

流速扰动聚焦超声下纳米颗粒聚集的研究*

冒林丽, 彭瀚旻, 卢鹏辉, 毛婷

(南京航空航天大学机械结构力学及控制国家重点实验室 南京, 210016)

摘要 为了将超声颗粒操纵技术应用于血管中纳米药物颗粒聚集,笔者针对液体流速因素的影响和纳米颗粒由于纳米效应存在的自发团聚现象,基于压电方程、声-结构边界耦合方程、动量方程,利用COMSOL有限元软件建立了流速扰动聚焦超声下颗粒聚集的理论计算模型。通过仿真计算和实验结果对比分析,得到了聚焦超声聚集纳米颗粒的原因、纳米颗粒团簇介入解释理论以及流速干扰情况下局部流速变化的影响规律,证明了封闭管道中液体里的纳米颗粒可以通过聚焦超声的方式聚集,且该超声在流速小于 1.92 mm/s 的情况下仍对纳米颗粒团簇具有一定束缚能力,为未来靶向药物治疗提供一个新的方法和途径。

关键词 聚焦超声;纳米颗粒;靶向治疗;超声操纵;流体;有限元仿真

中图分类号 TH113.1; TB552; TB559; O242.21; Q819

引言

为了阻止癌细胞的增殖,抗癌药物都是具有一定毒性的,这种毒性对于身体的大部分细胞都存在较大损伤,故药物剂量被极大地限制,而且药物被注射进入人体之后,只有 1% 能够到达肿瘤区域,而遗留在体内其他部位的药物就会产生副作用,导致治疗效果不如预期效果^[1-2]。针对此类问题,科学家提出了靶向治疗^[3]。所谓靶向治疗,就是将药物有效作用于肿瘤区域,杀死癌细胞,而避免伤害其他健康的细胞。目前,国际上提到的靶向治疗方法有很多。其中,纳米颗粒(例如聚乙二醇化脂质体阿霉素和纳米白蛋白结合的紫杉醇)通过增强渗透和滞留效应^[4-5]保护药物免受降解,可将到达病灶处抗癌药物剂量提高至 5%。还有一种方法是通过外在的物理方式(X 射线、磁场、光、超声或热疗)影响药物颗粒的运动,引导其进入肿瘤处,或者在药物经过肿瘤区域时通过外界干扰使药物在肿瘤区域的作用时间延长。理想的基于物理方式的靶向治疗技术是希望能够实现将一种在大小方面可控的能量导入到整个肿瘤区域,但又不会对周围健康的组织造成副作用。由于超声具有生物组织渗透性高、易于调节、低成本、非接触性和无攻击性等优点,故其操纵微颗粒的特性获得了广泛研究^[6-8],但缺乏对纳米颗粒操纵的

研究。同时,由于聚焦超声可以将能量集中在聚焦区域,相对于平面超声波提高了声能利用率,故笔者认为在药物的靶向治疗应用方面存在巨大潜力。

纳米颗粒比表面能大,处于能量不稳定状态,颗粒之间存在范德华力、氢键作用以及静电作用等各种作用力,很容易自身就发生团聚^[9-10],形成二次粒子。Zhang^[11]研究表明,20 nm 的 AgNPs 颗粒的水动力直径可以达到 200 nm。冯拉俊等^[12]研究表明,未经特殊处理的超细粉末在水中的中等尺寸团聚体的直径大约是微粒平均当量直径的 30 倍左右。因此,纳米颗粒受声场的影响不能类同于微米及以上粒径的颗粒操纵研究,不能仅将单个颗粒的直径作为其研究特征输入,应着重考虑纳米颗粒自身以及在不同环境下的团聚特性。此外,大多数针对超声微粒操控的研究是将其应用于芯片实验室^[13]或者静态液体中微粒的控制^[14],不考虑流体流速对超声束束缚微粒的影响。目前,缺乏对流速影响的深入研究。

笔者拟建立流速扰动聚焦超声下黏性液体中纳米颗粒聚集的压电-声-流耦合理论模型。通过粒子追踪分析,研究流体中纳米颗粒的运动规律,并通过搭建聚焦超声体外操控血管内纳米药物颗粒的模拟实验平台进行实验验证,为将超声操纵纳米颗粒的技术应用于靶向治疗奠定研究基础。

* 国家自然科学基金资助项目(51875280);江苏省优秀青年科学基金资助项目(BK201867);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

收稿日期:2019-10-07;修回日期:2019-11-05

1 实验系统与材料制备

聚焦超声换能器有很多种类,笔者使用的是声透镜水浸式点聚焦超声换能器(汕头超声)。声透镜聚焦超声换能器的原理是通过活塞式压电晶片与球面声透镜结合,平面声波经过透镜折射形成汇聚的波阵面。

由于真实的血管环境较为复杂,为了便于观察和制备,以及理论和实验的匹配度,笔者针对其2个主要特征(血管壁组织条件和血液流速)进行模仿。图1为实验图。笔者用水凝胶制造仿生血管组织,管道模型示意图如图1(a)所示。水凝胶成型后是处于液体和固体之间的一种特殊状态,可以用来模拟生物组织^[15],笔者利用琼脂糖水凝胶仿制血管壁,其成型后颜色呈一定透明度的乳白色,便于显微镜从底部进行观察。其具体制备过程:将1.5 g高强度琼脂糖(凝胶强度 $\geq 1\ 200\ \text{g}/\text{cm}^2$,白色)与50 ml去离子水混合,边搅拌边加热;煮沸后,琼脂糖完全溶解,溶液透明;将透明溶液倒入规定的模具中,室

温固化形成所需形状(截面尺寸为 $5\ \text{mm}\times 5\ \text{mm}$)。蠕动泵用来给管道中的液体提供一定的流速(流速小于 $3.2\ \text{mm}/\text{s}$)。笔者实验使用的是纳米 SiO_2 颗粒,从拍摄的扫描电子显微镜(scanning electron microscope,简称SEM)图片中提取446个样本进行粒径正态分布统计分析,得到其平均直径为27 nm,如图1(b)所示,在空气中可形成微米级的团聚。将其与去离子水混合,形成 $2\ \text{mg}/\text{mL}$ 的悬浮液,实验前需要进行超声搅拌,使其初始状态分布均匀。为了验证超声是否可以穿透水凝胶聚集流动管道中的黏性流体中的纳米颗粒以及流速对聚集程度的影响,笔者搭建了实验平台,如图1(c)所示。信号发生器和高频功放产生2.5 MHz的 $50\ \text{V}_{\text{pp}}$ 连续正弦信号,换能器在电激励下产生聚焦超声,声波通过超声耦合剂导入到水凝胶模型和流动的液体中,在壁条件和声衰减的共同作用下形成超声场,从而对液体中的纳米颗粒产生影响。采用Supereyes B011镜头($\times 2\ 000$)的显微镜从水凝胶模型底部观察团聚。

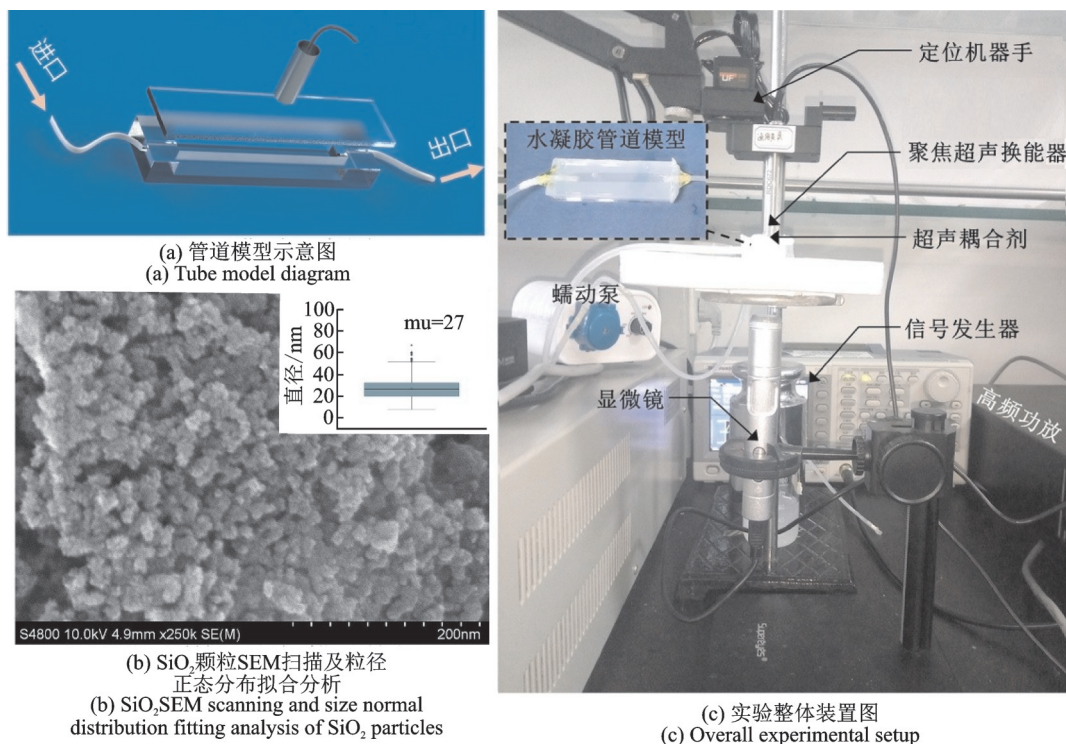


图1 实验图

Fig.1 Pictures of experimental details

2 压电-声-流耦合模型

2.1 理论模型

2.1.1 多场耦合理论

聚焦超声控制纳米颗粒涉及多场耦合以及对纳

米粒子受力运动的分析。多场耦合包括电场、声场以及流场的耦合。受力运动的分析包括声场对粒子产生的声辐射力和流场曳力的分析,作用在颗粒上的力最终导致了其运动状态的改变,粒子最终被束缚时受到的力达到平衡。由于纳米颗粒的自团聚现

象以及不同环境下团簇变化的复杂性,故笔者进行简化,在理论模型中将形成的团簇作为诸多场作用的受力对象,将团簇的直径作为其特征输入到理论模型中。压电晶片在电场激励下通过逆压电效应,将电能转化为机械能,产生高频振动,形成声波在介质中进行传播,机械能转化为声能,其中一部分声能转化颗粒的动能;一定流速的液体通过曳力的方式将动能传递给颗粒。

压电晶片通过压电效应产生振动,机械振动产生的边界加速度作为声场的边界输入,声-结构边界的耦合方程为

$$n(\nabla p_1/\rho_0) = na \quad (1)$$

其中: p_1 为声场边界声压; ρ_0 为声传播介质的静态密度; a 为压电晶片与声场交接边界所产生的振动加速度; n 为边界法向分量。

边界输入声压 p_1 形成声波在声学介质中传播,整个声学空间内的声压分布由 Helmholtz 方程获得,简化后的方程为

$$\nabla^2 p_1 = -k_{eq}^2 p_1 \quad (2)$$

其中: p_1 为声压; k_{eq} 为波数。

对于不同的介质模型, k_{eq} 的计算方法是不一样的。本研究涉及2种压力声学模型,水凝胶通道为声衰减模型,液体为热传导和黏性模型。

对于声衰减, $k_{eq}^2 = (\omega/c_c)^2$,其中: $c_c = \omega/k$; $k = \omega/c - i\alpha$; α 为声衰减系数; ω 为超声换能器的驱动圆频率; c 为介质声速。

对于热传导和黏性模型

$$c_c = c \sqrt{1 + i\omega(4\mu/3 + \mu_B + (\gamma - 1)k_t/c_p)/\rho c^2}$$

其中: γ 为比热比; μ 为液体的动力黏度; μ_B 为体积黏度; c_p 为恒压比热容。

空间峰值时间平均声强为

$$I_{spita} = \frac{1}{nT} \int_{t_0}^{t_0+nT} \frac{p^2(t)}{\rho_0 c} dt \quad (3)$$

超声在介质中的传播、壁条件反射(超声在人体内传播会在血管壁有一部分被反射回去^[16])以及声衰减等综合作用形成最终的声场分布。由于部分声波成为反射波,与原来声波叠加在某些位置会形成势能阱。势能阱在这里指能量的低峰处,当一个区域一直处于势能低谷时,颗粒就会被推到这个相对稳定的区域,从而聚集起来。笔者在设计中使用聚焦超声,主要考虑到其声场分布的特殊性以及在一

定流速的液体中束缚颗粒的优势(相对于较平面波)。

首先,聚焦超声可以将声能集中在某一个小区内,实现了声能的充分利用,且聚焦区域跟随换能器移动,这就可以有效控制颗粒聚集的位置。

其次,聚焦超声换能器产生的聚焦声场较简单的平面声波声场,在实施颗粒操纵时展现出应对多变环境的稳定性特征,其根本在于声波成形时的弧度增加了声辐射力操纵的角度范围(平面声波只有2个共线方向的力,无法抗衡其他方向的力)。

图2为聚焦声场的声辐射力特征示意图。将处于聚焦声场某一特定位置的颗粒所受的声辐射力 F_{rad} 用动极坐标表示为 (F_r, θ) 的形式,如图2所示,扇形表示特定声场下 F_{rad} 的矢量变化范围,其原点 $O(x, y)$ 为颗粒所处位置, F_{rad} 的大小与颗粒所处位置 (x, y) 、换能器输入电压 U 和频率(对应输入控制量)有关。 F_{rad} 的方向特征 θ 与颗粒所处位置 (x, y) 、聚焦超声换能器声辐射面曲率 K_{rad} 和弦长 L_{rad} 、反射面反射参数 δ_B 有关,即 $F_r = f_1(x, y, U, f)$, $\theta = f_2(x, y, K_{rad}, L_{rad}, \delta_B)$ 。通过对输入输出关系的研究可形成特定应用情况下的控制方式。

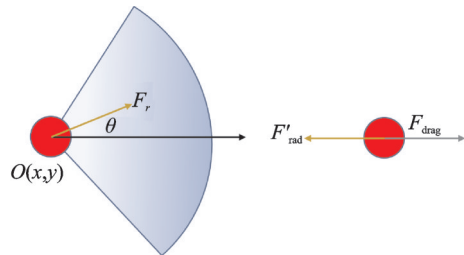


图2 聚焦声场的声辐射力特征示意图

Fig.2 Characteristic diagram of acoustic radiation force of focused sound field

纳米颗粒易自发团聚,当单个颗粒周围被同种物质填满时,若声辐射仍然只考虑单个颗粒的受力是不合理的,需要将团簇作为一个整体。这里将团簇简化成球形,以半径为特征计算团簇所受声辐射力,表达式为

$$F_{ag}^{rad} = -\pi a_{ag}^3 [2k_0 Re[f_1 p_1 \nabla p_1]/3 - \rho_0 Re[f_2 v_1 \nabla v_1]] \quad (4)$$

其中: v_1 为声场声速; f_1 和 f_2 为预因子^[17]; a_{ag} 为团簇半径; F_{ag} 为团簇所受声辐射力。

流体会对颗粒产生曳力,这里将团簇半径作为主要特征,表达式为

$$F_{ag}^{drag} = 6\pi\mu a_{ag}(v_2 - u) \quad (5)$$

其中: v_2 为液体流速; u 为颗粒团簇运动速度。

对团簇进行受力分析,可知其主要受声辐射力、流体曳力以及重力的作用,表达式为

$$d(m_{ag}v)/dt = F_{ag}^{rad} + F_{ag}^{drag} + G \quad (6)$$

其中: m_{ag} 为团簇质量; G 为重力。

团簇被束缚时,声辐射力、曳力以及重力相抵消,所受合力为0。

2.1.2 纳米颗粒团簇形成

纳米颗粒由于本身的不稳定性,在多场耦合下的运动状态十分复杂,为了分析流场中团聚的原因,笔者进行了一些简化和假设。纳米颗粒在液体中由于其自身物理性质、液体黏性会产生自发团聚现象,而自发团聚或受其他物理场压迫而产生的二次团聚导致其直径很难预测,因此研究纳米颗粒在流体中的运动状态需要直径分析作为其研究基础。同时,聚集过程中局部流速分布的变化也应考虑。本研究主要考虑以下2个方面:

1) 在驻波声场形成时,由于颗粒直径远小于声波波长,位于高势能的纳米颗粒会被推至势能阱,形成声场的束缚聚集。纳米颗粒在自发团聚的基础上受声场压迫,团簇直径不断变大,不同直径的团簇向势能阱聚集的速度不同,图3为团簇形成示意图。

2) 在团簇不断向势能阱处聚集以及受横向声辐射力作用而减速的情况下,团簇会填满势能阱形成高浓度区域,高浓度区域的形成会对附近局部流速产生影响。

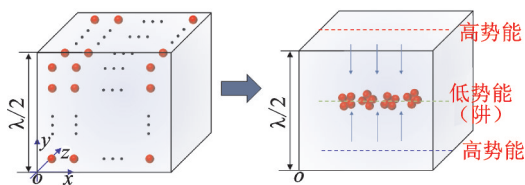


图3 团簇形成示意图

Fig.3 Schematic diagram of cluster formation

2.2 仿真计算

笔者使用COMSOL有限元软件进行仿真计算,所使用的模块包括声-压电相互作用(频域)、层流和粒子追踪模块。由于实际情况比较复杂,为了便于计算,需要对上述所涉及的物理场进行相应的简化,假设如下。

1) 由于水凝胶与水声学特性相似,因此在两者的交界处忽略声波反射问题。水凝胶与空气的交界处类比于水与空气的交界面声学反射设定,声波传

及交界面时,空气屈服于交界面的声波压迫,最终边界的声压为0。

2) 根据材料特性,水凝胶(类似于皮肤)设置声衰减系数,流体域设置热传导和黏性系数。

3) 为了简化模型并减少计算量,笔者使用二维模型分析中心截面处的各场分布和粒子的运动状态。COMSOL仿真模型几何建模如图4所示,主要包括压电晶片、声透镜、水凝胶、流体以及完美匹配层(用于模拟声波无反射条件)。模型尺寸参数和模型材料参数如表1,2所示。

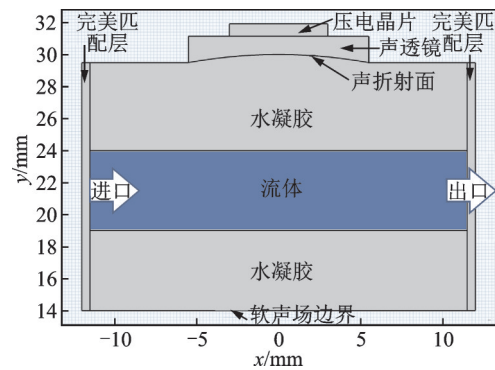


图4 仿真模型几何建模

Fig.4 Geometric modeling diagram of simulation model

表1 模型尺寸参数

Tab.1 Parameters of model size	
参数/mm	数值
压电晶片半径	3
压电晶片厚度	0.78
声透镜中心厚度	1.139
声透镜半径	5.5
声透镜曲面半径	30
流体层厚度	5

表2 模型材料参数

Tab.2 Parameters of model material	
参数	数值
密度(水)/($kg \cdot m^{-3}$)	1 000
声速(水)/($m \cdot s^{-1}$)	1 481
本体黏度(水)/($Pa \cdot s$)	2.4×10^{-3}
恒压热容/($J \cdot (kg \cdot K)^{-1}$)	4 180
动力黏度(水)/($Pa \cdot s$)	1.01×10^{-3}
导热系数(水)/($W \cdot (m \cdot K)^{-1}$)	0.59
声速(水凝胶)/($m \cdot s^{-1}$)	1 540
声衰减系数(水凝胶)/($Np \cdot m^{-1}$)	21.375
密度(水凝胶)/($kg \cdot m^{-3}$)	1 109
完美匹配层声速/($m \cdot s^{-1}$)	1 540
完美匹配层密度/($kg \cdot m^{-3}$)	1 000

根据式(1)~(3)可计算出声场分布。笔者重点研究流速对团聚的影响,可根据 COMSOL 的层流计算出不同流速的流场分布情况。在粒子追踪模块,根据式(4)计算得到颗粒所受声辐射力,根据式(5)对粒子施加流场曳力,再施加重力场,由式(6)计算得出粒子运动状态。由于纳米粒子在流体中二次自发团聚后的直径以及受声场作用后的团聚情况无法预测,所以需要先利用此模型对不同直径颗粒在不同流速流场分布下的运动状态进行分析。

3 计算与实验结果分析

在实验模型条件下,仿真所得物理场分布如图5所示。压电晶片在 2.5 MHz 正弦信号激励下的振型如图 5(a)所示,属于高阶振动,其最大振幅为 7.2 nm。振动通过边界声-结构耦合,形成了如图 5(b)所示的声压分布和图 5(c)所示的声强分布。声压条纹由于声透镜聚焦声辐射面而呈现一定的弯曲、声辐射力与声压梯度为正比例关系以及声场的对称分布,由此可以形成指向轴线的 x 方向分量声辐射力,有利于颗粒的横向聚集。由图 5(c)可知,虚线框所示区域为声能聚集区域,此区域的位置和大小主要由频率、辐射面曲率和边界条件共同确定。通过改变这几个因素可实现聚焦区域的可控,这为颗粒聚集的三维可控增加了可能性。图 5(d)为初始条件下、平均流速为 0.64 mm/s 的流场分布图,可知最大局部流速为 0.96 mm/s,位于管道的中心线上。

在无流速干扰情况下进行仿真计算,分析聚焦状态和原因,图 6 为无流速干扰情况下颗粒受聚焦声场团聚仿真结果。以颗粒半径为 10 μm 为例,颗粒初始分布($t = 0$ s)如图 6(a)所示。结合图 6(b)和 6(c)可知, y 向声辐射力约为 x 向声辐射力的 4.7 倍,且液体中声波条纹宽度为 0.3 mm(半波长),条纹长度约为 2 mm,因此,颗粒首先在极短的时间内(约为 $t = 0.2$ s)受到 y 向声辐射力的作用向声压节点移动(纵向压缩),如图 6(b)所示,然后在声压节点带上向轴线处移动(横向压缩),最大横向速度为 1.5 mm/s;半径为 1 μm 的颗粒最大总速度为 1 mm/s,横向速度已极其微小,纳米级别的颗粒横向速度更是可以忽略不计,理论上无法抵抗 0.64 mm/s 的流速冲击,但是在实验中出现了颗粒团聚,可证明如图 6(c)所示的当 $t = 1$ s 时的颗粒分布状态。当然,

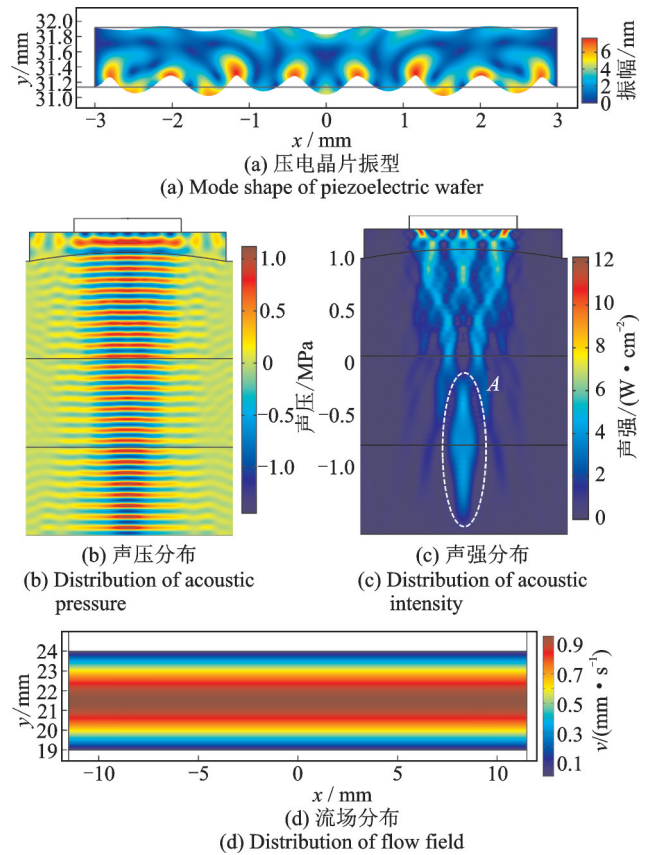


图5 仿真所得物理场分布图

Fig.5 Physical field distribution diagram from simulation

不同半径的颗粒受声辐射力作用后的速度不同,图 6(d)为最大速度与颗粒半径的变化规律关系图。图中曲线斜率由小变大再变小。这说明不能以单个纳米颗粒作为受力研究对象,需要结合实际情况,选择合适的团簇直径作为运动轨迹分析对象。

实验中超声在 1.92 mm/s 流速条件下已经无法实现明显聚束效果,而仿真结果显示半径为 5 μm 的团簇在流速影响下也无法实现超声束束效果。为了分析粒子在物理场作用下不同时刻的分布密度,在 COMSOL 中加入累加器计算接口,统计每个网格单元内的粒子数,从而定量分析局部分布态势。图 7 为流速干扰情况下的颗粒运动状态及分布。粒子释放前和在声辐射力、曳力及重力的共同作用下 6 s 后粒子的分布状态如图 7(a)所示,在红色圆虚线框标出的区域中,粒子分布较为密集,此处对应于实验观察中的粒子团聚。将此处放大进行分析(x 坐标为 350 μm 处),得到不同情况下的粒子个数分布: ① 0.64 mm/s 流速下粒子可在此处被截获,由无超声时的 2 个粒子增加到有超声时的 24 个粒子; ② 当流速达到 1.92 mm/s 时,粒子无法被截获,但当粒子

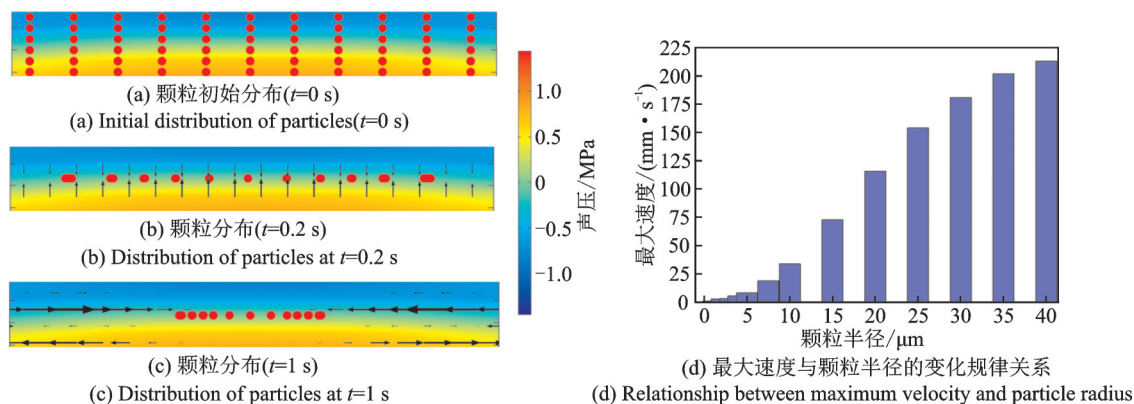


图 6 无流速干扰情况下颗粒受聚焦声场团聚仿真结果

Fig.6 Simulation results of particle aggregation by focused sound field without velocity interference

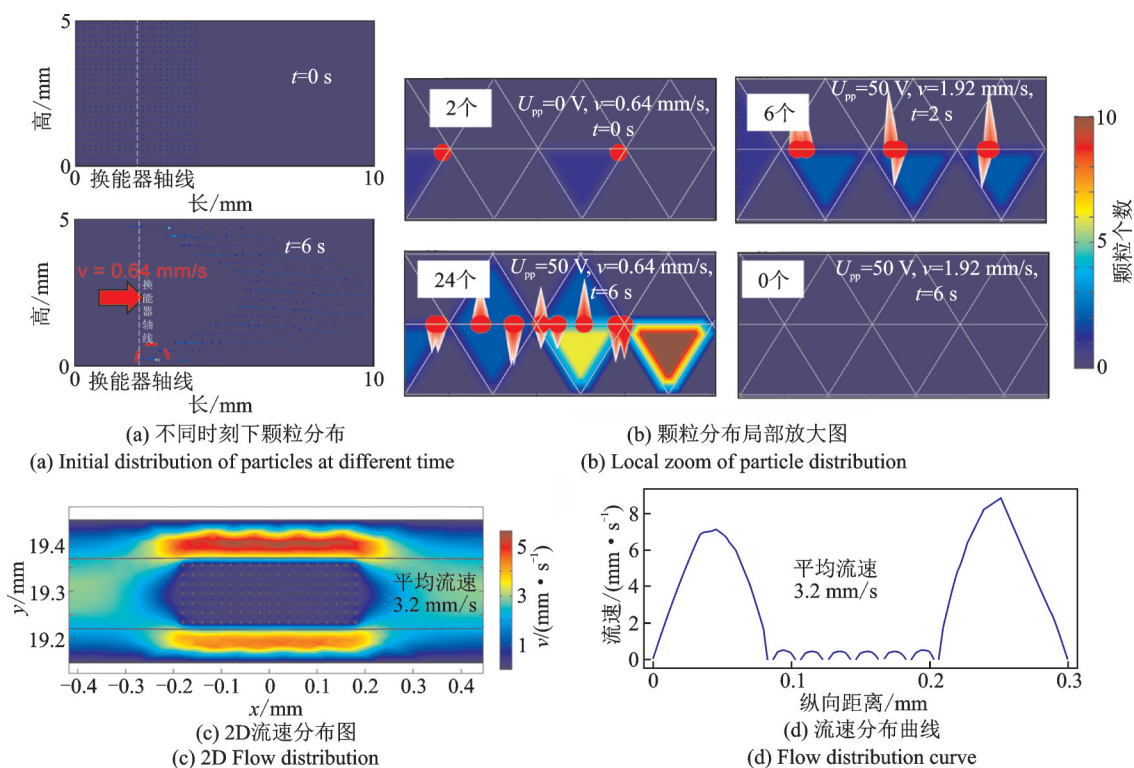


图 7 流速干扰情况下的颗粒运动状态及分布

Fig.7 Particle motion state and distribution under velocity interference

经过此处时,粒子横向移动变慢,由初始状态的 2 个粒子增加到 6 个粒子。可见,在封闭管道中有流速特征的液体里实现纳米颗粒的超声操纵是可以实现的。随着指定区域纳米颗粒团簇的不断积累,附近局部流场分布也会逐渐有所改变,如图 7(c)和 7(d)所示,当某区域粒子被束缚住,且随着时间不断积累形成高浓度分布(图中以呈阵列分布的 $2 \mu\text{m}$ 圆假设为高浓度区域,平均流速为 3.2 mm/s)。由仿真结果可知,在高浓度区域形成以后,整个团簇内部的流速为 0.5 mm/s ,远低于平均流速 3.2 mm/s 。可见,随着时间的积累,粒子团形成的条件和局部流速分

布是互相影响的,这个相互影响的瞬态过程较为复杂,目前未作深入探究。

流速干扰实验结果如图 8 所示。图 8(a)~(c)的流速分别为初始状态、 0.64 mm/s 聚集状态及 1.92 mm/s 聚集状态。白斑为纳米 SiO_2 颗粒团聚,将明显团聚的区域用蓝色矩形框标出(x 方向 $370 \mu\text{m}$,与仿真结果相近),并将 3 种情况下的颗粒分布密度通过 ImageJ 图像灰度处理(以 $0\sim 255$ 定义黑白程度)的方式进行半量化对比分析,如图 8(d)~(f)所示。可见,当流速达到 0.64 mm/s 时聚集明显,当流速高达 1.92 mm/s 时已无明显聚集痕迹。将初始

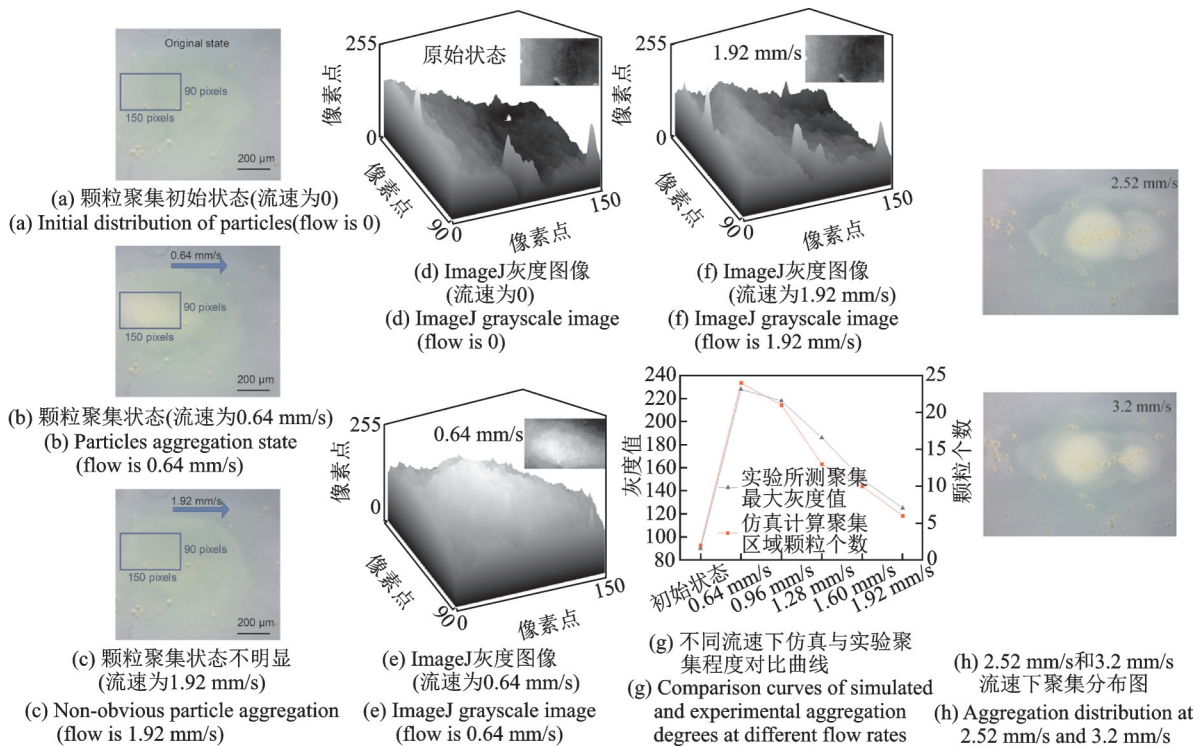


图 8 流速干扰实验结果

Fig.8 Experimental results of aggregation under velocity interference

状态及 5 种不同流速条件下仿真时粒子聚集程度 (以粒子个数衡量, 图 7(b) 所述方法) 与实验聚集程度 (以灰度值衡量) 进行对比, 如图 8(g) 所示, 理论和实验的聚集程度在增量的变化趋势上较为吻合, 这在一定程度上证明了理论解释的合理性。关于聚集影响流速分布理论, 图 8(h) 给出了简单实验验证。当颗粒在无流速的情况下聚集后, 再加入流速干扰, 高浓度区域由于小区域固体性的增强, 团簇直径增大, 声辐射力比重增大 (粒子束缚正影响增大), 同时, 内部流速衰减 (粒子束缚负影响减小)。实验发现, 在流速达到 3.2 mm/s 的情况下依然可以保持较大程度的团聚, 这也证明了纳米颗粒团聚的形成条件和局部流速分布是互相影响的。

4 结束语

笔者建立了流速扰动聚焦超声下颗粒聚集的理论模型, 通过仿真和实验得到了聚焦超声聚集纳米颗粒的原因、纳米颗粒团簇介入解释理论以及流速干扰情况下局部流速变化的影响。由于纳米颗粒的特殊性及上述原因在实际过程中发生的同时性, 导致了无法综合定量分析整个变化过程, 在以后的研究中需要对各个因素的综合作用进一步探讨以完善

理论模型。

笔者证明了封闭管道中液体里的纳米颗粒是可以通过聚焦超声的方式聚集, 且该超声在一定流速干扰的情况下仍能对纳米颗粒团簇具有一定的束缚能力。在以后的研究中, 可通过合理设计聚焦超声换能器以产生目标聚焦超声场, 将改变声场强度 (外部电信号) 和聚焦位置作为主要控制方法, 结合数字化控制技术, 实现体外聚焦超声操控血管中微纳米药物颗粒系统的构建, 为未来靶向治疗提供一个新的途径。

参 考 文 献

- [1] BOISSENOT T, BORDAT A, FATTAL E, et al. Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: from theoretical considerations to practical applications [J]. Journal of Controlled Release, 2016, 241: 144-163.
- [2] WILHELM S, TAVARES A J, DAI Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours [J]. Nature Reviews Materials, 2016, 1(5):1-12.
- [3] FERRARA K W. Driving delivery vehicles with ultrasound [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2008, 60(10): 1097-1102.

- [4] FANG J, NAKAMURA H, MAEDA H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011, 63(3):136-151.
- [5] RAMPERSAUD S, FANG J, WEI Z, et al. The effect of cage shape on nanoparticle-based drug carriers: anti-cancer drug release and efficacy via receptor blockade using dextran-coated iron oxide nanocages[J]. *Nano Letters*, 2016, 16(12): 7357-7363.
- [6] 吴大伟. 高频超声换能器技术研究进展与展望[J]. *振动、测试与诊断*, 2017, 37(1): 1-12.
WU Dawei. Progress and prospects of high-frequency ultrasonic transducer techniques [J]. *Journal of Vibration, Measurement & Diagnosis*, 2017, 37(1): 1-12. (in Chinese)
- [7] GUO F, MAO Z, CHEN Y, et al. Three-dimensional manipulation of single cells using surface acoustic waves [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(6): 1522-1527.
- [8] LIU H C, LI Y, CHEN R, et al. Single-beam acoustic trapping of red blood cells and polystyrene microspheres in flowing red blood cell saline and plasma suspensions [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2017, 43(4): 852-859.
- [9] CLAVIER A, SEIJO M, CARNAL F, et al. Surface charging behavior of nanoparticles by considering site distribution and density, dielectric constant and pH changes-a Monte Carlo approach [J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2015, 17(6): 4346-4353.
- [10] HAKIM L F, PORTMAN J L, CASPER M D, et al. Aggregation behavior of nanoparticles in fluidized beds [J]. *Powder Technology*, 2005, 160(3):149-160.
- [11] ZHANG W. Nanoparticle aggregation: principles and modeling [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014, 811:19-43.
- [12] 冯拉俊, 刘毅辉, 雷阿利. 纳米颗粒团聚的控制[J]. *微纳电子技术*, 2003(7): 536-542.
FENG Lajun, LIU Yihui, LEI Ali. The controlling of nanoparticle agglomerates [J]. *Micronanoelectronic Technology*, 2003(7): 536-542. (in Chinese)
- [13] DING X, LIN S C S, KIRALY B, et al. On-chip manipulation of single microparticles, cells, and organisms using surface acoustic waves[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(28): 11105-11109.
- [14] PÉREZ N, ANDRADE M A B, CANETTI R, et al. Experimental determination of the dynamics of an acoustically levitated sphere [J]. *Journal of Applied Physics*, 2014, 116(18): 1-8.
- [15] IWASE M, YAMADA M, SEKI M. Fabrication of vascular tissue models by assembling multiple cell types inside hydrogel microchannels [C]//International Symposium on Micro-nanomechanics & Human Science. [S.l.]: IEEE, 2013: 402-405.
- [16] SHAHMIRZADI D, KONOFAGOU E E. Quantification of arterial wall inhomogeneity size, distribution, and modulus contrast using FSI numerical pulse wave propagation [J]. *Artery Research*, 2014, 8(2): 57-65.
- [17] MULLER P B, BARNKOB R, JENSEN M J H, et al. A numerical study of microparticle acoustophoresis driven by acoustic radiation forces and streaming-induced drag forces[J]. *Lab on a Chip*, 2012, 12(22): 4617-4627.



第一作者简介:冒林丽,女,1995年10月生,硕士生。主要研究方向为超声振动和超声技术的生物学应用。曾发表《低频超声透皮给药系统压电-声-热计算模型》(《振动、测试与诊断》2015年第35卷第6期)等论文。

E-mail: maolinli@nuaa.edu.cn

通信作者简介:彭瀚旻,男,1984年4月生,博士、教授。主要研究方向为压电换能器理论分析、设计及应用。

E-mail: penghm@nuaa.edu.cn