

文章编号:1004-7220(2016)02-0117-07

# 单微颗粒在血管内运动状态的力学分析

许孝华, 陈凯, 徐权伟

(杭州电子科技大学 机械工程学院, 杭州 310018)

**摘要:** **目的** 分析单个微颗粒在血管内的受力情况及影响其运动状态的因素。**方法** 以靶向给药中血管流体中的微颗粒为研究对象,将血管模型简化成平行平板流动腔内的泊肃叶流动,依次分析单个微颗粒在流场中所受各个力的具体计算方法,通过力与力矩平衡条件列出微颗粒运动状态的方程,利用数值计算方法得到微颗粒所受力与颗粒粒径、流体流量之间的关系以及临界运动状态时粒径与流量的关系。**结果** 流量增加和微颗粒粒径越大,微颗粒越容易滚动、滑移和上升;在流量和粒径关系图上,上升运动的临界线要高于滑移运动的临界线,而滚动运动临界线处于最下方。**结论** 对于人体血液流量,微颗粒不会做上升运动。随着流量减少,一定粒径的颗粒可以从滑移运动过渡到纯滚动运动,在有弹性变形的情形下会出现完全静止。恰当选择颗粒的粒径及颗粒的表面黏附度对药物颗粒通过血液输送到达靶位置至关重要。

**关键词:** 微颗粒; 血管; 靶向给药; 数值计算

**中图分类号:** R318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.3871/j.1004-7220.2016.02.117

## Mechanical analysis on single micro-particle motion in blood vessel

XU Xiao-hua, CHEN Kai, XU Quan-wei (School of Mechanical Engineering, Hangzhou Dianzi University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the force condition for the single micro-particle in blood vessel and the factors that influence its motion. **Methods** By simplifying the fluid flow in blood vessel as the Poiseuille flow in parallel plate flow chamber, the micro-particles in blood vessel during targeted drug delivery were studied. Specific methods for calculating each force subjected on single micro-particle in the flow field were analyzed in turn, and the motion equations of the single micro-particle were determined through calculation of its force balance and torque balance. The relationship between the force subjected on the single micro-particle and the particle diameter/flow rate as well as the relationship between the particle diameter and flow rate under critical motion conditions were then obtained by numerical calculation. **Results** The single micro-particle was more susceptible to the motion of rolling, sliding and ascending with the increase of flow rate and particle diameter. In flow rate and particle diameter diagrams, the critical curve of ascending motion was located above that of sliding motion, while the rolling curve was located at the bottom. **Conclusions** The micro-particle will not ascend under the condition of blood flow rate in human. As the blood flow rate reduces, the motion of micro-particle with given diameter will be transferred from sliding to rolling, and even entirely still under the condition of elastic deformation. Therefore, the proper selection of the micro-particle diameter and its surface adhesivity is critical for the drug particle successfully to transport to the target location.

**Key words:** Micro-particle; Blood vessel; Targeted drug delivery; Numerical calculation

收稿日期:2015-09-22; 修回日期:2015-11-01

基金项目:国家自然科学基金项目(51275142)。

通信作者:陈凯, 教授, E-mail: kchen@hdu.edu.cn。

由于纳米微颗粒的稳定性较好,具有不容易沉淀和较强的流动性,通过纳米技术来靶向给药以治疗癌症已有诸多报道<sup>[1-3]</sup>。例如:Park等<sup>[4]</sup>研究表明,用来注射靶向给药的柔性纳米脂质体颗粒可以用于治疗乳房癌。微颗粒给药具有许多优势。细小的微颗粒甚至能够与抗原相互作用的配体分子结合,黏附在血管内层(血管靶向)或者外层空间的病变细胞(靶细胞),释放药剂或者显像剂。一个微颗粒可以携带成百上千的药物分子,便于复杂的多药物治疗;局部释放的药物剂量还可以在很长时间内保持足够的药效,极大减少给药次数。当微颗粒被注入血管中时,它们一般会在靠近血管壁几个微米之内的层区运动,以避免更靠近中心的那些红细胞<sup>[5]</sup>;当这些微颗粒随着血液传播到靶向(病灶)附近的区域时,它们能通过微颗粒表面的配体与靶向受体的吸引力黏附在靶向部位,并持续释放药物。

微颗粒作为传送药物的载体,在血管中需要经历许多关卡才能完成靶向给药这一任务。显然,微颗粒在血管中的运动与其大小以及受阻力情况有很大的关系。另外,血液作为药物颗粒输送的载体,其流动状态必然会对颗粒的运动状态和黏附性能产生影响。实验证明,不同大小和形状的微颗粒在血液循环中的传输及肿瘤细胞的摄取率会有很大差别<sup>[6-7]</sup>。在理论研究上,Gentile等<sup>[8]</sup>用数值模拟方法探讨二维情况下颗粒形状运动特征与流体剪切率的关系。Decuzzi等<sup>[5,9]</sup>把纳米颗粒理想化成一个带质量的点,分析作用在颗粒上的各种力,同时提出一个简化的数学模型分析不同形状微颗粒的黏附强度。Hara等<sup>[10]</sup>把微颗粒简化成无立体的质点,用经验公式描述微颗粒受到的水动力阻力,并结合分子动力学和有限元方法研究球形和圆柱体形微颗粒的黏附作用过程。Decuzzi等<sup>[11]</sup>用统计方法研究纳米颗粒在血管给药中的优化设计,结果表明,球体颗粒半径是影响细胞对颗粒黏附的重要参数,半径增加需要的黏附作用力也相应增加。

以上的理论研究并未全面揭示颗粒在血管中的受力情况及粒径与血液流量对运动的影响关系。颗粒传播和黏附过程牵涉血液流体动力学以及表面生物力学,故本文通过建立简化的血管模型分析微颗粒在简化模型中的受力情况,利用力和力矩的平衡条件确定微颗粒运动状态与粒径和流量的关系。

## 1 物理和数学模型

### 1.1 血管等效替换模型和微颗粒模型

#### 1.1.1 血管等效替换模型

药物颗粒在血液系统中的流动涉及血管分叉、支路、突然弯曲等复杂的几何形态。因此,即使复杂的三维流体力学数值计算通常也难以全面描述整个药物颗粒的流动状态。本文旨在对单颗粒药物进行基本的受力分析以判别颗粒黏附或发生运动所需条件,故忽略血管分叉、突变等几何影响。

血液流体在血管中流动时会产生剪切力。一般利用平行平板流动腔(parallel plate flow chamber)装置研究流体流动剪切力对粘贴在平板上的培养细胞的作用<sup>[12]</sup>。本文利用压力梯度驱动的黏性流体在平行平板流动腔内所产生的泊肃叶(Poiseuille)流动模拟血液流动对微颗粒的作用,以利于与实验结果做对比分析。

如图1所示,所建的平行平板流动腔物理模型表示单个微颗粒处于平行平板流动腔中,近似模拟血液在血管中的流动。平行平板流动腔的高度为 $2h$ ,宽度为 $b$ (图中未显示,仅作为计算流量用),并且为方便研究,设长度方向( $x$ 方向)为无限长。平行平板流动腔的腔室内充满流动的流体,流体的特性可以用二维的泊肃叶流动表征,流体的流速为 $\kappa$ , $y$ 为与流动方向垂直的横向。事实上,平行板和圆管内的泊肃叶流动具有相似性,流速都在中线处达到最大,且都呈抛物线分布。

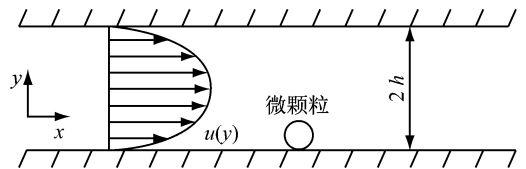


图1 血管模型的近似等效简化物理模型

Fig. 1 Simplified equivalent physical model of the blood vessel

#### 1.1.2 微颗粒模型

作为药物载体的微颗粒在血管中运动时,需要携带大量的药物到达指定的地点,然后定点释放药物。因此,微颗粒表面需要包裹一层蛋白或其他一些能与指定位置相互黏附的物质,使其能够在目标位置准确停留。在黏附力计算过程中,采用Hammer模型<sup>[13]</sup>[见图2(a)]作为计算微颗粒黏附力的模型。该模型假设微颗粒由类似于微

绒毛的蛋白或物质包裹,每个微绒毛近似成弹簧处理,这样微颗粒外表面与基底的黏附过程可以看成是弹簧顶端受体(黏附分子)和基底表面配体相互作用的过程[见图2(b)]。

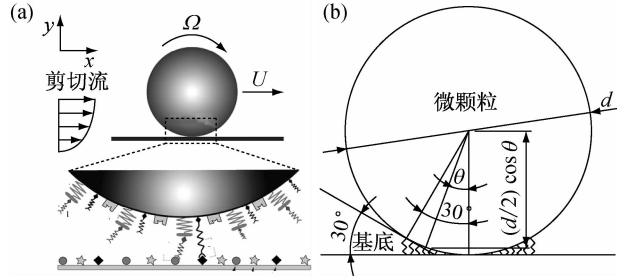


图2 微颗粒模型(a)及其基底黏附模型(b)  
 Fig.2 Model of micro-particle(a) and adhesion model on the base plate(b)

## 1.2 流体分析

泊肃叶流动是由压力梯度推动的管、槽中的不可压缩黏性流体的流动。考虑在压差作用下,黏性不可压缩流体在两个静止的无限长平行平板组成的二维通道内作定常流动。取如图1所示的直角坐标系。假设平行流动腔的流量为 $Q$ ,则 $Q/b$ 为二维泊肃叶流动的流量。二维泊肃叶流量与速度梯度的关系以及速度梯度、速度与实际流量的关系分别为:

$$\frac{Q}{b} = \frac{2}{3\mu} \frac{\mu}{y-h} \frac{\partial u}{\partial y} h^3 = -\frac{2}{3(y-h)} \frac{\partial u}{\partial y} h^3 \quad (1)$$

$$\frac{\partial u}{\partial y} = -\frac{3(y-h)Q}{2h^3b} \quad (2)$$

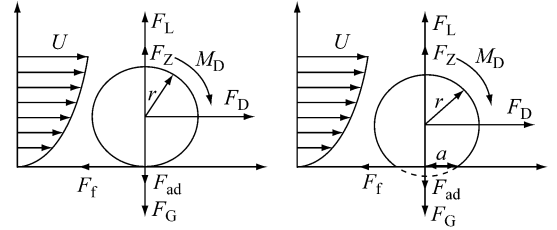
$$u = -\frac{3y(y-2h)Q}{4h^3b} \quad (3)$$

式中: $p$ 为流体压强; $\mu$ 为黏性系数。

## 1.3 微颗粒受力分析

微颗粒在平行平板内泊肃叶流动中的受力情况如图3所示。其中, $F_G$ 为重力, $F_{ad}$ 为范德华力 $F_V$ 和黏附力 $T$ 的总和, $F_f$ 为静摩擦力, $F_z$ 为浮力及支持力, $F_L$ 为升力, $M_D$ 为流动力矩, $F_D$ 为曳力, $a$ 为接触半径。以下分别讨论微颗粒所受各种力的计算。

**1.3.1 重力以及浮力** 假设使用的微颗粒密度与流体密度相近,微颗粒在流体中受到流体对微颗粒的浮力作用和重力大致可以相互抵消。在临床应用中,药物载体的密度通常选择与血液的密度接近,以利于通过血液系统的输送到达靶向位置。



(a) 无弹性形变 (b) 有弹性形变  
 图3 微颗粒受力图  
 Fig.3 Force diagram of the micro-particle (a) Without elastic deformation, (b) With elastic deformation

**1.3.2 范德华力** 范德华力是存在于分子间的一种吸引力,其计算公式<sup>[14]</sup>

$$F_V = \frac{A_H d}{12z_0^2} \quad (4)$$

$$F_V = \frac{A_H d}{12z_0^2} \left(1 + \frac{2a^2}{z_0 d}\right) \quad (5)$$

分别对应微颗粒无弹性形变以及产生弹性形变两种情况。式中: $A_H$ 为 Hamaker 常数; $Z_0$ 为最靠近下底板由于弹性造成的形变距离; $a$ 为颗粒弹性变形形成的接触半径。

根据 JKR 黏附接触力理论,接触半径 $a$ 可以通过微颗粒的黏附功 $W_a$ 和变形常数 $K$ 来计算(考虑到微颗粒和下底板表面均能发生变形,两者材料的特性通过下标1、2来区别)。具体的计算公式为:

$$a = \sqrt{\frac{3\pi W_a d^2}{2K}} \quad (6)$$

式中: $W_a = \frac{A_H}{12\pi z_0^2}$ ,  $K = \frac{4}{3} \left[ \frac{1-\gamma_1^2}{E_1} + \frac{1-\gamma_2^2}{E_2} \right]^{-1}$ ;  $E_1$ 、 $E_2$

分别为两种材料的弹性模量; $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ 分别为两种材料的泊松比。

**1.3.3 升力** 当固体微颗粒在有速度梯度的流场中运动时,由于微颗粒两侧的流速不一样,会产生由低速指向高速的升力。本文中,微颗粒在初始阶段靠近壁面(黏附在壁面上),越是靠近壁面的地方流速越小(在壁面处流体流速为0)。因此,二维泊肃叶流动的流体会促使微颗粒往远离壁面的方向运动。根据 Saffman 升力公式<sup>[15]</sup>,升力的方向为垂直向上,其计算公式为:

$$F_L = 1.615\eta d^2 \left( \frac{\rho}{\eta} \frac{\partial u}{\partial y} \right)^{1/2} U_p \quad (7)$$

式中: $\eta$ 为流体的运动黏度; $d$ 为微颗粒直径; $\rho$ 为流

体密度;  $U_p$  为微颗粒处的流体速度。

联立式(2)和(7)可得:

$$F_L = 1.615\eta d^2 \left(\frac{\rho}{\eta}\right)^{1/2} \times \left(-\frac{3(d-2h)Q}{4h^3b}\right)^{1/2} \times \left(-\frac{3d(d-4h)Q}{16h^3b}\right) \quad (8)$$

**1.3.4 曳力** 由于流体和固体微颗粒之间有相对运动,它们之间将发生动量传递。本文主要研究固体微颗粒在流体中的运动,故忽略固体微颗粒对流体的影响,只讨论流体对固体微颗粒的影响(流体对固体微颗粒产生的曳力)。流体作用于微颗粒上的曳力是微颗粒在其运动方向上的投影面积与流体动压力以及曳力系数的乘积<sup>[16]</sup>,即

$$F_D = \frac{1}{2}\rho U^2 C_D A \quad (9)$$

式中: $C_D$  为曳力系数; $A$  为微颗粒垂直于流动方向的有效面积。根据 Stokes 公式以及结合壁面的影响, $C_D$  计算公式如下:

$$C_D = 1.7009f = 1.7009 \frac{24}{Re_p} \quad (10)$$

式中: $Re_p = U_p d \rho / \eta$ , 结合式(3)可得:

$$F_D = 1.7009\eta 3\pi \times d \left(-\frac{3(d/2)(d/2-2h)Q}{4h^3b}\right) \quad (11)$$

**1.3.5 流动力力矩** 微颗粒在流场中的一种运动类型是滚动,它与其所受力矩相关。流动力在微颗粒上作用的力矩可以表示为<sup>[17]</sup>:

$$M_D = \rho U^2 C_M V / 2 \quad (12)$$

式中: $C_M$  为力矩系数; $V$  为固体微颗粒的体积。

根据 Stokes 公式以及结合壁面的影响, $C_M$  计算公式如下:

$$C_M = 0.943993f = 0.94399 \frac{24}{Re_p} \quad (13)$$

**1.3.6 静摩擦力** 静止在下底板表面的微颗粒在受到流体的影响且未运动时会受到静摩擦力的作用。静摩擦力的大小可以通过静摩擦因子  $\mu$  来计算。克服静摩擦力的最小力的表达式为:

$$F_f = \mu \sum F_{\perp} \quad (14)$$

式中: $F_{\perp}$  为在垂直于下底板表面方向上的合力。

**1.3.7 黏附力** 根据图 2(a) 所示的微颗粒模型,

微绒毛可以看作弹簧,其受力可以通过弹簧的胡克定律来计算:

$$T_1 = \kappa(Y - \lambda) \quad (15)$$

式中: $\kappa$  为当量刚度系数; $Y$  为图 2(a) 所示黏附模型中颗粒球面上的点到底部的距离; $\lambda$  为弹簧原始长度(计算忽略  $\lambda$  的大小)。式(15)只是单个弹簧的作用,而黏附过程是大量受体与配体结合的过程,故需要计算受体与配体发生黏附的浓度(个数)。采用 Dembo 等<sup>[18]</sup>的方法,得到单位长度上的黏附浓度(个数)为:

$$A_b = \frac{A_{\text{total}} K_{\text{eq}} \exp[-0.5(\kappa/B_z)(Y - \lambda)^2]}{1 + K_{\text{eq}} \exp[-0.5(\kappa/B_z)(Y - \lambda)^2]} \quad (16)$$

式中: $A_{\text{total}}$  为单位面积的微绒毛浓度(个数); $K_{\text{eq}}$  为平衡常数; $B_z$  为玻尔兹曼常数和绝对温度的乘积; $\kappa$  为当量刚度系数。

假设模型所受的黏附力都处于垂直方向,但是每个微绒毛弹簧的伸长长度未必相同。本文假设一个等效的简化模型:弹簧伸长量最大的点(微颗粒表面)的切线与基底的夹角为  $30^\circ$ [见图 2(b)]。给定粒径后,每个微绒毛弹簧的伸长量可以表示为:

$$(Y - \lambda)_{\text{max}} = \frac{d}{2}(1 - \cos \theta) \quad (17)$$

弹簧数量  $n$  可以用  $S$  与  $A_b$  的乘积来表示。这样黏附力可以通过  $0^\circ \sim 30^\circ$  范围内微绒毛弹簧所受力的积分来表示:

$$T = \int_0^{\pi/6} [A_b S \kappa (Y - \lambda)] d\theta \quad (18)$$

联立式(16)~(18),得到黏附力计算公式为:

$$T = \int_0^{\pi/6} \left\{ \frac{A_{\text{total}} K_{\text{eq}} \exp\left[-0.5\left(\frac{\kappa}{B_z}\right)\left[\frac{d}{2}(1 - \cos \theta)\right]^2\right]}{1 + K_{\text{eq}} \exp\left[-0.5\left(\frac{\kappa}{B_z}\right)\left[\frac{d}{2}(1 - \cos \theta)\right]^2\right]} \times 2\pi\left(\frac{d}{2}\right)^2 \sin \theta \kappa \left[\frac{d}{2}(1 - \cos \theta)\right] \right\} d\theta \quad (19)$$

## 1.4 力和力矩的平衡

**1.4.1 上升运动** 当微颗粒在垂直方向上的受力不平衡,指向上平板的力(升力  $F_L$ ) 大于指向下平板的力(范德华力  $F_V$  及黏附力  $T$ ) 时,微颗粒将作上升运动,即

$$F_L > F_V + T \quad (20)$$

**1.4.2 滑移运动** 当微颗粒在水平方向上的受力不平衡时,微颗粒将作水平滑移运动,即曳力大于静

摩擦力:

$$F_D \geq F_f = \mu(F_V - F_L + T) \quad (21)$$

**1.4.3 滚动运动** 微颗粒作滚动运动是由于微颗粒所受力矩引起的。微颗粒在无、有弹性形变情况下,分别满足

$$M_D + F_D r \geq 0 \quad (22)$$

$$M_D + F_D r + F_L a \geq F_V a + Ta \quad (23)$$

微颗粒作滚动运动。

## 2 典型力与数学模型计算和求解

利用 MATLAB 软件计算各种典型力与粒径和流量的关系以及微颗粒临界运动时粒径与流量的关系。表 1 列出了计算过程中所用到的各种参数及其取值。其中,平行板流动腔的高度和宽度参考市场上一个实际平行流动腔 (rectangular flow chamber, Glycotech 公司) 的尺寸,以对应后续实验。

表 1 各种计算参数及其取值

Tab.1 Calculation variables and their values

计算参数	数值
Hamaker 常数, $A_H/J$	$6 \times 10^{-20}$
流体密度, $\rho/(kg \cdot m^{-3})$	1 000
$z_0/nm$	0.4
流体运动黏度, $\eta/mPa \cdot s$	1.01
平行平板流动腔高度, $2h/\mu m$	254
平行平板流动腔宽度, $b/\mu m$	10
单位面积的微绒毛浓度, $A_{total}$	$1 \times 10^{11}$
静摩擦系数, $\mu$	0.5
当量刚度系数, $\kappa$	1
有机玻璃泊松比, $\gamma_1$	0.5
有机玻璃弹性模量, $E_1/MPa$	532.7
尼龙微颗粒泊松比, $\gamma_2$	0.35
尼龙微颗粒弹性模量, $E_2/GPa$	1.07
玻尔兹曼常数和绝对温度的乘积, $B_z$	$4.1 \times 10^{-14}$
平衡常数, $K_{eq}$	1 000

### 2.1 给定流量

图 4(a)、(b) 分别表示在无、有弹性变形情形下,流量恒定时 ( $Q = 3 \text{ cm}^3/s$ ) 微颗粒所受各种力 ( $F$ ) 与微颗粒粒径的关系。随着粒径的增大,微颗

粒所受各种力都相应增加。由图 4 可见,黏附力曲线始终高于升力曲线,故在给定计算条件(见表 1)及给定流量的条件下,无论是否发生弹性形变,微颗粒将不可能作上升运动。范德华力在弹性变形的条件下要比无弹性变形条件下大很多。范德华力的大小与离基底的距离有关,距离越大,范德华力越小。在无弹性形变条件下,微颗粒和基底是点接触;而在弹性形变条件下,微颗粒和基底是面接触,平均距离小很多,故范德华力会增加很多。

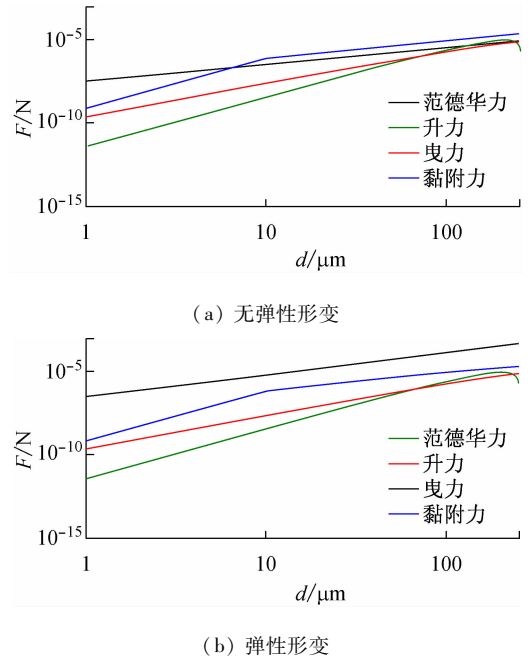


图 4 不同粒径下各种力曲线

Fig.4 Force curves of the particles with different diameters

(a) Without elastic deformation, (b) With elastic deformation

### 2.2 给定粒径

图 5(a)、(b) 分别表示在无、有弹性变形情形下,设定微颗粒粒径为  $10 \mu m$ ,微颗粒所受各种力与平行腔流量之间的关系。由于范德华力和黏附力与流量无关,故它们的值是一个定值。升力和曳力随着流量的增大而增大。从图中可判断微颗粒作上升运动的条件。图 5(a)中,流量约在  $140 \text{ cm}^3/s$  时微颗粒所受升力将大于黏附力及范德华力,开始作上升运动;图 5(b)中,流量约在  $460 \text{ cm}^3/s$  时微颗粒所受升力将大于黏附力及范德华力,开始作上升运动。

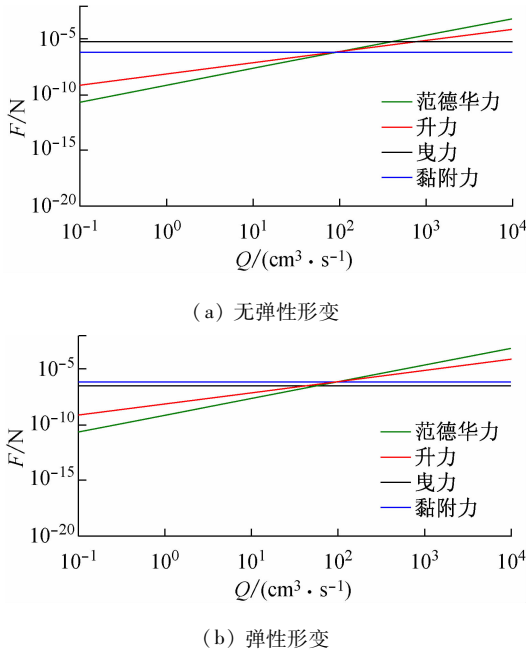


图5 不同流量条件下各种力曲线

Fig. 5 Force curves of the particles under different flow rates

(a) Without elastic deformation, (b) With elastic deformation

### 2.3 微颗粒临界运动时粒径与流量的关系

图6(a)、(b)分别表示在无、有弹性形变情况下,微颗粒在相应流量和粒径条件下所处的运动区域,其中曲线为其运动的临界状态。在无弹性形变情况下,微颗粒在任何流量和粒径下都处于滚动运动状态,而滑移区和上升区的临界线上随着粒径的增大和流量将减小,即粒径增大时,运动所需对应的流量将减少。上升运动的临界线要高于滑移运动的临界线,并随着粒径增加逐渐靠拢。在有弹性变形的条件下,微颗粒在较低的粒径和流量下将处于静止状态。上升运动的临界线要高于滑移运动的临界线,而滚动运动的临界线处于最下面。在粒径一定的条件下,增大流量,微颗粒将先做滚动运动,再同时做滑移和上升运动。同样,上升运动的临界线随着粒径增加逐渐靠拢滑移运动的临界线。

## 3 结论与分析

本文将靶向给药中血管流动简化成平行腔内的肃泊叶流动,分析单个微颗粒在此流体中的受力情况。通过数值方法计算出微颗粒处于各种运动状态所需要的条件,并得到如下结论:① 流量一定时,微颗粒在弹性变形条件下作滑移运动和上升运动的临

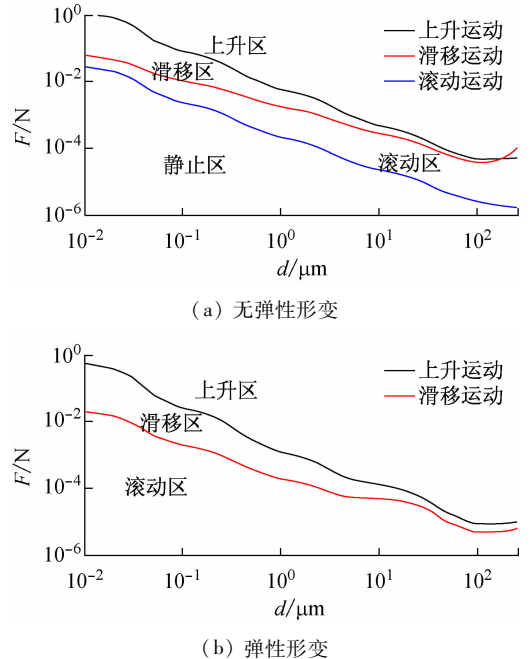


图6 微颗粒临界运动状态时粒径与流量的关系

Fig. 6 Particle diameter-flow rate curve under critical conditions for different motion of the particles (a) Without elastic

deformation, (b) With elastic deformation

界粒径比没有弹性形变条件下要大,即微颗粒较不容易作滑移和上升运动;② 微颗粒粒径一定时,微颗粒在弹性变形条件下作滑移运动和上升运动的临界流量比没有弹性形变条件下要大;③ 流量一定时,随着微颗粒粒径的增大,微颗粒从静止状态(不考虑弹性形变时总处于滚动)先后进入滚动、滑移和上升状态;④ 微颗粒粒径一定时( $d < 1 \mu\text{m}$ ),随着流量的逐渐增大,微颗粒先后进入滚动、滑移及上升区。如果不考虑弹性变形,则微颗粒总是处于滚动状态;⑤ 上升运动的临界线要高于滑移运动的临界线。微颗粒在流体中的运动通常是复合运动,例如微颗粒处于上升运动时,同时也处于滑移运动和滚动运动中,颗粒的滑移运动也伴随滚动运动。

事实上,人体血管的流量一般处于  $1 \text{ cm}^3/\text{s}$  以下,Oyre 等<sup>[19]</sup>测量得出颈动脉的平均血液流量约为  $7.42 \text{ cm}^3/\text{s}$ ,颗粒所受升力要明显小于曳力(见图4)。Leighton 等<sup>[20]</sup>实验研究了在低雷诺数情况下静止在平板上的球体在剪切流作用下产生的侧向升力的作用,结果表明,在低雷诺数情况下( $Re < 0.1$ ),升力比曳力要小很多,可以忽略。本文计算结果也与 Leighton 等<sup>[20]</sup>的实验结果吻合。在人体血管的流量

条件下,颗粒所受升力也远小于黏附力及范德华力,故不可能做上升运动。

在弹性变形条件下,由于人体血管的流量一般处于  $1 \text{ cm}^3/\text{s}$  以下,除非颗粒粒径增大到一定程度,颗粒将不会做滚动、滑移和上升运动[见图 6(a)]。该结论与 Decuzzi 等<sup>[12]</sup> 的统计实验结果吻合,即颗粒的粒径是影响细胞对颗粒黏附作用的重要参数,粒径增加,需要的黏附作用力也相应增加。此外,随着流量的减小,一定粒径的颗粒可以从滑移滚动区域过渡到纯滚动区域,如果有弹性变形的情形下会出现完全静止。微颗粒药物在随血液流动中,最终会通过毛细血管及细胞间隙到达靶位置,在此过程中,血液的流量将减少,颗粒可以黏附在靶位置,故恰当地选择颗粒的粒径及其表面黏附度,对药物颗粒通过血液输送到达靶位置至关重要。因此,本文的计算结果对设计微颗粒输送系统有定性的指导作用。

本文存在一定的局限性,只考虑单颗粒在近似血液流动中的受力情况。一般情况下,靶向药物颗粒之间还有重要的相互作用力,会影响颗粒在血液中运动状态及细胞对颗粒的黏附作用。后一阶段将通过平行流体腔实验进一步验证和完善本研究结果。

## 参考文献:

- [1] Langer R. Drug delivery and targeting [J]. Nature, 1998, 392(6679): 5-10.
- [2] Ferrari M. Cancer nanotechnology: Opportunities and challenges [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(3): 161-171.
- [3] Petros R, Desimone J. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications [J]. Dressnat Rev Drug Discov, 2010, 9(8): 615-627.
- [4] Park JW. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment [J]. Breast Cancer Res, 2002, 4(3): 95-99.
- [5] Decuzzi P, Lee S, Bhusan B, et al. A theoretical model for the margination of particles within blood vessels [J]. Ann Biomed Eng, 2005, 33(2): 179-190.
- [6] Decuzzi P, Godin B, Tanaka T. Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles [J]. J Controll Release, 2010, 141(3): 320-327.
- [7] Chithrani D, Ghazani AA, Chan WCW. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells [J]. Nano lett, 2006, 6(4): 662-668.
- [8] Gentile F, Chiappini C, Fine D, et al. The effect of shape on the margination dynamics of non-neutrally buoyant particles in two-dimensional shear flows [J]. J Biomech, 2008, 41(10): 2312-2318.
- [9] Decuzzi P, Ferrari M. The adhesive strength of non-spherical particles mediated by specific interactions [J]. Biomaterials, 2006, 27(30): 5307-5314.
- [10] Shah S, Liu Y. Modeling particle shape-dependent dynamics in nanomedicine [J]. J Nanosci Nanotechno, 2011, 11(2): 919-928.
- [11] Decuzzi P, Ferrari M. Design maps for nanoparticles targeting the diseased microvasculature [J]. Biomaterials, 2008, 29(3): 377-384.
- [12] 李默宇, 应大君, 戴光明, 等. 一种简易的平行板流动腔系统的应用[J]. 医用生物力学, 2002, 17(1): 7-10.  
Li MN, Ying DJ, Dai GM, et al. Application of a simple parallel flow chamber system [J]. J Med Biomech, 2002, 17(1): 7-10.
- [13] Hammer DA, Spte SM. Simulation of cell rolling and adhesion on surfaces in shear flow: General results and analysis of selectin-mediated neutrophil adhesion [J]. Biophys J, 1992, 63(1): 35-37.
- [14] Hamaker HC. The London-Van der Waals attraction between spherical particles [J]. Physica, 1937, 4(37): 1058-1072.
- [15] 薛元. 细颗粒在流动与温度边界层中的运动规律研究[D]. 北京: 清华大学硕士学位论文, 2002.
- [16] 曾全生, 邹芳慧. 流体沿平壁流动的曳力系数[J]. 化学工程师, 1999, 4: 33-35.
- [17] Zoetewij ML, Van der Donck JCJ, Versluis R. Particle removal in linear shear flow: Model prediction and experimental validation [J]. J Adhes Sci Techno, 2009, 23(6): 899-911.
- [18] Dembo M. The reaction-limited kinetics of membrane-to-surface adhesion and detachment [J]. Proc Roy Soc Lond, 1988, 234(1274): 55-83.
- [19] Oyre S. Accurate noninvasive quantitation of blood flow, cross-sectional lumen vessel area and wall shear stress by three-dimensional paraboloid modeling of magnetic resonance imaging velocity data [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(1): 128-134.
- [20] Leighton D, Acrivos A. The lift on a small sphere touching a plane in the presence of a simple shear flow [J]. J Appl Math Phys, 1985, 36(1): 174-178.