

毫米波辐射下悬液细胞膜电压变化研究

覃玉荣¹, 赖声礼¹, 江悦华², 杨太成², 王捷²

(1. 华南理工大学电子与信息学院, 广东 广州 510640; 2. 广州军区广州总医院医学实验科, 广东 广州 510010)

摘要: 根据有效介质理论, 用 Maxwell-Wagner 等效公式计算细胞悬液中的平均场. 然后基于时变场中单细胞膜电压第二计算模型, 用场近似等效方法, 建立了毫米波辐射下悬液中细胞膜电压计算模型. 模型表明悬液细胞膜电压变化和毫米波的功率、频率、细胞半径、细胞排列及细胞的浓度有关.

关键词: 毫米波; 细胞悬液; 生物效应; 跨膜电压

中图分类号: Q28; R318 **文献标识码:** A

VARIATION OF TRANSMEMBRANE VOLTAGE INDUCED ON A CELL MEMBRANE IN SUSPENSIONS EXPOSED TO MILLIMETER WAVES

QIN Yu-Rong¹, LAI Sheng-Li¹, JIANG Yue-Hua², YANG Tai-Cheng², WANG Jie²

(1. School of Electronic and Information Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China;

2. Department of Medical Research, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

Abstract: According to the effective medium theory, the average field inside a cell suspension was calculated by Maxwell-Wagner effective equation. Then, based on the second-order model for calculating the transmembrane voltage ($\Delta\Psi$) on a single cell exposed to an alternating field, an analytical model was derived for the $\Delta\Psi$ on the cells in suspensions exposed to millimeter waves. The model shows that the $\Delta\Psi$ on a cell in suspensions depends on the frequency and amplitude of the external field, cell arrangement, and cell volume fraction.

Key words: millimeter waves; cell suspensions; bioeffects; transmembrane voltage

引言

在外加电场作用下, 细胞膜内外液中离子运动, 细胞膜极化, 使得细胞跨膜电压发生改变, 从而引起生物细胞一系列生理和生化的变化. 当细胞的跨膜电压超过其临界值 (约 500mV—1000mV), 膜上产生可修复“小孔”, 如果膜电压进一步增加, 则膜上产生不可修复的“小孔”, 甚至导致细胞死亡. 因此建立外加电场辐射下生物细胞膜电压计算模型, 掌握细胞膜电位变化规律, 对更好研究细胞的电磁生物效应具有重要意义.

时变场辐射下单细胞的跨膜电压的计算模型早为人们熟知^[1]. 细胞悬液中电导率的不均匀分布以及细胞间的相互作用, 使得精确求解悬液中细胞的

膜电压计算模型非常困难. 为此, 本文基于有效介质理论, 根据时变场中单细胞膜电压的第二计算模型^[1], 用场近似等效方法, 建立了毫米波辐射下悬液中细胞跨膜电压计算模型.

1 毫米波作用下单细胞膜电压计算模型

通常情况下, 外电场中细胞膜的电导率远小于细胞质以及膜外溶液的电导率而被忽略为零. 在不考虑膜电导率的条件下, Schwan 建立了时变场中单细胞膜电压第一计算模型^[1]. 但当外加场频率超过 10MHz 时, 细胞质, 细胞膜以及膜外溶液的极化损耗增大, 第一计算模型不再适用, 为此, T. Kotnic 等建立了适用于高频时变场作用下单细胞膜电压的第二计算模型^[1]:

$$\Delta\psi_2(j\omega) = f_s E_0 R \cos\theta \frac{1 + j\omega\tau_{m2}}{1 + j\omega\tau_{m1}}, \quad (1)$$

$$\tau_{m1} = \frac{\varepsilon_m}{\frac{d_0}{R} \frac{2\sigma_i\sigma_e}{\sigma_i + 2\sigma_e} + \sigma_m}, \quad \tau_{m2} = \frac{\varepsilon_i + 2\varepsilon_e}{\sigma_i + 2\sigma_e}, \quad (2)$$

$$f_s = 3\sigma_e^* [3R^3\sigma_i^* + (3d_0R^2 - d_0^2R)(\sigma_m^* - \sigma_i^*)] / [2R^3(\sigma_m^* + 2\sigma_e^*)(\sigma_m^* + \frac{1}{2}\sigma_i^*) - 2(R - d_0)^3(\sigma_e^* - \sigma_m^*)(\sigma_i^* - \sigma_m^*)], \quad (3)$$

其中 τ_{m1} 和 τ_{m2} 分别表示通过膜内外溶液给细胞膜充电时的第一、第二时间常数, ω 为外电场的角频率, E_0 是外加场的大小, θ 为膜上场点矢量和外加电场方向的夹角, R 是细胞的半径, d_0 为细胞膜的厚度. σ_i 、 σ_m 和 σ_e 分别代表细胞质, 细胞膜和膜外溶液的电导率, ε_i 、 ε_m 和 ε_e 分别对应它们的介电常数, $\sigma_i^* = \sigma_i + j\omega\varepsilon_i$, $\sigma_m^* = \sigma_m + j\omega\varepsilon_m$ 和 $\sigma_e^* = \sigma_e + j\omega\varepsilon_e$ 分别对应它们的复电导率.

考虑细胞膜的电导率 σ_p^* 为零, 则

$$\Delta\psi_2 = \frac{3}{2} E_0 R \cos\theta \frac{1 + j\omega\tau_{m2}}{1 + j\omega\tau_{m1}}. \quad (4)$$

当外加场为毫米波辐射场时, 细胞质、细胞膜以及膜外溶液将产生极化弛豫现象, 所以用式(1)计算毫米波场中细胞膜电压时, 应考虑细胞质, 细胞膜以及膜外溶液的复电导率随外场频率变化这一特性, 即:

$$\begin{aligned} \sigma_i^*(\omega) &= \sigma_i(\omega) + j\omega\varepsilon_i(\omega), \\ \sigma_m^*(\omega) &= \sigma_m(\omega) + j\omega\varepsilon_m(\omega), \\ \sigma_e^*(\omega) &= \sigma_e(\omega) + j\omega\varepsilon_e(\omega), \end{aligned} \quad (5)$$

其中细胞质, 细胞膜以及膜外溶液的电导率和介电常数分别由下式确定:

$$\begin{aligned} \sigma(\omega) &= \sigma(0) + \omega \sum_{k=1}^n \frac{\Delta\varepsilon_k \omega \tau_k}{1 + \omega^2 \tau_k^2}, \\ \varepsilon(\omega) &= \varepsilon(0) - \omega \sum_{k=1}^n \frac{\Delta\varepsilon_k \omega^2 \tau_k^2}{1 + \omega^2 \tau_k^2}, \end{aligned} \quad (6)$$

式(6)中, $\omega = 2\pi f$, f 为外加场的频率, n 为受辐射介质产生弛豫现象的次数, $\Delta\varepsilon_k$ 是第 k 次弛豫引起的介电常数的改变值, τ_k 是第 k 次弛豫现象发生时的时间常数, $\varepsilon(0)$ 和 $\sigma(0)$ 分别表示第一次弛豫现象产生之前受辐射介质的介电常数和电导率数值 ($f \ll \frac{1}{2\pi\tau_1}$).

2 毫米波辐射下均匀悬液中细胞膜电压计算模型的建立

2.1 悬液中平均场的计算

细胞悬液中电导率的不均匀分布, 使得精确计

算悬液中的场非常困难. 为此, Maxwell 首先提出用等效悬液球的均匀场代替实际悬液球内场的理论, 并建立了直流电场中等效悬液电导率的计算公式^[2]. 随后, Maxwell 等效公式被 Wagner 扩展到时变场情形^[3]:

$$\frac{\sigma_e^* - \sigma^*}{2\sigma_e^* + \sigma^*} = f_0 \frac{\sigma_e^* - \sigma_p^*}{2\sigma_e^* + \sigma_p^*}, \quad (7)$$

式(7)也称为 Maxwell-Wagner 公式. 其中, $f_0 = \frac{4/3N_0\pi R^3}{4/3\pi D^3} = \frac{N_0 R^3}{D^3}$ 为细胞在悬液中的体积占有率, N_0 为悬液中的细胞个数, σ^* 为等效悬液的复电导率, σ_p^* 为悬液中每个细胞的等效复电导率, 且有^[2]:

$$\sigma_p^* = \sigma_m^* \frac{2(1-v)\sigma_m^* + (1+2v)\sigma_i^*}{(2+v)\sigma_m^* + (1-v)\sigma_i^*} \quad v = \left(\frac{1-d_0}{R}\right)^3, \quad (8)$$

用 Laplace 方程, 我们可求出等效悬液球内电场 $E(j\omega)$ (通常用其代替实际悬液中的场), 即:

$$E(j\omega) = E_a(j\omega) = \frac{3\sigma_e^*}{\sigma^* + 2\sigma_e^*} E_0(j\omega) = \frac{\sigma_e^*(2+f_0) + \sigma_p^*(1-f_0)}{\sigma_p^* + 2\sigma_e^*} E_0(j\omega). \quad (9)$$

2.2 计算模型的建立

悬液中均匀排列细胞可分解为许多以 sc 或 bcc 或 fcc 对称方式排列的正方形单元^[2], 如图 1. 图中对应的这几种几何排列方式, 其细胞的体积占有率为:

$$f_0 = \frac{4}{3} N \pi \left(\frac{R}{d}\right)^3, \quad (10)$$

其中, d 是每个正方体的边长, N 为每个单元格的细胞个数, R 为细胞半径.

在均匀悬液里, 细胞分布具有对称性, 加上单位细胞所占空间远远小于总的悬液体积, 故每个细胞受其他细胞影响的程度也近似具有几何对称意义, 即除了靠近边缘区域的细胞外, 悬液中各细胞的跨膜电压分布差别不大, 而且在细胞浓度不是很大的条件下, 悬液中局部一个细胞膜附近的等位线分布

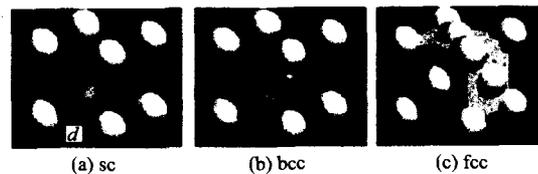


图 1 分别按 (a) sc, (b) bcc 和 (c) fcc 形式均匀排列的细胞单元

Fig. 1 Unit cells arranged orderly in (a) sc, (b) bcc, and (c) fcc lattice respectively

形状,和独立处于相同外加场中单一细胞膜附近的等位线形状相似,仅仅是电位大小发生了变化.因此,我们可以选择适当的外加场分别辐射细胞悬液和单细胞,使两种辐射情况下的细胞膜电压相等.

图 2(a)表示在毫米波场 $E_o(j\omega)$ 辐射下,细胞悬液里的两个相邻细胞,其中 A,B 为两细胞圆心的中点.图 2(b)为独立处于 $E'_o(j\omega)$ 中的单细胞(电导率为 σ_p^*).设 $E_o(j\omega)$ 作用下,悬液中局部一个细胞膜内外的场 $E_i(j\omega)$, $E_e(j\omega)$, 和独立处于 $E'_o(j\omega)$ 中单细胞膜附近的内外场 $E'_i(j\omega)$, $E'_e(j\omega)$ 分别相等,即:

$$E_i(j\omega) = E'_i(j\omega), E_e(j\omega) = E'_e(j\omega) \quad (11)$$

由 Laplace 方程求得

$$E'_{io}(j\omega) = a_z \frac{3\sigma_e^*}{\sigma_p^* + 2\sigma_e^*} E'_o(j\omega) \quad (12a)$$

$$E'_{eo}(j\omega) = a_z \left[\frac{2(\sigma_p^* - \sigma_e^*)}{\sigma_p^* + 2\sigma_e^*} \left(\frac{R}{r}\right)^3 + 1 \right] E'_o(j\omega) \quad (12b)$$

$$U_{AB}(j\omega) = \int_{-d/2}^R E'_{eo}(j\omega) \cdot dz + \int_{-R}^{-d/2} E'_{io}(j\omega) \cdot dz + \int_R^{d/2} E'_{eo}(j\omega) \cdot dz = E(j\omega) d \quad (13)$$

其中 $dz = dz a_z$, a_z 为 z 轴的单位矢量; $E(j\omega)$ 为悬液中的平均场,由式(9)确定.

由式(12)、(13)得

$$E'_o(j\omega) = \frac{1}{1 + \frac{2R(\sigma_e^* - \sigma_p^*)}{d(\sigma_p^* + 2\sigma_e^*)}} E(j\omega) \quad (14)$$

将式(9)、(10)代入式(14)有

$$E'_o(j\omega) = \frac{\sigma_e^*(2+f_o) + \sigma_p^*(1-f_o)}{(\sigma_p^* + 2\sigma_e^*) + 2\left(\frac{3f_o}{4N\pi}\right)^{1/3} (\sigma_e^* - \sigma_p^*)} E_o(j\omega) \quad (15)$$

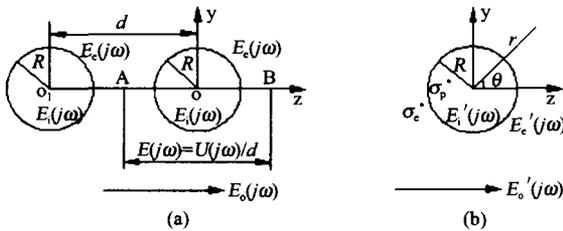


图 2 (a) $E_o(j\omega)$ 中按 fcc 排列悬液中两个相邻细胞电场分布 (b) $E'_o(j\omega)$ 中单细胞电场分布

Fig. 2 (a) The distribution of the local field of adjacent cells in suspensions exposed to $E_o(j\omega)$ (b) The distribution of the local field of a single cell exposed to $E'_o(j\omega)$

当 $E'_o(j\omega)$ 和 $E(j\omega)$ 满足式(15)时,图 2 (a)和图 2 (b)中的细胞膜电压相等.

由式(1)得 $E'_o(j\omega)$ 中单细胞膜电压:

$$\Delta\psi'(j\omega) = f_s E'_o(j\omega) R \cos\theta \frac{1 + j\omega\tau_{m2}}{1 + j\omega\tau_{m1}} \quad (16)$$

将式(15)代入式(16),得毫米波 $E_o(j\omega)$ 辐射下悬液中细胞膜电位计算模型:

$$\Delta\psi(j\omega) = f_s \frac{\sigma_e^*(2+f_o) + \sigma_p^*(1-f_o)}{(\sigma_p^* + 2\sigma_e^*) + 2\left(\frac{3f_o}{4N\pi}\right)^{1/3} (\sigma_e^* - \sigma_p^*)} \frac{1 + j\omega\tau_{m2}}{1 + j\omega\tau_{m1}} E_o(j\omega) R \cos\theta \quad (17)$$

取膜电导率 $\sigma_p^* = 0$, 则

$$\Delta\psi(j\omega) = \frac{3}{2} \frac{(1 + 0.5f_o)}{1 + \left(\frac{3f_o}{4N\pi}\right)^{1/3}} \frac{1 + j\omega\tau_{m2}}{1 + j\omega\tau_{m1}} E_o(j\omega) R \cos\theta \quad (18)$$

式(18)表明,在毫米波辐射下,悬液中细胞膜电压取决于外加场的大小和频率、膜外溶液的电导率、细胞种类、细胞浓度以及细胞排列方式.

3 讨论

将 $\omega = 0$ 代入式(18),得直流电场作用下悬液细胞膜电压计算模型:

$$\Delta\psi = \frac{3}{2} \frac{(1 + 0.5f_o)}{1 + \left(\frac{3f_o}{4N\pi}\right)^{1/3}} E_o R \cos\theta \quad (19)$$

若 $f_o = 0$,表明细胞间距无穷远,为单细胞情形,此时式(19)简化为 $1.5E_o R \cos\theta$,即为著名的计算直流电场中单细胞跨膜电位的 Schwan 公式^[4].

由于按 fcc 方式排列的细胞悬液最接近实际细胞悬液,根据式(19),我们计算 $f = 0.3, 0.5$ 时悬液细胞膜电位(归一化值),并和数值解^[4]进行比较.如表 1.

表 1 按 fcc 排列的均匀细胞悬液在 $f = 0.3$ 和 0.5 时膜电位解析解和数值解的比较

Table 1 A comparison of the analytical results with the numerical results for induced $\Delta\psi$ on a cell in suspensions arranged in a fcc lattice for $f_o = 0.3$, and 0.5 .

$\Delta\psi/(E_o R)$	θ										
		0°	10°	20°	30°	40°	50°	60°	70°	80°	90°
数值解	$f_o = 0.3$	1.37	1.32	1.29	1.15	1.02	0.88	0.67	0.45	0.23	0
		解析解	1.36	1.33	1.28	1.17	1.04	0.87	0.68	0.47	0.24
数值解	$f_o = 0.5$	1.39	1.34	1.20	1.23	0.95	0.74	0.54	0.47	0.20	0
		解析解	1.43	1.41	1.29	1.24	1.10	0.90	0.71	0.49	0.25

(下转第 334 页)

频效率越大. 因此, Li 含量的提高导致 $[\text{NbO}_6]^{7-}$ 八面体的畸变, 晶体非线性晶格振动能级发生分裂, 是导致晶体非线性光学性质变化的重要原因.

3 结论

测量了一批组分不同的 KLN 晶体室温 Raman 光谱. 发现晶体 $[\text{NbO}_6]^{7-}$ 八面体离子团的 Raman 光谱的 3 个本征特征峰的特征与晶体组分密切相关, 低 Li 含量的晶体 3 个简洁的特征峰清楚地表明晶体中 $[\text{NbO}_6]^{7-}$ 八面体没有发生畸变, 晶体 Li 含量的提高引起的 $[\text{NbO}_6]^{7-}$ 八面体畸变程度的加大使特征峰逐渐加宽甚至分裂, Li 含量接近化学比时, 影响程度是如此之大, 导致 ν_5 对应的特征峰完全分裂, 表明 T_{2g} 三重简并能级完全分裂, 而且单重简并的 A_1 能级也发生部分分裂现象, 这种现象的出现是少见的, 表明 $[\text{NbO}_6]^{7-}$ 八面体离子团的畸变达到很高的程度, 接近晶体结构所能容纳的极限. 这一推断与晶体相图得出的结论和晶体的二次谐波实验结论相一致. 同时这些发现连同 ν_2 对应特征峰的变化现象的发现, 对文献[6]的结论作了重要补充.

REFERENCES

- [1] Ouwerkerk M. Potassium lithium niobate: a frequency doub-

- ler for (Al,Ga)As lasers [J]. *Adv. Mat.*, 1991, 3(7/8): 339—401.
- [2] Reid J J E. Resonantly enhance, frequency doubling of an 820nm GaAlAs diode laser in a potassium lithium niobate crystal [J]. *Appl. Phys. Lett.*, 1993, 62(1): 19—21.
- [3] WAN You-Bao, CHENG Jing, CHU Jun-Hao, et al. The growth and study of frequency-doubling properties of ferroelectric potassium lithium niobate crystal [J]. *J. Infrared Millim. Waves* (万尤宝, 陈静, 褚君浩, 等, 铁电铌酸钾锂晶体的生长和倍频性质研究. *红外与毫米波学报*), 2001, 20(2): 143—147.
- [4] LI Xin-Yi, LAI Zhen-Quan, WANG Gen-Shui, et al. Influence of deposition power on the composition, structure and properties of pzt thin films prepared by rfsputtering [J]. *J. Infrared Millim. Waves* (李新曦, 赖珍荃, 王根水, 等, 溅射沉积功率对 PZT 薄膜的组分、结构和性能的影响. *红外与毫米波学报*), 2004, 23(4): 313—316.
- [5] Scott B A, Giess E A, Olson B L, et al. The tungsten bronze field in the system $\text{K}_2\text{O-Li}_2\text{O-Nb}_2\text{O}_5$ [J]. *Mat Res Bull.* 1970, 5: 47—55.
- [6] WAN You-Bao, ZHAO Qiang, GUO Yu-Xian, et al. The raman and FT-IR spectra of ferroelectric potassium lithium niobate crystal [J]. *J. Infrared Millim. Waves* (万尤宝, 赵强, 郭玉宪, 等, 铁电铌酸钾锂晶体的 Raman 和 FT-IR 光谱. *红外与毫米波学报*), 2003, 22(5): 361—364.
- [7] Abrahams S C, Jaminson P B, Bernstein J L. Ferroelectric tungsten bronze-type crystal structure. III. Potassium lithium niobate $\text{K}(6-x-y)\text{Li}(4+x)\text{Nb}(10+y)\text{O}_{30}$ [J]. *Chem. Phys.*, 1968, 48(11): 5048—5057.

(上接第 330 页)

表 1 表明, 解析解和数值计算结果基本一致, 说明本文的建模方法是可行的. 基于 Maxwell-Wagner 等效原理建立的式(18)是一近似计算模型, 其计算精度和细胞的浓度成反比. 在细胞的电磁场生物效应的实验和应用研究中, 由于细胞浓度的取值通常为 $10^4 - 10^8$ 个/mL 细胞, 对应的细胞体积占有率 f 均小于 0.5, 因此计算模型式(18)对实验具有指导意义.

需要说明的是, 当外加电场频率超过 100GHz 时, 由于外场的波长和细胞的尺寸可比拟, 建模时不能忽略磁场对细胞生物效应的影响, 应通过电动力学或量子电动力学的方法另外建立悬液中细胞膜电压的计算模型^[5].

REFERENCES

- [1] Kotnic T, Miklavcic D. Second-order model of membrane electric field induced by alternating external electric field [J]. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 2000, 47(8): 1074—1081.
- [2] Palin M, Damijan M. Effective conductivity of cell suspensions [J]. *IEEE Transaction On Biomedical Engineering*, 2002, 49(1): 77—80.
- [3] Raicu V, Saibara T, Enzan H, et al. Dielectric properties of rat liver in vivo: analysis by modeling hepatocytes in the tissue architecture [J]. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1998, 47: 333—342.
- [4] Pavlin M, Pavselj N, Miklavcic D. Dependence of induced transmembrane potential on cell density, arrangement, and cell position inside a cell system [J]. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 2002, 49(6): 605—612.
- [5] Bi S W. Interaction between quantization of radiation field and matter [J]. *J. Infrared Millim. Waves* (毕思文. 辐射场的量子化与物质相互作用. *红外与毫米波学报*), 2003, 22(1): 92—96.