] Caprificio A E, Polycarpou E, Foot P J S, Calabrese G 2020 *Trends Pharmacol. Sci.* **41** 686
- [23] Moreno V M, Baeza A, Vallet-Regí M 2021 *Acta Biomater.* **121** 263
- [24] Nguyen T T, Nguyen H N, Nghiem T H L, et al. 2024 *Sci. Rep.* **14** 6969
- [25] Do Nascimento V M, Nantes Button V L D S, Maia J M, et al. 2003 *Medical Imaging San Diego, United States, May 23, 2003* p86
- [26] Husseini G A, Pitt W G 2008 *Adv. Drug Delivery Rev.* **60** 1137
- [27] Paris J L, Mannaris C, Cabañas M V, Carlisle R, Manzano M, Vallet-Regí M, Coussios C C 2018 *Chem. Eng. J.* **340** 2
- [28] Gor'kov L P 1961 *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **140** 88
- [29] Sun F, Zeng Z M, Jin S J, Zhan X L 2011 *Acta Phys. Sin.* **60** 094301 (in Chinese) [孙芳, 曾周末, 王晓媛, 靳世久, 詹湘琳 2011 物理学报 **60** 094301]
- [30] Lintzeri D A, Karimian N, Blume-Peytavi U, Kottner J 2022 *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **36** 1191

# Synergistic effect of ultrasound transdermal drug delivery based on multi-stage dynamic focal-shifting\*

GONG Xinyue<sup>1)</sup> XUE Honghui<sup>1)2)</sup> SONG Renjie<sup>1)3)</sup>  
 GUO Yang<sup>4)</sup> MA Yong<sup>4)</sup> TU Juan<sup>1)†</sup>

1) (*Key Laboratory of Modern Acoustics, Ministry of Education, Department of Sound Science and Engineering, School of Physics, Nanjing University, Nanjing 210093, China*)

2) (*School of IOT and AI, Wuxi Vocational Institute of Commerce, Wuxi 214153, China*)

3) (*Shanghai Liangying Medical Technology Co., Ltd., Shanghai 201807, China*)

4) (*Key Laboratory of New-Techniques for Bone Injury Repair and Reconstruction, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

( Received 31 July 2025; revised manuscript received 7 September 2025 )

## Abstract

Ultrasound-assisted transdermal drug delivery (UTDD) is a promising non-invasive strategy to overcome the skin barrier. The traditional fixed-focus ultrasound approaches encounter the problems such as limited penetration depth, localized accumulation, and risk of thermal damage. To address these challenges, we propose a phased-array based dynamic focusing strategy, in which the acoustic focus is shifted sequentially along the depth direction. This approach aims to construct a continuous longitudinal acoustic radiation pathway that can sustain particle migration into deeper skin layers. *In vivo* experiments are conducted with FITC-labeled nanoparticles on rat dorsal skin under three conditions: natural permeation, fixed focus ( $\sim 0.5$  mm beneath the skin), and dynamic focusing (scanned from the surface to 1 mm). After 10-min ultrasound, fluorescence microscopy reveals that fixed focus enhances penetration compared with natural permeation, while dynamic focusing further improves delivery, increasing average depth by 65.7%, maximum depth by 41.2%, and fluorescence intensity by 69.3%. Dynamic focusing also produces a more uniform and continuous deposition band, which is unlike the localized accumulation seen with fixed focus. To elucidate the underlying mechanisms, a two-dimensional finite element model is established in COMSOL Multiphysics. The simulation results reveal that this “multi-focus relay” effect provides a continuous driving force pathway, enabling particles to follow the shifting focal positions. Trajectory analysis confirms that the number of particles reaching deeper layers (up to 5 mm) increases by nearly 14 times under dynamic focusing compared with that in the case of fixed focus, while the width of the lateral distribution extends by 46.1%. In conclusion, both experimental and simulation results demonstrate that phased-array dynamic focusing significantly enhances penetration depth, migration efficiency, and distribution uniformity of nanoparticles in UTDD. By constructing a continuous acoustic radiation pathway in the depth dimension, this approach improves delivery efficiency while mitigating local energy accumulation, providing a safer and more effective strategy for ultrasound-mediated transdermal therapy.

**Keywords:** ultrasound transdermal drug delivery, dynamic focusing, ultrasonic transducer array, finite element simulation

**PACS:** 43.35.+d, 43.80.Ev

**DOI:** [10.7498/aps.74.20251023](https://doi.org/10.7498/aps.74.20251023)

**CSTR:** [32037.14.aps.74.20251023](https://cstr.cn/32037.14.aps.74.20251023)

\* Project supported by the Jiangsu Provincial Science and Technology Plan Special Fund (Key Research and Development Program - Social Development) Project, China (Grant No. BE2023818), the Fundamental Research Funds for the Central Universities of Ministry of Education of China (Grant No. 020414380195), and the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 12274220).

† Corresponding author. E-mail: [juantu@nju.edu.cn](mailto:juantu@nju.edu.cn)

## 基于多阶动态移焦的透皮给药增效研究

龚新越 薛洪惠 宋人杰 郭杨 马勇 屠娟

## Synergistic effect of ultrasound transdermal drug delivery based on multi-stage dynamic focal-shifting

GONG Xinyue XUE Honghui SONG Renjie GUO Yang MA Yong TU Juan

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 74, 214303 (2025) DOI: 10.7498/aps.74.20251023

CSTR: 32037.14.aps.74.20251023

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.74.20251023>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

---

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 双泡耦合声空化动力学过程模拟

Simulation of dynamic process of double bubble coupled acoustic cavitation

物理学报. 2023, 72(2): 024303 <https://doi.org/10.7498/aps.72.20221571>

#### 金属网格-透明导电氧化物复合型透明电极的瑞利分析和仿真

Rayleigh analysis and numerical simulations of metal-mesh/ transparent conducting oxide composite transparent electrode

物理学报. 2024, 73(14): 146801 <https://doi.org/10.7498/aps.73.20240230>

#### 脉动气泡在黏性介质中的声发射

Acoustic emission of pulsating bubbles in viscous media

物理学报. 2024, 73(17): 174701 <https://doi.org/10.7498/aps.73.20240826>

#### 超声场中气泡运动规律及其与枝晶相互作用机制

Motion law of cavitation bubbles in ultrasonic field and mechanism of their interaction with dendrites

物理学报. 2024, 73(18): 184301 <https://doi.org/10.7498/aps.73.20240721>

#### 共聚焦超声换能器的声场优化与粒子捕获

Sound field optimization and particle trapping of confocal ultrasonic transducer

物理学报. 2023, 72(1): 014301 <https://doi.org/10.7498/aps.72.20221547>

#### 基于换能器驱动信号特征的高强度聚焦超声焦域损伤实时监测

Real-time monitoring of high intensity focused ultrasound focal damage based on transducer driving signal

物理学报. 2022, 71(3): 037201 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20211443>