

多层膜结构载磁微泡声散射特性*

张雅婧 王铭浩 雷照康 申文洁 马嫣嫣 莫润阳†

(陕西师范大学, 陕西省超声学重点实验室, 西安 710119)

(2022 年 4 月 28 日收到; 2022 年 5 月 22 日收到修改稿)

搭载有磁性纳米颗粒的包膜微泡, 作为一种新型试剂在多模造影、溶栓治疗及靶向药物输运等多领域得以应用及研究. 常通过原位测量技术进行微泡研究, 而散射解析模型是声反演技术的基础. 由空气内核、均匀悬浮磁纳米颗粒的磁流体层及磷脂外层组成多层膜结构载磁微泡, 考虑磁流体密度变化及磷脂层黏弹性, 通过简正级数法求解多层结构微泡各区域的散射声场. 将载磁微泡散射模型与其他气泡进行对比, 并数值分析载磁微泡共振散射特性, 包括初始半径、磁纳米颗粒体积分数、磁流体层厚度及磷脂层特性参数等对微泡散射影响. 结果表明: 当膜层中磁纳米颗粒的体积分数 α 不超过 0.1 时, 颗粒对微泡共振散射的影响具有两面性, 既可增强也可减弱散射, 主要取决于微泡半径; 存在一个临界微泡半径值, 微泡半径超过此临界值则颗粒将增强微泡散射, 反之减弱; 微泡半径一定, α 不超过 0.1 时, α 取值越高微泡散射越强; 膜层材料的拉梅常数和厚度越小的同尺度微泡散射更强. 该研究对载磁微泡结构优化设计、原位监测及诊疗应用有理论意义.

关键词: 多层膜结构, 载磁微泡, 简正级数, 散射截面**PACS:** 43.20.+g, 43.35.+d**DOI:** 10.7498/aps.71.20220847

1 前言

超声造影剂 (ultrasound contrast agents, UCA) 是一种含有半径为几个微米的气泡液体, 注射进入血管后能增强组织回波能力、提高图像清晰度在临床上有着广泛应用^[1,2]. 一般将直径小于 10 μm 的小气泡称为微泡, 自 1968 年 Gramiak 和 Shah^[3] 首次报道其应用以来, 微泡声学特性不断地被人们所认识并应用于实践. 微泡在超声作用下振动并产生强散射信号^[4], 增强超声造影对比度的同时, 磁功能化处理的实施使其应用大为拓展. 其一, 装载磁性颗粒 (magnetic nanoparticles, MNPs) 形成载磁微泡 (magnetic microbubbles, MMBs), 可做超声/磁共振双模成像试剂^[5-7]. Mulvana 等^[8] 曾在实验中观察到, 相同大小的 MMBs 和普通 UCA 在同一声场作用下径向振动的振幅非常相近, 这意味着 MMBs 和普通 UCA 一样可被用于超声成像.

Yang 等^[9] 通过在聚合物壳内结合超顺磁氧化铁纳米粒子 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIOs) 获得一种平均直径为 3.98 μm 的新型囊化结构载磁微泡, 体内外实验表明, MMBs 相比普通 UCA, 稳定性更强且能显著增强超声造影. 其二, 超声介导治疗的进展刺激了载药微泡试剂的发展, 微泡携带治疗药物作为载药体, 可以在超声激活之前通过应用磁场靶向到感兴趣的区域. 目前对 MMBs 的研究更多集中在提高基因转染效率^[10]、减小靶向药物释放后对周围组织造成的损伤^[11]、癌症^[12] 和溶栓治疗^[13] 等方面. Sun 等^[14] 将 Fe_3O_4 纳米颗粒与聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 结合, 开发出的 Fe_3O_4 /PLGA 双模造影剂在增强超声成像对比度的同时, 还改善了高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 治疗中因为声能损耗过大导致肿瘤消融效率降低的问题, 并认为将其引入 HIFU 乳腺癌手术中有望提高治疗效果.

* 国家自然科学基金 (批准号: 12074238, 11974232, 11774212) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: mmrryyen@snnu.edu.cn

对微泡进行磁功能化处理的同时,需考虑其对声场和磁场的响应特性以及稳定性,这对微泡设计与合成提出了相当大的挑战.研究者为此进行了多方努力^[15],包括载磁微泡制备技术开发、气泡原位测量等.首先,无论对微泡进行什么操作或处理,对超声波的充分响应是其用于成像和治疗的根本,散射能力是其应用价值核心之一.微泡散射与微泡大小、膜壳机械特性及入射波声压等有关.当驱动声压较弱时主要表现为线性散射;随着驱动声压增加,产生丰富的二次谐波可进行二次谐波成像;继续提高声压,气泡破裂气体溢出呈现瞬间高强度信号散射,被称为受激声波发射. Yang 等^[16]、Xu 等^[17]和 Gu 等^[18]在实验中分别发现,结合有 MNPs 的微泡谐波频率成分更加丰富; Yang 等^[16]还发现,MMBs 散射截面随 SPIOs 浓度的增加出现先增大后减小的变化规律,指出可通过改变膜壳层内 SPIOs 浓度调控 MMBs 的声学特性.

普通 UCA 散射解析模型的研究已经非常充分,首先是针对无膜层的球形单个气泡的散射模型,包括 Anderson 模型、Clay-Medwin 模型及 Ainslie-Leighton 模型等;考虑膜层性质包括黏弹特性、厚度等影响,进行了很多改进单泡模型的研究^[19].其次是考虑泡间相互作用,建立多泡散射模型及其更新. Alexandra 和 Thomas^[20]对上述 Anderson 模型、Clay-Medwin 模型、Ainslie-Leighton 模型等 3 种球形单泡散射模型进行了对比,发现当气泡半径小于入射声波波长,即 $ka < 0.5$ 时这 3 种解析模型预测与实验测试结果几乎等效(k 为波数, a 为气泡半径),但当 $ka > 0.5$ 时,3 个模型都不能很好地对散射截面进行预测,此时不仅需考虑泡的尺寸,还需考虑其非球形变.微泡的解析散射模型是声学反演技术的依据,而声学反演技术常被用于提取气泡物理性质(包括大小、膜层厚度和膜的黏弹性等),是研究气泡常用的一种原位测量技术. MMBs 作为一种新型试剂,针对其开展的探索性应用如双模成像、溶栓治疗等研究日渐增多,但对其散射模型及特性的研究并不充分,导致这类微泡在应用过程中的实时监测非常困难.

构建微泡解析散射模型可通过声波简正级数解和气泡动力学方程两种途径. Dong 等^[21]采用简正级数方法,利用边界条件求得包膜泡的散射系数,在此基础上构建了包膜微泡散射模型; Song 等^[22]从泡的动力学方程出发,构建了含有气核的双层膜

超声相变造影剂 PCCAs (phase-change contrast agents) 的散射模型.微泡散射特性不仅与泡内气体、泡外液体及入射声频率有关,还与膜层结构、性质有关.对多膜层结构的载磁微泡,建立其解析散射模型不仅有助于设计声学响应灵敏的功能微泡,还对基于反演技术的微泡特性测量及监控非常重要.为此,本课题组进行了多方位探索,赵丽霞等^[23,24]在考虑 MNPs 对膜层密度和黏度影响的条件下,曾构建了多层膜结构载磁微泡物理模型,并对其非线性动力学特性尤其是对 MNPs 的影响进行探讨;史慧敏等^[25,26]将 MMBs 引入微管约束,探讨其在有限长管内的振动特性;陈杰等^[27]另辟蹊径,将载磁微泡转化成磁流体中的非磁微泡,研究了单泡及双泡的动力学行为.本文是在课题组之前所构建的包含磷脂外层和磁流体内层的 MMBs 多膜层物理结构基础上,考虑磷脂层黏弹性以及 MNPs 对磁流体层密度影响,建立单个球形载磁微泡的散射模型,并通过简正级数方法描述了微泡各区域声场.利用背散射截面表示 MMBs 的背散射特性参数,数值分析 MNPs 体积分数、微泡初始尺寸、磁流体层厚度及磷脂层厚度和黏弹拉梅常数等参数对 MMBs 共振频率和最大背散射截面的影响.

2 理论模型

UCA 半径一般多在 $0.5\text{--}5.0\text{ }\mu\text{m}$ ^[20].目前工艺下所制备的 MMBs 半径基本也在 $5\text{ }\mu\text{m}$ 以内^[15],可在以下假设条件下建立其散射模型:1) 忽略泡在声场作用下的非球形变,认为在运动过程中始终保持球形;2) 泡半径与入射声波波长相比很小,即 $ka \ll 1$.在这些假设条件下,首先根据散射原理得到单个 MMBs 的散射声场及其简正级数解,再由边界条件对其散射矩阵进行求解并得到散射系数,最后得到微泡的无量纲背散射截面.

2.1 载磁微泡散射声场及其简正级数解

多层膜 MMBs 物理结构如图 1 所示,由内向外各层介质依次为空气、磁流体层及黏弹性磷脂层,各部分尺寸及材料参数见表 1.其中,磁流体层由 MNPs 均匀分布在油酸基液中形成,其密度 ρ_2 由基液和分散其中的颗粒共同决定: $\rho_2 = (1 - \alpha)\rho_0 + \alpha\rho_{\text{np}}$ ^[28],其中 α 为颗粒的体积分数,在稳定磁流体中 $\alpha \leq 0.1$ ^[23]; ρ_0 和 ρ_{np} 分别为基液和磁性颗粒的密度. MMBs 外无限大液体为水.

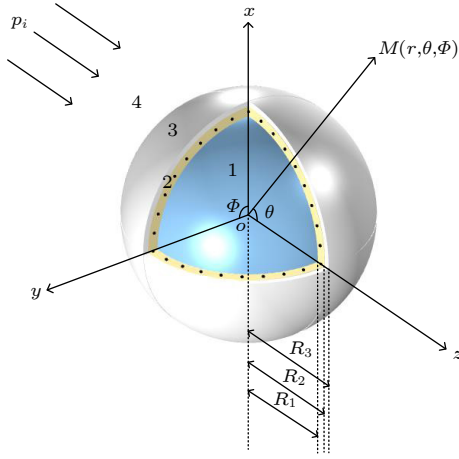


图 1 MMBs 物理模型

Fig. 1. Physical model of MMBs.

表 1 载磁微泡结构及各区域介质参数

Table 1. Structure of MMBs and the media parameters.

区域	名称	几何尺寸	材料参数
1	空气	$0 < r < R_1$	ρ_1, c_1
2	磁流体层	$R_1 < r < R_2$, 层厚 $d_1 (\ll R_1)$	ρ_2, c_2
3	磷脂薄层	$R_2 < r < R_3$, 层厚 $d_2 (\ll R_1)$	$\rho_3, c_{3d}, c_{3s},$ $\lambda_e, \lambda_v, \mu_e, \mu_v$
4	水	$r > R_3$	ρ_4, c_4

设有一单位幅值的入射平面声波 p_i 沿 z 轴入射到微泡, $k_4 = \omega/c_4$ 为水中波数, ω 为入射声波角频率, f 为入射声波频率且 $\omega = 2\pi f$. 为计算泡外 M 点的散射声场, 以球心 O 为坐标原点建立图 1 所示的球坐标系, 其中 r, θ 和 Φ 为球坐标系中 M 点的坐标变量.

区域 4 省略时间因子 $e^{-i\omega t}$, 入射平面声波 p_i 可展开为

$$p_i = \sum_{n=0}^{\infty} i^n (2n+1) J_n(k_4 r) P_n(\cos \theta), \quad (1)$$

其中, n 为阶数, $J_n(k_4 r)$ 为贝塞尔函数, $P_n(\cos \theta)$ 为勒让德函数. 磁泡外散射声压 p_s 可表示为

$$p_s = \sum_{n=0}^{\infty} i^n (2n+1) a_n H_n^{(1)}(k_4 r) P_n(\cos \theta), \quad (2)$$

其中 a_n 为散射系数, 可由边界条件确定; $H_n^{(1)}(k_4 r)$ 为第一类 Hankel 函数.

区域 3 设 Φ_3 和 Ψ_3 分别为黏弹性磷脂薄层 3 中的标量势和矢量势, 分别表示为

$$\Phi_3 = \sum_{n=0}^{\infty} i^n (2n+1) [b_n J_n(k_{3d} r) + d_n N_n(k_{3d} r)] P_n(\cos \theta), \quad (3)$$

$$\Psi_3 = \sum_{n=0}^{\infty} i^n (2n+1) [g_n J_n(k_{3s} r) + m_n N_n(k_{3s} r)] P_n(\cos \theta). \quad (4)$$

波数 k_{3d} 和 k_{3s} ^[19] 为

$$k_{3d}^2 = \frac{\omega^2}{c_{3d}^2 (1 - i\omega M)}, \quad k_{3s}^2 = \frac{\omega^2}{c_{3s}^2 (1 - i\omega N)},$$

$$c_{3d}^2 = \frac{\lambda_e + 2\mu_e}{\rho}, \quad c_{3s}^2 = \frac{\mu_e}{\rho},$$

$$N = \frac{\mu_v}{\mu_e}, \quad M = \frac{\lambda_v + 2\mu_v}{\lambda_e + 2\mu_e}. \quad (5)$$

位移和应力分量为

$$u_{r3} = \frac{\partial}{\partial r} \left[\Phi_3 + \frac{\partial}{\partial r} (r \Psi_3) \right] + k_{3s}^2 r \Psi_3, \quad (6)$$

$$\tau_{rr3} = -(\lambda_e - i\omega \lambda_v) k_{3d}^2 \Phi_3 + 2(\mu_e - i\omega \mu_v) \times \left\{ \frac{\partial^2}{\partial r^2} \left[\Phi_3 + \frac{\partial}{\partial r} (r \Psi_3) \right] + k_{3s}^2 \frac{\partial}{\partial r} (r \Psi_3) \right\}, \quad (7)$$

$$\tau_{r\theta 3} = (\mu_e - i\omega \mu_v) \times \left\{ 2 \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\Phi_3 + \frac{\partial}{\partial r} (r \Psi_3) \right) \right] + k_{3s}^2 \frac{\partial \Psi_3}{\partial \theta} \right\}. \quad (8)$$

这里 λ_e 和 μ_e 为膜层拉梅常数的实数部分; λ_v 和 μ_v 为其虚数部分; $N_n(k_{3d} r)$ 和 $N_n(k_{3s} r)$ 为诺伊曼函数; b_n, d_n, g_n 和 m_n 为待定系数.

区域 2 进入磁流体层 2 中的透射波 p_2 表示为

$$p_2 = \sum_{n=0}^{\infty} i^n (2n+1) [o_n J_n(k_2 r) + s_n N_n(k_2 r)] P_n(\cos \theta), \quad (9)$$

其中 o_n 和 s_n 为待定系数, 波数 $k_2 = \omega/c_2$.

区域 1 气核 1 内的透射波 p_1 为

$$p_1 = \sum_{n=0}^{\infty} i^n (2n+1) t_n J_n(k_1 r) P_n(\cos \theta), \quad (10)$$

其中 t_n 为待定系数, 波数 $k_1 = \omega/c_1$.

在界面 $r = R_1$, $r = R_2$ 和 $r = R_3$ 处, 满足边界条件:

$$r = R_1, \quad p_2 = p_1, \quad \frac{1}{\rho_2 \omega^2} \frac{\partial p_2}{\partial r} = \frac{1}{\rho_1 \omega^2} \frac{\partial p_1}{\partial r}; \quad (11)$$

$$r = R_2, \quad \tau_{rr3} = -p_2, \quad u_{r3} = \frac{1}{\rho_2 \omega^2} \frac{\partial p_2}{\partial r}, \quad \tau_{r\theta 3} = 0; \quad (12)$$

$$r = R_3, \quad \tau_{rr3} = -(p_i + p_s),$$

$$u_{r3} = \frac{1}{\rho_4 \omega^2} \frac{\partial(p_i + p_s)}{\partial r}, \quad \tau_{r\theta 3} = 0. \quad (13)$$

将 (1) 式—(10) 式代入 (11) 式—(13) 式中, 并转化成矩阵的形式:

$$\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} & a_{16} & a_{17} & a_{18} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} & a_{25} & a_{26} & a_{27} & a_{28} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} & a_{36} & a_{37} & a_{38} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & a_{45} & a_{46} & a_{47} & a_{48} \\ a_{51} & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} & a_{56} & a_{57} & a_{58} \\ a_{61} & a_{62} & a_{63} & a_{64} & a_{65} & a_{66} & a_{67} & a_{68} \\ a_{71} & a_{72} & a_{73} & a_{74} & a_{75} & a_{76} & a_{77} & a_{78} \\ a_{81} & a_{81} & a_{83} & a_{84} & a_{85} & a_{86} & a_{87} & a_{88} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_n \\ b_n \\ d_n \\ g_n \\ m_n \\ o_n \\ s_n \\ t_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ e_3 \\ e_4 \\ e_5 \\ e_6 \\ e_7 \\ e_8 \end{bmatrix},$$

由 Cramer 法则可得到散射系数 a_n :

$$a_n = - \frac{\begin{vmatrix} -e_1 & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} & a_{16} & a_{17} & a_{18} \\ -e_2 & a_{22} & a_{23} & a_{24} & a_{25} & a_{26} & a_{27} & a_{28} \\ -e_3 & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} & a_{36} & a_{37} & a_{38} \\ -e_4 & a_{42} & a_{43} & a_{44} & a_{45} & a_{46} & a_{47} & a_{48} \\ -e_5 & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} & a_{56} & a_{57} & a_{58} \\ -e_6 & a_{62} & a_{63} & a_{64} & a_{65} & a_{66} & a_{67} & a_{68} \\ -e_7 & a_{72} & a_{73} & a_{74} & a_{75} & a_{76} & a_{77} & a_{78} \\ -e_8 & a_{81} & a_{83} & a_{84} & a_{85} & a_{86} & a_{87} & a_{88} \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} & a_{16} & a_{17} & a_{18} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} & a_{25} & a_{26} & a_{27} & a_{28} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} & a_{36} & a_{37} & a_{38} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & a_{45} & a_{46} & a_{47} & a_{48} \\ a_{51} & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} & a_{56} & a_{57} & a_{58} \\ a_{61} & a_{62} & a_{63} & a_{64} & a_{65} & a_{66} & a_{67} & a_{68} \\ a_{71} & a_{72} & a_{73} & a_{74} & a_{75} & a_{76} & a_{77} & a_{78} \\ a_{81} & a_{81} & a_{83} & a_{84} & a_{85} & a_{86} & a_{87} & a_{88} \end{vmatrix}}.$$

2.2 载磁微泡的背散射截面 σ

MMBs 的散射特性参数用其背散射截面 σ_{bs} 表示, 表达式为 [19]

$$\sigma_{bs} = |f_\infty|^2, \quad f_\infty = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{ik_4} (-1)^n (2n+1) a_n.$$

对 σ_{bs} 进行无量纲化处理,

$$\sigma = \frac{\sigma_{bs}}{\pi R_3^2}, \quad (14)$$

式中 R_3 为微泡外径. 下面对无量纲背散射截面 σ 与入射声波频率 f 关系、共振散射特征等进行分析.

3 数值分析及讨论

计算无限大水介质中 MMBs 的无量纲背散射截面 σ , 并对半径 R_3 、磁流体层厚度 d_1 、磁流体中 MNPs 体积分数 α 和磷脂外膜层厚度 d_2 及拉梅常数 μ_v 对入射声波频率 f 响应的影响进行分析和讨论. 数值分析所涉及到的参数取值分别为: $c_4 = 1500$ m/s, $\rho_4 = 1000$ kg/m³, $\mu_e = 88.84$ MPa, $\lambda_e = 6.1 \times 10^4$ MPa, $\lambda_v = 50$ Pa·s, $\rho_3 = 1100$ kg/m³, $d_2 = 1.5$ nm, $c_2 = 1500$ m/s, $\rho_0 = 7.0 \times 10^2$ kg/m³, $\rho_{np} = 5.1 \times 10^3$ kg/m³, $c_1 = 340$ m/s, $\rho_1 = 1.23$ kg/m³.

3.1 微泡散射模型对比

将多层 MMBs 散射模型与文献 [20] 中球形单泡 Clay-Medwin 模型和 Anderson 模型所得背散射截面 σ 进行对比, 数值分析时取与文献 [20] 所用微泡尺寸相同并取 $R_3 = 790$ μ m, 所得 σ 与 ka 的关系曲线见图 2, a 为气泡半径, 对载磁微泡则等于 R_3 . 由图 2 可见, 三条曲线相似, 尤其是 MMBs 模型 (蓝虚线) 与 Anderson 模型 (红实线) 在 ka 整个范围都非常接近. 不同之处在于, 红实线和蓝虚线在 $ka > 0.5$ 范围均有高阶共振峰出现, 而 Clay-Medwin 模型 (绿色点划线) 未出现高阶共振. 造成此差异的原因可能与模型的假设条件和所考虑的影响因素有关. Anderson 模型假设气泡半径和入射波长相当, 即 $ka \approx 1$, 仅考虑了声辐射对散射的影响; Clay-Medwin 模型则假设 $ka \ll 1$, 不仅考虑声辐射还考虑热传导和泡外流体剪切黏度对散射的影响; 而 MMBs 模型与 Clay-Medwin 模型一

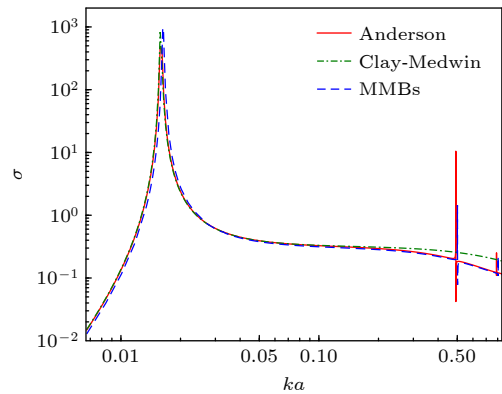


图 2 球形单泡散射模型对比

Fig. 2. Comparison of scattering models for spherical single bubbles.

样假设 $ka \ll 1$, 但考虑了磁流体和磷脂组成的多层膜结构以及产生的多边界条件.

为考察 MMBs 模型预测散射的能力, 参考文献 [20] 的方法进行类推. 将数值与实验结果 [20] 进行对比得出两个结论: 1) 当 $ka < 0.5$ 时 Anderson 和 Clay-Medwin 两种模型均能对微泡散射进行准确预测; 2) 当 $ka \geq 0.5$, 球形气泡较非球泡, Anderson 模型与实验结果更为相近, 而 Clay-Medwin 模型偏差较大. 考虑 MMBs 模型与 Clay-Medwin 和 Anderson 模型关系, MMBs 更适用于预测以下两类微泡的散射: 1) $ka < 0.5$ 的球形微泡; 2) $ka \geq 0.5$ 且微泡形状随时间不发生较大变化. 因而, MMBs 散射模型可用于原位检测中的声反演.

3.2 载磁微泡的共振曲线及散射共振

气泡散射有一个十分有意义的特性, 即气泡共振. 当入射声波频率与气泡共振频率一致时, 入射声波能量全部被气泡共振吸收, 形成共振散射, 这时散射截面最大. 为了解磁性颗粒的结合是否会对微泡共振特性产生影响, 利用 MMBs 的非线性动力学模型 [23], 可得到 $\alpha = 0.1$ 时多层膜微泡的共振曲线, 如图 3(a) 所示. 随半径 R_3 增大, 微泡共振频率 f_0 降低, 与未结合有磁性颗粒 ($\alpha = 0$) 的 UCA 相比, MNPs 结合将导致微泡共振频率下降且这种影响随泡尺寸的增大减弱. 换言之, MNPs 结合将造成微泡共振频率轻微下降且微泡半径越小这种影响越大. 造影剂微泡的直径一般约为 $0.5\text{--}5.0\text{ }\mu\text{m}$, 此时这种影响不可忽略.

由图 3(a) 还可得知, 半径 $R_3 = 3, 4, 5\text{ }\mu\text{m}$ 载磁微泡的共振频率分别为 $1.60, 1.10, 0.85\text{ MHz}$,

若假设微泡半径从几微米到十几微米, 则其共振频率范围约为几十千赫兹到几兆赫兹. 为此, 选择在 $0.5\text{--}2.5\text{ MHz}$ 频带范围讨论微泡背向散射截面 σ 的频率特性. 设磁流体层厚度 $d_1 = 100\text{ nm}$ 、MNP 体积分数 $\alpha = 0.1$ 、磷脂外层材料的黏弹拉梅常数 $\mu_v = 0.5$, 散射截面 σ 随入射声波频率 f 变化的规律见图 3(b). 随 f 变化 σ 出现三个峰值且沿 f 增加方向, 各峰对应的频率依次为 $0.85, 1.10, 1.60\text{ MHz}$, 经与图 3(a) 对比, 这 3 个频率恰为上述 3 个尺寸 MMBs 的共振频率, 散射截面的 3 个峰值为共振散射峰. 可见, MMBs 与一般包膜微泡一样, 共振时散射截面最大.

为观察共振散射截面随半径变化规律, 取共振散射峰对应的 σ_{\max} 并绘制 σ_{\max} 随 R_3 变化的曲线, 如图 4(a) 黑色实线所示, 两者间为单值对应关系且随 R_3 增加 σ_{\max} 快速增大, 表明气泡半径越大共振散射截面也越大. 这是众所周知的一般规律, 但其中这种单值性却提供了一种借助背散射截面测量微泡半径的可能性. 另外需注意, 微泡半径越大散射能力越强, 超声成像对比度越高, 但大泡可能在血管中造成气体栓塞. 医学应用中, 小于红细胞直径 ($7\text{ }\mu\text{m}$) 的微泡能通过肺毛细血管进入动脉循环, 从而达到造影效果而不会造成栓塞. 从图 4(a) 还可以看出, R_3 在 $3\text{--}7\text{ }\mu\text{m}$ 范围, σ_{\max} 随半径变化增长速度最快, 散射能力的增长效果也更明显, 因而一般医用微泡半径也多在此范围 [15].

共振状态下微泡散射截面最大, 然而当 α 保持恒定且设 $\alpha = 0.1$ 时, 同样大小的载磁微泡与普通 UCA 相比, 散射是增大还是降低? 这是研究 MNPs 对微泡造影能力影响的关键. 为此, 图 4(a)

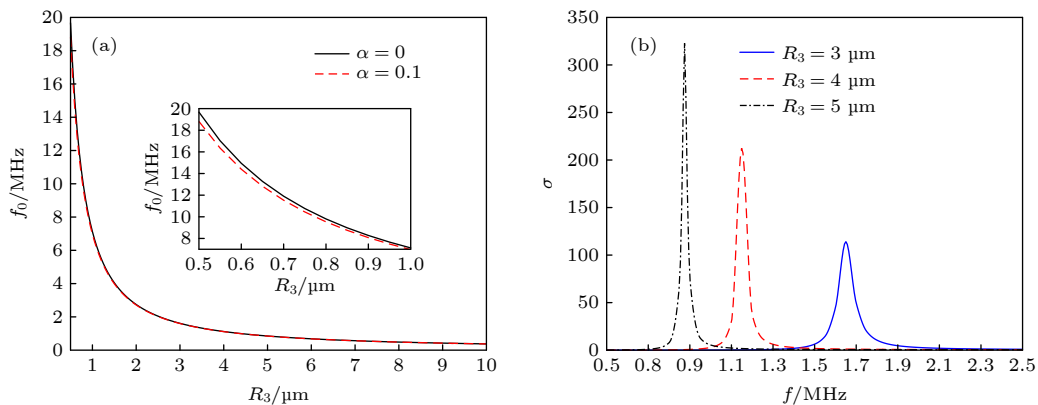


图 3 MMBs 的 (a) 共振曲线及 (b) 共振散射 (σ vs. f)

Fig. 3. (a) Resonance curves and (b) resonance scattering (σ vs. f) of MMBs.

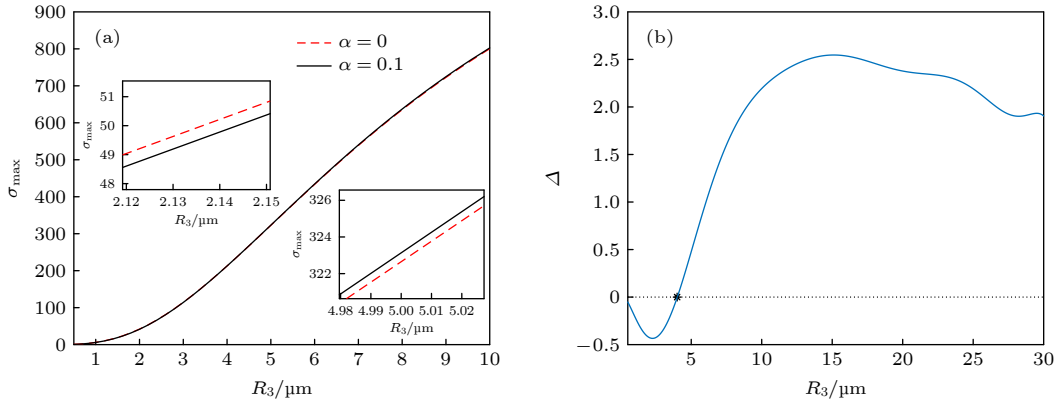

 图 4 $\alpha = 0.1$ 与 $\alpha = 0$ 两种微泡的共振散射截面 (a) σ_{\max} 随 R_3 变化的曲线; (b) Δ 与 R_3 的关系

Fig. 4. Scattering cross sections of bubbles when $\alpha = 0.1$ and $\alpha = 0$: (a) The curves of σ_{\max} vs. R_3 ; (b) the relationship of Δ and R_3 .

将 $\alpha = 0.1$ (黑实线) MMBs 与 $\alpha = 0$ (红虚线) 普通无磁 UCA 进行对比, 发现红黑两条曲线几乎重合, 表明 MNPs 对散射影响程度有限. 但经对图像区域放大由图 4(a) 插图细微观察发现, 黑、红两条曲线相对位置存在交替现象, 说明 MNPs 对散射的影响具有两面性, 既可能使 σ_{\max} 增大也有可能使之减小, 主要与气泡的绝对大小有关.

为定量考察 MNPs 对微泡散射的影响, 用 $\Delta = \sigma_{\max}|_{\alpha=0.1} - \sigma_{\max}|_{\alpha=0}$ 表示两种微泡共振散射截面之差, 而且将微泡半径范围从 $0.5\text{--}5\text{ }\mu\text{m}$ 扩大到 $0.5\text{--}30\text{ }\mu\text{m}$, 图 4(b) 给出此时 Δ 与 R_3 的关系. 将 $\Delta = 0$ 对应的 R_3 称为微泡临界半径, 并用 $R_{3\text{临}}$ 表示. 由图 4(b) 知 $R_{3\text{临}} = 4\text{ }\mu\text{m}$. 在 $0.5\text{--}4.0\text{ }\mu\text{m}$ 区间 $\Delta < 0$, UCA 的散射更大, 此时颗粒减小了泡的散射; 在 $4\text{--}30\text{ }\mu\text{m}$ 区间 $\Delta > 0$, 说明 MMBs 散射大于 UCA, 颗粒对微泡散射有增强效果, 但增强程度随半径变化出现轻微起伏, $R_3 = 15\text{ }\mu\text{m}$ 增强作用最大但超出 UCA 尺度范围. 可见 $\alpha = 0.1$ 时颗粒对微泡散射影响有双重性, $R_{3\text{临}}$ 之上则颗粒能增强散射、反之则减弱. 由此, 微泡磁功能化处理中在保证磁特性前提下, 欲使微泡声散射不受影响甚至还有提高, 其半径不应低于 $R_{3\text{临}}$.

这里存在一个问题, 上面通过简正级数得到的三个共振频率 $0.85, 1.10, 1.60\text{ MHz}$ (图 3(b)) 恰与通过气泡动力学方法得到的结果 (图 3(a)) 相吻合, 两种方法不同, 但在 MMBs 得共振散射上所得结果却一致, 是巧合还是规律使然? 图 5 给出的载磁微泡两条共振曲线, 分别是通过简正级数 (黑实线) 和泡的动力学方法 (红虚线) 获得. 两条曲线几乎重合, 不仅验证了本文模型的准确性, 还说明两

种方法在求解共振频率上几乎一致. 它们之间出现微弱差异的可能原因主要包括: 一是所用载磁微泡结构不同, 采用 MMBs 动力学模型时忽略了磷脂层厚度 [23], 而用散射简正级数方法考虑了膜层厚度, 希望探究磷脂层黏弹性对微泡散射的影响; 二是 MMBs 动力学模型 [23] 认为 MNPs 改变了磁流体层的密度和黏度, 而简正级数方法将黏度视为常量仅考虑磁流体层密度变化.

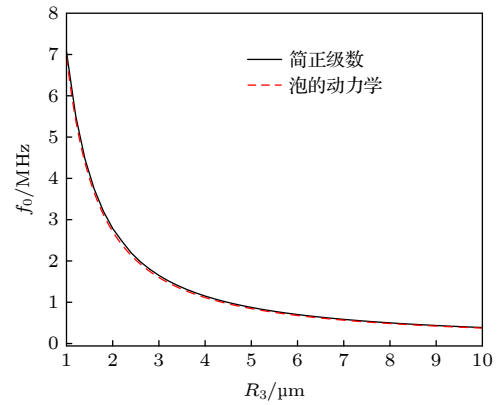


图 5 求解频率曲线的两种方法对比

Fig. 5. Comparison of two methods for solving frequency curves.

3.3 MNPs 体积分数 α 的影响

在 3.2 节中可以看出, MNPs 对微泡声散射既可增强也可减弱, 但 3.2 节仅讨论在 α 保持一定且 $\alpha = 0.1$ 的情况. 下面进一步研究 α 变化对微泡散射的影响, 在此仅对大于临界尺寸的微泡进行讨论. 取 $R_3 = 5\text{ }\mu\text{m}$ 和 $\mu_v = 0.5$, 图 6(a) 和图 6(b) 分别给出 f_0 和 σ_{\max} 与 α 的关系曲线.

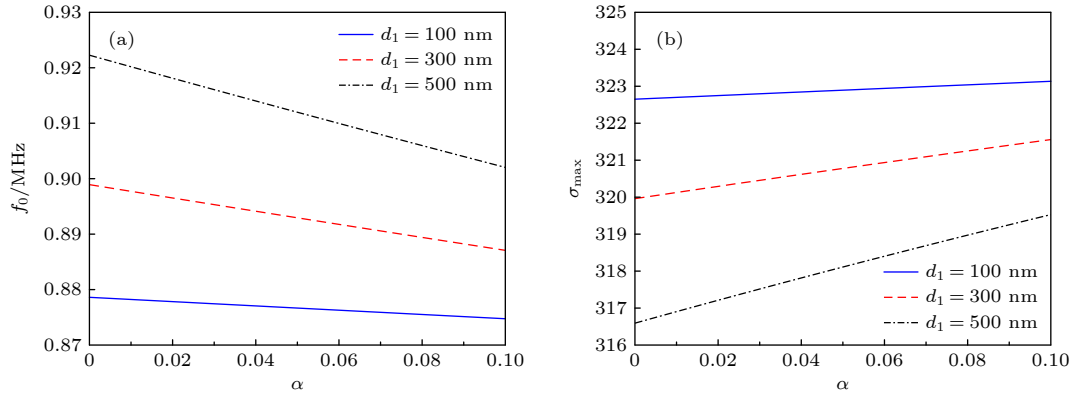
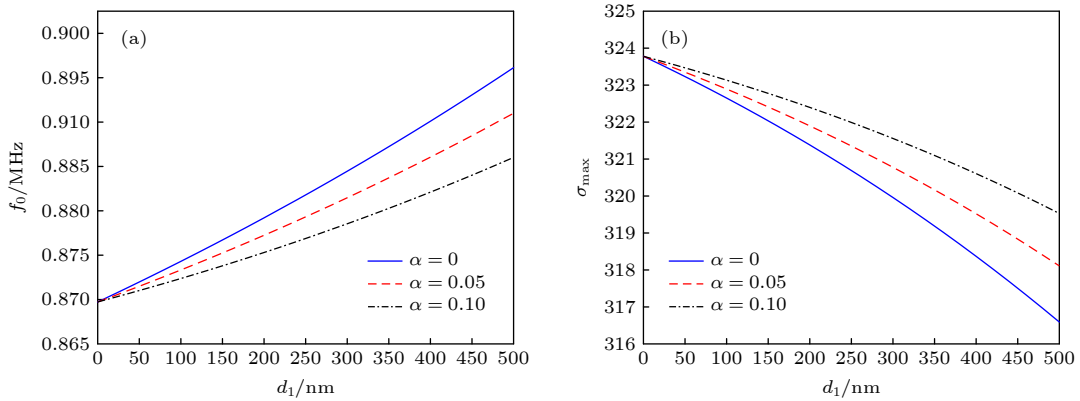
图 6 $R_3 = 5 \mu\text{m}$ 时, f_0 , σ_{max} 与 α 的关系 (a) f_0 vs. α ; (b) σ_{max} vs. α Fig. 6. Relationships between f_0 , σ_{max} and α with $R_3 = 5 \mu\text{m}$, respectively: (a) f_0 vs. α ; (b) σ_{max} vs. α .图 7 $R_3 = 5 \mu\text{m}$ 时, f_0 , σ_{max} 与 d_1 的关系 (a) f_0 vs. d_1 ; (b) σ_{max} vs. d_1 Fig. 7. Relationships between f_0 , σ_{max} and d_1 with $R_3 = 5 \mu\text{m}$, respectively: (a) f_0 vs. d_1 ; (b) σ_{max} vs. d_1 .

图 6(a) 中, 当 $\alpha \leq 0.1$ 时, f_0 随着 α 增加单调减小, 变化速度与磁流体层厚度 d_1 有关. 对比 d_1 分别为 100, 300, 500 nm 三条曲线发现, d_1 越大随 α 增加 f_0 降低越快, 表明 MMBs 共振频率随 MNPs 体积分数和磁流体层厚度的增加下降, 可能是 MNPs 的介入增大了磁流体层密度并对泡振荡产生了束缚. 赵丽霞等^[23] 在分析 MMBs 非线性振动特性时曾发现, 磁颗粒对微泡振动有微弱抑制作用. Beguin 等^[12] 在研究超声与磁场联合作用中, 实验观察到磁性颗粒束缚了微泡的径向振动. 与图 6(b) 对比可见, d_1 不同的三条曲线变化趋势基本相同, σ_{max} 随 α 增大单调增加, 但 d_1 越大的微泡 σ_{max} 增速越大. 说明可通过提高 α 增强微泡共振散射截面, 而且该方式对磁流体层较厚的微泡更有效. Yang 等^[16] 通过对 MMBs (半径为 $2 \mu\text{m}$, 激励声波频率 3.5 MHz) 散射截面计算指出, 随着 MNPs 浓度增大, 散射截面出现先增大后减小现象. 而本模型则认为 σ_{max} 与 α 间存在单调关系, 可能是因

为本研究控制 α 不超过 0.1. 另外, σ_{max} 与 α 间单值对应关系为利用声背散射强度实时监测 MNPs 的装载过程提供了一种方法上的可能性.

3.4 磁流体层厚度 d_1 的影响

磁流体层是 MNPs 存在的空间, 其厚度 d_1 会影响泡的共振散射. 图 7(a) 为 α 取值分别为 0, 0.05 及 0.10 时 f_0 与 d_1 的曲线, 且此时 $R_3 = 5 \mu\text{m}$, $\mu_v = 0.5$. 由图 7(a) 可见, f_0 随 d_1 增加升高且上升快慢与 α 有关, $\alpha = 0$ 时, 普通 UCA 的 f_0 增长最快. 与图 7(b) 对比, σ_{max} 变化呈现出与 f_0 相反的规律, $\alpha = 0$ 时 σ_{max} 减小最快. 可见, α 减弱了 d_1 对磁泡共振散射的影响, 装载 MNPs 时应尽可能使颗粒在膜层中以紧密、单层的方式排列, 增大 MNPs 体积分数的同时减小磁流体层厚度. 然而 MNPs 紧密排列会使膜壳变硬, 降低微泡体积振荡能力. 这是 MMBs 结构设计参数中的一对矛盾, 需要综合考虑协调.

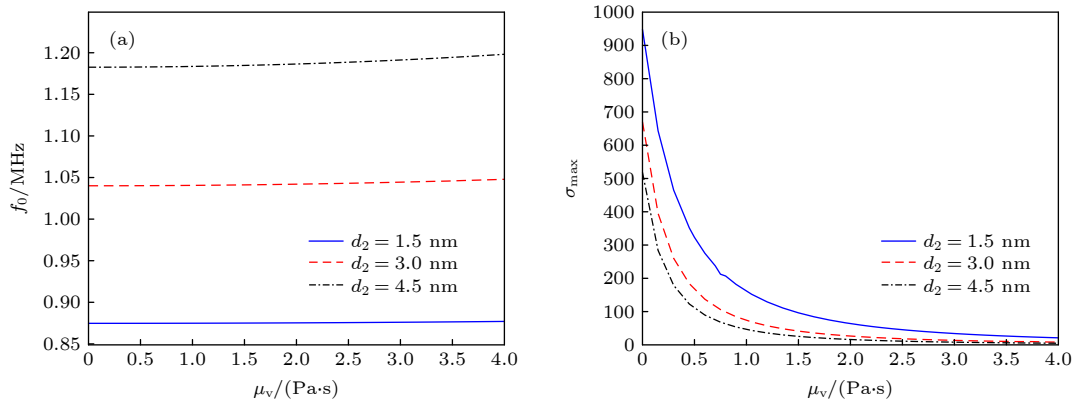


图 8 $R_3 = 5 \mu\text{m}$ 时, f_0 , σ_{max} 与 μ_v 的关系 (a) f_0 vs. μ_v ; (b) σ_{max} vs. μ_v

Fig. 8. Relationship between f_0 , σ_{max} and μ_v with $R_3 = 5 \mu\text{m}$, respectively: (a) f_0 vs. μ_v ; (b) σ_{max} vs. μ_v .

3.5 磷脂层参数 (μ_v, d_2) 的影响

3.4 节讨论了 MNPs 的介入对微泡散射的影响, 接着讨论磷脂层 (μ_v, d_2) 对共振散射的影响. 图 8(a) 为磷脂层厚度 d_2 分别为 1.5, 3.0, 4.5 nm 时微泡 f_0 与 μ_v 的曲线, 此时 $R_3 = 5 \mu\text{m}$, $\alpha = 0.1$, $d_1 = 100 \text{ nm}$. 对比图 8(a) 中三条曲线发现, μ_v 变化几乎不对 f_0 产生影响, f_0 随磷脂层厚度增加升高, 表明 MMBs 半径一定时, 其共振频率更易受膜层厚度影响而较小受材料黏度影响. 与图 8(b) 中的共振散射截面 σ_{max} 变化规律相比, σ_{max} 随膜层材料黏度 μ_v 和膜层厚度 d_2 的增大快速减小, 可见, 其他条件相同时, 膜层厚度越小的气泡散射更强. 这也证实, 在构建 MMBs 理论模型时将磷脂层厚度忽略是可行的, 除了膜厚与气核半径相比很小^[23]外, 还因为膜层本身很薄. 通过分析以上结论得出, 对 MMBs 进行结构和性能优化设计时, 可通过选择合适的泡半径 R_3 , 控制磁纳米颗粒体积分数 α 、磁流体层厚度 d_1 、膜材料黏度 μ_v 和外膜厚度 d_2 等参数进行综合优化.

4 结 论

通过简正级数方法求解多层膜结构载磁微泡的散射声场, 数值分析其共振散射特性, 得到以下主要结论: MNPs 的结合使微泡共振频率较普通泡略有下降; MMBs 与普通 UCA 一样共振时散射截面最大; MNPs 对微泡背散射能力表现出增强和减弱双重作用, 主要与泡尺寸有关, 大于临界半径的微泡结合颗粒将增强散射; MMBs 的共振散射峰与 MNPs 体积分数 α 间存在单值对应关系, 为利

用背散射截面监测磁性颗粒载入过程提供了可能, σ_{max} 与 R_3 间的单值关系也为通过散射截面定量磁泡大小提供了可能. α 一定时磁流体层越薄微泡散射越强, 这意味着磁性纳米颗粒在膜层上的分布应尽可能紧密且单层排列, 但这以牺牲膜层体积振荡能力为代价. MMBs 结构设计是微泡功能化的重要方面, 该研究可为其结构优化设计及在体内药物输运时的实时声监测提供参考.

感谢陕西师范大学王成会老师给予有益的讨论.

参考文献

- [1] Dhiman C, Pankaj J, Kausik S 2005 *Phys. Fluids* **17** 100603
- [2] Averkiou M A, Bruce M F, Powers J E, Sheeran P S, Burns P N 2019 *Ultrasound Med. Biol.* **46** 3
- [3] Gramiak R, Shah P M 1968 *Invest. Radiol.* **3** 5
- [4] Sirsi S, Borden M 2009 *Bubble Sci. Eng. Technol.* **1** 1
- [5] Liu Y, Yang F, Yuan C X, Li M X, Wang T T, Chen B, Jin J, Zhao P, Tong J Y, Luo S H, Gu N 2017 *ACS Nano* **11** 2
- [6] Yang F, Wang Q, Gu Z X, Fang K, Marriott G, Gu N 2013 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **5** 18
- [7] Wen H, Fang Y, Wu Y H, Wen S, Chen P, Zhang Y, Gu N 2012 *Mater. Lett.* **68** 22
- [8] Mulvana H, Eckersley R J, Tang M X, Pankhurst Q, Stride E 2012 *Ultrasound Med. Biol.* **5** 38
- [9] Yang F, Li Y X, Chen Z P, Zhang Y, Wu J R, Gu N 2009 *Biomaterials* **30** 23
- [10] Park J I, Jagadeesan D, Williams R, Oakden W, Chung S, Stanisz G J, Kumacheva E 2010 *ACS Nano* **4** 11
- [11] Owen J, Pankhurst Q A, Stride E 2012 *Int. J. Hyperthermia* **28** 4
- [12] Beguin E, Gray M D, Logan K A, Nesbitt H, Sheng Y J, Kamila S, Barnsley L C, Bau L, McHale A P, Callan J F, Stride E 2020 *J. Controlled. Release* **317** 23
- [13] Victor M S, Carugo D, Barnsley L C, Owe J, Coussios C C, Stride E 2017 *Phys. Med. Biol.* **62** 18
- [14] Sun Y, Zheng Y Y, Ran H T, et al. 2012 *Biomaterials* **33** 24
- [15] Beguin E, Bau L, Shrivastava S, Stride E 2019 *ACS Appl.*

- Mater. Interfaces* **11** 2
- [16] Yang F, Gu Z X, Jin X, Wang H Y, Gu N 2013 *Chin. Phys. B* **22** 104301
- [17] Xu G, Lu H M, Yang H Y, Li D, Liu R, Su M, Jin B, Li C C, Lü T, Du S D, Yang J Y, Qiu W B, Mao Y, Li F 2021 *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* **68** 12
- [18] Gu Y Y, Chen C Y, Tu J, Guo X S, Wu H Y, Zhang D 2016 *Ultrason. Sonochem.* **29** 309
- [19] Chen J S, Zhu Z M 2005 *Acta Acust.* **30** 5 (in Chinese) [陈九生, 朱哲民 2005 声学学报 **30** 5]
- [20] Alexandra M P, Thomas C W 2021 *J. Acoust. Soc. Am.* **149** 4
- [21] Dong X J, Su M X, Cai X S 2012 *Particuology* **1** 1
- [22] Song X, Loskutova K, Chen H J, Shen G F, Grishenkov D 2021 *J. Acoust. Soc. Am.* **150** 3
- [23] Zhao L X, Wang C H, Mo R Y 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 014301 (in Chinese) [赵丽霞, 王成会, 莫润阳 2021 物理学报 **70** 014301]
- [24] Zhao L X, Shi H M, Bello I, Hu J, Wang C H, Mo R Y 2022 *Chin. Phys. B* **31** 034302
- [25] Shi H M, Mo R Y, Wang C H, 2022 *Acta Phys. Sin.* **71** 084302 (in Chinese) [史慧敏, 莫润阳, 王成会 2022 物理学报 **71** 084302]
- [26] Shi H M, Hu J, Wang C H, Feng F L, Mo R Y 2021 *Acta Phys. Sin.* **70** 214303 (in Chinese) [史慧敏, 胡静, 王成会, 凤飞龙, 莫润阳 2021 物理学报 **70** 214303]
- [27] Chen J, Zhao L X, Wang C H, Mo R Y 2021 *J. Magn. Magn. Mater.* **538** 168293
- [28] Hosseini S M, Ghasemi E, Fazlali A, Henneke D E 2012 *J. Nanopart. Res.* **14** 858

Acoustic scattering properties of multilayer membrane structured magnetic microbubbles*

Zhang Ya-Jing Wang Ming-Hao Lei Zhao-Kang Shen Wen-Jie
Ma Yan-Qiang Mo Run-Yang[†]

(Shaanxi Key Laboratory of Ultrasonics, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

(Received 28 April 2022; revised manuscript received 22 May 2022)

Abstract

Normal ultrasound contrast agents (UCAs) loaded with magnetic nanoparticles are called magnetic microbubbles (MMBs), which can be used in multimodal imaging, thrombolytic therapy, and targeted drug delivery. The MMBs are often studied by *in situ* measurement techniques, however scattering model is the basis of inversion techniques. Therefore, we develop a scattering model of multilayer structured MMBs with magnetic fluid inner layer and phospholipid outer layer, in which outer layer's viscoelasticity and the effect of nanoparticles on inner layer's density are considered, while scattered sound fields in each region are obtained by solving normal series. The MMB model is compared with other bubbles, and its acoustic scattering characteristics are analyzed numerically, including the effects of radius, magnetic nanoparticle volume fraction, inner layer thickness and outer layer characteristics parameters. The results show that when the volume fraction α of magnetic nanoparticles in the inner layer does not exceed 0.1, magnetic nanoparticles have a two-sided effect on resonant scattering of MMBs, depending mainly on its radius, and the bubble has a critical radius value. If the radius of MMBs exceeds this critical value, the particles will enhance scattering, on the contrary, if the radius of MMBs is smaller than this critical value, the particles will reduce scattering; for a given microbubble radius, when α is not more than 0.1, the larger the α value, the stronger the resonant scattering of MMBs will be; the smaller the thickness of the inner film layer and outer film layer or the Larmé constant, the stronger the scattering will be. This study provides a theoretical guidance for the optimal structural design of MMBs and its *in situ* monitoring and therapeutic applications.

Keywords: multilayer membrane structure, magnetic microbubbles, normal series solution, scattering cross section

PACS: 43.20.+g, 43.35.+d

DOI: 10.7498/aps.71.20220847

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 12074238, 11974232, 11774212).

[†] Corresponding author. E-mail: mmrriycn@snnu.edu.cn

多层膜结构载磁微泡声散射特性

张雅婧 王铭浩 雷照康 申文洁 马嫣嫣 莫润阳

Acoustic scattering properties of multilayer membrane structured magnetic microbubbles

Zhang Ya-Jing Wang Ming-Hao Lei Zhao-Kang Shen Wen-Jie Ma Yan-Qiang Mo Run-Yang

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 71, 184302 (2022) DOI: 10.7498/aps.71.20220847

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.71.20220847>

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

多层膜磁性微泡的非线性声振动特性

Nonlinear acoustic characteristics of multilayer magnetic microbubbles

物理学报. 2021, 70(1): 014301 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20200973>

退火温度对Ta₂O₅/SiO₂多层反射膜结构和应力特性的影响

Effect of annealing temperature on structure and stress properties of Ta₂O₅/SiO₂ multilayer reflective coatings

物理学报. 2019, 68(11): 114208 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20182247>

磁流体管内“泡对”在磁声复合场中的振荡行为

Oscillation behavior of bubble pair in magnetic fluid tube under magneto-acoustic complex field

物理学报. 2022, 71(8): 084302 <https://doi.org/10.7498/aps.71.20212150>

太赫兹雷达散射截面的仿真与时域光谱测量

Simulations and time-domain spectroscopy measurements for terahertz radar-cross section

物理学报. 2019, 68(16): 168701 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190552>

组织内包膜微泡声空化动力学及其力学效应分析

Acoustic cavitation of encapsulated microbubble and its mechanical effect in soft tissue

物理学报. 2021, 70(15): 154701 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210194>

有限长管内包膜微泡在磁-声复合场作用下的振动行为

Vibrational behavior of coated microbubble in finite tube under magneto-acoustic composite field

物理学报. 2021, 70(21): 214303 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210559>