非球形包膜微泡近场局部高压研究*

邵纬航 陈伟中†

(南京大学声学研究所, 近代声学教育部重点实验室, 南京 210093)

(2014 年 4 月 18 日收到; 2014 年 5 月 5 日收到修改稿)

基于流体力学, 导出了超声驱动下的非球形包膜微泡的外部流体压强的解析表达式. 数值模拟表明, 虽然包膜微泡的非球形状对远场流体压强没有明显影响, 但会造成近场局部位置有极大的流体压强, 其明显高于同等条件下的球形包膜微泡周围相应位置上的流体压强. 这一现象对包膜微泡的实际应用, 如强超声治疗、靶向给药和细胞微穿孔等有着重要的意义. 随着驱动频率向包膜微泡本征频率的靠近或微泡偏离球形程度的增大, 所产生的近场局部高压也越大.

关键词: 非球形, 包膜微泡, 近场局部高压

PACS: 47.55.dd, 43.25.Yw **DOI:** 10.7498/aps.63.204702

1 引 言

包膜微泡是以脂质、清蛋白或者聚合物作为包膜层, 包裹有大分子气体的人造微米级气泡, 其在生物医学领域有着广泛和重要的用途. 包膜微泡问世以来, 多作为组织成像的造影剂来增强诊断超声中的血液/组织成像对比度[1], 近年来其在超声治疗领域亦展示出诱人的应用前景, 例如聚焦超声肿瘤治疗、靶向药物传递以及细胞微穿孔技术等[2,3]. 理论上讲, 引进包膜层会减弱微泡的散射回波信号并且限制微泡的振动, 因而包膜微泡的医疗效果不如无包膜的自由微气泡好. 然而包膜层的存在使得微泡不至于在人体血液和组织中快速溶解, 从而保证了微泡起作用的有效时间. 为指导包膜微泡的临床应用, 学者们积极探索包膜微泡在超声驱动下的动力学特性. 目前实验上已成功应用高速相机[4] 或锁相积分法[5] 拍摄到微泡在超声驱动下的高速脉动过程. 而在理论方面, 学者们为不同包膜结构的微泡建立了相应的颇有实际意义的动力学模型. 比较著名的有: Church 模型——适用于大多数包膜层为蛋白或脂质的微泡[6], Marmottant 模型——适用于包膜层为表面活性剂的微泡[7], 还有 Maxwell 模型——适用于包膜层有明显流变性质的微泡[8] 等.

包膜微泡动力学承继于传统 Rayleigh 自由气泡动力学. 以往的包膜微泡模型大都沿用了 Rayleigh 自由气泡模型中的“微泡 (或说包膜层) 是球对称的”这一理想假设. 对于单个自由气泡而言, 不考虑诸如气泡与气泡、气泡与壁面相互作用[9−11] 等因素, 球对称假设确是合理的. 而事实上对于单个包膜微泡, 由于实际制造出的包膜微泡并非严格球形, 包膜层的厚度亦不能保证空间处处相同. 包膜微泡这种固有的非球对称结构对微泡本身的动力学特性带来何种影响, 是应该引起注意的现实问题. 对此, 作者曾经专门为非球形包膜微泡建立了动力学模型[12], 总结出其在超声场作用下的振动规律, 结果显示球形和非球形包膜微泡的动力学特性有着显著的差异. 这启示我们包膜微泡的形状对其自身品质和医学效果有重要影响. 因此, 本文在之前工作[12] 的基础上, 探索非球形包膜微泡对其外部流体环境的作用, 从而分析包膜微泡的非球形状对超声成像、强超声治疗效果以及微泡给药效率的影响. 本文第 2 部分介绍非球形包膜微泡的

* 国家自然科学基金 (批准号: 11174145, 11334005) 资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: wzchen@nju.edu.cn

 http://wulixb.iphy.ac.cn

背景模型, 并导出微泡外界流体压强场分布公式; 第3部分给出理论分析和模拟, 并着重计算了非球形包膜微泡的近场流体压强; 最后是小结和讨论.

2 非球形包膜微泡背景模型和微泡外部流体压强公式

考虑一个悬浮于液体环境中的非球形包膜微泡, 其在超声驱动下振动, 物理模型如图1所示.

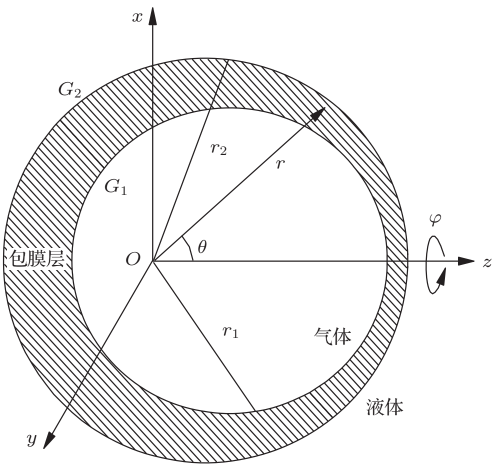

图1 非球形包膜微泡模型示意图

对于包膜微泡的内外界面函数 r_1 和 r_2, 我们将其用球谐函数做微扰展开[13] (ε 为微扰因子):

$$\begin{aligned} r_1 &= f_1(\theta,\varphi,t) \\ &= R_1(t) + \varepsilon \sum_{n\geqslant 1,m} a_{nm}(t)\mathrm{Y}_n^m(\theta,\varphi), \\ r_2 &= f_2(\theta,\varphi,t) \\ &= R_2(t) + \varepsilon \sum_{n\geqslant 1,m} b_{nm}(t)\mathrm{Y}_n^m(\theta,\varphi), \end{aligned} \quad (1)$$

其中 t 为时间. 我们只要导出其中展开系数 R_1, R_2, a_{nm} 和 b_{nm} 所满足的方程, 即可由之模拟非球形包膜微泡的振动情形. 因此我们尝试求解包膜层和包膜微泡外部液体所满足的纳维-斯托克斯方程

$$\rho\left[\frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + (\boldsymbol{u}\cdot\nabla)\boldsymbol{u}\right] = \nabla\cdot\boldsymbol{T}, \quad (2)$$

其中 $\boldsymbol{u}$, $\boldsymbol{T}$ 和 ρ 分别为包膜层(或者液体)的速度、应力张量及密度. 假设包膜层为一般黏弹材料(可以是脂质、蛋白和聚合体), 其应力张量为

$$\begin{aligned} \boldsymbol{T}^{\mathrm{S}} = &\left(\mu + \boldsymbol{I}\frac{\lambda}{2}\mathrm{Tr}\right)\left[\nabla \boldsymbol{A}^{\mathrm{S}} + (\nabla \boldsymbol{A}^{\mathrm{S}})^{\mathrm{T}}\right] \\ &+ \eta_{\mathrm{S}}\left[\nabla \boldsymbol{u}^{\mathrm{S}} + (\nabla \boldsymbol{u}^{\mathrm{S}})^{\mathrm{T}}\right], \end{aligned} \quad (3)$$

其中 $\boldsymbol{A}^{\mathrm{S}}$ 和 $\boldsymbol{u}^{\mathrm{S}}$ 分别为包膜层空间某点的位移和速度, λ 和 μ 为材料Lamé 常数, η_{S} 为材料黏滞系数, Tr为矩阵求迹符号. 同时假设包膜微泡外部流体为牛顿流体, 应力张量为

$$\boldsymbol{T}^{\mathrm{L}} = -p^{\mathrm{L}}\boldsymbol{I} + \eta_{\mathrm{L}}\left[\nabla \boldsymbol{u}^{\mathrm{L}} + (\nabla \boldsymbol{u}^{\mathrm{L}})^{\mathrm{T}}\right], \quad (4)$$

其中 p^{L} 和 $\boldsymbol{u}^{\mathrm{L}}$ 分别为流体空间某点的压强和流速, η_{L} 为流体黏滞系数. 根据流体和弹性力学相关理论, 我们可以推导出 R_1, R_2, a_{nm} 和 b_{nm} 所满足的方程[12]. 其中 R_1 和 R_2 即是球形包膜微泡的内外半径, 而 a_{nm} 和 b_{nm} 是非球形修正. 当微扰因子 $\varepsilon = 0$ 时, 模型即退化为球对称包膜微泡的动力学模型.

接下来推导包膜微泡外部流体压强场 p^{L}. 假设流体满足不可压缩条件, 并且忽略流体有旋运动, 从而引入流体速度势 ϕ ($\boldsymbol{u}^{\mathrm{L}} = \nabla\phi$), ϕ 满足

$$\nabla^2\phi = 0. \quad (5)$$

另外, 引入 ϕ 可将流体的纳维-斯托克斯方程(2)转变为伯努利方程

$$\frac{\partial\phi}{\partial t} + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial\phi}{\partial r}\right)^2 + \frac{p^{\mathrm{L}}}{\rho^{\mathrm{L}}} = C(t), \quad (6)$$

ρ^{L} 为外部流体密度. 对应(1)式的形式, 将 p^{L} 以及 ϕ 写成

$$\begin{aligned} p^{\mathrm{L}} &= p_0^{\mathrm{L}} + \varepsilon \sum_{n\geqslant 1,m} p_{nm}^{\mathrm{L}}\mathrm{Y}_n^m(\theta,\varphi), \\ \phi &= \phi_0 + \varepsilon \sum_{n\geqslant 1,m} \phi_{nm}\mathrm{Y}_n^m(\theta,\varphi). \end{aligned} \quad (7)$$

以下推导过程只保留 ε 的0次和1次项. 记无穷远处速度势为0, 不难得到方程(5)的解的形式为

$$\phi_0 = \frac{B_0(t)}{r}, \quad \phi_{nm} = \frac{B_{nm}(t)}{r^{n+1}}. \quad (8)$$

将(7), (8)两式代入(6)式, 得

$$\begin{aligned} \varepsilon^0 : p_0^{\mathrm{L}} &= -\rho^{\mathrm{L}}\left(\frac{1}{r}\frac{\mathrm{d}B_0}{\mathrm{d}t} + \frac{1}{2}\frac{B_0^2}{r^4}\right) + C_0(t), \\ \varepsilon^1 : p_{nm}^{\mathrm{L}} &= -\rho^{\mathrm{L}}\left(\frac{1}{r^{n+1}}\frac{\mathrm{d}B_{nm}}{\mathrm{d}t} + \frac{(n+1)B_0B_{nm}}{r^{n+4}}\right) \\ &\quad + C_{nm}(t). \end{aligned} \quad (9)$$

考虑包膜层与外部液体交界面 G_2, 因为包膜层和外部液体间没有间断或互融, 故而 G_2 上任意一点 $P(r,\theta,\varphi)$ 在任意时刻 t 皆应满足 $r - r_2(\theta,\varphi,t) = 0$. 即

$$\frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}t}[r - r_2(\theta,\varphi,t)] = 0, \quad (10)$$

其中 $\frac{\mathrm{D}}{\mathrm{D}t}=\frac{\partial}{\partial t}+(\boldsymbol{u}\cdot\nabla)$ 为时间全导数. 由 (10) 式可得

$$\varepsilon^0: B_0=-R_2^2\dot{R}_2,$$
$$\varepsilon^1: B_{nm}=-\frac{R_2^{n+2}}{(n+1)}\left(\dot{b}_{nm}+2\frac{\dot{R}_2}{R_2}b_{nm}\right). \quad (11)$$

另一方面, 考虑无穷远处液体压强应等于环境压强 p_0 $(=1\ \mathrm{atm})$ 和驱动声压 p_d 之和, 因此

$$\varepsilon^0: C_0=p_0+p_\mathrm{d},$$
$$\varepsilon^1: C_{nm}=0, \quad (12)$$

其中假设驱动声压为球对称分布, 即与角度无关. 将 (11) 和 (12) 两式代入 (9) 式, 即求得包膜微泡外部压强场 p^L $(=p_0^\mathrm{L}+\varepsilon\sum p_{nm}^\mathrm{L}\mathrm{Y}_{nm})$ 的表达式

$$p_0^\mathrm{L}=\rho^\mathrm{L}\left(\frac{R_2^2\ddot{R}_2}{r}+\frac{2R_2\dot{R}_2^2}{r}-\frac{1}{2}\frac{R_2^4\dot{R}_2^2}{r^4}\right)+p_0+p_\mathrm{d},$$
$$p_{nm}^\mathrm{L}=\rho^\mathrm{L}\left[\left(\frac{n+2}{n+1}\frac{R_2^{n+1}}{r^{n+1}}-\frac{R_2^{n+4}}{r^{n+4}}\right)\right.$$
$$\times\dot{R}_2\left(\dot{b}_{nm}+2\frac{\dot{R}_2}{R_2}b_{nm}\right)+\frac{R_2^{n+2}}{(n+1)r^{n+1}}$$
$$\left.\times\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\left(\dot{b}_{nm}+2\frac{\dot{R}_2}{R_2}b_{nm}\right)\right]. \quad (13)$$

由此得以计算在一定声压驱动下, 非球形包膜微泡振动对流体环境压强分布的影响, 从而分析包膜微泡的实用效果.

3 非球形包膜微泡的近场压强

观察 (13) 式不难发现, p_0^L 随距离 r 的 -1 次方衰减, 而 p_{nm}^L 却是随距离 r 的 $-(n+1)$ 次方衰减, 故而包膜微泡的非球形状对远场流体压强几乎没有影响. 也就是说, 超声成像的回波信号不会因为包膜微泡的形状而有所不同. 但值得注意的是, 理论计算表明, 微泡形状将很大程度地影响近场流体压强的分布, 甚至会出现近场局部高压. 下面做具体讨论.

为方便描述和简约参数, 本文讨论的非球形包膜微泡如图 2 所示. 初始时刻, 其包膜层内外表面为两个非同心球面. 两球心距离 E 满足 $E<R_\mathrm{out}-R_\mathrm{in}$ 和 $E\ll R_\mathrm{in}$. 取内表面球心为坐标原点, 有

$$r_1(\theta,\varphi,t=0)=R_\mathrm{in},$$
$$r_2(\theta,\varphi,t=0)$$
$$=E\cos\theta+(R_\mathrm{out}^2-E^2\sin^2\theta)^{1/2}$$
$$\approx R_\mathrm{out}-\frac{E^2}{3R_\mathrm{out}}+E\mathrm{Y}_1^0(\theta,\varphi). \quad (14)$$

本文取模型参数如下: 单频正弦驱动声压 $p_\mathrm{d}(t)=p_\mathrm{a}\sin(2\pi ft)$ (振幅 $p_\mathrm{a}=1\ \mathrm{atm}$, 频率 $f=3.5\ \mathrm{MHz}$); 参考商用包膜微泡 Optison™[14], 故取液体和包膜层密度为 $\rho_\mathrm{L}=1000\ \mathrm{kg/m^3}$, $\rho_\mathrm{S}=1100\ \mathrm{kg/m^3}$; 液体和包膜层黏滞 $\eta_\mathrm{L}=0.001\ \mathrm{Pa{\cdot}s}$, $\eta_\mathrm{S}=0.05\ \mathrm{Pa{\cdot}s}$; 边界 G_1 和 G_2 的表面张力系数 (本文之前没有提到, 但对具体计算有用) $\sigma_1=0.040\ \mathrm{N/m}$, $\sigma_2=0.005\ \mathrm{N/m}$; 包膜材料 Lamé 常数 $\lambda=15\ \mathrm{MPa}$, $\mu=15\ \mathrm{MPa}$; 包膜层内外球面初始半径 $R_\mathrm{in}=2\ \mathrm{\mu m}$, $R_\mathrm{out}=2.02\ \mathrm{\mu m}$. 另外我们记 $e=E/(R_\mathrm{out}-R_\mathrm{in})$ 为微泡的离心率, 用于表征微泡偏离球形的程度 ($e=0$ 即正球形). 在已知微泡初始结构 (由 (14) 式给出), 并记微泡初始时刻处于静止状态条件下, 由我们先前的工作 [12], 可以数值求解出 R_1, R_2, a_{nm} 和 b_{nm}. 针对微泡的非同心球结构, 可以保留有效的近似而仅计算 R_1, R_2, a_{10} 和 b_{10}, 进而求解近场 p^L.

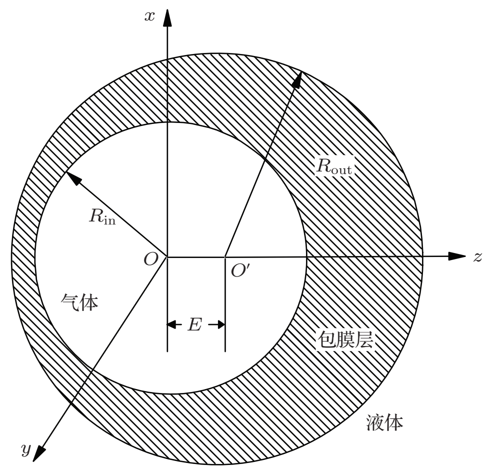

图 2 非同心球结构包膜微泡示意图

理论计算表明, 微泡在经过开始十几个声周期的暂态过程后, 便进入稳定的非球形振动阶段. 图 3 给出了 $e=0.2$ 的微泡在做稳定非球形振动期间, 在一个驱动周期内的最大压缩和膨胀形状. 从图 3 中可以看出, 微泡左半球比起右半球振动明显要剧烈得多. 这同时反映了微泡左侧流体较右侧的有更为激烈的物理变化. 我们给出图 3 微泡 0° 和 180° 方向微泡边缘以及距微泡一个半径距离的近场声压 $p^\mathrm{L}(r_2(\theta=0,t))$, $p^\mathrm{L}(r_2(\theta=\pi,t))$, $p^\mathrm{L}(2r_2(\theta=0,t))$ 和 $p^\mathrm{L}(2r_2(\theta=\pi,t))$ 在两个驱动周期内的值, 并与同等参数条件下 $e=0$ 的球形包膜微泡的相应位置的近场声压值做比较, 结果如图 4

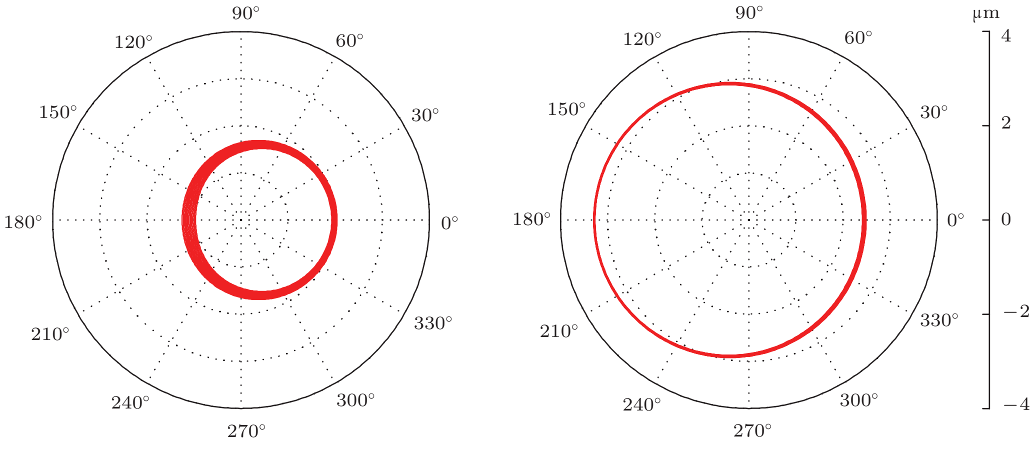

图 3 $e = 0.2$ 包膜微泡一周期内振动的最大压缩/膨胀形状图 (包膜层厚度放大为原来的 5 倍)

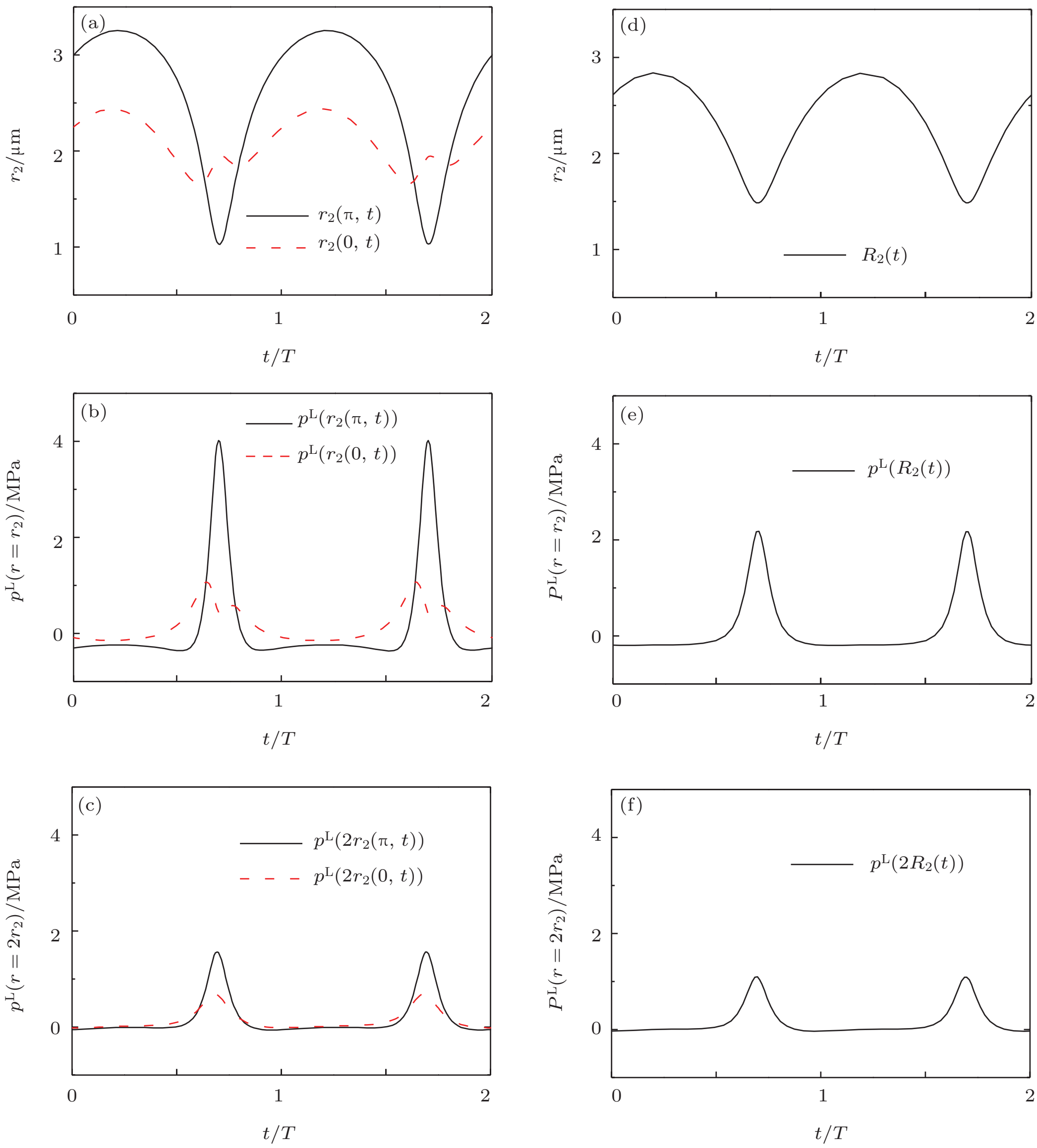

图 4 微泡半径及近场部分位置上的流体压强随时间演化 (a), (b) 和 (c) 分别记录了 $e = 0.2$ 非同心包膜微泡半径的、微泡边缘流体压强的和距微泡一个半径距离上压强的演化曲线, 各子图的时间相位同步, 针对微泡的非球对称形状, 每个子图都分别列出了微泡 0° 方向和 180° 方向上的结果; 作为比较, (d), (e) 和 (f) 中相应给出了同等参数条件下 $e = 0$ 的球形包膜微泡的相关结果; 其中 $T = \frac{1}{3.5}$ μs 为驱动周期

所示. 由图可见, 在微泡压缩到最小半径时, 近场流体压强达到极大值; 对于球形微泡, 流体压强自然与空间角度无关; 对于图2非同心球结构微泡, 流体压强在$\theta = 0$方向最弱, 而在$\theta = \pi$方向最强. 比较图4(b)和(e), 或(c)和(f)可知, 虽然非同心球微泡在$\theta = 0$方向的近场流体压强低于球形微泡相应位置上的压强, 但在$\theta = \pi$方向的压强却是球形微泡对应位置上压强的近两倍. 在临床应用中, 更强的压强意味着更好的治疗效果. 包膜微泡的非球形结构实现了在一定声压驱动下局部位置获得更大的近场压强, 恰恰可能是我们所需要的. 比如在微泡靶向给药或细胞微穿孔过程中, 我们可以用更小的驱动声压、更小的声功率达到足够大的近场压强, 导致微泡破裂, 泡内药物从而以射流形式击入靶细胞; 或者在局部位置戳破细胞膜实现细胞穿孔.

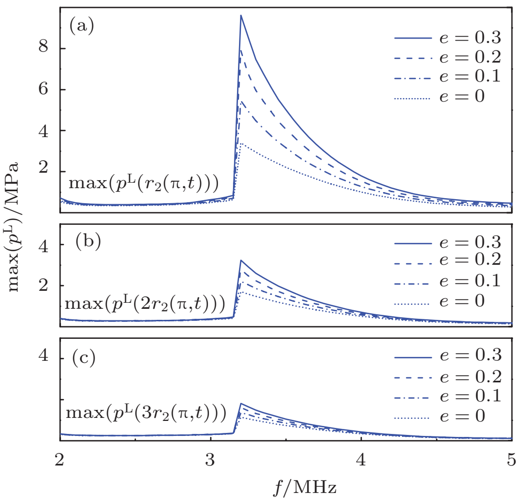

图5 不同驱动频率下, 非同心结构包膜微泡近场180°方向若干位置上的流体压强在一个驱动周期内的极值 (a)—(c) 分别记录的是微泡边缘、距微泡一个半径距离以及距微泡两个半径距离位置上的压强极值; 驱动声压幅值为1 atm

我们知道, 当驱动频率趋向包膜微泡本征频率时, 微泡振幅会明显增大[5]. 本文的理论计算表明, 这个效果对非球形包膜微泡更为明显. 相应地, 非球形包膜微泡的近场流体压强也将在驱动频率靠近微泡本征频率时急剧增强. 为研究频率对微泡近场压强的影响, 我们选择包含微泡本征频率的驱动频带范围, 计算每个驱动频率下非球形包膜微泡180°方向近场若干位置上压强的极值, 结果如图5所示. 需要说明的是, 在微扰条件下, 微泡非球形状对微泡本征频率没有影响. 由我们之前的工作可以算出, 本文的模型参数下微泡的线性本征频率约为3.8 MHz, 由于微泡做有限振幅运动, 非线性效应将导致本征频率左移, 这也是图5中曲线的峰点对应的横坐标在3.2而非3.8 MHz的原因. 由图5可看出, 当驱动频率靠近本征频率时, 非球形包膜微泡的近场压强远大于相应球形微泡的近场压强, 且随着非球形程度的增大(e的增大), 差距更为显著. 虽然随着外部流体与微泡距离的增大, 压强明显衰减, 但是差距依然清晰可见. 另一方面也可看到在驱动频率远离本征频率时, 包膜微泡的形状对近场压强的影响很微弱. 这些结果启示我们, 在现实应用中应尽量找准微泡的本征频率, 才能更好地发挥微泡的实用效果.

4 结 论

本文给出了非球形包膜微泡在超声驱动下其外部流体压强的解析表达式. 理论计算表明, 包膜微泡的非球形状对远场流体压强几乎无影响, 也就是说在实际超声成像应用中非球形状不至于改变回波信号. 然而, 非球形包膜微泡近场流体的局部位置上却存在极高的压强, 其强度是同等条件下的球形包膜微泡的外部流体压强所不能达到的. 这一结论对包膜微泡的实际应用, 如强超声治疗、靶向给药以及细胞微穿孔等有着重要的意义, 理论上提示我们可以用更低的声压(声功率)实现同样的治疗效果. 同时我们也总结出, 随着驱动频率向微泡本征频率靠近以及微泡偏离球形程度的增大, 这种近场局部高压效应也将显著增强.

参考文献

[1] van der Meer S M, Dollet B, Voormolen M M, Chin C T, Bouakaz A, de Jong N, Versluis M, Lohse D 2007 *J. Acoust. Soc. Am.* **121** 648

[2] Wu J R, Ross J R, Chiu J F 2002 *J. Acoust. Soc. Am.* **111** 1460

[3] Unger E C, Porter T, Culp W, Labell R, Matsunaga T, Zutshi R 2004 *Adv. Drug. Del. Rev.* **56** 1291

[4] Chetty K, Stride E, Sennoga C A, Hajnal J V, Eckersley R J 2008 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Frequency Control* **55** 1333

[5] Liang J F, Chen W Z, Shao W H, Zhou C, Du L F, Jin L F 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 084708 (in Chinese) [梁金福, 陈伟中, 邵纬航, 周超, 杜联芳, 金利芳 2013 物理学报 **62** 084708]

[6] Church C C 1995 *J. Acoust. Soc. Am.* **97** 1510

[7] Marmottant P, van der Meer S M, Versluis M, de Jong N, Hilgenfeldt, Lohse D 2005 *J. Acoust. Soc. Am.* **118** 3499

[8] Doinikov A A, Dayton P A 2007 *J. Acoust. Soc. Am.* **121** 3331

[9] Zhang A M, Yao X L, Li J 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 1672 (in Chinese) [张阿漫, 姚熊亮, 李佳 2008 物理学报 **57** 1672]

[10] Zhang A M, Yao X L 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 1662 (in Chinese) [张阿漫, 姚熊亮 2008 物理学报 **57** 1662]

[11] Zhang A M, Yao X L 2008 *Chin. Phys. B* **17** 927

[12] Shao W H, Chen W Z 2013 *J. Acoust. Soc. Am.* **133** 119

[13] Wang W J, Chen W Z, Lu M J, Wei R J 2003 *J. Acoust. Soc. Am.* **114** 1898

[14] Krasovitski B, Kimmel E 2006 *Ultrasonics* **44** 216

Localized high pressure near an aspheric encapsulated microbubble*

Shao Wei-Hang Chen Wei-Zhong†

(*Key Laboratory of Modern Acoustics, Ministry of Education, Institution of Acoustics, Nanjing University, Nanjing 210093, China*)

(Received 18 April 2014; revised manuscript received 5 May 2014)

Abstract

Based on hydrodynamics, the pressure of the liquid outside an aspheric encapsulated bubble driven by ultrasound is studied, and its analytical expression is derived. Numerical simulation shows that 1) the aspheric shape of an encapsulated bubble makes little influence on the pressure of the liquid far away from the bubble; 2) the pressure is extremely high at some local places of the liquid near an aspheric encapsulated bubble, and the pressure values at these places are apparently larger than those for a spherical encapsulated bubble at the same conditions. This phenomenon is of significance in the applications such as high intensity ultrasound therapy, drug delivery, cell membrane perforation, etc. As the ultrasound frequency shifts to the resonance frequency of an encapsulated bubble, or bubble shape deviates from sphericity, the localized high pressure becomes even greater.

Keywords: aspheric, encapsulated microbubble, localized high pressure at near field

PACS: 47.55.dd, 43.25.Yw **DOI:** 10.7498/aps.63.204702

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11174145, 11334005).

† Corresponding author. E-mail: wzchen@nju.edu.cn