

文章编号:1000-582X(2008)07-0749-05

## 靶向振荡磁场发生器的研制

付志红<sup>1</sup>, 赵俊丽<sup>1</sup>, 罗聪<sup>2</sup>, 谢品芳<sup>1</sup>

(1. 重庆大学输配电装备及系统安全与新技术国家重点实验室, 重庆 400030;

2. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

**摘要:**针对药物靶向治疗中难以产生足够磁场强度和梯度的交流脉冲磁场问题,提出了采用双极性脉冲电流产生靶向引导磁场的新思路,研制了一种适用于磁性药物聚焦和控制药物释放的靶向振荡磁场发生器,其主电路拓扑利用负载能量回馈,减少电路损耗,提高电流幅值和电流脉冲陡度,从而提高磁场强度和磁场强度变化率。该装置输出频率 0.125~32 Hz,磁感应强度达 1.3 T,正弦磁场、单极性和双极性脉冲磁场的磁性微粒聚焦效果和振荡效果的对比实验,证明双极性陡脉冲强磁场更适用于靶向治疗。双极性脉冲强磁场中磁性微粒聚集速度快,聚焦效果好,振荡现象明显。

**关键词:**双极性脉冲电流;靶向治疗;引导磁场;振荡磁场;磁聚焦

中图分类号:TM154

文献标志码:A

## Development of a targeting oscillating magnetic field generator

FU Zhi-hong<sup>1</sup>, ZHAO Jun-li<sup>1</sup>, LUO Cong<sup>2</sup>, XIE Pin-fang<sup>1</sup>

(1. State Key Laboratory of Power Transmission Equipment & System Security and New Technology, Chongqing University, Chongqing 400030, P. R. China; 2. The First Affiliated Hospital,

Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, P. R. China)

**Abstract:** Focusing on the key equipment of targeting therapy, a novel method of adopting bipolar pulse current to generate guiding magnetic field was proposed. A high targeting oscillating magnetic field generator also was developed. These innovations were used to control the focus and to release magnetic drugs to in an effort to treat cancer. Based on the proposed transmission circuit, the load inductance energy feedback circuit reduces loss, improves the current amplitude and strengthens the magnetic field. Work frequency of the designed equipment is 0.125 Hz to 32 Hz, and the magnetic induction intensity reaches 1.3 T. Experimental results show that, compared to sinusoidal and unipolar pulse magnetic fields, the bipolar steep pulse magnetic field is more suitable for magnetic drug focus and targeting therapy, and has better performance of controlling the focus and release of magnetic particles.

**Key words:** bipolar pulse current; targeting therapy; guiding magnetic field; oscillating magnetic field; magnetic focusing

磁靶向给药系统(magnetic targeting drug delivery system, MTDDS)是将药物、磁性物质和适

当的载体材料结合在一起,在外磁场作用下,使药物定位于靶区,浓集并释放,从而在病变部位发挥疗

收稿日期:2008-03-16

基金项目:国家自然科学基金资助项目(50577071);三峡库区生态环境教育部重点实验室访问学者基金(KLVF-2007-1)

作者简介:付志红(1966-),男,重庆大学教授,博士,主要从事电磁探测和电力电子技术的研究,(Tel)023-65111709;

(E-mail)fuzhihong@cqu.edu.cn。

效。MTDDS 具有高效、低毒的特点,得到了国内外医学界的广泛关注<sup>[1-2]</sup>。纳米超顺磁<sup>[3-6]</sup>具有强磁响应性、较好的磁导向功能和易排出体外等特点。将纳米超顺磁作为药物载体的 MTDDS 是该领域研究的新热点。由于目前临床上使用的仪器不能提供足够能量的引导磁场,磁聚焦技术也不够成熟<sup>[7-8]</sup>,将 MTDDS 用于临床医学的报道还非常少见。

引导磁场的产生分为永磁铁机械运动式和电磁铁线圈式<sup>[9-12]</sup>两类。与在病变组织内埋藏永久磁铁的 MTDDS 相比<sup>[12-15]</sup>,电磁铁线圈式磁聚焦方法实现了无创伤治疗,并可用于不宜开刀部位的治疗,磁场强度、磁场特征变化多端,为 MTDDS 提供了丰富的研究手段。永磁铁脉冲磁场发生器利用永久磁铁与靶区的相对运动产生磁场脉冲,这种方法简单,磁场强度大,但磁场脉冲为单极性,频率、脉冲占空比不易控制,脉冲陡度不够高。线圈式振荡磁场发生器有两种:通过对高压电容充电,瞬间在线圈中释放能量得到强磁场脉冲,这种方法产生的磁场强度大,持续时间短,为单极性;通过电子开关给线圈施加高压脉冲,得到单极性磁场脉冲,脉冲磁场强度小,持续时间长。已报道的引导磁场均为单极性。

笔者通过正弦、单极性和双极性脉冲磁场中磁性微粒聚焦和控释效果的对比研究,验证了双极性脉冲磁场具有使磁性药物聚集并振荡的能力,并且证实脉冲的陡度和停供节拍与聚集和振荡效果密切相关。针对靶向治疗中难以产生足够磁场强度和梯度的交流脉冲磁场问题<sup>[13]</sup>,设计了结构新颖,能量损耗小的强磁场强度和磁场陡度的靶向振荡磁场发生器。

## 1 靶向振荡磁场发生器

### 1.1 电流波形选择

目前国内外靶向引导磁场主要有正弦波电流磁场和单极性脉冲磁场。用纳米超顺磁微粒作为药物载体,不仅要使药物聚焦到靶器官,而且要在靶器官振荡释放药物。正弦电流场磁场强度的变化具有连续性,产生的磁场属于磁准静态场,磁场方向虽发生变化,但脉冲频率单一,磁场强度变化缓慢,纳米磁性微粒反转不明显;单极性脉冲磁场强度变化大,但由于磁场方向不发生变化和血液黏度的影响,磁性微粒在重力的作用下运动不是很明显,另外,当磁场力在微粒所受力中占主导时,磁性载药微粒就容易被磁场力压在血管壁而停止运动,不利于药物的释放;永磁铁脉冲磁场与单极性脉冲磁场工作现象相近。

考虑将磁场方向的变化与磁场强度的快速变化结合,提出采用双极性脉冲电流的思想,正向供电,输出正向脉冲电流,磁性微粒被磁化并向磁极方向运动;然后,强磁场突然消失,磁性微粒失去磁场

力,运动受重力和血液黏滞力阻碍;无电流输出期间,磁场强度为零,磁性微粒运动速度逐渐减小,直至为零;负向供电,输出负向脉冲电流,反方向强磁场由零迅速上升到很大的值,给磁性微粒加一反方向的强磁场,磁性微粒被磁化,并迅速运动聚集。双极性脉冲磁场的间歇性、反极性和微粒重力的作用,使超顺磁体剧烈振荡,有助于克服血液的黏滞力改善聚集和释放药物的效果。

### 1.2 方案设计

双极性脉冲电流要求电流方向变化且电流脉冲陡,电流幅值足够大。而磁场的产生装置为电磁铁,呈感性,电感量大,内阻小,时间常数大,致使负载电流上升下降缓慢,严重影响了双极性脉冲电流的形状。如何提高输出电流脉冲的陡度和幅值,是电力电子中的一个难题。在电流脉冲下降沿,负载电感释放能量,需要采取措施吸收电感能量,例如,在负载串联阻尼电阻、RC 网络等方法,如何将电感能量存储并再次利用也是值得探索的问题。

根据安培环路定律,在相同铁磁性材料和结构基础上,相同安匝数得到的磁场强度相同,因此,强磁场的产生有两种方式:较少的线圈匝数和大的发送电流,或较多的线圈匝数和较小的发送电流。第一种方式电流脉冲具有很大的陡度,但对大电流的控制非常困难,电子开关的损耗是惊人的;第二种方法控制简单,但线圈电感量大,电流关断慢。笔者采用第二种方式设计了双极性强振荡磁场发生器,并提出了改进的电路拓扑,以提高磁场陡度和幅度。

设计的振荡磁场发生器由直流电源、电磁发送机和电磁铁组成,如图 1 所示。电磁铁包括主磁路铁芯、绕在主磁路铁芯骨架上的线圈,主磁路轭铁。主磁路铁芯一个极固定,另一个极可通过转动手轮改变气隙距离。实施例中的铁芯尺寸为:高 70 cm,宽 50 cm;铁芯的截面积,即两极间气隙的截面积为 10 cm × 10 cm;气隙缺口宽为 10~20 cm 可调,实验试管放入两磁极间的气隙中。

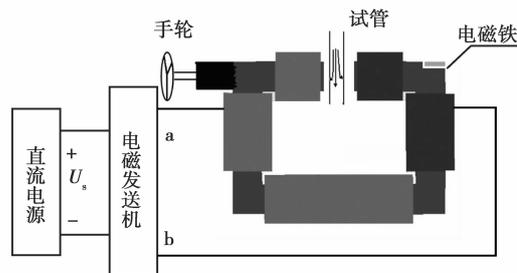


图 1 系统结构图

### 1.3 工作原理

提出的发送机电路如图 2 所示,负载  $L_1$ 、 $R_1$  等效于电磁铁线圈。在普通全桥上增加储能电容  $C$ 、续流阻断二极管  $D_5$ ,利用能量回馈提高电流幅值和

电流脉冲陡度。该电磁发送机的一个供电周期由正向供电、停供电、反向供电、停供电 4 个等宽节拍构成。

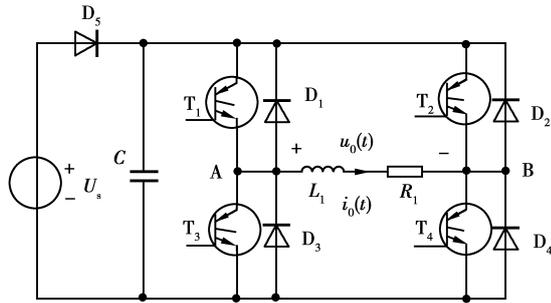


图 2 发送机主电路

正向供电时,开关管  $T_1$ 、 $T_4$  导通, $T_2$ 、 $T_3$  关断,输出负载电流。 $T_1$ 、 $T_4$  关断瞬间,负载两端产生 A 负 B 正的自感高压, $D_2$ 、 $D_3$  导通,负载经  $D_2$ 、 $C$ 、 $D_3$  形成续流回路,负载能量释放到  $C$ ,电容电压上升。负向供电时, $T_2$ 、 $T_3$  导通, $T_1$ 、 $T_4$  关断,负供电关断的续流回路由  $D_1$ 、 $C$ 、 $D_4$  形成。停供电时  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$  均关断。

电流下降沿陡度的提升:电流下降时,负载电感钳位在储能电容电压  $u_c$  上,由  $di/dt = -u_c/L$ ,  $u_c \gg U_s$  知,电流下降沿变陡。

电流上升沿陡度的提升:在前一个电流下降沿结束时,电容已充电至较高电压  $U_c$ ,  $U_c \gg U_s$ ,  $D_5$  承受反向压降关断,因此,在电流上升初期由  $C$  放电,  $i_0(t)$  迅速上升,由  $di/dt = u_c/L$  知,电流上升沿变陡。

负载电流幅值提升:在电流上升初期由  $C$  供电,  $i_0(t)$  迅速上升,在很短时间内电流就提升到初值  $I_0$ 。当电容电压下降到  $U_s$  时,与普通全桥工作一样,由电源给负载提供能量,负载电压等于  $U_s$ ,  $i_0(t)$  在  $I_0$  基础上继续上升直到停供为止,但上升变缓。

能量损耗减少:在电流脉冲下降沿,由于二极管  $D_5$  的存在,负载电感经续流回路将能量转移至  $C$  中。忽略电路内阻损耗,按  $I=40\text{ A}$ 、 $f=1\text{ Hz}$ 、 $L=0.46\text{ mH}$  考虑,回馈能量

$$P = \frac{1}{2} \times LI^2 \times 2f = 749\text{ W}。$$

由此可以看出,采用阻尼电阻或 RC 吸收,损耗是很大的。

1.4 电路参数计算

假设稳定工作后发射电流幅值为  $I_0$ ,关断续流期间的电容电压  $u_c$  和负载电流  $i_0(t)$

$$u_c(t) = \frac{I_0}{C(s_1 - s_2)}(e^{s_1 t} - e^{s_2 t}) \quad t \geq 0, \quad (1)$$

$$i_0(t) = \frac{I_0}{s_1 - s_2}(s_1 e^{s_1 t} - s_2 e^{s_2 t}) \quad t \geq 0, \quad (2)$$

式中:  $s_1 = -\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}$ ;  $s_2 = -\alpha - \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}$ ;  $\omega_0 = 1/\sqrt{L_1 C}$ ;  $\alpha = R_1/(2L_1)$ 。

在下个脉冲上升沿, $C$  释放能量

$$i_0(t) = \frac{u_c(t_0)}{L_1 \omega_d} e^{-a(t-T/4)} \sin \omega_d(t - T/4) \quad t \geq T/4, \quad (3)$$

$$u_0(t) = \frac{\omega_0 u_c(t_0)}{\omega_d} e^{-a(t-T/4)} \sin(\omega_d(t - T/4) + \theta) \quad t \geq T/4, \quad (4)$$

式中:  $\theta = \arctan(\omega_d/\alpha)$ ;  $\omega_d = \sqrt{\omega_0^2 - \alpha^2}$ 。

$t=t_s$  时,  $u_c(t_s) = U_s$ ,  $D_5$  导通,  $U_s$  供电。

$$i_0(t) = \frac{U_s}{R_1} + \left(i_0(t_s) - \frac{U_s}{R_1}\right) e^{-(t-t_s)/\tau} \quad t_s < t < t_1. \quad (5)$$

由式(1)知,减小  $C$ ,可提高电容电压  $u_c$ 。由式(3)知,  $u_c$  越高,电流上升沿越陡,电流提升效果越好,但  $u_c$  的最大值应在系统的安全工作范围内。

考虑最坏情况,关断时  $L_1$  将全部能量释放到电容  $C$  上,则

$$u_c(t_0) = \sqrt{L_1 I_0^2 / C + U_s^2} < U_T. \quad (6)$$

$U_T$  为电子开关额定耐压,则

$$C > \frac{L_1 I_0^2}{U_T^2 - U_s^2}. \quad (7)$$

如电子开关选用 1 700 V 的绝缘栅场效应管 (IGBT),  $U_s = 36\text{ V}$ ,  $I_0 = 50\text{ A}$ ,则  $C > 500\ \mu\text{F}$ 。

1.5 实验结果

实验时,采用 3 个 12 V 的电瓶串联,开关频率为 1 Hz,  $C$  为 2 个电容组(每组 4 个 1 000  $\mu\text{F}$ 、450 V 串联电容)并联(总  $C = 500\ \mu\text{F}$ ),开关管使用 1 700 V、100 A 的 IGBT 模块。实验波形如图 3 所示,上图为负载电流  $i_0(t)$ ,下图为负载电压  $u_0(t)$ ,由图 3 可知,  $i_0(t)$  达到 50 A,  $u_0(t)$  达到了 620 V。

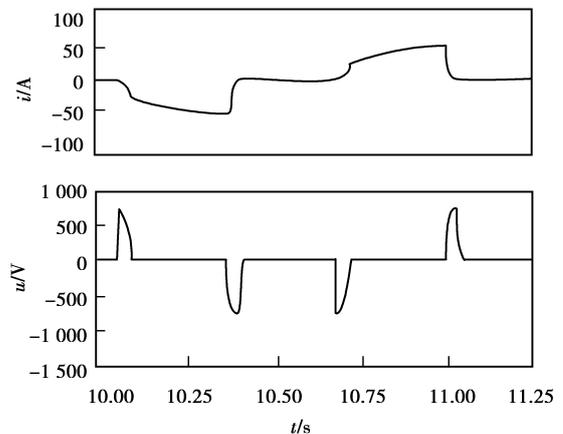


图 3 负载电感的电流和电压实验波形

利用 BELL 公司型号为 Model 7010 的磁场测量仪测试了实验装置的磁感应强度,在电流为 50 A

时,磁感应强度峰值为 1.3 T;在电流为 30 A 时,磁感应强度峰值为 0.757 54 T。

将装有磁性微粒溶液的试管放入电磁铁气隙中,在电磁脉冲作用下的磁性微粒聚焦实验见图 4。在双极性脉冲振荡磁场的作用下,磁性微粒迅速集中到靠近磁极的玻璃管壁,并且在磁场强度大的地方,汇集的磁性微粒就多,达到了靶向聚集的目的,汇集后磁性微粒仍发生强劲的振荡。

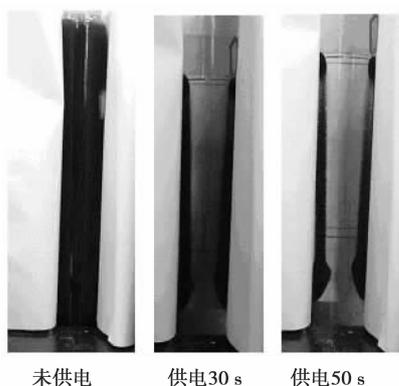


图 4 磁性微粒聚焦过程

### 1.6 普通全桥效果

普通全桥电路的发射电流上升下降期间,负载电感电压均等于电源电压,根据  $di/dt = |u_c/L|$ ,  $u_c \gg U_s$  知,其发射电流上升下降沿陡度远小于笔者提出的电路。

取  $C = 500 \mu\text{F}$ ,  $U_s = 36 \text{ V}$ ,  $L_1 = 0.46 \text{ H}$ ,  $R_1 = 0.8 \Omega$ ,  $f = 1 \text{ Hz}$ , 根据式(1)-(5), 计算出发送机的发送电流和电容的最高电压分别为:  $I_0 = 41.6 \text{ A}$ ,  $u_{c1}(t_0) = 1230 \text{ V}$ 。

采用普通全桥,按同样参数计算,最大发送电流为

$$I_{N0} = \frac{U_s}{R_1} (1 - e^{-\frac{R_1 T}{L_1}}) = 15.6 \text{ A} \ll 41.6 \text{ A}。$$

从上式看出,普通全桥电路可以通过提高电源电压的方法提高发射电流,但电源电压高,给系统设计带来困难,且发射波形为锯齿波,离标准的电流脉冲相差甚远。笔者提出的电路结构输出电流幅值大,上升、下降沿陡峭,实现了负载能量的回馈,减少了损耗,极大提高了磁场的性能。

## 2 不同磁场脉冲波形的实验对比

为了研究并验证不同磁场脉冲波形对磁性微粒的聚焦效果,分别就正弦、单极性、双极性 3 种电流波形进行了对比实验,实验效果见图 5,从左向右依次为正弦、单极性和双极性脉冲电流产生磁场的聚焦情况。

将 220 V 市电经变压器升压到 426 V,加到电磁铁线圈。观察发现,磁性载药微粒非常缓慢地聚

集到靠近磁极的管壁,达到稳态后几乎处于静止状态。

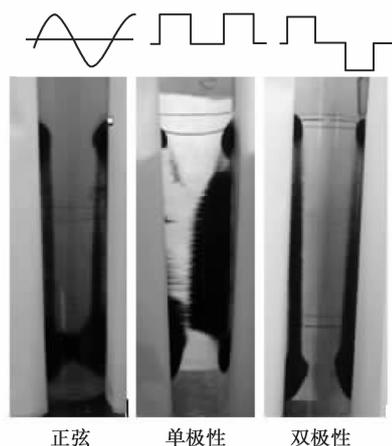


图 5 不同磁场中聚焦情况

在图 2 电路的输出端接全桥整流,得到单极性脉冲电流。观察发现,初加磁场时磁性微粒缓慢聚集,当聚集基本完成达到动态平衡时,管壁的正面(非磁场最强区)也有大量磁性微粒,聚集效果很差且几乎不发生振荡。

在该装置产生的双极性脉冲电流作用下,磁性微粒迅速聚集到靠近磁极的试管壁(是 3 种波形中最快的),并发生剧烈振荡,似沸腾的开水,不停翻滚。聚集管壁,不易造成血管堵塞,有利于药物由血管向外面组织的渗透;剧烈振荡,有利于控制药物的释放。在治疗中,将病灶所在肢体置于该气隙中,该装置产生靶向振荡强磁场,使随血液流动的磁性药物聚集到磁极所在横断面的病灶及其附近的血管壁上,随着磁场的振荡向周围组织释放药物,达到靶向治疗目的。

正弦和双极性脉冲电流均为交变的,但双极性脉冲电流振荡效果远远好于正弦电流,这与磁场强度的变化率有很大的关系。双极性脉冲电流的磁场强度变化幅度大,速度快,并有停顿节拍,磁极方向不停变化,加上微粒重力的作用,振荡现象就非常明显,而正弦磁场强度的变化率为余弦曲线,是连续变化,难以克服液体的黏滞力。

实验证明,正弦磁场、单极性和双极性间歇脉冲磁场都可以使磁性微粒浓聚在预定的范围内,但正弦电流和单极性脉冲磁场难以带动磁性微粒运动。双极性脉冲磁场的磁极和磁场强度均发生剧烈变化,能带动磁性微粒运动促进药物的释放或扩散。

## 3 结 论

提出采用双极性脉冲电流产生靶向引导磁场,研制了靶向振荡磁场发生器。实验结果证明该发生器能够产生具有足够磁场强度和梯度的引导磁场,

磁性微粒聚集速度快,聚焦效果好,振荡现象明显,表明该装置具有良好的药物聚焦和控释能力,是一种性能优良的靶向振荡磁场发生器,适用于磁靶向给药系统的实验研究,为保证磁靶向给药系统研究质量,提高研究水平提供了新的设备和手段。

#### 参考文献:

- [1] 田洁,周俊,逢秀娟. 磁靶向给药系统的制备研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2007, 5(4): 205-215.  
TIAN JIE, ZHOU JUN, PANG XIU-JUAN. The preparation and progress of magnetic targeting drug delivery system[J]. Chinese Journal of Pharmaceutics, 2007, 5(4): 205-215.
- [2] 冯立,黄华. 肺靶向微粒的研究概况[J]. 中国药业, 2006, 15(12): 1-2.  
FENG LI, HUANG HUA. Review of research on lung target particles [J]. China Pharmaceutics, 2006, 15(12): 1-2.
- [3] 罗聪,安洪,蒋电明,等. 超顺磁性壳聚糖质粒明胶微球骨植入体的制备及其体外特性 [J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(5): 413-418.  
LUO CONG, AN HONG, JIANG DIAN-MING, et al. Preparation and characterization of superparamagnetic chitosan plasmids gelatin microsphere implanted in porosity cage[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2006, 37(5): 413-418.
- [4] 朱瀛,陆伟根. 磁性微球和磁性纳米粒的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(9): 581-584.  
ZHU YING, LU WEI-GEN. Progress of magnetic microspheres and magnetic nanoparticles [J]. Chinese Journal of Pharmaceutics, 2005, 36(9): 581-584.
- [5] 熊平,郭萍,袁亚莉,等. 顺磁纳米铁核素的研制与性能分析 [J]. 中国生物医学工程学报, 2005, 24(2): 154-157.  
XIONG PING, GUO PING, YUAN YA-LI, et al. Manufacture and trait analysis of nuclide of paramagnetic nanometer iron [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2005, 24(2): 154-157.
- [6] MA H L, QI X R, MAITANI Y, et al. Preparation and characterization of superpara magnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate [J]. Pharmaceutical Nanotechnology, 2007, 333: 177-186.
- [7] 辛胜昌,李忠彦,吴新荣. 磁性靶向药物的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 7(25): 680-681.  
XIN SHENG-CHANG, LI ZHONG-YAN, WU XIN-RONG. Progress of magnetic targeting drug [J]. Herald of Medicine, 2006, 7(25): 680-681.
- [8] RITTER J A, EBNER A D, DANIEL K D, et al. Application of high gradient magnetic separation principles to magnetic drug targeting [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2004, 280(9): 184-189.
- [9] 熊平,郭萍,向东,等. 引导磁场下磁性药物靶向治疗的理论分析 [J]. 物理学报, 2006, 55(8): 4383-4387.  
XIONG PING, GUO PING, XIANG DONG, et al. The oretical research of magnetic drug targeting guided by an outside magnetic field[J]. Acta Physica Sinica, 2006, 55(8): 4383-4387.
- [10] DAVEY K, EPSTEIN C M. Magnetic stimulation coil and circuit design[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2000, 47(11): 1493-1499.
- [11] NOVAC B M, SMITH I R, YOUNG A J, et al. A powerful magnetic stimulator for medical applications[J]. IEEE Transactions on Plasma Science, 2002, 30(5): 1982-1985.
- [12] 文峻,屈学民,杨继庆,等. 脉冲磁场刺激仪的研制 [J]. 医疗卫生装备, 2006, 27(11): 5-6.  
WEN JUN, QU XUE-MIN, YANG JI-QING, et al. Design of pulsed magnetic fields stimulation instrument[J]. Chinese Medical Equipment, 2006, 27(11): 5-6.
- [13] ASMATULU R, ZALICH M A, CLAUS R O, et al. Synthesis characterization and targeting of biodegradable magnetic nanocomposite particles by external magnetic fields [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2005, 292(4): 108-112.
- [14] 郭明霞,王明时,王学民,等. 脉冲磁场对大鼠记忆能力和海马神经递质的影响 [J]. 中国生物医学工程学报, 2002, 21(2): 179-181.  
GUO MING-XIA, WANG MING-SHI, WANG XUE-MIN, et al. Influnece of pulse magnetic fields on the memory ability and the content of neurotransmitters ln hippoicampus of rats[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2002, 21(2): 179-181.
- [15] 康宏向,钱焕文,杨在富,等. 磁靶向药物的磁场定位分析 [J]. 中国生物医工程学报, 2006, 25(1): 10-13.  
KANG HONG-XIANG, QIAN HUAN-WEN, YANG ZAI-FU, et al. Analysis for sitting magnetic target drug by magnet field[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2006, 25(1): 10-13.

(编辑 李胜春)