磁性纳米胶囊穿越血脑屏障的分子动力学及驱动磁场的仿真研究

耿跃华[1]，王欣瑜[1]，董　策[1]，张　欣[2]
（1. 河北工业大学，省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室，河北省电磁场与电器可靠性重点实验室，天津 300401；2. 天津工业大学，控制科学与工程学院，天津 300387）

摘要：在外磁场引导下，磁性纳米胶囊可将药物运输到细胞内或特定区域，达到治疗的目的。本研究使用分子动力学模拟的方法研究了不同速度下同体积的富勒烯球（C720）和碳纳米管（CNT）2种纳米胶囊穿越细胞膜过程的受力，利用系统识别方法建立了穿膜速度与受力之间的传递函数，推导出磁性纳米胶囊在磁场中的受力与外部驱动磁场之间的解析模型，并结合磁场发生设备的技术参数求解出磁性纳米胶囊穿越血脑屏障所需的外部驱动磁场强度。结果显示，相同体积的纳米胶囊匀速穿膜时，富勒烯球所需克服的力要小于碳纳米管。此结果可作为MRI扫描仪发生磁场驱动磁性纳米胶囊完成穿膜的仿真依据，为载药磁性纳米胶囊穿越血脑屏障提供理论支持。

关键词：血脑屏障；磁性纳米胶囊；分子动力学模拟；驱动磁场
中图分类号：R944.5；R966　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)05-0688-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.014

Simulation Study on the Molecular Dynamics and Driving Magnetic Field of Magnetic Nanocapsules Crossing the Blood-brain Barrier

GENG Yuehua[1], WANG Xinyu[1], DONG Ce[1], ZHANG Xin[2]
(*1. Key Lab. of Electromagnetic Field and Electrical Apparatus Reliability of Hebei Province, State Key Lab. for Reliability and Intelligence of Electrical Equipment Jointly Established by the Ministry of Science and Technology of China, Hebei University of Technology, Tianjin 300401; 2. School of Control Science and Engineering, Tiangong University, Tianjin 300387*)

ABSTRACT: Under the guidance of an external magnetic field, the magnetic nanocapsules can transport drugs into cells or specific areas to achieve a therapeutic effect. In this study, the molecular dynamics mechanism and motion process of magnetic nanocapsules crossing the cell membrane were simulated to study the force of fullerene spheres (C720) and carbon nanotubes (CNT) nanocapsules with the same volume at different speeds. Furthermore, the transfer function model between the penetration speed and the force was established using the system identification method. The analytical model between the force of magnetic nanocapsules in the magnetic field and the external driving magnetic field was deduced. Combined with above three parts and the technical parameters of the magnetic field generating equipment, the magnetic intensity of external driving magnetic field required for the magnetic nanocapsules to cross the blood-brain barrier was solved. The results showed that the force needed to overcome by fullerene spheres was less than that of carbon nanotubes when nanocapsules with the same volume penetrated the membrane at a uniform speed, which could be used as a simulation basis for magnetic field in an MRI scanner to drive magnetic nanocapsules to complete the membrane penetration.

Key Words: blood-brain barrier; magnetic nanocapsule; molecular dynamics simulation; driving magnetic field

由于机体的生理特性，药物递送系统从给药至到达靶点发挥作用需要克服多重病理和生理屏障，这极大阻碍了药物进入深层病源。血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）就是典型的生理屏障，

收稿日期：2021-05-21
基金项目：国家自然科学基金项目(51577131)、天津市自然科学基金项目(20JCYBJC00190)
作者简介：耿跃华(1978—)，女，副教授，硕士生导师，从事生物医学工程及磁性纳米材料方面的研究。
E-mail：2522625@qq.com

可阻止较大的药物分子或纳米粒子进入大脑[1]，不利于中枢神经系统疾病的治疗。根据电镜和酶标记法的研究结果，脑毛细血管内皮细胞中以类脂为基架的双分子层膜结构是 BBB 的关键部位，在控制物质进出细胞过程中起重要作用[2]。磁性纳米粒子（MNPs）具有化学和热稳定性，而且表面易于功能化，在外部施加的强大磁场作用下可穿越细胞膜，有效地将药物传递到病变部位，与化学方法结合可以实现到达目标位置后释放药物的作用[3]。当前，使用碳纳米胶囊作为药物运输的载体已成为突破 BBB 一种有效的策略。

NACEV 等详细分析了磁性纳米胶囊进入血管后的分布情况，包括扩散性、血流速度、外部磁场等因素对血液中纳米粒子运动的影响，最终发现有 3 种典型行为（以血流速度为主、以磁力为主和边界层形成）影响了磁性纳米胶囊在血管中的动力学行为，并且观察到的行为类型由 3 个无量纲数［磁理查森数（the magnetic-Richardson number）、质量佩克莱特数（mass Péclet number）和伦金约化扩散系数（Renkin reduced diffusion coefficient）］确定[4]。PEDRAM 等给出了 MNPs 在磁场中的理论运动方程，验证了穿膜可行性，为相关药物的开发提供了理论依据[5]。然而，使用磁性纳米胶囊作为药物载体进行载药仍有问题尚待解决。首先，尽管已证明控制磁性纳米胶囊穿越细胞膜的可行性，但并未给出外部磁感应的准确范围，这为精准控制磁性纳米胶囊的行动路径增加了难度。其次，对于新的靶向给药系统需要反复试验，因此开发过程长且价格昂贵。最后，尽管已有很多关于磁性纳米胶囊的体外和体内试验研究，但相关的药物安全性仍有争议，而且对磁场范围也缺乏系统研究[6—7]。近年来，随着计算机技术的飞速发展，分子模拟成为了一种重要的研究手段，其中的分子动力学模拟（molecular dynamics simulation）是最常用的一种方法，它克服了量子力学方法的缺陷，计算速度大大提升，这为磁性纳米胶囊穿越细胞膜过程所需外部磁场强度的计算提供了新思路。有研究应用分子动力学模拟在分子水平上对纳米粒子进行研究，模拟了磁性纳米胶囊穿越细胞膜的过程，但并未给出准确的磁感应强度和梯度的大小，准确控制磁性纳米胶囊穿越细胞膜依然有难度[8—11]。

富勒烯球（C720）和碳纳米管（carbon nanotubes，CNT）在作为药物、基因载体的应用领域有广阔前景[12]。C720 具有二十面体的大尺寸富勒烯结构，载药空间较大，内部空腔可以同时装载药物和磁性物质，适合作为磁性纳米载体[13]。CNT 是碳原子形成的中空管状结构，是碳的另一种单质形式，由日本电镜学家 IIJIMA 在真空电弧蒸发的石墨电极中首次观测到[14]。CNT 的长度可为纳米级，也可长达数毫米，其直径一般为几至几十纳米，也具有较大载药空间。MEHRAFROOZ 等研究了半径相同的 2 种磁性纳米胶囊穿越磷脂双分子层的过程，确定了相同半径的 C720 和 CNT 分别在 0.1 和 1 min 内穿过膜所需的磁场强度和磁场梯度，结论是 C720 所需的磁场梯度总体略高于 CNT[15]。本研究也选择 C720 和 CNT 作为研究对象来考察相同载药量、不同形状的 2 种磁性纳米胶囊穿越细胞膜的过程，构建了同体积的 C720 和 CNT 磁性纳米胶囊与磷脂双分子层之间相互作用的模型。使用分子动力学软件对不同速率下磁性纳米胶囊跨越细胞膜过程的受力情况进行了模拟，结合外部磁场中磁性纳米胶囊的分子动力学模拟试验结果，系统识别模型和解析模型，定量分析了磁性纳米胶囊匀速跨膜时所需的外部磁感应强度和梯度磁场强度的关系，得到了磁性纳米胶囊跨膜的最佳磁场范围，证明使用核磁共振成像（MRI）扫描仪实现磁性纳米胶囊跨膜的可行性，并预测了静磁场恒定时，磁性纳米胶囊穿越 BBB 所需的梯度磁场强度，为设计克服 BBB 的药物递送系统和中枢神经系统疾病的高效安全诊疗提供了理论参考。

1 仪器

48 核 Xeon（4*CPU E5-4657 2.40 GHz）服务器（美国英特尔公司）；MAGNETOM Aera 型 1.5 T MRI 系统（德国 Siemens 公司）。

2 方法与结果

2.1 建模方法

由于分子动力学模拟过程中，纳米胶囊内部的磁性物质和药物不与细胞膜发生相互作用，因此对磁性纳米胶囊进行了简化，仅对细胞膜和碳纳米胶囊的外层进行了建模。

碳纳米胶囊：为保证碳纳米胶囊拥有足够大的载药空间和较为稳定的结构，选择 C720 和 CNT 作为研究对象，模拟过程中设定 C720 和 CNT 磁性纳米胶囊的体积相同。

细胞膜：1- 棕榈酰基 -2- 油酰基卵磷脂（POPC）是一类常见的脂质分子，是 BBB 模拟时常用的脂质分子之一[16—17]，本研究也选择 POPC 模拟 BBB。

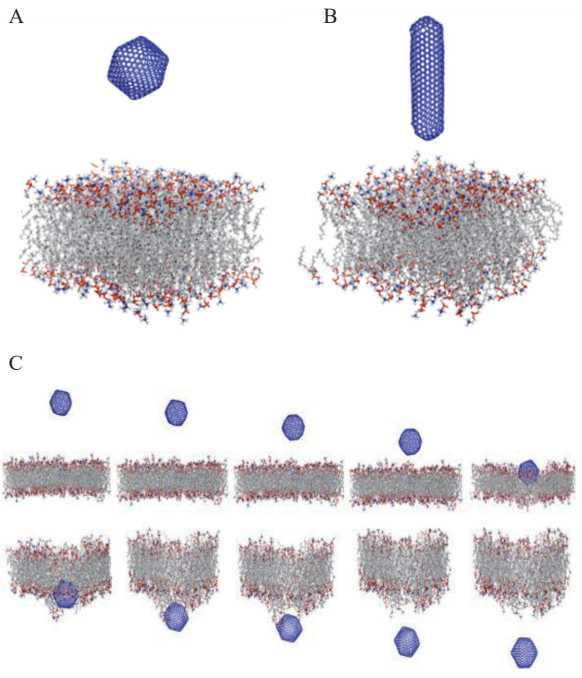
临床试验费用昂贵且周期长，一旦发生错误其结果可能是致命的。使用分子动力学模拟来预测试验结果，可提高药物载体的开发效率和安全性，并可减少试验费用。但由于分子动力学模拟过程中无法添加磁场，只能依靠其他变量对磁场进行度量。磁性纳米胶囊穿膜过程的受力 F 由外界磁场提供，与磁感应强度（B）有直接联系。因此选择模拟过程中纳米胶囊的受力 F_d 作为分子动力学模拟的主要输出数据。模拟过程使用 Gromacs 5.1.1 程序包中自带的 CHARMM-36 力场[18—19]，对比不同穿膜速度（V_d）下同体积的 2 种纳米胶囊穿膜的受力 F_d。

建模时 2 个模拟盒子大小分别为 8 nm×8 nm×20 nm 和 8 nm×8 nm×22 nm。C720 近似球形，半径为 1.2 nm（图 1A）；CNT，长度为 4.2 nm，两端添加了端帽（图 1B），使其封闭并有助于减小穿膜阻力；二者均由 Nanotube Modeler V1.8 软件生成，并保证 2 种纳米胶囊的体积相同。细胞膜由双层的 POPC 分子组成，使用在线建模工具 Charmm-GUI 构建[20]，在保证模拟效果的情况下尽量减小细胞膜尺寸，以减小模拟过程的计算量，模拟时使用周期性边界条件，细胞膜尺寸设置为 8 nm×8 nm×4.5 nm 时可保证纳米胶囊穿膜过程完全与细胞膜接触且模拟计算量适中，并且与细胞膜 7 ～ 8 nm 的厚度相吻合。构建时将细胞膜置于盒子中心位置，并在其上下放置一定厚度的水溶液（TIP3 模型）和 0.15 mol 的 Na^+ 和 Cl^-，用于模拟生理条件。为保证结构稳定，先将盒子高度增大，再将碳纳米胶囊置于最上层水分子顶端，使用 Gromacs 软件的质心牵引功能将其缓慢拉入水溶液中，使纳米胶囊与细胞膜的质心距离为 8 nm。使用 Visual Molecular Dynamics（VMD V1.8.3）软件观察该过程中二者的位置，C720 纳米胶囊以 0.1 nm/ps 的速度穿越细胞膜的模拟过程如图 1C 所示。纳米胶囊和细胞膜的分子动力学模型参数见表 1。

表 1　2 种纳米胶囊分子动力学模型参数

Tab.1　Molecular Dynamical Model Parameters of Two Kinds of Nanocapsules

参数	C720	CNT
大小/nm	半径1.2	半径0.63，长度4.2
原子数	720	900
体系总原子数	116 250	147 544



A：C720 与 POPC 的模型，B：CNT 与 POPC 的模型，C：C720 纳米胶囊以 0.1 nm/ps 的速度穿越细胞膜（POPC）模型的模拟过程（所示为穿模过程的 10 个时间点，每个时间点间隔 0.02 ps）

图 1　分子模型与 C720 纳米胶囊穿越细胞膜的模拟过程

Fig.1　Molecular Models and Simulation Process of C720 Nanocapsule Crossing Cell Membrane

2.2 分子动力学模拟

假设 2 个纳米胶囊与细胞膜的平衡过程相同，使用三维周期性边界条件，时间步长设置为 1 fs，进行能量最小化和平衡模拟。能量最小化过程使用最陡下降算法，容差设置为 1 000 $kJ·mol^{-1}·nm^{-1}$。平衡过程先使用 Berendsen 控温法将温度控制在 310 K，再使用 Berendsen 控温法和 Berendsen 控压法组合，Nose-Hoover 控温法和 Parrinello-Rahman 控压法组合的方式，将体系压力控制在 100 kPa，当体系原子位置的均方根偏差（RMSD）趋于稳定[21]，即系统达到平衡后，采用恒速拉伸的方法将 C720 和 CNT 纳米胶囊恒速牵引接近 POPC 膜并使其完全穿越，设置力常数为 10 $kJ·mol^{-1}·nm^{-2}$。

共研究了 2 种纳米胶囊的 101 个速率匀速穿膜过程，速率为 0.1 ～ 0.2 nm/ps，每个速率间隔为 10^{-3} nm/ps。模拟过程每隔 0.02 ps 记录 1 次纳米胶囊受力情况，最终得到 101 组数据样本。

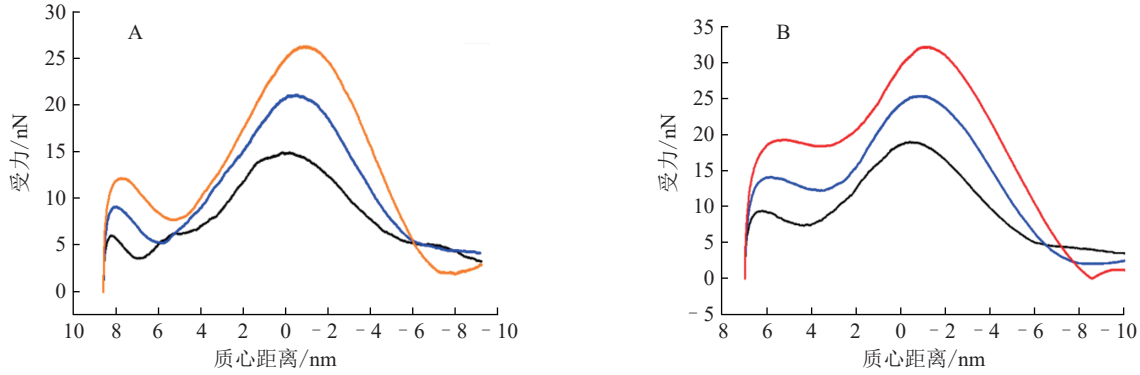
图 2 列举了速度为 0.1、0.15、0.2 nm/ps 时，2 种纳米胶囊穿膜过程中的受力与二者质心距离的变化情况。以 C720 纳米胶囊为例（图 2A），其从质心距离 3.5 nm 开始接触 POPC，到 －3.5 nm 从 POPC 穿出。从图 2 中可以看出，当增加穿膜速度时，施加在纳米粒子上的力会明显增加，但是 3 种速度都是在穿过质心约 1 nm 处达到受力最大值。同时对比相同速度下 C720 和 CNT 纳米胶囊穿膜的受力情况，可见 CNT 纳米胶囊在穿透细胞膜时所需的作用力比同体积的 C720 纳米胶囊要大。

2.3 系统识别

受限于计算速度，分子动力学模拟更多是在纳秒或微秒级别的研究，而实际的穿膜时间是秒级的。为了得到更贴近实际的试验结果，需要对纳米胶囊的受力情况进行观测，通过系统识别的方法得到该穿膜过程的传递函数 $G(s)$，再根据 $G(s)$ 预测实际穿膜速度 V 下磁性纳米胶囊的受力 F。本研究在系统识别部分建立了粒子穿膜速度 V 与粒子受力 F 的关系，它是连接分子动力学模拟部分和磁场设计部分之间的纽带。

清除纳米胶囊穿膜受力的异常数据后，对数据求解均值，再使用 Matlab R2018b 软件中的系统识别工具箱进行系统识别。设置输入数据为纳米胶囊穿膜速度 V_d（试验值），输出数据为纳米胶囊的受力 F_d（试验值），采样时间 0.02 ps。使用传递函数模型（transfer function model）形式进行试验，更改零、极点数目进行相似度对比，最终选择零点数为 5、极点数为 6 的传递函数模型。C720 纳米胶囊穿膜的系统识别模型如式（1）所示，CNT 纳米胶囊穿膜的系统识别模型如式（2）所示。

使用该模型对 4 种不同的穿膜速度（0.12、0.14、



A：C720 纳米胶囊受力情况，B：CNT 纳米胶囊受力情况

— 表示0.1 nm/ps； — 表示0.15 nm/ps； — 表示0.2 nm/ps

图 2 纳米胶囊在不同速率下穿越细胞膜过程的受力与质心距离关系的示意图

Fig.2 Plots Showing the Relationship between the Forces Required for Pulling the Nanocapsules through the Membrane and Center-of-mass Distance at Different Velocities

$$\vec{F}(s)=\frac{1.792s^2+0.049\ 46s^4+0.022\ 95s^3+1.825\times10^{-4}s^2+5.316\times10^{-5}s+9.892\times10^{-7}}{s^6+0.177\ 7s^5+0.054\ 7s^4+1.221\times10^{-3}s^3+3.204\times10^{-4}s^2+9.974\times10^{-7}s+1.864\times10^{-7}}\times v(s)\quad 式(1)$$

$$\vec{F}(s)=\frac{1.77s^2+0.043\ 51s^4+0.028\ 16s^3+1.205\times10^{-4}s^2+7.184\times10^{-5}s+7.218\times10^{-7}}{s^6+0.119\ 7s^5+0.025\ 37s^4+1.624\times10^{-3}s^3+1.411\times10^{-4}s^2+3.308\times10^{-6}s+1.062\times10^{-7}}\times v(s)\quad 式(2)$$

0.16、0.18 nm/ps）进行了穿膜过程的受力预测，对比实际模拟的受力曲线，结果表明预测的受力曲线与模拟得到的受力曲线相似度均达到了 74%以上，系统识别的传递函数符合要求。

2.4 解析模型

磁偶极子在磁场中的受力见式（3）。

$$F=m\Delta B_e \quad 式(3)$$

为了解外部磁场与磁性纳米胶囊自身参数的关系，需要对式（3）进一步衍化。设粒子的体积为 V_m、磁化率为 χ_m，由磁矩 m 的定义和磁化强度 M、磁感应强度 B_e 与磁场强度 H 之间的关系可得式（4）～（6）。

$$m=V_mM \quad 式(4)$$

$$M=\chi_mH \quad 式(5)$$

$$B_e=\mu_oH \quad 式(6)$$

将式（4）～（6），代入式（3）可得式（7）。

$$F=\frac{V_m\chi_m}{\mu_0}(B_e\cdot\nabla)B_e \quad 式(7)$$

式（7）中，$(B_e\cdot\nabla)B_e$ 可扩展为式（8）。

$$(B_e\cdot\nabla)B_e=\hat{e}_x\left(b_x\frac{\partial b_x}{\partial x}+b_y\frac{\partial b_x}{\partial y}+b_z\frac{\partial b_x}{\partial z}\right)+\hat{e}_y\left(b_x\frac{\partial b_y}{\partial x}+b_y\frac{\partial b_y}{\partial y}+b_z\frac{\partial b_y}{\partial z}\right)+\hat{e}_z\left(b_x\frac{\partial b_z}{\partial x}+b_y\frac{\partial b_z}{\partial y}+b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}\right) \quad 式(8)$$

为了使磁力方向与细胞膜的法向方向平行，得到磁性纳米粒子跨膜最大磁力的情况，所以仅考虑磁场 Z 轴方向分量 b_z，使 $b_x=b_y=0$，式（8）可化简为式（9）。

$$F=\frac{V_m\chi_m}{\mu_0}\left(b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}\right) \quad 式(9)$$

由于磁性纳米粒子处于细胞间质中，在受到磁场提供的磁力同时，势必会受到流体阻力，须满足斯托克斯定律［式（10）］。

$$F_D=-6\pi\eta r_p(v_p-u) \quad 式(10)$$

式（10）中，r_p 为粒子的半径，η 是液体的黏度系数，v_p 是纳米粒子的速度，u 是细胞间质的流动速度。由于细胞间质的物理参数与不同黏度的水相似，水的黏度系数为 $\eta=8.9\times10^{-4}$ Ns/m^2，在模拟不同的细胞间质时可以对 η 乘以不同系数，以减小试验误差。当磁性纳米胶囊浓度较低时，惯性、浮力、重力和粒子相互作用等其他力都可以忽略。假设纳米粒子匀速运动，跨膜速度为 V_m，粒子受力平衡，则粒子所受磁场力 F 与流体阻力 F_D 平衡，见式（11）。

$$F=F_D \quad 式(11)$$

纳米胶囊接触细胞膜后，磁场提供的力 F，既克服流体阻力 F_D，又要克服细胞膜所给阻力 F_m，因此 F 可表示为式（12）。

$$F=F_D+F_m=\frac{V\chi_m}{\mu_0}\left(b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}\right) \quad 式(12)$$

为得到所需磁感应强度最佳范围，需要对式（12）进行改写，得到解析模型式（13）[22]。

$$b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}=\frac{\mu_0}{V\chi_m}F \quad 式(13)$$

本试验中参数为：$\mu_0=4\pi\times10^{-5}$ N/nm^2，V=7.235 nm^3，χ_m=0.17。

由式（13）可以看出，磁感应强度乘以磁感应强度对 Z 轴梯度的值与纳米粒子受力 F 成正比关系。对于纳米胶囊的跨膜受力，必然存在受力最大值 F_{max} 和最小值 F_{min}，由此即可得到 $b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}$ 的取值范围，即为粒子跨膜的最佳磁场范围。

2.5 驱动磁场的求解

本研究中，分子动力学模拟所用的磁性纳米胶囊直径均小于 15 nm，具有超顺磁性物质的性质。文献测得了 Fe_3O_4 纳米粒子的磁化曲线[23]，结果显示磁感应强度大于 2.5 T 时，MNPs 进入磁饱和区。

以当前临床检查中常见的磁场发生设备 MRI 扫描仪为例，其静磁场磁感应强度范围为 0.35 ～ 7 T，梯度磁感应强度最高可达 80 mT/m。考虑到 MRI 设备所产生的磁感应强度和磁场梯度受到的限制，最终边界条件如式（14）和（15）所示。

$$0.35\ \mathrm{T} \leqslant b_z \leqslant 2.5\ \mathrm{T} \qquad 式(14)$$

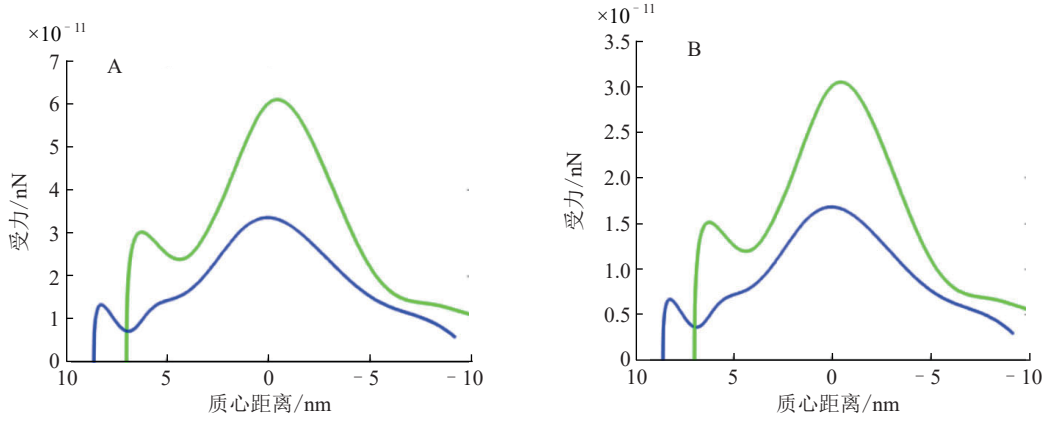
$$0 \leqslant \frac{\partial b_z}{\partial z} \leqslant 80\ \frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}} \qquad 式(15)$$

由式（13）可以看出 $b_z\dfrac{\partial b_z}{\partial z}$ 与 F 成正比关系。按“**2.4**”项下参数计算出 $\dfrac{\mu_0}{V\chi_m}=1\times10^{23}\ \mathrm{N\cdot nm^{-2}\cdot m^{-2}}$。以 C720 纳米胶囊穿越细胞膜的计算为例，假设穿膜时间为 30 s，纳米胶囊匀速穿膜，完全穿膜的位移应为膜厚度与纳米胶囊直径之和。由此推导出 C720 纳米胶囊穿膜速度为 2.3×10^{-11} nm/ps，代入系统识别的模型中得到此穿膜速度下纳米胶囊的受力情况，CNT 纳米胶囊穿膜过程的受力求解与之类似。当穿膜时间为 30 s 时，2 种纳米胶囊穿膜过程的受力预测图如图 3A 所示。对比 2 种纳米胶囊的受力可知，在相同穿膜时间时，CNT 纳米胶囊比 C720 纳米胶囊需要更多的外力。图 3B 是穿膜时间为 60 s 时，2 种纳米胶囊的受力对比。

为得到磁场的取值范围，需要考察纳米胶囊穿膜过程受力的最大值和最小值。由图 3A 可以得到穿膜时间 30 s 时，C720 纳米胶囊的受力范围为 [6×10^{-12} nN，3.36×10^{-11} nN]。根据解析模型可推导出 $b_z\dfrac{\partial b_z}{\partial z}$ 的取值范围为 [6，33.6]。同上计算 CNT 纳米胶囊的磁场取值范围，C720 和 CNT 纳米胶囊穿膜过程各参数如表 2 所示。考虑边界条件[12]，可将 b_z 与 $\dfrac{\partial b_z}{\partial z}$ 的关系和二者乘积的取值范围作图，如图 4 所示，其中纵轴上的 2 条虚线限定出磁场磁感应强度范围 0.35 ～ 2.5 T 的区域，横轴虚线限定出梯度磁感应强度的最大值，即 80 mT/m。

由图 4 可知，同种磁性纳米胶囊穿膜，当静磁场磁感应强度 b_z 固定时，穿膜时间越短，其梯度磁感应强度 $\dfrac{\partial b_z}{\partial z}$ 的范围越大；相同穿膜时间和静磁场时，C720 纳米胶囊较 CNT 纳米胶囊所需的梯度磁感应强度范围更小。由于磁场范围是由 b_z 和 $\dfrac{\partial b_z}{\partial z}$ 共同决定的，当二者同时变化时不能确定外部磁场的确切情况。考虑到 MRI 的静磁场是固定的，因此可以通过固定 b_z、求解 $\dfrac{\partial b_z}{\partial z}$ 的方式来确定外部磁场。

为保证试验的可行性，选择 MRI 设备时静磁



A：t=30 s 时 2 种纳米胶囊穿膜过程受力曲线，B：t=60 s 时 2 种纳米胶囊穿膜过程受力曲线

— 表示CNT纳米胶囊；— 表示C720纳米胶囊

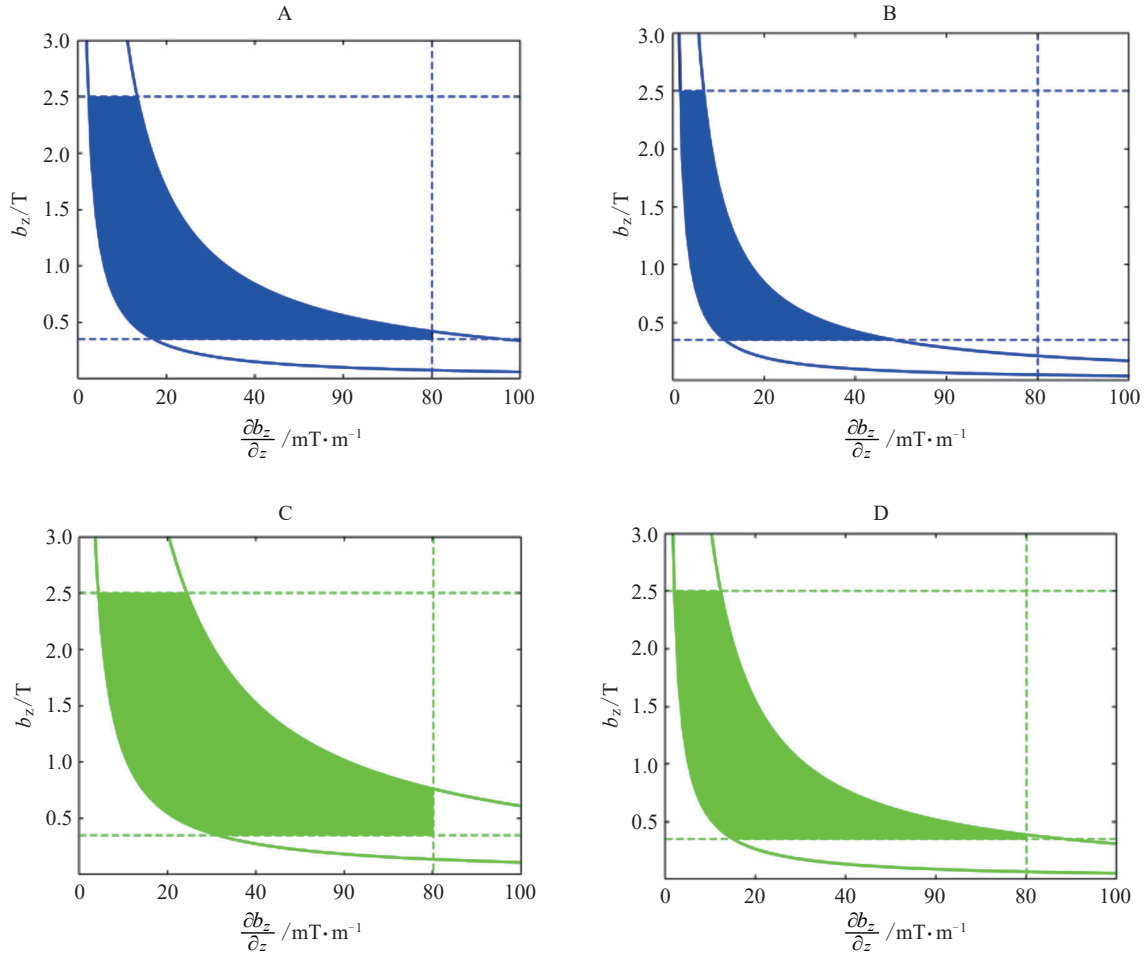
图 3 使用系统识别模型估算的纳米胶囊受力曲线

Fig.3 Force Curves of Nanocapsules Estimated by the System Identification Models

表 2　C720 和 CNT 纳米胶囊穿膜过程的参数

Tab.2　Parameters of C720 and CNT Nanocapsules in the Process of Crossing Cell Membranes

纳米胶囊穿膜过程参数	30 s		60 s	
	C720	CNT	C720	CNT
穿膜速度/nm·ps^{-1}	2.3×10^{-13}	3.22×10^{-13}	1.15×10^{-13}	1.61×10^{-13}
纳米胶囊受力/nN	6×10^{-12}～3.36×10^{-11}	1.1×10^{-11}～6.1×10^{-11}	4×10^{-12}～1.7×10^{-11}	5.3×10^{-12}～3.1×10^{-11}
$(b_z\frac{\partial b_z}{\partial z})$取值	[6, 33.6]	[11, 61]	[4, 17]	[5.3, 31]



A：t=30 s 时 C720 纳米胶囊穿膜外部磁场范围，B：t=60 s 时 C720 纳米胶囊穿膜外部磁场范围，C：t=30 s 时 CNT 纳米胶囊穿膜外部磁场范围，D：t=60 s 时 CNT 纳米胶囊穿膜外部磁场范围

图 4　纳米胶囊匀速穿膜时的磁场范围

Fig.4　Magnetic Field Ranges of Nanocapsules Crossing Cell Membranes at a Uniform Speed

场不得超过 2.5 T。本试验所用 MRI 设备的静磁场为 1.5 T，梯度磁感应强度最高可达 45 mT/m，其磁感应强度和梯度磁感应强度均在条件范围为内。结合表 2 的过程参数，利用式（13）可以推导出，穿膜时间为 60 s 时，1.5 T 的静磁场下所需的梯度磁场强度随时间的变化曲线，如图 5A 的区域 1 所示。结果显示相同穿膜时间和静磁场情况下，CNT 纳米胶囊所需的梯度磁场强度明显高于 C720

纳米胶囊。

2.6 穿越 BBB 所需的梯度磁场强度

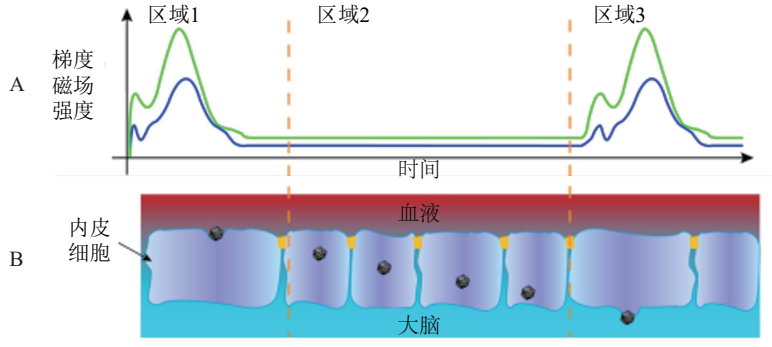
由于 BBB 主要由脑毛细血管内皮细胞构成，磁性纳米胶囊穿越 BBB 进入脑组织的过程需要穿越两层细胞膜。根据前面梯度磁场强度的模拟计算结果，可以大致推导出其穿越 BBB 所需梯度磁场强度的变化趋势。图 5 是磁性纳米胶囊在外界驱动磁场的引导下，从血液穿越脑毛细血管的内皮细胞进入到脑组织的过程。图 5A 是穿越过程所需的梯度磁场强度，图 5B 为磁性纳米胶囊与内皮细胞的位置关系。整个穿膜过程分为 3 个部分，图 5B 的区域 1 为处于血液中的磁性纳米胶囊进入细胞的过程，外部梯度磁场强度如图 5A 的区域 1 所示；图 5B 的区域 2 为磁性纳米胶囊处于细胞内匀速前进的过程，外部梯度磁场强度如图 5A 的区域 2 所示；图 5B 的区域 3 为磁性纳米胶囊穿出细胞的过程，外部梯度磁场强度如图 5A 的区域 3 所示。

POPC 是分子动力学研究中比较典型的用来模拟 BBB 的材料，细胞膜的结构比模型要复杂得多，由多种细胞膜混合而成且包含各种膜蛋白，本研究仅就最基本的情况模拟研究了 2 种典型的纳米胶囊穿越 POPC 膜的情况，为碳纳米胶囊穿越细胞膜的研究提供一定理论基础和仿真依据。

3 结论

近年来，MNPs 在磁分离、药物输送、热疗和 MRI 对比度增强等生命科学领域的应用受到广泛关注 [24—26]。MNPs 在疾病的诊断和治疗中显现出明显的优势，在阿尔茨海默病、癫痫等疾病诊疗中发挥了巨大的作用 [27—28]，对肿瘤的早期诊断或特异性诊断具潜在应用前景。然而，尽管理论和试验上已证明了使用磁性纳米胶囊穿越细胞膜的可行性，但并未给出外部磁感的准确范围，这为精准控制磁性纳米胶囊的行动路径提高了难度。

本研究运用分子动力学模拟的方法，对 POPC 和 C720、POPC 和 CNT 进行了分子建模，并模拟了跨膜过程，得到了 2 种同体积的纳米胶囊在不同速率下匀速跨膜的受力情况。使用系统识别的方法，将分子动力学模拟的结果和磁场的解析模型结合，计算了纳米胶囊跨膜的最佳磁场范围。分子动力学模拟结果表明，相同体积的 CNT 和 C720 纳米胶囊穿膜时，后者所需能量更少。分析跨膜时间为 30 和 60 s 时所需的外部磁场强度可以看出，改变外部磁感应强度和梯度磁场强度可以控制纳米胶囊穿越细胞膜的受力情况。对比 2 种磁性纳米胶囊穿膜所需的梯度磁场强度表明，C720 纳米胶囊所需的梯度磁场强度小于同体积的 CNT 纳米胶囊，因此 C720 纳米胶囊更易被外部磁场控制，其结果与分子动力学模拟结果相符。最后给出了使用静磁场为 1.5 T 的 MRI 设备驱动磁性纳米胶囊穿越 BBB 时所需的外部梯度磁场强度的示意图。若采用纳秒级脉



A：穿越 BBB 所需的梯度磁场强度，B：纳米胶囊与内皮细胞的位置关系

表示CNT纳米胶囊；表示C720纳米胶囊

图 5 磁性纳米胶囊穿越 BBB 的梯度磁场强度示意图

Fig.5 Schematic Diagrams of Gradient Magnetic Field in the Process of Magnetic Nanocapsules Crossing the BBB

冲电场还可产生电穿孔效应以提高细胞膜通透性，因此可以将外部驱动磁场和电穿孔两种方法结合以提高药物载体运输效率作为下一阶段的研究重点。

参考文献：

[1] TANG J L, XIONG L, ZHOU G F, *et al*. Silver nanoparticles crossing through and distribution in the blood-brain barrier *in vitro* [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, **10**(10): 6313-6317.

[2] ROBERSON J D. The structure of biological membranes [J]. *Arch Intern Med*, 1972, **129**(2): 202-228.

[3] HAMDI M, FERREIRA A. Computational study of superparamagnetic nanocapsules crossing the blood-brain barrier: a robotics approach [C]// 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots Systems. Vilamoura: IEEE, 2012.

[4] NACEV A, BENI C, BRUNO O, *et al*. The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields [J]. *J Magn Magn Mater*, 2011, **323**(6): 651-668.

[5] PEDRAM M Z, SHAMLOO A, GHAFAR-ZADEH E, *et al*. Dynamic analysis of magnetic nanoparticles crossing cell membrane [J]. *J Magn Magn Mater*, 2017, **429**: 372-378.

[6] KONG S D, CHOI C, KHAMWANNAH J, *et al*. Magnetically vectored delivery of cancer drug using remotely on-off switchable nanocapsules [J]. *IEEE Trans Magn*, 2013, **49**(1): 349-352.

[7] 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.

[8] GARBERG P, BALL M, BORG N, *et al*. *In vitro* models for the blood-brain barrier [J]. *Toxicol In Vitro*, 2005, **19**(3): 299-334.

[9] WILHELM, I, KRIZBAI I A. *In vitro* models of the blood-brain barrier for the study of drug delivery to the brain [J]. *Mol Pharm*, 2014, **11**(7): 1949-1963.

[10] LIN J Q, ZHANG H W, CHEN Z, *et al*. Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship [J]. *ACS Nano*, 2010, **4**(9): 5421-5429.

[11] ROSSI G, MONTICELLI L. Gold nanoparticles in model biological membranes: a computational perspective [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1858**(10): 2380-2389.

[12] ZHANG J C, YANG K N, ZHANG H S, *et al*. Application status and prospect of carbon-based nanomaterials in biomedical field [J]. *Prog Chem*, 2013, **25**: 397-408.

[13] 王茗倩. 大尺寸富勒烯电子结构及光谱性质理论计算[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学博士学位论文, 2018.

[14] IIJIMA S. Helical microtubules of graphitic carbon [J]. *Nature*, 1991, **354**(6348): 56-58.

[15] MEHRAFROOZ B, PEDRAM M Z, GHAFAR-ZADEH E. An improved method for magnetic nanocarrier drug delivery across the cell membrane [J]. *Sensors*(Basel), 2018, **18**(2): 381.

[16] HOFF B, STRANDBERG E, ULRICH A S, *et al*. ^{2}H-NMR study and molecular dynamics simulation of the location, alignment, and mobility of pyrene in popc bilayers [J]. *Biophys J*, 2005, **88**(3): 1818-1827.

[17] JANOSI L, GORFE A A. Simulating POPC and POPC/POPG bilayers: conserved packing and altered surface reactivity [J]. *J Chem Theory Comput*, 2010, **6**(10): 3267-3273.

[18] PRONK S, PALL S, SCHULZ R, *et al*. GROMACS 4.5: a high-throughput and highly parallel open source molecular simulation toolkit [J]. *Bioinformatics*, 2013, **29**(7): 845-854.

[19] KLAUDA J B, VENABLE R M, FREITES J A, *et al*. Update of the CHARMM all-atom additive force field for lipids: validation on six lipid types [J]. *J Phys Chem B*, 2010, **114**(23): 7830-7843.

[20] JO S, LIM J B, KLAUDA J B. CHARMM-GUI membrane builder for mixed bilayers and its application to yeast membranes [J]. *Biophys J*, 2009, **97**(1): 50-58.

[21] DECUZZI P, FERRARI M. Design maps for nanoparticles targeting the diseased microvasculature [J]. *Biomaterials*, 2008, **29**(3): 377-384.

[22] PANKHURST Q A, CONNOLLY J S, JONES S K, *et al*. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine [J]. *J Phys D: Appl Phys*, 2003, **36**(13): 167-181.

[23] FIEDLER, STEVEN L, VOLI, A. Simulation of nanoparticle permeation through a lipid membrane [J]. *Biophys J*, **99**(1): 144-152.

[24] 康　路, 胡　平, 杨　军, 等. 磁性纳米四氧化三铁在生物医学中的应用[J]. 材料导报, 2015, **29**(21): 132-136.

[25] 胡冠中, 杨仕友, 李玉玲. 纳米磁流体肿瘤热疗系统温度

场优化设计方法[J]. 电工技术学报, 2013, **28**(s2): 194-199.

[26] 王巧英, 祝 青, 周丽蓉, 等. 磁性氧化铁纳米粒子在生物医学应用中的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2016, **45**(3): 272-275.

[27] AKHTARI M, BRAGIN A, COHEN M, *et al*. Functionalized magnetonanoparticles for MRI diagnosis and localization in epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2008, **49**(8): 1419-1430.

[28] JORDAN A, SCHOLZ R, WUST P, *et al*. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles [J]. *J Magn Magn Mater*, 1999, **201**(1-3): 413-419.

