

摘要

本論文中主要在探討微米級的藥物膠體粒子透過血液的傳遞時，經由主動脈血管壁的內皮細胞間隙而滲漏到腫瘤組織中，並且導入腫瘤細胞的深層組織，以網絡模型模擬藥物在腫瘤細胞內的釋放與吸附行為。其中，將腫瘤細胞內變異細胞的空隙視為單一楔型管的形狀，再由多個楔型管所組成的改良式正方形網絡對不同的主動脈血液流速、主動脈壓力、腫瘤內部壓力及藥物濃度進行模擬，比較其結果並進行探討。

模擬的結果發現，在相同的主動脈壓力、藥物濃度和腫瘤內部壓力下，當主動脈血液流速較小時，會造成藥物濃度分布的梯度較陡，使得腫瘤區微血管內前端的堵塞一開始便較為嚴重，但也造成微血管當中的血液流速較大，因此可以使藥物更深入腫瘤細胞的深層組織中。在相同的主動脈壓力、藥物濃度和主動脈血液流速下，腫瘤內部壓力較小時，會造成微血管當中的血液流速較大，這不但會使單位時間內進入腫瘤的藥物粒子較多，也會較快達到吸附飽和外，同樣也能夠使藥物更深入腫瘤細胞的深層組織中。而在相同的主動脈壓力和主動脈血液流速下，不論是增加主動脈壓力或藥物濃度時，都會造成單位時間內進入腫瘤的藥物粒子較多，使得藥物粒子在腫瘤細胞內吸附與堵塞的情形大增，因此也較快達到吸附飽和的現象。

Abstract

By treating the drugs as the colloidal particles, the main purpose of this thesis is to simulate the drug delivery phenomena in a tumor cell by using the modified square network model when drugs pass through an artery into the microvascular of the tumor cell. In the present thesis, the sinusoidal constricted tube model which composes of the network was adopted to simulate the tumor microvascular structure. The effects of aortic blood velocity, the aortic pressure and the internal pressure of the tumor on the breakthrough concentration of drugs and the accompanied pressure drop are investigated theoretically in the present thesis.

The simulation results show that: (1) Under the same values of the drug dosage, the aortic pressure and the internal pressure of the tumor, a steep drug concentration gradient will be induced at the entrance of the artery when the aortic blood velocity is low, which will make those drugs accumulate at the entrance zone of the tumor cell at the initial delivery period, but a high microvascular blood velocity will also drive those drugs to arrive the inside zone of the cell at the later delivery period consequently. (2) Under the same values of the aortic blood velocity, the aortic pressure and the drug dosage, a higher microvascular blood velocity will be induced when the internal pressure of the tumor becomes smaller, which will increase the drug concentration delivered into the inside zone of the tumor cell and make the drugs achieve the breakthrough moment faster consequently. (3) Under the same values of

the aortic blood velocity of the internal pressure of the tumor, the drug concentration per unit time delivered into the tumor cell will be increased when either the aortic pressure or the drug dosage concentration is increased, which will make drugs plug at the entrance zone of the tumor consequently and achieve the breakthrough moment easily.

誌謝

又到了畢業的季節，想到兩年前剛踏入夢寐以求的 E233，真是有說不出的高興以及憧憬。但投入研究之後，才體會出研究生也有研究生的痛苦，不過想想，就算沒有當初想像中的快樂，但這就是成長吧！E233 雖然只是間小小的實驗室，但對我來說，卻是生命中重要的里程碑，尤其是這裡家庭式的感覺是我最喜歡的特色，縱使離開了這裡，但我想我會永遠懷念 E233，還有永遠懷念 E233 的各位。

首先感謝 E233 的大家長——張有義老師兩年來的指導與教誨，因為有老師您在課業上給我指導，使我有今天的碩果；因為有老師您像朋友般的給予關心，使我在日常生活中感到溫暖。因此，讓我在念研究所的期間，不但看到老師您以身體力行的方式表現出身為研究者應有的態度之外，對於研究生，你常以關懷孩子般的態度去關心我們日常生活上所碰到的問題。我很幸運能夠遇到這樣一位亦師亦友的師長，無論是對人生的想法抑或是做人做事的態度，都令我受益良多。

另外感謝徐治平老師以及徐武軍老師在百忙之中撥空審查，因為有你們在口試中的建議，讓我對於我所研究的題目有更深刻的了解，藉由這層認知才能重新修改甚至彌補不足的地方，使得本論文能夠更趨於完整而嚴謹。

再來感謝就讀博士班的偉佑學長，對本論文理論及程式上的指導

和幫助。兩年的研究生涯幸虧有你的陪伴，讓我開心的、不開心的都有人可以分享和傾訴，在你身上除了學習到『自己想想吧』的至理名言之外，還看到你面對困難時所展現的態度及樂於助人的個性，都令我獲益匪淺，真的是不可多得的良師益友，也謝謝你讓我的研究生生涯多采多姿，期望你事事順心。

感謝 E233 實驗室的訓誌學長、亦竺學姐、康弘學長、惠偵學姐以及屬猴的家彰同學、大我很多歲的駿瑩學弟和曾經是大學同學的仲智學弟，很感謝這兩年以來你們的幫忙，你們的協助與鼓勵對我而言是做研究的動力，你們的平易近人，讓我可以跟你們打成一片，能有你們共度碩士求學生涯，我很幸福，也在這祝你們一帆風順。

感謝我的大學同學們敬惟、皓竹、祥柏、彥呈、博智、展榮、宗洲、永昇、鴻傑、諺璋等各位朋友，謝謝你們在大學當中陪我度過無數個寒暑，並在研究生涯與我相互扶持和鼓勵，讓我在快樂的時候與我分享喜悅，在我悲傷的時候給予我安慰，因為有大家的幫助，我才能有今天的成果，能遇到你們是我的榮幸，祝你們心想事成。

最後我要感謝默默支持我的家人，一路走來對我的支持始終如一。感謝父母親你們的養育和陪伴，是你們無怨無悔的付出造就了今天的我，感謝大姐和二姐時時給予我鼓勵，讓我勇氣十足的面對每一天。對於你們，我有滿滿說不出的感謝，謹以此文獻給我最愛的家人。

目錄

| | |
|------------------|-----|
| 中文摘要 | I |
| 英文摘要 | II |
| 誌謝 | IV |
| 目錄 | VI |
| 表目錄 | XI |
| 圖目錄 | XII |
| 符號說明 | XV |
| 第一章 緒論 | 1 |
| 第二章 文獻回顧與理論分析 | 3 |
| 2-1、楔型管模型及流場分布 | 3 |
| 2-2、Langevin 方程式 | 4 |
| 2-3、DLVO 理論 | 6 |
| 2-4、減速效應 | 9 |
| 2-5、空間排斥力 | 10 |
| 2-6、血液流體在血管中的流線 | 10 |
| 2-7、網絡模型 | 12 |
| 第三章 模擬方法 | 19 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 3-1 | 、軌跡方程式 | 19 |
| 3-2 | 、管徑變化 | 23 |
| 3-3 | 、時間項 Pore volume 的換算及壓降的計算 | 24 |
| 3-4 | 、吸附判定與堵塞判定 | 26 |
| 3-5 | 、藥物粒子行進路線的選擇 | 27 |
| 第四章 結果與討論 | | 31 |
| 4-1 | 、在相同的藥物濃度、主動脈壓力和腫瘤內部壓力下，不同的主動脈血液流速，對於藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 31 |
| 4-2 | 、在相同的藥物濃度、主動脈壓力和主動脈血液流速下，不同的腫瘤內部壓力，對於藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 40 |
| 4-3 | 、在相同的主動脈血液流速、腫瘤內部壓力和主動脈壓力下，不同的藥物濃度，對於藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 44 |
| 4-4 | 、在相同的主動脈血液流速、腫瘤內部壓力和藥物濃度下，不同的主動脈壓力，對於藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 46 |

| | |
|--|-----|
| 第五章 結論與成果 | 48 |
| 參考文獻 | 50 |
| 附錄 | 53 |
| 附錄一：楔型管內的流場分佈 | 53 |
| 附錄二：Hagen poiseuille equation | 57 |
| 附錄三：Cup-mixing average concentration profile | 63 |
| 附錄四：時間項 Pore volume 的換算 | 75 |
| 附錄五：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同主動脈壓力($P_c=10\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=1,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 79 |
| 附錄六：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同主動脈壓力($P_c=10\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=2,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 90 |
| 附錄七：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同主動脈壓力($P_c=15\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=1,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討 | 101 |

附錄八：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同主動脈壓力($P_c=15\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=2,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討.....120

附錄九：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同主動脈壓力($P_c=20\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=1,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討.....139

附錄十：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同主動脈壓力($P_c=20\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=2,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討.....150

附錄十一：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同藥物粒徑($D_p=800\text{nm}$)、相同主動脈壓力($P_c=15\text{mmHg}$)和藥物濃度($C_0=2,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討.....161

附錄十二：於改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同藥物粒徑($D_p=1000\text{nm}$)、相同主動脈壓力($P_c=15\text{mmHg}$)和藥物濃度

| | |
|---|-----|
| ($C_0=2,000,000\text{ppm}$)下，比較不同的腫瘤內部壓力及不同的主動脈血液流速，對於腫瘤區藥物粒子進出濃度比和壓降變化的影響及吸附分佈的探討..... | 177 |
| 作者簡歷..... | 191 |

表目錄

| | |
|---|----|
| 表 2-1 本論文中的各項生理參數..... | 18 |
| 表 3-1 於論文中所使用之模擬條件..... | 29 |
| 表 3-2 當藥物濃度=1,000,000ppm&2,000,000ppm，在不同的主血管血液流速和壓力下，微血管內的血液流速值..... | 30 |

圖目錄

| | |
|--|----|
| 圖 2-1 SCT 流場的示意圖($N_{Re}=1.0$)..... | 14 |
| 圖 2-2 本論文中藥物粒子與腫瘤表面的 DLVO 能量曲線,其中 DLVO 無因次參數值為： $N_{LO}=0.2083$ 、 $N_{E1}=39.825$ 、 $N_{E2}=1.0$ 和 $N_{DL}=625.0$ | 15 |
| 圖 2-3 (a)本論文所假設的藥物粒子流經主動脈血管壁擴散至腫瘤內部的示意圖 (b)改良式正方型網絡模型，模擬藥物吸附於腫瘤內部(SCT 楔型管)時的示意圖..... | 16 |
| 圖 2-4 於 $P_c=10\&15\&20\text{mmHg}$ 、 $C_0=1,000,000\text{ppm}\&2,000,000\text{ppm}$ 時，在不同的主動脈血液流速下，網絡模型各進口處的藥物濃度比值..... | 17 |
| 圖 3-1 模擬方法流程圖..... | 28 |
| 圖 4-1-1-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 35 |
| 圖 4-1-1-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，壓降隨時間變化的趨勢..... | 35 |
| 圖 4-1-2-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 36 |

| | |
|---|----|
| 圖 4-1-2-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，壓降 隨時間變化的趨勢..... | 36 |
| 圖 4-1-3-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物 粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 37 |
| 圖 4-1-3-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，壓降 隨時間變化的趨勢..... | 37 |
| 圖 4-1-4-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 2D 分布圖..... | 38 |
| 圖 4-1-4-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 3D 分布圖..... | 38 |
| 圖 4-1-5-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=10\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 2D 分布圖..... | 39 |
| 圖 4-1-5-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=10\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 3D 分布圖..... | 39 |
| 圖 4-2-1-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，藥物粒 子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 42 |
| 圖 4-2-1-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，壓降隨 時間變化的趨勢..... | 42 |

| | |
|---|----|
| 圖 4-2-2-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 2D 分布圖..... | 43 |
| 圖 4-2-2-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 3D 分布圖..... | 43 |
| 圖 4-3-1-1 在 $C_0=2,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 45 |
| 圖 4-3-2-1 在 $C_0=2,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 45 |
| 圖 4-4-1-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 47 |
| 圖 4-4-2-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢..... | 47 |

符號說明

| | |
|-----------|----------------------|
| A | Hamaker 常數 |
| $A(t)$ | 隨機布朗加速度 |
| C_{in} | 藥物粒子進入腫瘤區時之濃度 (ppm) |
| C_{out} | 藥物粒子流出腫瘤區時之濃度 (ppm) |
| C | 藥物粒子濃度 (ppm) |
| C_p | 膠體粒子濃度 (ppm) |
| C_s | Cunningham 修正因子 |
| d_c | 楔型管的最窄直徑 (cm) |
| d_f | 楔型管直徑 (cm) |
| d_{max} | 楔型管的入口直徑 (cm) |
| d_p | 藥物膠體粒子直徑 (cm) |
| D_b | 藥物的擴散係數 (cm^2/s) |
| D_f | 楔型管平均管徑 (cm) |
| D_p | 膠體粒子平均粒徑 (cm) |
| $F_1(H)$ | 正向減速因子 (-) |
| $F_2(H)$ | 拖曳力減速因子 (-) |

| | |
|------------|---------------------------------------|
| $F_3(H)$ | 切線方向減速因子 (-) |
| F_d | 流體拖曳力 (dyne) |
| F_{DL} | 電荷排斥力 (dyne) |
| F_{DLVO} | DLVO 整體作用力, 包含電荷排斥力與凡得瓦爾力 (dyne) |
| F_e | 外力 (dyne) |
| F_{LO} | 凡得瓦爾力 (dyne) |
| F_r | 隨機碰撞力 (dyne) |
| F_{Sr} | 空間排斥力 (dyne) |
| h | 粒子表面到收集器表面的最小距離 (cm) |
| H | 無因次粒子表面到收集器表面的距離 (-) $H = h / r_p$ |
| k_B | 波茲曼常數 (1.33×10^{-16} erg/K) |
| K | 可穿透度 (cm ²) |
| K_0 | 初始可穿透度 (cm ²) |
| l_f | 楔型管的長度 (cm) |
| l_{fi} | 第 i 個楔型管的長度 (cm) |
| l_m | 聚合物單體的長度 (cm) |
| L_a | 主血管長 (cm) |
| L_p | 主血管壁的水力傳導係數 (cm/ mmHg · s) |
| m_p | 藥物粒子的質量 (g) |

| | |
|------------|---|
| n_m | 聚合物的單體數 |
| N_{DL} | 電雙層數 (-) $N_{DL} = \kappa r_p$ |
| N_{E1} | 第一電力數 (-) $N_{E1} = \frac{v_r (\phi_1^2 + \phi_2^2)}{4k_B T}$ |
| N_{E2} | 第二電力數 (-) $N_{E2} = \frac{2 \left(\frac{\phi_1}{\phi_2} \right)}{\left[1 + \left(\frac{\phi_1}{\phi_2} \right)^2 \right]}$ |
| N_L | 網絡架構的楔型管管數矩陣 |
| N_{LO} | 凡得瓦爾力數 (-) $N_{LO} = \frac{A}{6k_B T}$ |
| $N_{Re,m}$ | 雷諾數 (-) |
| P | 藥物傳送至微血管的滲透係數 (cm/s) |
| P_a | 當 $l=0$ 時，主動脈的壓力 (mmHg) |
| P_b | 當 $l=L_a$ 時，主動脈的壓力 (mmHg) |
| P_c | 主動脈壓力 (mmHg) |
| P_i | 腫瘤內部壓力 (mmHg) |
| R | 主血管半徑 (cm) |
| R_g | 聚合物鏈的迴旋半徑 |
| Q_a | 當 $l=0$ 時，主動脈的血液流量 (cm ³ /s) |
| Q_b | 當 $l=L_a$ 時，主動脈的血液流量 (cm ³ /s) |
| r | 楔型管內軸向的位置 (cm) |

| | |
|-------------------|-----------------------|
| r_c | 楔型管的最窄半徑 (cm) |
| r_f | 腫瘤中變異細胞的半徑 (cm) |
| r_{f0} | 楔型管原始管徑 (cm) |
| r_{fi} | 第 i 個楔型管管徑 (cm) |
| r_{mean} | 楔型管的平均半徑 (cm) |
| r_{max} | 楔型管的入口半徑 (cm) |
| r_p | 藥物膠體粒子的半徑 (cm) |
| r_{pi} | 第 i 個藥物膠體粒子的半徑 (cm) |
| r_{pm} | 膠體粒子的平均半徑 (cm) |
| r_w | 楔型管管壁到軸的距離 (cm) |
| S | 藥物粒子的位移 (cm) |
| S_a/V_a | 每單位體積腫瘤組織的交換表面積 |
| S_{wi} | 腫瘤細胞的不可還原飽和度 (-) |
| t | 時間 (sec or min) |
| T | 絕對溫度 (K) |
| \bar{u} | 楔型管內的流體平均速度 (cm/sec) |
| u_r | 楔型管內軸向的速度 (cm/sec) |
| u_s | 特徵流體速度 (cm/sec) |
| u_z | 楔型管內徑向的速度 (cm/sec) |

| | |
|-----------|---------------------|
| U | 微血管血液流體速度 (cm/sec) |
| U_0 | 主血管血液流速 (cm/sec) |
| \bar{V} | 藥物膠體粒子的速度 (cm/sec) |
| V_{DL} | 電荷排斥能 (erg) |
| V_{LO} | 凡得瓦爾能 (erg) |
| V_T | 外力總能量 (erg) |
| X | $X = N_{DL} H$ (cm) |
| Z | 楔型管內徑向的位置 (cm) |

希臘字母

| | |
|---------------|--|
| α | 判定堵塞之係數 |
| β | 單位質量藥物膠體粒子的摩擦係數 |
| ΔP | 楔型管內因藥物粒子吸附所造成的壓力降 (dyne/cm ²) |
| Ψ | 流線函數 |
| ε | 孔隙度 (-) |
| κ | 電雙層厚度的倒數 (cm ⁻¹) |
| μ | 血液流體黏度 (cp) |
| ν | 血液流體介電常數 |

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| π | 圓周率 3.1415926 |
| π_i | 組織液膠體滲透壓 (mmHg) |
| π_v | 血漿膠體滲透壓 (mmHg) |
| ρ_f | 血液流體密度 (g/cm^3) |
| ρ_p | 藥物粒子密度 (g/cm^3) |
| τ | 代表計算修正時間所減去的修正項 |
| ϕ_{DL} | 單位 $k_B T$ 之下的電荷排斥能 |
| ϕ_{LO} | 單位 $k_B T$ 之下的凡得瓦爾能 |
| ϕ_1 | 藥物粒子表面電位 (mV) |
| ϕ_2 | 腫瘤表面電位 (mV) |