

ScienceDirect上提供的目录列表

生物医学中的计算机方法和程序

期刊主页: www.elsevier.com/locate/cmpb

基于 OpenFOAM® 的球形颗粒聚集体形成和磁驱动数值模型

EG 卡维拉斯^a, , NK兰普洛斯^b, IE 萨里斯^b^a 色萨利大学土木工程系, Pedion Areos, 38221 Volos, 希腊 能源技术系, 雅典技术与教育学院, Ag. Spyridona^b 17, 12210 雅典, 希腊

文章信息

文章历史:

2016 年 5 月 12 日收到

2017 年 1 月 28 日修订

2017 年 2 月 9 日接受

关键词:

聚合

磁力驱动

高价会刊

癌症治疗

抽象的

背景和目的: 这项工作提出了一个数值模型, 用于在永久恒定磁场的影响下形成粒子聚集体及其在梯度磁场下的驱动过程, 该模型适合由磁共振成像 (MRI) 设备创建。

方法: 该模型是在 OpenFOAM 平台上开发的, 并成功地与现有的实验和数值结果比较了聚集体尺寸及其在水溶液中的运动。

此外, 对两种不同直径的常见类型的粒子进行了几组模拟, 以验证它们在通常的 MRI 工作范围内的各种恒定和梯度磁场下的聚集和流动行为。此外, 该数值模型用于测量聚集体的平均长度、形成所需的总时间及其在不同永久和梯度磁场下的平均速度。

结果: 发现本模型成功地预测了集料门的大小、速度和分布。此外, 我们的模拟表明, 聚集体的平均长度与 $la = 7.5B_0 d_3/2$ 永磁场大小和颗粒直径成正比, 根据以下关系: 聚集体的平均速度与磁梯度成正比, 根据: $u^+ a = 6.63G \sim B_0$ 并且似乎在一段时间后达到稳定状态。粒子 t^+ 聚集所需的平均时间与永磁场大小成正比, 按以下关系缩放: $a \propto 7B_0$ 。

结论: 开发了一种用于预测医学应用中磁性粒子运动的数值模型。发现该模型适用于预测聚集体的形成及其在 MRI 设备产生的永久磁场和梯度磁场的影响下的运动。外部恒定磁场的大小是聚集体形成及其驱动的最重要参数。

© 2017 Elsevier BV 保留所有权利。

一、简介

化学疗法用于对抗癌细胞和肿瘤, 其中药物从动脉注射到体内并导致全身分布, 当药物攻击健康细胞和癌细胞时, 可能会导致毒副作用[1]。70 年代后期的研究人员提出通过使用外部磁场[2,3]将载药磁性粒子导航到肿瘤, 以减少化疗的副作用。由于保留了健康组织, 这种方法的副作用最小化, 同时通过增加可能到达人体感兴趣区域的药物量来提高治疗效率。对于将铁芯粒子导航到目标区域, 高

应用梯度磁场, 并且可以使用磁共振成像 (MRI) 等设备。

如参考文献中所述, 磁引导药物递送方法的效率取决于血流速率、孔径和其他几个物理参数。[4–6]。首先, 构成磁性粒子芯及其涂层的材料由于磁性的多样性 (即磁导率, 参见例如[7]) 而很重要。颗粒的大小对于所提出的方法的有效性也是至关重要的。发现颗粒尺寸越小, 其磁响应越弱, 导致颗粒被驱入动脉分支处的难度增加。潘克赫斯特等人。[4] 建议应使用命令式磁铁进行粒子导航。此外, 为了克服这个困难, 磁性粒子在永磁场的影响下形成“磁铁”簇, 如果足够近, 它们会相互吸引 (例如参考文献[8])。这些集群

通讯作者。

电子邮件地址: Karvelas@civ.uth.gr (例如卡维拉斯)。

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.02.017>

0169-2607/© 2017 Elsevier BV 保留所有权利。

命名法	
你	流体速度
p	压力
ρ	密度
微	粘度
米_	大量的
迪	直径
你	横向速度
ω	旋转速度
τ ₀	时间
我	质量惯性矩矩阵
Fmag	总磁力
Fnc	法向接触力
τ _{nc}	切向接触力
拖拽	流体动力阻力
重力	重力和浮力
Mdrag	拖动力矩
麦克康	接触时刻
Tmag	磁场产生的扭矩
Fintmag	粒子相互作用产生的磁力与磁场
Fismag	粒子相互作用产生的磁力
μ ₀	自由空间的磁导率
μ _r	颗粒的相对磁导率
r ^	粒子之间的距离
五	球形颗粒的体积
米	粒子的磁矩
乙	MRI 孔中的磁场
B ₀	常数场
G	梯度场
B ₁	时间相关的射频场
τ ₀	聚合的平均长度
τ ₀	总时间
u ~ a	聚集体的平均速度
下标	
麦加	磁的
公司	自然接触
tc	切向接触
重力	重力
骗局	接触
intmag	与磁场的相互作用
ismag	与周围磁性粒子的相互作用
r	相对的

粒子形成与外部磁力对齐的链场,对梯度磁场比单一的更敏感粒子,因为它们总磁矩较高[9]。一次聚合导航到目标区域附近,它们可以通过关闭磁场分解成孤立的粒子以促进药物释放[8]。在磁性的情况下纳米粒子,单粒子的弱磁矩可以当许多颗粒附着在碳上时也会增加纳米管 (参见例如[10])。磁性的优点纳米团簇包括可调节的团簇大小、有效的载药量和增强的癌细胞中的颗粒吸收,没有明显的降低固有磁化特性[11]。在此外,载药纳米团簇在磁场可以减少狭窄的血流动力学[12,13]。外加永久磁场的强度也是很重要,因为弱磁场只能产生小的聚集体,因为弱偶极子相互作用力可能会起作用

仅在几个粒子之间[14]。另外,小导航梯度磁场的聚集是不可能的,因为

他们弱的总磁矩。另一方面,大尺寸的聚集物可能在小动脉中形成凝块,尤其是

当聚集物通过这些动脉中可能的狭窄处时。聚合速度与个体速度之比粒子被发现达到一个恒定的值,独立于单个颗粒与聚集体之间的尺寸纵横比[15]。正如 van Netten 等人。[16]报告,粒子的磁化由于物质浓度的增加而增加沿着场的方向,这种增加导致速度的适度变化。最后,Gleich 等人。[17]发现,

磁力随着距电磁场的距离而减小线圈增加。为了克服这个困难,磁铁应该在目标站点附近实施[18-20]。在目前的工作中,形成的数值模型提出了基于 Open FOAM® 平台的粒子聚集及其磁驱动。模型的主要特点

是: (i)粒子聚集过程的模拟永久外部磁场的作用, (ii)粒子在不同力的联合作用下的相互作用,以及 (iii) 它们在流体环境中的运动在驱动力的作用下梯度磁场。控制方程和所有重要的数值细节在 第2 节中介绍。模型对现有实验和数值结果的验证,以及不同参数的数值模拟

在 第3 节中介绍。来自几个参数研究的结果估计平均聚合长度、速度和时间讨论了各种永久和梯度磁场 第 4 节为两种粒子。最后,第5节给出了结论。

2. 数值模型

使用通用数值库 OpenFoam [21] 在二维和三维域中作为模拟流体和颗粒在悬浮液中流动的框架。作为流体预计流动是层流和稳态的,不可压缩的 Navier-Stokes 方程被求解为欧拉相

以及用于跟踪粒子的拉格朗日模型离散相。流体的层流控制方程相位由[22] 给出:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \tag{1}$$

$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} \tag{2}$$

其中, u和p分别是流体速度和压力,以及 ρ和μ分别是其密度和粘度。对于此处考虑的少量粒子,不考虑流体和离散相之间的耦合。

由于已知欧拉相在 OpenFoam 中运行良好,因此在流体动力学和磁流体动力学流动[23]中,我们的注意力集中在磁性粒子离散模型上。因此,对于测试该模型,仅在进行静止流体的模拟,以便模拟来自粒子药物递送文献的现有相关实验和数值结果,如下所述。

离散模型包括所有可能影响的重要力应用于粒子。简而言之,这些力是: (a)磁从 MRI 的永磁体施加的力,以及导致粒子表现得像偶极子并相互吸引。这种吸引力负责形成聚集体。 (b) 从磁场施加的磁梯度力

MRI 的特殊推进梯度线圈,能够导航粒子和聚集体。数值详情

磁力模型可以在[24]中找到。 (c) 联系人

粒子与壁之间的力通过使用
离散元法 (DEM),其中包括弹簧和阻尼模型[25]。(d) 拖曳力是在砾岩上计算的

通过一种新的方法来确定阻力系数, Cd, a
模型中只有聚集体中的粒子表面
在计算阻力时考虑了直接暴露于流体的情况[26]。(e) 增加重力和浮力

到数值模型。虽然这些力量可以忽略不计
孤立的颗粒,当颗粒形成聚集体时,可能
发挥重要作用。接触、流体、重力和浮力模型的数值细节由兰普洛斯给出

等。 [26]。需要注意的是,范德华力不是
在模型中考虑,因为它的作用范围相对较小
并且可以被更长范围的相互作用所掩盖,例如磁偶极-偶极相互作用[27]。最后,布朗力是
没有考虑到,因为在微观尺度上,与粒度相比,随机布朗运动可以忽略不计[28]。

离散中每个粒子单次运动的方程
模型由 Oda 和 Iwashita [29]给出,并基于
牛顿定律,可以读作:

$$m_i \frac{\partial u_i}{\partial t} = F_{mag,i} + F_{nc,i} + F_{tc,i} + F_{阻力,i} + F_{grav,i}$$
 (3)

$$I_i \frac{\partial \omega_i}{\partial t} = M_{drag,i} + M_{con,i} + T_{mag,i}$$
 (4)

其中,索引*i*代表直径为*d_i*的第*i*个粒子,
*u_i*和*ω_i*分别是它的横向和旋转速度
*m_i*是它的质量。 *t*代表时间,质量
惯性矩矩阵是*I_i*,这些项分别对应于线性和角加速度。法马格,我 $\frac{\partial u_i}{\partial t}$ 和 $\frac{\partial \omega_i}{\partial t}$ 正确的

是总磁力, *F_{nc,i}* 和*F_{tc,i}* 是法向和
切向接触力,分别。 *F_{drag,i}*代表流体动力阻力。 *F_{grav,i}* 是由于浮力产生的总力。

场在 \vec{r}_i 和*M_{con,i}*是阻力和接触力矩,特别是 *M_{drag,i}* tively。最后, *T_{mag,i}* 是由于磁

粒子*i* 的位置。计算所有力和力矩
根据[25]中的DEM方法,磁力为
由总施加场[30–32] 给出, $F = F_{intmag,i} + F_{ismag,i}$,
其中,由于第*i*个粒子与 MRI 孔中产生的磁场*B*的相互作用而产生的磁力为

由*F_{intmag,i}* = *V* (*m_i* · ∇)*B*,其中, *V*是球体的体积
粒子。*磁力*作用在第*i*个粒子上的原因是
它与周围磁性粒子的相互作用由下式给出
 $F_{ismag,i} = \sum_j F_{ismag,ji}$,其中, 施加在粒子中的磁力
*i*由于粒子*j*可以通过[32] 找到:

$$F_{ismag,ji} = \frac{3\mu_0 m_i m_j}{4\pi r_{ij}^4} [r_{ij}^i (m^{\wedge} i \cdot m^{\wedge} j) + m^{\wedge} i (r_{ij}^{\wedge} j \cdot m^{\wedge} j) + m^{\wedge} j (r_{ij}^{\wedge} i \cdot m^{\wedge} i) - 5r_{ij}^{\wedge} j (r_{ij}^{\wedge} j \cdot m^{\wedge} i) (r_{ij}^{\wedge} i \cdot m^{\wedge} j)]$$
 (5)

其中, μ_0 是自由空间的渗透率, r_{ij} 是*i*和*j*粒子之间的距离。

第*i*个粒子的磁矩*m_i*由*m_i* =
 $\frac{4\pi}{9\mu_0} \frac{\mu_r - 1}{\mu_r + 2} \frac{d^3}{d^3} B_i$ [32],作用在第*i*个粒子上的磁场可以
由*B_i* = *B* + 找到 $\vec{B}_i = \vec{B} + \sum_j \vec{B}_{ji}$ 和 $B_{ji} = \frac{\mu_0}{4\pi} [\frac{3(m_j \cdot r_{ji}) r_{ji}}{r_{ji}^5} - \frac{m_j}{r_{ji}^3}]$, 在哪里,
 μ_r 是颗粒的磁导率。

OpenFOAM® 平台[21]用于计算
流体流场和粒子的运动。首先,
流场的计算是通过耦合速度来实现的
通过使用隐含的压力与算子分裂 (PISO) 方法来计算压力。在确定流场和压力场后,通过
求解方程来评估粒子的拉格朗日运动。 (3)和 (4)沿着每个粒子的轨迹。隐式欧拉方法
用于时间推进方程和

时间步长设置为10-6 s 以保证算法的稳定性
算法。

2.1. 磁场和相互作用域

MRI 孔中的磁场*B*由下式给出
 $B = B_0 + G_{\sim} + B_1$ (6)

其中, *B₀*是 MRI 超导磁场,被认为是恒定和均匀的, *G_~*是梯度场, *B₁*是

时间相关的射频场[33],被认为是零
在目前的工作中。
从方程式中可以明显看出。(5)表示磁相互作用力
(*F_{mag}*),在两个球体之间的平行方向上,与分离距离的四次方成反比

[34,35]:
$$F \propto \frac{mag}{r_{磁}^4}$$
 (7)

从方程式。(7)很明显,在一对远离彼此的粒子之间观察到弱相互作用。

然而,接近粒子的速度越来越快
由于磁力的增加。
众所周知,磁场越强,磁
粒子的矩会更大。结果,每个粒子在称为相互作用距离的区域内相互影响。作为

兰普洛斯等人。 [36]发现,交互距离取决于
主要是外部磁场,其次是尺寸
和颗粒材料。为了减少计算量
时间,进行了初步模拟以测量每个粒子的最大相互作用距离,发现

*B₀*至 0.5T的交互距离为15*d_i* , 0.5T < *B₀* <的交互距离为25*d_i*
B₀ > 0.8T时为0.8T和32*d_i* 。粒子之间的相互作用
仅位于此距离范围内,考虑到
本算法用于计算磁矩
的粒子。位于此距离之外的粒子会自动被算法拒绝。算法速度

通过将所有粒子的磁矩包装在由相互作用粒子定义的每个云中,进一步改进了。这样,

磁矩会自动调用以便使用
用于计算其他粒子。 64 和 125 的模拟
上述方法的粒子显示一致的一半
时间与每次计算所有其他粒子施加在粒子上的磁矩的方法相比

步。

3. 结果

目前的数值模型已根据结果进行验证
来自参考文献。 [8,24]。为了进行比较,两个系列
具有以下计算域和网格的模拟
选择分布:

(a) 第一种情况,在均匀磁化下模拟四种不同浓度的水溶液

静止流体中的磁场。三维计算网格的间距在每个方向上保持等于2*d_i* 。

(b) 在第二种情况下,蒸馏的固定水溶液
浓度为 25 mg/ml 的由 88 个直径为 5.5 μm 的聚苯乙烯磁性粒子组成

B₀ = 0.005T的磁场和一个梯度磁场
G_~ = 1.4 T/m 沿*x* 轴。二维间距
域在每个方向上保持5*d_i* 。域概要
第一种和第二种情况的参数如表1 所示。
在第一个测试案例中, Fe3O4颗粒的密度和
流体环境分别为 1087 kg/m3和 1000 kg/m3 ,

表格1
模拟参数。

案例 1 (3D) 的流域和计算细节								
不	集中。(毫 克/毫升)	粒子数	体积 (立 方米)	x × y × z 方向的尺寸(m) × 104			细胞数 (x,y,z)	辛。时间 (cpu-h)
	0.563	311	4.185×10^{-10}	7.48	7.48	7.48	$34 \times 34 \times 34$	24.48
1	1.125	385	2.596×10^{-10}	6.38	6.38	6.38	$29 \times 29 \times 29$	55.68
2	2.25	1003	3.38×10^{-10}	7.04	7.04	6.82	$32 \times 32 \times 31$	487.2
3.4	4.5	1497	5.174×10^{-11}	6.38	6.38	6.16	$29 \times 29 \times 28$	660.0
案例 2 (2D) 的流域和计算细节								
5	25	88	4.159×10^{-13}	2.75	2.75	0.0275	10×10	1108.8

而颗粒的直径被认为是 11 μm,如参考。 [8]。 Fe3O4颗粒的相对磁导率为 1.23,流体的磁导率为 1.25×10^{-6} A/m。材料的杨氏模量为 109 N/m2,切向刚度为 10 Nsm-1 ,摩擦系数和泊松 ratio 具有相同的值 0.5。

四种颗粒浓度为 0.563 的水溶液,考虑 1.125,2.25 和 4.5 mg/ml,含 300 - 1500 个颗粒。在该模拟过程中没有施加外部磁场,并且微粒的初始位置是随机的

生成。在每次模拟开始时,对于t ≤ 0,不施加磁场,对于t > 0,均匀横向磁场

施加幅度为B0 = 0.4T的场。由于受永久磁场,形成粒子 (磁偶极子) 成平行于磁场方向的链。发现聚集过程持续t 5 ms 对于所有

如图 1 所示,情况和颗粒形成链状对于浓度为 2.25 mg/ml 的代表性情况。由于外部磁场,磁性粒子是像磁铁一样起作用,最初归因于粒子运动重力和磁相互作用力,因为不存在流体和粒子流。然后逐渐药物力量变得重要。这

作为粒子数的函数形成的聚集体的大小表 2 列出了所有四种情况的浓度。浓度为 1.125 mg/ml 的结果表明,四种

由于应用了这个磁场。可以看出聚集体的大小随着浓度的增加而增加,73 个粒子链可能发现为 4.5 毫克/毫升。本模型的结果与参考文献的实验数据进行了比较。 [8] 如图所示图 2和表 3中的平均长度和标准聚集集体大小的偏差。

图 2显示了骨料长轴的长度,其平均值值随悬浮液浓度呈上升趋势。长轴长度对应于测量的聚集体的最长尺寸。检测到较大的聚集集体

随着悬浮液浓度的增加而增加。正如所观察到的,所有平均聚合长度在

目前的数值结果和参考文献的实验结果。

[8]非常接近。可能出现的小差异这两种情况之间是由于粒子数量少(最多 1500 个粒子)在当前模拟中使用与进行的实验测量的比较使用106个数量级的粒子。

在此处测试的第二种情况下,最初由 Vartholomeos 和 Mavroidis [24] 提出,粒子的流动和聚集在恒定和

研究了同时作用的梯度外磁场。将目前的结果与实验和

参考文献的数值结果。 [24]用于聚苯乙烯磁性粒子 (5.5 μm)的磁悬浮运动,密度为 1050 kg/m3和 25 kg/m3在蒸馏水中的浓度。

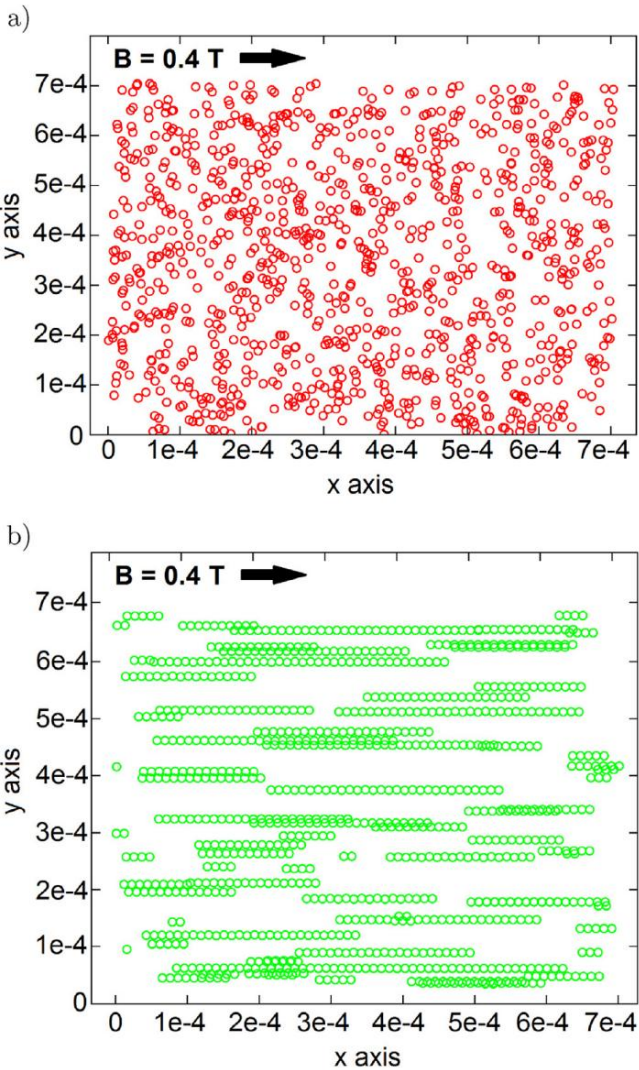


图 1. (xy) 平面上的粒子位置投影。红圈 (—) 奉献对于浓度 2.25 mg/ml,粒子在t = 0 s 的初始位置,而绿色圆圈 (b) 对应于t 5 ms 时粒子的最终位置,其中粒子链完全平行于B0 定向。(用于解释参考资料要在此图例中着色,请读者参考此图的网络版本文章。)

在均匀磁场和沿x 轴的磁梯度的驱动下,微粒依次聚集并同时沿平行于

磁梯度。四个实例,时间分别为 0.05 秒、0.1 秒、1 秒和显示粒子移动时的位置的 4 秒在图3 中发现聚集集体形成的机制

表 2
案例 1 的聚合大小总结。

每个聚合的粒子数	每次模拟的粒子数			
	311	385	1003	1497
	0.563	1.125	2.25	4.5
数	毫克/毫升	毫克/毫升	毫克/毫升	毫克/毫升
	26	9	2	0
1	24	13	7	0
2	18	5	4	1
34	5	11	7	0
5	7	5	6	0
6	7	6	1	0
7	7	5	4	0
8	2	4		1
9	2	2	1	1
10	1	4	2	0
11	0	2	20	2
12	0	2	7	0
13	0	1	1	0
14	0	0	4	0
15	0	0	3	1
16	0	0	2	0
17	0	1	3	0
18	0	0	1	0
19	0	1	2	0
20	0	0	1	0
21	0	0	1	0
23	0	0	3	0
24	0	0	1	0
25	0	0	1	0
26	0	0	1	0
28	0	0	2	0
30	0	0	1	0
31	0	0	1	2
32	0	0	2	1
34	0	0	0	2
35	0	0	0	1
38	0	0	1	0
42	0	0	0	2
44	0	0	0	1
48	0	0	0	1
49	0	0	0	1
50	0	0	1	1
51	0	0	0	1
53	0	0	0	3
54	0	0	0	1
55	0	0	0	1
56	0	0	0	2
58	0	0	0	1
65	0	0	0	1
66	0	0	0	1
73	0	0	0	1

取决于它们相邻粒子的距离和磁动量,基于此,粒子可能会接近其他粒子或保持孤立。

当前聚合体形成的持续时间

模拟是t = 1.25 s,而对于更大的时间,只有平移

发现聚集体的运动。因此,需要更长的时间

在这种情况下而不是在第一种情况下形成聚集体

研究,由于较弱的磁力施加的较小

水平恒定磁场。

表 4
案例 2 的当前结果与参考文献的实验和模拟结果的比较。 [24]。

案子	平均尺寸 (颗粒)	标准尺寸 (粒子) (μm/s)	平均速度标准速度 (μm/s)
实验,参考。 [24] 7 目前 7.63 数字,参考文献。 [24] 10		5	7.5
		5.88 4	8.3
			9
			1
			1.4
			2

本模拟的结果总结并在表 4中与参考文献的实验数据和数值结果进行了比较。 [24] 在平均值和标准偏差方面。

观察到所有结果都显示出良好的定性和定量一致性,此外,本模型的结果是

比参考文献提出的模型更接近实验模型。 [24]。因为,发现本模型可以很好地预测尺寸,聚集体的速度和分布,用于进一步研究它们的形成和磁驱动。

从上面的分析可以看出,保持粒子参考文献中固定的材料。 [24],最重要的参数聚集体的形成和磁驱动是永久磁场强度B0、磁梯度G~ 和

颗粒直径di。基于这一观察,影响这三个量中的一个是通过使用当前的数值模型来研究的。通过以 0.1T 为增量对 0 ≤ B0 ≤ 1T进行模拟,在通常的 MRI 工作范围内研究B0的影响。 G~的影响是通过将其值从零逐渐增加到 1 T/m 来研究的,而B0的大小

保持恒定在 0.5 和1T。此外,上述参数对两种球形微粒进行了研究 d1 = 11 μm 和d2 = 22 μm,如参考文献中所示。 [24,37]为了平衡在计算成本和当前结果的使用之间。全部在 500 个粒子的水溶液中进行模拟使用相同的物理性质,浓度为 1.125 mg/ml 就像 Ref 的第一个测试用例一样。 [8]用于流体和粒子。

4。讨论

4.1。永磁场的影响

d1 = 11 μm 和粒子的两个系列模拟 d2 = 22 μm 通过切换B0在每种情况下执行范围 0.1T到1T ,增量为 0.1T。众所周知, B0的增加导致磁矩和粒子相互作用距离的增加[36]。结果,更多的粒子

相互作用并形成更大的聚合体。这些聚集体是由永久磁场的存在形成的

[38]并与磁场线对齐[39,40]。由于较高B0 的作用,粒子以更强的磁力和更远的距离相互作用,因此能够

形成平行于磁场线的更大链,如表 5所示和图4 所示。聚集体的平均长度la是测量尺寸的最合适的量

的粒子链。如图4a所示,两者的la的增加种粒子几乎是线性的。但是,对于相同的值

表3
当前结果与参考文献的实验测量结果的比较。 [8]。

集中,粒子平均长度 (mg/ml)	性病	平均长度数 (μm)	性病
(simulation) (simulation) (μm) (experiment)			(实验)
0.563	311	34.02	23.72
1.125	385	59.14	43.19
2.25	1003	140.36	110.45
4.5	1497	288.37	177.45
			31
			59
			137
			317
			16
			36
			85
			195

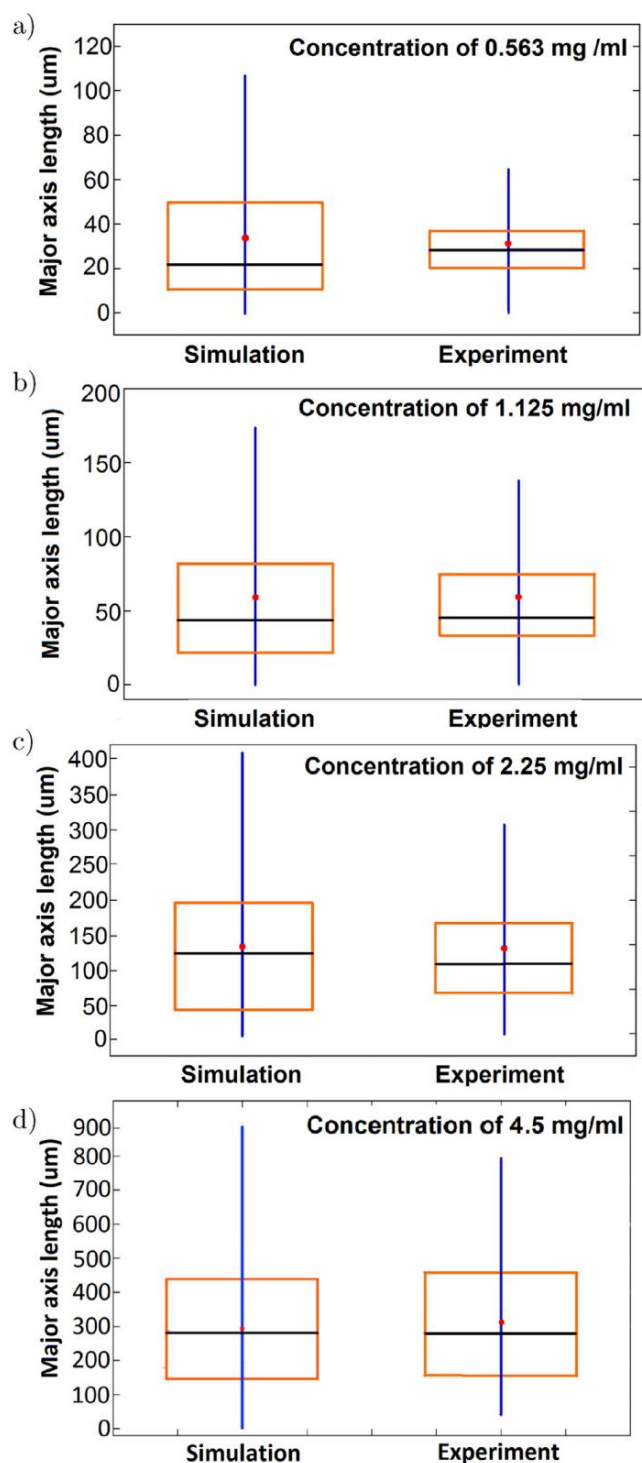


图 2箱线图显示了骨料长轴长度的变化目前的模拟和参考的测量。[8]。这些盒子捕获了较低的四分位数、中位数（黑线）和上四分位数。延伸的蓝线从框中显示了上围栏和下围栏。红点显示每种情况下聚合的平均长度。粒子浓度图：a)

0.563 mg/ml, b) 1.125 mg/ml, c) 2.25 mg/ml, 和 d) 4.5 mg/ml。 (用于解释在此图例中对颜色的引用中,读者可参考网络这篇文章的版本。)

对于 B_0 ,较大的颗粒观察到较高的 la 值
22 μm ,由于吸引更多的较大颗粒,
形成聚合。

如图4a所示,对于 11 μm 的模拟情况
粒子,平均链平均由 2.22 个粒子组成
 $B_0 = 0.1\text{T}$ 。另一方面,在 22 μm 部分的情况下

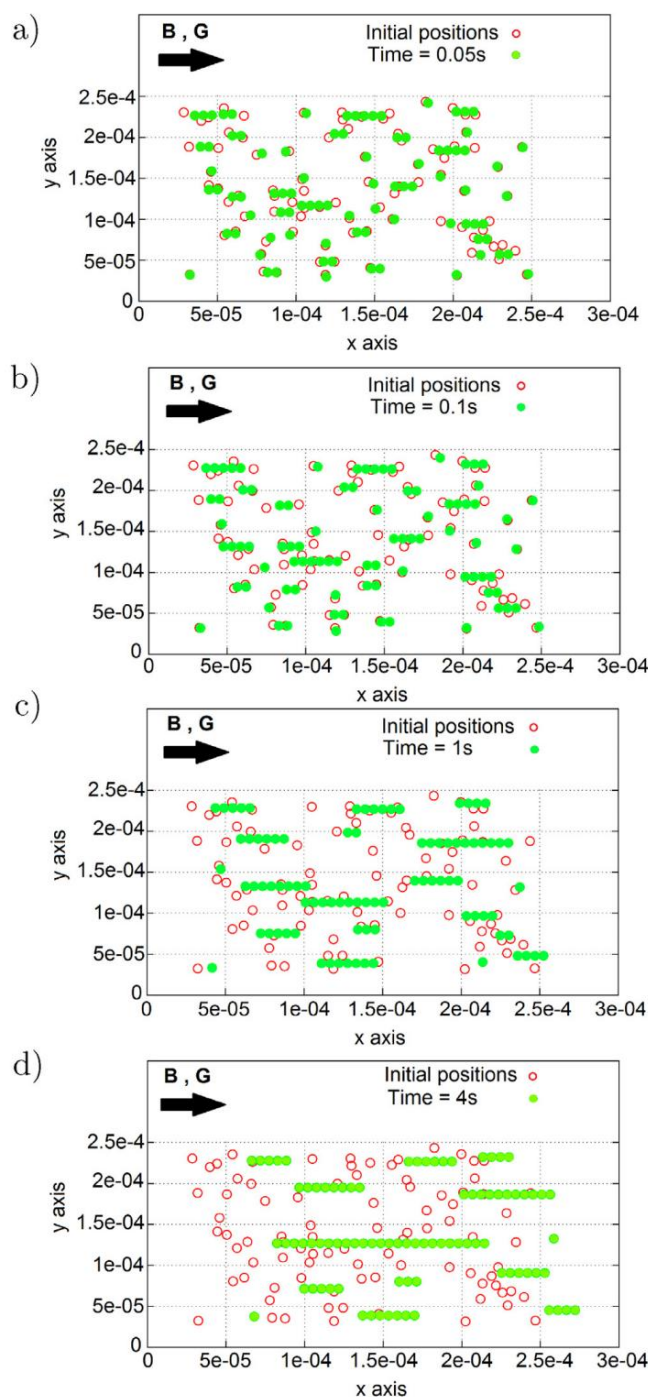


图 3粒子的起始位置 (红色圆圈)和最终位置 (绿色填充圆)用于 $t = 0\text{ s}$ 和 a) $t = 0.05\text{ s}$, b) $t = 0.1\text{ s}$, c)之间的粒子位移 $t = 1\text{ s}$,并且 d) $t = 4\text{ s}$ 。(用于解释此图中对颜色的引用传说,读者参考本文网络版。)

cles 和相同的 B_0 ,平均链由 4.64 组成
粒子。随着 B_0 的增加, 22 μm 颗粒的 la 斜率是
比 11 μm 更陡,对于 $B_0 = 1\text{T}$,
 la 被发现高达 500 μm 。这是由于粒子施加的较高磁力成比例的

到他们的音量[41]。发现两个系列模拟的 la 值符合以下关系:如图4b所示,
 $la = 7.5B_0d^{3/2}$ 作为

随着 B_0 的增加,聚集体的长轴长度量的变化如图 5所示。除了平均长度

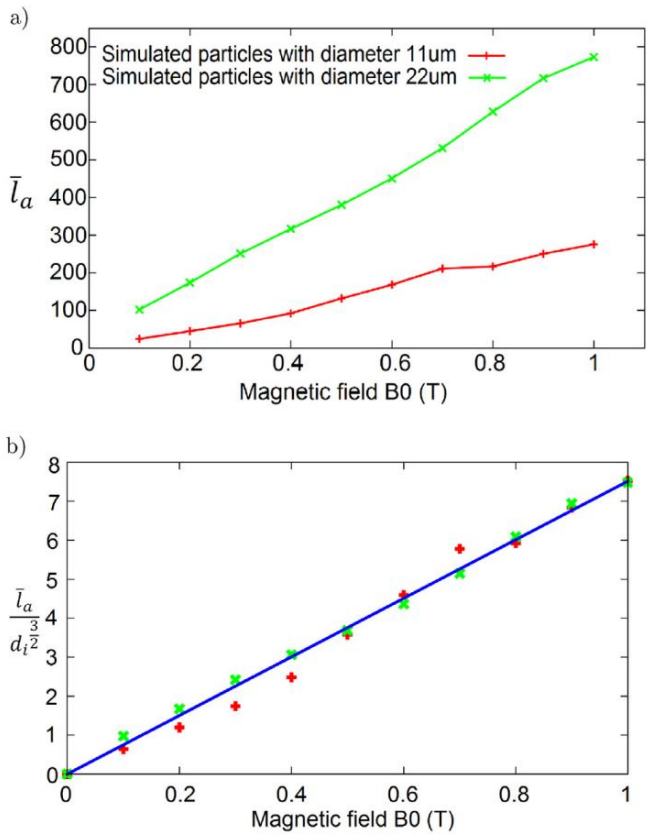


图 4. 各种 B_0 的平均聚集长度 l_a : a) 直径为 $11\ \mu\text{m}$ (红线, + 符号) 和 $22\ \mu\text{m}$ (绿线, x 符号) 和 b) 值的粒子以及数据拟合关系: l_a 和 d_i 均以 μm 为单位。 (有关此表格中对颜色的引用的解释, 请参阅本文的网络版本。)

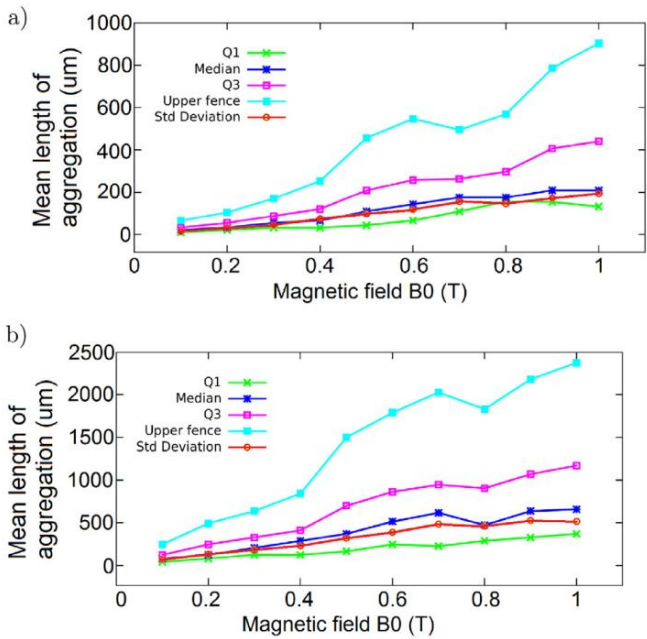


图 5 不同 B_0 聚合的几个长度量分布
对于直径为: a) $d_1 = 11\ \mu\text{m}$ 和 b) $d_2 = 22\ \mu\text{m}$ 的颗粒。

表 5

各种 B_0 的聚合中粒子的平均长度和数量。

磁场 B_0 (T)	以 μm 为单位的平均聚集长度		平均数聚集的粒子	
	$d_i = 11\ \mu\text{m}$	$d_i = 22\ \mu\text{m}$	$d_i = 11\ \mu\text{m}$	$d_i = 22\ \mu\text{m}$
0.1	24.46	102.13	2.22	4.64
0.2	44.71	173.66	4.06	7.89
0.3	65.73	250.94	5.97	11.40
0.4	92.28	316.43	8.38	14.38
0.5	131.73	456.25	11.97	20.73
0.6	168.09	575.81	15.28	26.17
0.7	211.19	624.91	19.19	28.40
0.8	216.79	627.61	19.71	28.52
0.9	250.38	716.61	22.76	32.57
1	275.57	772.90	25.05	35.13

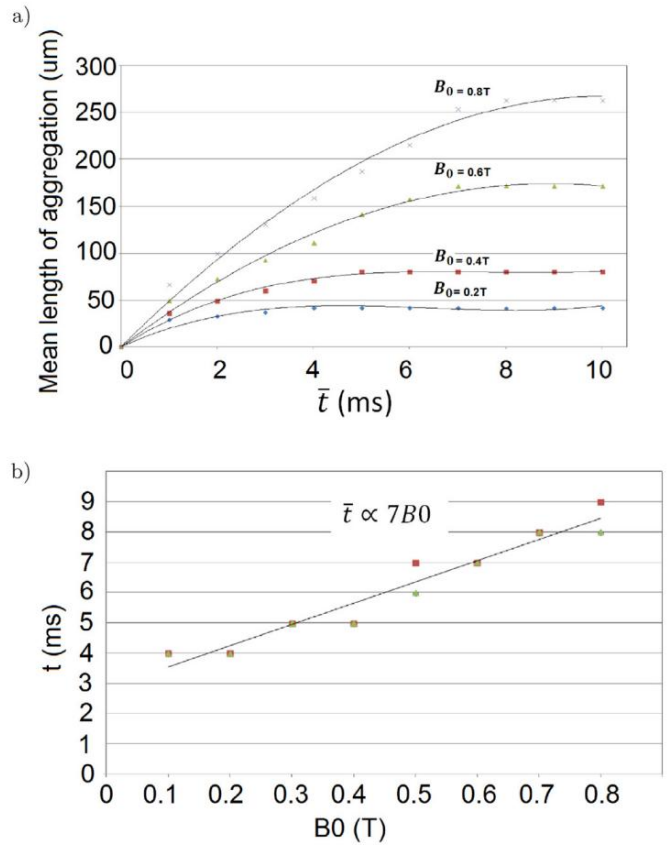


图 6. 各种 B_0 聚集形成的时间演变: a) 模拟期间聚合的平均长度, b) 所需的总时间聚合形成。线 $t \propto 7B_0$ 是在最小二乘拟合之后绘制的数据。

和链大小的标准偏差, 上限值链长度也可以读取。此外, 数量 Q1 和 Q3 在同一图中, 分别代表链长度的上四分位数和下四分位数。正如它所描绘的那样

图 5. 对于直径为 $11\ \mu\text{m}$ 和 $22\ \mu\text{m}$ 的两种粒子, 磁场的大小可以强烈影响

聚合的平均长度及其标准偏差。因此, 它发现, 聚合的平均长度对于 B_0 的低幅度和随着磁场的增加聚集体的规模分布广泛。同样, 也观察到由小颗粒组成的聚集体的均匀性高于直径较大的聚集体。

聚合平均长度的时间演化
对于各种 B_0 , $11\ \mu\text{m}$ 颗粒如图 6a 所示。观察到稳定的聚集体长度越早形成越低

B_0 的值高于较高的值。这与尺寸一致，即在小 B_0 的情况下聚合的平均长度，因为由于磁力和相互作用距离的减少，链更短[36]。另一方面， t_a 的时间越来越长

B_0 值越高，拉长所需的时间越长
在这种情况下完全形成链。平均所需时间
通过要形成的聚合， t_a 对于各种 B_0 示于图 6b，对于 $11\ \mu\text{m}$ 和 $22\ \mu\text{m}$ 颗粒。随着 B_0 的增加， t_a 发现几乎是线性增加的。 t_a 的最小二乘拟合 B_0 范围根据关系 $t_a \propto 7B_0$ 。因此，作为 B_0 和 t_a 线性增加磁矩粒子具有更强的潜力将它们吸引在一起并从更大的距离以形成更大的聚合，如图所示图 7 $B_0 = 0.1\text{T}$ 、 0.4T 和 0.7T 。随着 B_0 从 0.1T 增加到 0.7T ，几乎看不到单个粒子在域中，只有较长的聚集数量增加。

4.2. 梯度磁场的影响

如前所述，通过增加梯度对直径为 $11\ \mu\text{m}$ 和 $22\ \mu\text{m}$ 的粒子进行了两组模拟
磁场 $G \sim$ 介于 0 和 1T/m 之间。在 $G \sim$ 之上，还施加了一个永久磁场 B_0 以迫使粒子形成聚合体。我们观察到 B_0 的应用对于粒子的有效运动至关重要，因为常数

磁场使粒子相互吸引并形成
聚集，而在没有 B_0 的情况下，磁矩
单个粒子非常弱，以至于 $G \sim$ 很难移动它们。作为
聚集是由 B_0 引起的吸引力形成的，
粒子在达到临界长度后被加速
据报道，平行于 $G \sim$ 方向的磁梯度
也在参考文献中。[42]，直到恒速成功。
 $G \sim$ 在磁性微粒应用中的使用主要是为了将它们驱动到流动流中而不是影响

聚合过程。本模型用于验证这一点
 $G \sim$ 的属性，并研究 $G \sim$ 可能影响聚合的平均长度和所需的总时间
粒子形成聚集。对于 $B_0 = 0.5\text{T}$ 和 1T ，各种 $G \sim$ 的聚合门的平均长度如图 8 所示，其中
没有观察到 a 的很大差异。一个几乎相似的结果是
还提取了 $G \sim$ 在总时间 t_a 的影响
平均聚合（此处未显示）。因此，仅观察到 B_0
在粒子的聚集形成和驱动过程中可以影响 a ，而 $G \sim$ 可以基本影响运动

粒子，正如 Kim 等人所观察到的那样。[43]。
图 9a 显示了聚集体的平均速度 u_a 对各种梯度磁场的依赖性。随着 $G \sim$ 的增加，
两种粒子的速度成正比增加
粒子。对于在
目前的模拟。除了 $G \sim$ ， d_i 也影响 u_a 。这
观察到直径较大的颗粒聚集
以比较小颗粒的聚集体更高的 u_a 运动
由于它们的磁体积较大。但是，粒径
对影响非常弱 u_a 非常弱，即不超过 a
尽管 d_i 增加了 100% ，但只有几个百分点。相比之下， B_0 是
发现对 u_a 的影响程度与 $G \sim$ 相似。以 $11\ \mu\text{m}$ 粒子为例，当 $G \sim$ 从 0.5
倍增至 1T/m 时， u_a 更大
同时，当 B_0 从 0.5 增加到
 1T ， u_a 也增加了高达 100% 。因此，在 $G \sim$ 和
在这里使用 B_0 ，发现两种类型的磁场对于粒子的驱动都很重要。 u_a 的线性相关性
 $G \sim$ 和 B_0 都显示在图 9b 中的最小二乘拟合线中
结果： $u_a = 6.63G \sim B_0$ 。
聚集体的平均速度需要超过 $2s$
完全展开，如图 10 所示的指示性案例
 $B_0 = 1\text{T}$ ， $G \sim = 1\text{T/m}$ 和 $d_i = 22\ \mu\text{m}$ 。这次意义重大

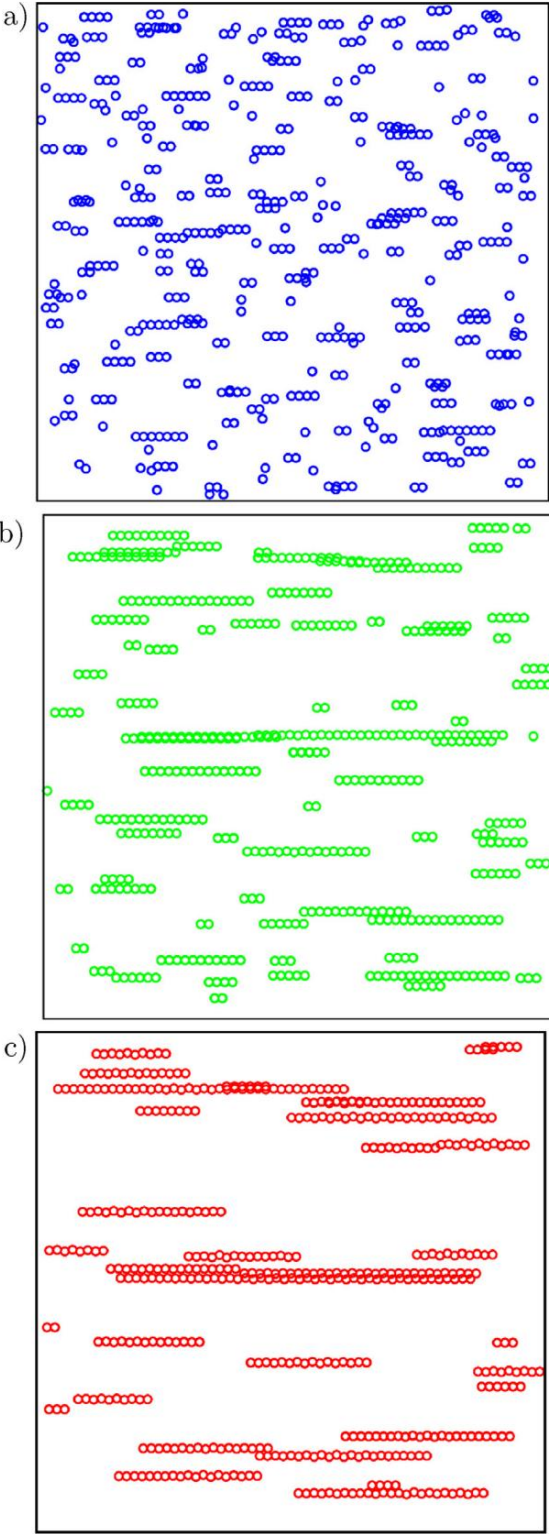


图 7 稳定磁场下形成的聚集体的二维投影
幅度：a) 0.1T ， b) 0.4T 和 c) 0.7T 。

大于 t_a 因为聚合体的缓慢加速
由 $G \sim$ 由于流体环境。在这段时间之后，发现聚合的平均速度保持渐近恒定。它
然而，还应该注意的是， u_a 测量可能与局部速度不同的聚合的平均速度
的单链。 t_a 后 a 、大小聚集甚至罪-

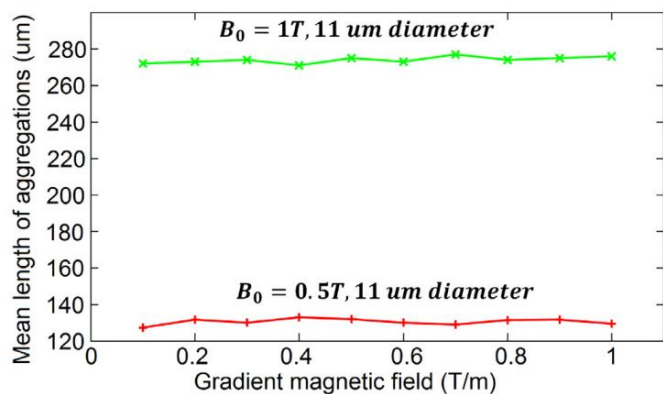


图 8.对于直径为 11 μm 的颗粒,不同 G 和 $B_0 = 0.5\text{T}$ 和 1T 的平均聚集长度。

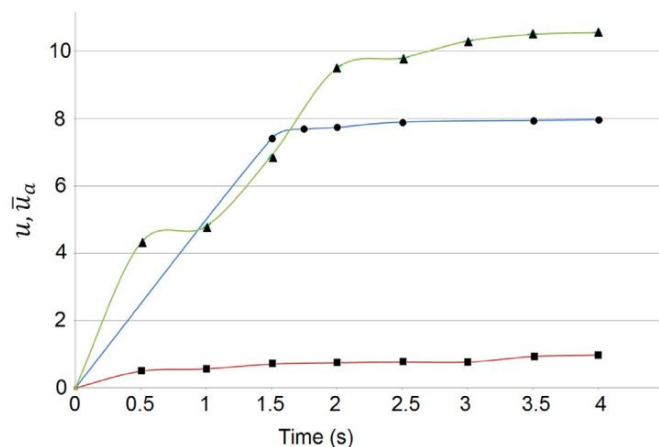


图 10.在 $B_0 = 1\text{T}$ 、 $G = 1\text{T/m}$ 和 $d_i = 22\mu\text{m}$ 的情况下,聚集体的平均速度 \bar{u}_a (带有 '+' 的蓝线),单链的速度 u (绿线对应于大型监测链的速度 ($l_a = 27\text{di}$)),红线对应于小型监测链的速度 ($l_a = 3\text{di}$)),其中间隙表示单个颗粒或较小聚集合并时的加速度。(有关此图例中对颜色的引用的解释,请读者参考本文的网络版本。)

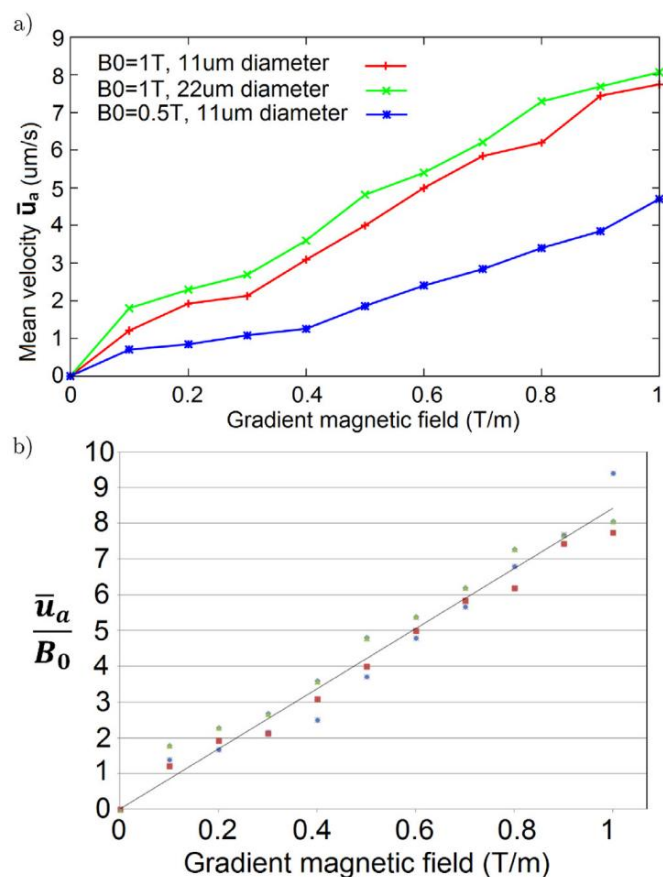


图 9.两种粒子和 $B_0 = 0.5\text{T}$ 和 1T 的各种 G 的平均聚集速度: (a),测量的 u_a 量,和 (b) 数据拟合线 $\bar{u}_a = 6.63G \sim B_0$, u_a 以 $\mu\text{m/s}$ 为单位。

粒子由于 G 而移动,具有不同的磁力,因此具有不同的速度[43]。大聚集体的磁加速比小聚集体快。这些聚集体除了吸引以较低速度移动的单个粒子外,还可以吸引平行链,尽管这是近场效应[44]。这些事件在图 10 中显示了一条小链和一条大链,在它们的运动过程中受到监控。大骨料增加38个颗粒,小骨料增加6个颗粒。

5. 结论

尽管磁靶向已在多项研究中取得成功,但迄今为止只有少数临床试验,因为存在需要进一步研究的问题和界限[45,46]。

开发了一种用于预测医学应用中磁性粒子运动的数值模型。本模型用于研究永磁场强度 B_0 、磁梯度 G 和球形颗粒直径 d_i 在聚集和流动内部驱动过程中的影响。

发现该模型适用于预测聚集体的形成及其在 MRI 设备产生的永久磁场和梯度磁场的作用下的运动。

发现本模型的结果与现有的实验和数值测量结果非常一致[8,24]。

此外,该数值模型用于测量聚集体的平均长度、形成所需的总时间及其在不同永久磁场和梯度磁场下的平均速度。主要结果总结如下:

平均长度: $\bar{l}_a = 7.5B_0d_3/2$

速度: $\bar{u}_a = 6.63G \sim B_0$ 总时间: $t_a \propto 7B_0$

因此,聚集体的平均长度与恒定磁场 B_0 和粒子直径成正比。聚集体的平均速度与梯度磁场 G 和 B_0 等比例。最后,粒子形成平均聚合所需的总时间与 B_0 成正比。从以上发现可以明显看出,外部恒定磁场的大小是聚集体形成及其驱动的最重要参数。随着 B_0 的增加,所有三个 \bar{l}_a 、 \bar{u}_a 和 t_a 都线性增加。发现 G 是重要的量,仅与聚集体的驱动速度相关,在使用的参数范围内没有观察到和 t_a 的影响。

致谢

这项工作由 NANOTHER 计划 (磁性用于靶向 MRI 治疗的纳米粒子)通过操作

希腊 GSRT 2011 年计划合作。与来自希腊 BRFAA 的 Klinakis 博士和来自希腊 NTUA 的 Zergioti 教授的讨论也得到了认可。

参考

[1] MK Lima-Tenorio, EAG Pineda, NA Ahmad, H. Fessi, A. Elaissari,磁性纳米粒子:体内癌症诊断和治疗,Int. J.药学. 493 (2015) 313–327。

[2] A. Senyei, K. Widder, C. Czerlinski,载药微磁导引球体,应用程序.物理. 49 (1978) 3578–3583。

[3] K. Widder, A. Senyei, G. Scarpelli,磁性微球:体内位点特异性药物递送的模型系统,Proc.社会党.经验.生物学.医学. 158 (1978) 141–146。

[4] Q. Pankhurst, J. Connolly, S. Jones, J. Dobson,磁性纳米粒子在生物医学中的应用,J. Phys. D:申请.物理. 36 (13) (2003) 167–181。

[5] M. Ramezanpour, SSW Leung, KH Delgado-Magnero, BYM Bashe, J. Thewalt, DP Tieleman, 研究基于纳米粒子的药物输送系统的计算和实验方法,Biochim.生物物理学. 1858 年学报 (2016 年)1688-1709。

[6] VP Podduturi, IB Magana, DP O Neal, PA Derosa,纳米颗粒在肿瘤中的转运和外渗的模拟,其表现出增强的渗透能力和保留效果,计算机.方法程序生物医学. 112 (2013)58-68。

[7] J. Llandro, JJ Palfreyman, A. Ionescu, CHW Barnes,用于医学应用的磁性生物传感器技术:综述.医学.生物学.英.计算. 48 (2010) 977–998。

[8] JB Mathieu, S. Martel,磁共振成像系统驱动的靶向治疗背景下磁性微粒的聚集,J. Appl.物理. 106 (4) (2009) 044904-044907。

[9] P. Babinec, A. Krafcik, M. Babincova, J. Roseacker,圆柱形 halbach 阵列中磁性粒子的动力学:对磁性细胞分离和药物靶向的影响,医学.生物学.英.计算. 48 (2010) 745–753。

[10] MA Correa-Duarte, M. Grzelczak, V. Salguerinino-Maceira, M. Giersig, LM Liz-Marzán, M. Farle, K. Sieradzki, R. Diaz,通过附着磁性纳米粒子在低磁场下对齐碳纳米管,J. 物理.化学. B 109 (41) (2005) 19060–19063。

[11] DH Nguyen, JS Lee, JH Choi, KM Park, Y. Lee, KD Park,用于治疗诊断的磁性纳米簇的分层自组装:可调尺寸,增强的磁共振成像能力以及受控和靶向药物递送,生物计量学学报35 (2016) 109–117。

[12] S. Ijaz, S. Nadeem,纳米颗粒作为药物载体对通过具有可渗透壁的导管复合狭窄动脉的血流的检查,Comput.方法程序生物医学. 133 (2016)83-94。

[13] S. Nadeem, S. Ijaz,纳米粒子的推动力作为药物载体对具有感应磁效应的狭窄动脉的理论研究, J. Magn. 麦格纳.母校. 410 (2016) 230–241。

[14] K. Widder, P. Marino, R. Morris, A. Senyei,靶向药物,威利.纽约, 1983 年。

[15] J. Zhou, K. van Netten, K. Galvin,磁性和非磁性粒子的磁驱动流体动力学相互作用,化学.英.科学. 63 (13) (2008) 3431–3437。

[16] K. van Netten, J. Zhou, K. Galvin, R. Moreno-Atanasio,磁力和流体动力对可磁化颗粒和复合材料的链聚集和运动的影响,化学.英.科学. 93 (2013) 229–237。

[17] B. Gleich, N. Hellwig, H. Bridell, R. Jurgons, C. Seliger, C. Alexiou, B. Wolf, T. Weyh,纳米粒子药物靶向治疗癌症的磁场设计和评估,IEEE反式.纳米技术. 6 (2) (2007) 164–169。

[18] T. Kubo, T. Sugita, S. Shimose, Y. Nitta, Y. Ikuta, T. Murakami,在骨肉瘤仓鼠中通过静脉内给予磁性脂质体靶向递送抗癌药物,Int. J. Oncol. 17 (2) (2000) 309–315。

[19] B. Yellen, Z. Forbes, D. Halverson,用于治疗应用的磁性植入物靶向药物输送,Magn.母校. 293 (2005) 647–654。

[20] AM Pavlov, SA Gabriel, GB Sukhorukov, DJ Gould,通过磁性逐层组装的微胶囊改进和靶向递送生物活性分子到细胞,纳米级 7 (2015) 9686–9693。

[21] HG Weller, G. Tabor, H. Jasak, C. Fureby,使用面向对象技术的计算连续介质力学的张量方法,Comput.物理. 12 (6) (2010) 620–631。

[22] L. Waite,心血管系统中的生物流体力学,McGraw-Hill s,纽约克,2005 年,第 123-126 页。

[23] AI Iatridis, IE Sarris, NS Vlachos,电磁驱动液态金属流在环形方形管道中从层流到湍流的过渡,EPL (Eu rophysics Letters)101 (4) (2013) 44005。

[24] P. Vartholomeos, C. Mavroidis,用于 MRI 引导的药物输送的流体环境中磁性微粒聚集的计算机研究,IEEE Trans. 生物医学.英. 59 (11) (2012) 3028–3038。

[25] E. Tijskens, H. Ramon, JD Baerdemaeker,农业过程模拟的离散元建模,J. Sound Vib. 266 (2003) 493–514。

[26] NK Lampropoulos, EG Karvelas, IE Sarris,基于磁性纳米粒子聚集体的 MRI 引导药物输送系统的计算建模,用于顺磁性纳米胶囊的导航,第 11 届世界计算力学大会,第 5 届欧洲计算力学会议和第六届欧洲计算流体动力学会议,2014 年,第 823-847 页。

[27] HA Roque,胶体系统的结构和功能特性,CRC Press,Taylor & Francis Group,伦敦,2009 年,第 120-131 页。

[28] SC Glotzer, MJ Solomon, NA Kotov,自组装:从纳米级到米级 croscale 胶体,AlChE 50 (12) (2004) 2978–2985。

[29] M. Oda, K. Iwashita,颗粒材料力学:简介,CRC Press,Taylor & Francis Group,伦敦,1999 年,第 355-358 页。

[30] E. Climent, MR Maxey, GE Karniadakis,磁流变流体中自组装链的动力学,Langmuir 20 (2004)。 507–213。

[31] KW Yung, PB Landecker, DD Villani,两个磁偶极子之间力的解析解,Magn.电. 9 月 9 日 (1998 年)39-52。

[32] JD Jackson,经典电动力学,第 3 版,威利,新泽西州,1998 年,第 184-190 页。

[33] CL Epstein, FW Wehrli,磁共振成像,2005, http://www.math.upenn.edu/cle/papers/nmri_sngl.pdf, (2017 年 1 月 17 日访问)。

[34] A. Mehdiadeh, R. Mei, J. Klausner, N. Rahmatian,均匀和非均匀磁场中软磁粒子间的相互作用力,机械学报/立学学报 26 (6) (2010) 921–929。

[35] T. Fujita, M. Mamiya,磁化磁流体中非磁性粒子之间的相互作用力,J. Magn.麦格纳.母校. 65 (1987) 207–210。

[36] NK Lamprooulos, EG Karvelas, IE Sarris,稳定磁场影响下粒子相互作用距离的计算研究, J. Adv. 系统.科学.应用程序. 15 (3) (2015) 227–236。

[37] T. Sato, M. Kanke, HG Schroeder, PP DeLuca,用于受控药物输送的多孔可生物降解微球,工艺条件评估和溶剂去除技术,Pharm.水库. 5 (1) (1988)21-30。

[38] Y. Tang, QW Chen, R. Chen,磁场诱导零铁矿纳米晶体的可控自组装:从 3d 排列到 1D 纳米链, Appl.冲浪.科学. 347 (2015) 202–207。

[39] H. Takahashi, D. Nagao, K. Watanabe, H. Ishii, M. Konno,基于纳米粒子的水性铁磁流体中非磁性复合哑铃的磁场对齐组装,Langmuir 31 (2015) 5590–5595。

[40] M. Wang, L. He, Y. Yin,磁场引导的胶体组装,Mater.今天 16 (4) (2013) 110–116。

[41] JA Ruiz-López, JCFernández-Toledano, R. Hidalgo-Alvarez, J. Vicente,测试磁流变学中的平均磁化近似.无量纲和标度数,软物质 12 (2016) 1468–1476。

[42] D. Heinrich, ARG ni, TM Osán, LMC Cerioni, A. Smessaert, SHL Klapp, J. Faraudo, DJ Pusiol, C. Thomsen,磁场梯度对胶体磁性纳米粒子聚集动力学的影响,软物质11 (2015) 7606–7616。

[43] S. Kim, F. Qiu, S. Kim, A. Ghanbari, C. Moon, L. Zhang, BJ Nelson, H. Choi,用于三维细胞培养和靶向运输的磁性微型机器人的制造和表征,进阶.母校. 28 (41) (2013) 5863–5868。

[44] R. Messina, I. Stankovic ´,强均质磁球的组装 磁场,物理学 A 466 (2017) 10-20。

[45] J. Estelrich, E. Escribano, J. Queral, MA Busquets,用于磁性引导和磁性响应药物输送的氧化铁纳米颗粒,Int. J.摩尔.科学. 16 (2015) 8070–8101。

[46] BK Lee, YH Yun, K. Park,用于药物输送的智能纳米颗粒:边界和机会,化学.英.科学. 125 (2015) 158–164。