

第一章 緒論

衛生署曾經公布一項驚人的數據，內容說到：「惡性腫瘤」17年來一直在台灣人民的死因中排名第一。即使是青年人口，惡性腫瘤的死亡率都已經排名第二，死亡人數遠遠超過排名第三與第四的死因（自殺、他殺）。而身為台灣首都的台北市，同樣也公布97年度惡性腫瘤死亡率的相關統計，其中台北市因為惡性腫瘤死亡人數有4,467人，占有所有死亡人數的30%。種種數據顯示，惡性腫瘤為台灣人民健康的“頭號殺手”，也為生醫界投下一顆震撼彈，促使我們不得不正視這個問題及去了解它、面對它、解決它。

其實，看到坊間一些醫書或是上網搜尋關於「腫瘤發生的原因」，不難發現腫瘤的出現原因，諸如飲食的不正常、生活方式的改變抑或是細胞的病變……等，都會致使腫瘤出現在人體許多組織及器官上，而醫學上對於腫瘤的治療，常見的方法有：外科手術、放射治療及化學藥物治療……等。其中，化學藥物為常用的治療方法之一，雖然已有研究指出化學藥物可以經由改質藥物粒子的表面，而不會在未到達腫瘤時，即釋放出藥物或是被防禦組織所吞噬而失去作用^[4]，但是在藥物到達腫瘤的過程中，仍需考慮腫瘤內部結構的複雜性，和供血的非均勻性，以及腫瘤組織間的異常高壓……等生理上的障礙，使得以化學藥物治療腫瘤時，常帶來許多困難。

目前對於腫瘤中化學藥物在微血管的傳輸，已有學者以模型理論的方式去研究，例如：以微血管分布函數建立腫瘤內微血管網的模型^[3]、將腫瘤中的微血管網呈球形對稱分布模型^[1].....等。都各有不同的方式去建立其模型。因此，在本論文中假設腫瘤內微血管完全均勻分布，變異細胞排列整齊，即腫瘤內部微血管密集分佈的程度相同。本論文將引用 S. C. Chen^[6]、H. C. Chan^[7]所寫出的正方形網絡模型並加以改良，並搭配 Starling^[2]理論和 Hagen Poiseuille^[3]理論研究藥物粒子穿過血管壁時的物質傳遞流量和壓力降。以 Stanley Middleman^[5]書中所建立的理論來描述主血管中藥物濃度的分布，繼而模擬藥物在腫瘤細胞內的釋放與吸附行為。

由於藥物顆粒分解後的粒徑常為 $1\ \mu\text{m}$ 以下，介於 10^{-9}m 至 10^{-6}m 範圍之間，符合膠體粒徑的定義。因此，我們採用布朗動態模擬法 (Brownian dynamic simulation method)、減速效應 (Retardation effect) 和空間排斥力 (Steric repulsive interaction) 來描述藥物在腫瘤內部微血管中的擴散與吸附情形。本論文目的在以網絡模型探討藥物在腫瘤細胞內的釋放與吸附行為，因此藉由不同的動脈血液流速、腫瘤內部壓力及藥物濃度進行理論模擬分析，比較藥物膠體粒子在腫瘤區的進出濃度比、吸附後壓降的變化情形。

第二章 文獻回顧與理論分析

本論文主要在探討具布朗運動之藥物粒子，當其通過由圓球形顆粒狀細胞所組成的腫瘤時，其吸附後壓降(Pressure Drop)、藥物粒子進出濃度比(C_{out}/C_{in})的動態變化情形。在此我們假設腫瘤內變異細胞的間隙為楔型管的形狀，進而由多個楔型管連結而組成網絡(Network)模型。其中，在每個楔型管中使用軌跡分析(Trajectory analysis)理論來決定藥物粒子吸附與否。上述之網絡模型最早是由 Fatt(1956)所提出，主要應用於模擬多孔性介質的結構形狀，其中多孔性介質內的孔洞(pore)是以管絡(bond)互相連接，而管絡的交點則稱做節點(node)。

以下將分七節來介紹此理論，分別為：(I) 楔型管模型及流場分布、(II) Langevin 方程式、(III) DLVO 理論、(IV) 減速效應、及(V) 空間排斥力、(VI) 血液流體在血管中的流線、(VII) 網絡模型

2-1、楔型管模型及流場分布

誠如上文所述，將腫瘤內變異細胞的間隙視形狀為一楔型管^[9]。而本論文中所使用的楔型管為 Fedkiw 和 Newman^[10]所提出的正弦幾何結構的楔型管 SCT (即為 Sinusoidal constricted tube 的簡寫)。描述此 SCT 幾何形狀的方程式為：

$$r_w = \frac{r_c + r_{max}}{2} \left[1 + \left(\frac{r_{max} - r_c}{r_{max} + r_c} \right) \cos \left(2\pi \frac{z}{l_f} \right) \right] \quad (2-1)$$

當 $0 < \frac{z}{l_f} < 1$ 之時

其中 l_f 表示單位楔型管的長度，其定義可由田琪教授所著作的書中內容得知^[23]。

在本研究中，將採用由 Chow 和 Soda^[11] 以及經過 Chiang 和 Tien^[12] 修正之後的流線方程式(Streamline functions)來描述此 SCT 的流場分佈(相關計算方式請參閱附錄一)，如圖 2-1 所示。

2-2、Langevin 方程式

以往在分析膠體粒子的吸附現象時，常使用對流擴散方程式(Navier-Stokes diffusion equation)加以描述，但由於本論文中的方程式是建立在 Eulerian 座標系統上，並無法描述藥物粒子的隨機布朗行為。因此，在本論文中的軌跡分析計算，我們將使用 Langevin 方程式^[13,14,15]來描述作用在藥物粒子上力的平衡，如下所示：

$$m_p \frac{dV}{dt} = F_d + F_e + F_r \quad (2-2)$$

其中 m_p 為藥物粒子的質量， V 為藥物粒子的速度， t 為時間， F_d 為血液流體拖曳力， F_e 為外力，以及 F_r 則為隨機碰撞力。

血液流體拖曳力 F_d 可表示如下：

$$F_d = m_p \beta (U - V) \quad (2-3)$$

其中 U 為微血管血液流體速度， β 則表示摩擦係數。

對於球型藥物粒子而言，當低雷諾數時，我們可以將 β 表示如下：

$$\beta = \frac{6\pi r_p \mu}{C_s m_p} \quad (2-4)$$

其中 μ 為血液流體黏度， r_p 為藥物粒子半徑， C_s 則表示 Cunningham 修正因子，一般而言，在水溶膠系統中可定義 $C_s=1.16$ 。

粒子隨機碰撞力 F_r 可表示如下：

$$F_r = m_p A(t) \quad (2-5)$$

其中 $A(t)$ 表示隨機布朗加速度。

當膠體粒子半徑小於 $5\mu m$ 時，布朗運動對其吸附的影響將顯得重要。本論文中的模擬主要是將布朗運動視為一個隨機過程（又稱為 Gaussian white noise 過程），並將加速度 $A(t)$ 獨立於粒子速度 $V(t)$ 加以計算，其方程式可表示如下：

$$\begin{cases} \langle A(t) \rangle = 0 \\ \langle A(t)A(t-\tau) \rangle = K_1\delta(t-\tau) \end{cases} \quad (2-6)$$

其中 $(t-\tau)$ 為脈衝函數(Impulse function)，而 τ 為一極短的時間。

外力 F_e 包含了重力、浮力、藥物粒子與楔型管之間的作用力，因為本論文中討論的藥物粒子非常小，且與血液流體的密度非常相近 ($\rho_f \cong \rho_p = 1.0 \frac{g}{cm^3}$)，所以可忽略重力與浮力的影響。因此，論文中僅考慮當藥物粒子與楔型管距離很近時，其內部作用力的影響，在此我們將採用 DLVO 理論來描述。

2-3、DLVO

根據 Ruckenstein & Prieve^[16]，Rajagopalan & Kim^[17] 及 Bhattacharjee et al.^[18] 等人的論點，在進行膠體吸附軌跡分析時須加入內部作用力的考量，而內部作用力，本論文採用 DLVO 理論來描述。所謂 DLVO 理論是 Derjaguin、Landau、Verwey 及 Overbeek 在 1941 年所發表的理論，主要是探討膠體粒子與粒子間的內部作用力，根據這個理論，可知主要的內部作用力有二者：一為凡得瓦爾力，又稱倫敦力，是因為膠體粒子間電偶極相互作用所產生的吸引力；另一個為電荷排斥力，這是由於膠體粒子間電雙層相互重疊所造成的排斥力。

根據 Ruckenstein & Prieve^[16]的論點，無因次凡得瓦爾作用力(ϕ_{LO})

能量可表示如下：

$$\phi_{LO} = -N_{LO} \left[\frac{2(H+1)}{H(H+2)} + \ln H - \ln(H+2) \right] \quad (2-7)$$

其中

$$N_{LO} = \frac{A}{6k_B T} \quad (2-8)$$

$$H = h/r_p \quad (2-9)$$

而 H 為膠體粒子表面到楔型管表面的距離，A 為 Hamaker 常數， k_B 為波茲曼常數，T 則為絕對溫度。

將無因次凡得瓦爾作用力能量(ϕ_{LO})對 H 微分可以求得凡得瓦爾作用力(F_{LO})如下：

$$F_{LO} = \frac{k_B T d\phi_{LO}}{dh} = \frac{k_B T d\phi_{LO}}{r_p dH} = \frac{A}{6r_p} \left[\frac{1}{(H^2 + 2H)^2} \right] \quad (2-10)$$

無因次電荷排斥力(ϕ_{DL})能量可表示如下：

$$\phi_{DL} = N_{E1} \left\{ N_{E2} \ln \left[\frac{1 + \exp(-X)}{1 - \exp(-X)} \right] + \ln[1 - \exp(-2X)] \right\} \quad (2-11)$$

其中

$$N_{E1} = \frac{\nu r_p (\varphi_1^2 + \varphi_2^2)}{4k_B T} \quad (2-12)$$

$$N_{E2} = \frac{2 \left(\frac{\varphi_1}{\varphi_2} \right)}{\left[1 + \left(\frac{\varphi_1}{\varphi_2} \right)^2 \right]} \quad (2-13)$$

$$X = N_{DL} H \quad (2-14)$$

$$N_{DL} = \kappa r_p \quad (2-15)$$

而 ν 為血液流體介電常數， φ_1 為粒子表面電位， φ_2 為楔型管表面電位， κ 則表示電雙層厚度的倒數。

將無因次電荷排斥力能量 (ϕ_{DL}) 對 H 微分可以求得電荷排斥力 (F_{DL}) 如下：

$$F_{DL} = \frac{k_B T dV_{DL}}{dh} = \frac{k_B T dV_{DL}}{r_p dH} = -\frac{2N_{E1} k_B T}{r_p} \left(N_{DL} e^{-N_{DL} H} \right) \left\{ \frac{-N_{E2} + e^{-N_{DL} H}}{1 - e^{-2N_{DL} H}} \right\} \quad (2-16)$$

所以外力 F_e 可寫為：

$$F_e = F_{LO} + F_{DL} \quad (2-17)$$

由 DLVO 理論得知，二個相接近的藥物粒子間或是藥物粒子與楔

型管壁間的整體相互作用的能量，可以凡得瓦及電雙層位能的代數總和，表示如下：

$$\frac{V_T}{k_B T} = \phi_{LO} + \phi_{DL} \quad (2-18)$$

在本研究中，將探討固定 DLVO 能量曲線在不同的主動脈血液流速、腫瘤內部壓力及藥物濃度時，藥物粒子在腫瘤區的進出濃度比和吸附後壓降的變化情形。

而 DLVO 能量曲線的求得，則利用已知的腫瘤生理參數(參照表 2-1)代至公式(2-8)、(2-12)、(2-13)和(2-15)可得到 $N_{LO} = 0.2083$ 、 $N_{E1} = 39.825$ 、 $N_{E2} = 1.0$ 和 $N_{DL} = 625.0$ ，再經由 V_T vs. H 作圖，可得到圖 2-2。如圖所示，此曲線無電荷排斥力，只有凡德瓦爾力，是個無障礙能量曲線，有利藥物粒子的吸附。

2-4、減速效應

根據 Spielman & Fitzpatrick^[19]的定義，在水溶膠中，當膠體粒子靠近一收集器表面時會產生一個減速的效應，稱之為 Retardation effect。在該文獻中定義了三個減速因子(Retardation factor)： $F_1(H)$ 、 $F_2(H)$ 、 $F_3(H)$ 。其中 H 的定義與式(2-9)相同。而 $F_1(H)$ 、 $F_2(H)$ 、 $F_3(H)$ 分別為正向、拖曳力及切線方向的減速因子。

2-5、空間排斥力

在溶液中的藥物粒子，通常在傳送時會拖曳著聚合物鏈^[20]，而聚合物鏈的存在會影響藥物粒子與內皮細胞間的作用力和藥物粒子與粒子之間的作用力，也會影響血液中其他微粒的排列。通常此作用力影響的大小與聚合物單體的長度、聚合物鏈的迴旋半徑和粒子中心至內皮細胞的距離有關。

空間排斥力 F_r 可表示如下：

$$F_{sr} = 0.36\pi \frac{r_p}{R_g^2} k_B T e^{-(d-r_p)/R_g} \quad (2-19)$$

其中

$$R_g = l_m \sqrt{\frac{n_m}{6}} \quad (2-20)$$

而 R_g 為聚合物鏈的迴旋半徑， l_m 為聚合物單體的長度， n_m 為聚合物的單體數， $(d-r_p)$ 為藥物粒子中心到腫瘤中變異細胞的距離。

2-6、血液流體在血管中的流線

為了解在固定面積下，由主血管中流入微血管裡的血漿流量及流速，我們必須知道主血管裡血液進出口的壓力及流量。

由於藥物粒子穿過血管壁時的物質傳遞流量遵守 Starling^[2] 理

論，因此可知道：

$$\frac{d^2 P_c(l)}{dl^2} = \frac{16\mu L_p S_a}{R^3 V_a} [(P_c - P_i) - (\pi_v - \pi_i)] \quad (2-21)$$

其中

μ 是血液黏度， R 是主血管半徑， L_p 為主血管壁的水力傳導係數， S_a/V_a 為每單位體積腫瘤組織的交換表面積， P_c 是主血管內血液的壓力， P_i 是腫瘤組織間的內部壓力， π_v 和 π_i 分別表示為血漿和腫瘤組織液的滲透壓。

假設主血管內流動的血液是為穩態層流、不可壓縮之牛頓流體，其在血管中的流動滿足 Hagen poiseuille equation^[3]：

$$Q_b = -\frac{\pi R^4}{8\mu} \frac{dP_c(l)}{dl} \quad (2-22)$$

將(2-21)式積分一次後得到主血管內血液壓降梯度 $\frac{dP_c(l)}{dl}$ ，代入(2-22)式即可得到 Q_b 、 P_b (相關計算方式請參閱附錄二)：

$$Q_b = -\frac{\pi R^4 \kappa}{8\mu L_a} \times \left\{ [(15 - P_i) - (\pi_v - \pi_i)] \sinh \kappa + \frac{(P_b - P_i) - (\pi_v - \pi_i) - [(15 - P_i) - (\pi_v - \pi_i)] \cosh \kappa}{\sinh \kappa} \cosh \kappa \right\} \quad (2-23)$$

$$P_b = \left\{ -\frac{\pi R^4 \kappa}{8\mu L_a} \times \{ [(15 - P_i) - (\pi_v - \pi_i)] \sinh \kappa + \right. \\ \left. \frac{-P_i - (\pi_v - \pi_i) - [(15 - P_i) - (\pi_v - \pi_i)] \cosh \kappa}{\sinh \kappa} \cosh \kappa \} - \frac{\pi R^4}{4\mu L_a} P_a + Q_a \right\} \quad (2-24) \\ / \left(-\frac{\pi R^4}{4\mu L_a} + \frac{\pi R^4 \kappa \cosh \kappa}{8\mu L_a \sinh \kappa} \right)$$

2-7、網絡模型

自 1956 年 Fatt 所提出網絡模型的相關研究後，該模型即被廣泛利用在許多研究膠體粒子在多孔性介質中吸附相關的現象上，其中較為著名的為 Kirkpatrick(1973)^[24]所提出的有效介質近似理論(Effective medium approximation, EMA)，其利用配位參數(coordinate number，即為網絡架構中每一個節點所連接的楔型管管數)來描述網絡的形狀。就 2D 而言，有善於描述實際情況的自然隨機型網絡；也有比較規則而且可以增加電腦計算效率的模型，如正三角形(coordinate number =6)、改良式正方形(coordinate number =4)、蜂窩型(coordinate number =3).....等。

而本論文引用前人用網絡模型模擬過濾器的構思，使用改良式正方形的網絡模型來表示腫瘤中多孔性介質的結構形狀(請參閱圖 2-3(a)和(b)所示)，並採用布朗動態模擬法以追蹤個別藥物粒子於網絡中的吸附行為^[12]。其中，真實微血管管徑和流入的藥物粒子粒徑都不是固定的，但本研究先假設微血管管徑和流入的藥物粒子粒徑都是固定

的，以簡化腫瘤內複雜的變異細胞排列，以固定多種變因。

在網絡模型中，當固定粒徑的藥物粒子穿過血管壁入口處進入腫瘤內部微血管時，是藉由 Stanley Middleman^[5]建立的理論來決定主血管中各入口處藥物濃度的分布，如(2-25)式(相關計算方式請參閱附錄三)：

$$C_{cm}^* = 3 \sum_{m=1}^{\infty} A_m \exp(-2\lambda_m^2 x^*) \sum_{n=0}^{\infty} \frac{a_{nm}}{(n+1)(n+3)} \quad (2-25)$$

其中

$$x^* = x \frac{D_b}{U_o R^2} \quad (2-26)$$

經由 C_{cm}^* vs. x 作圖，可得到圖 2-4，由此圖可看出在每個入口處的藥物進口濃度比例。

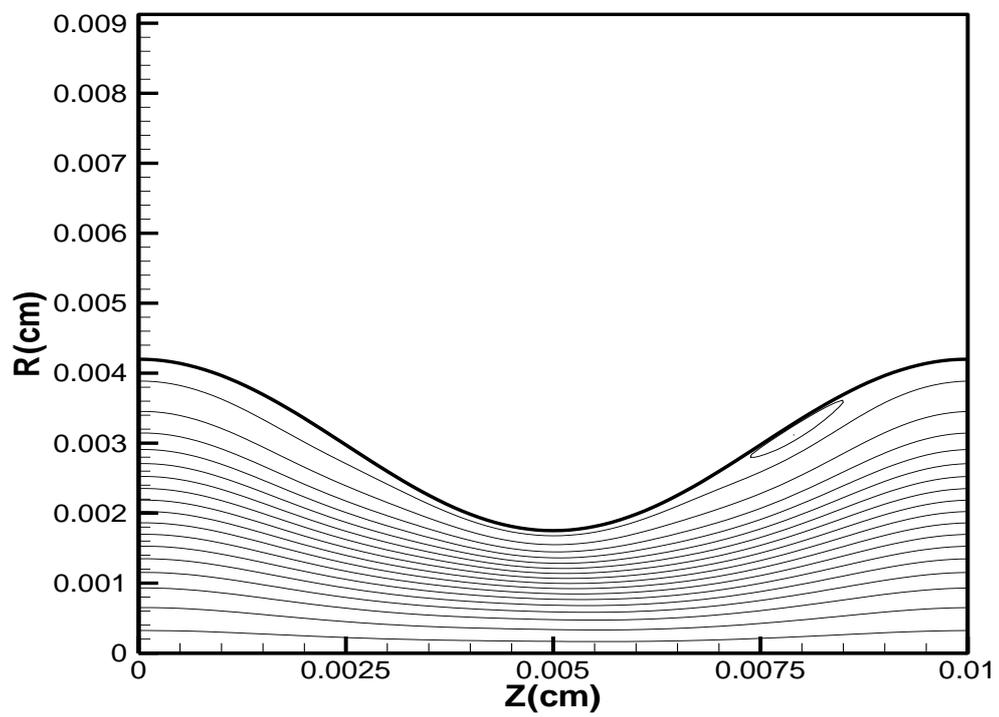


圖 2-1 SCT 流場的示意圖($N_{Re}=1.0$)

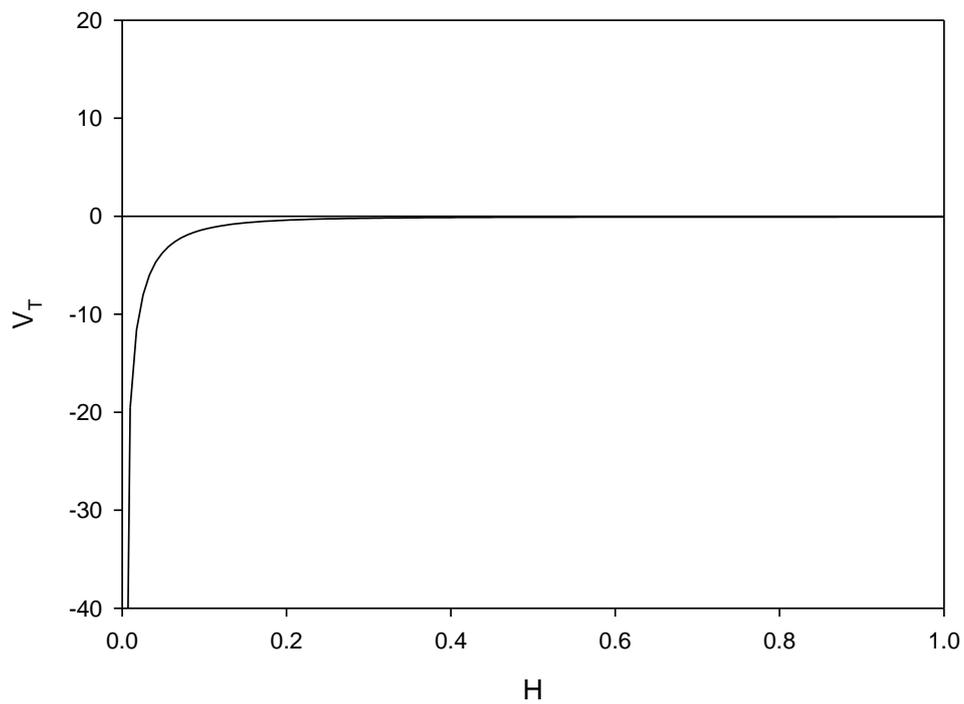


圖 2-2 本論文中藥物粒子與腫瘤表面的 DLVO 能量曲線，其中 DLVO 無因次參數值為： $N_{LO} = 0.2083$ 、 $N_{E1} = 39.825$ 、 $N_{E2} = 1.0$ 和 $N_{DL} = 625.0$ 。

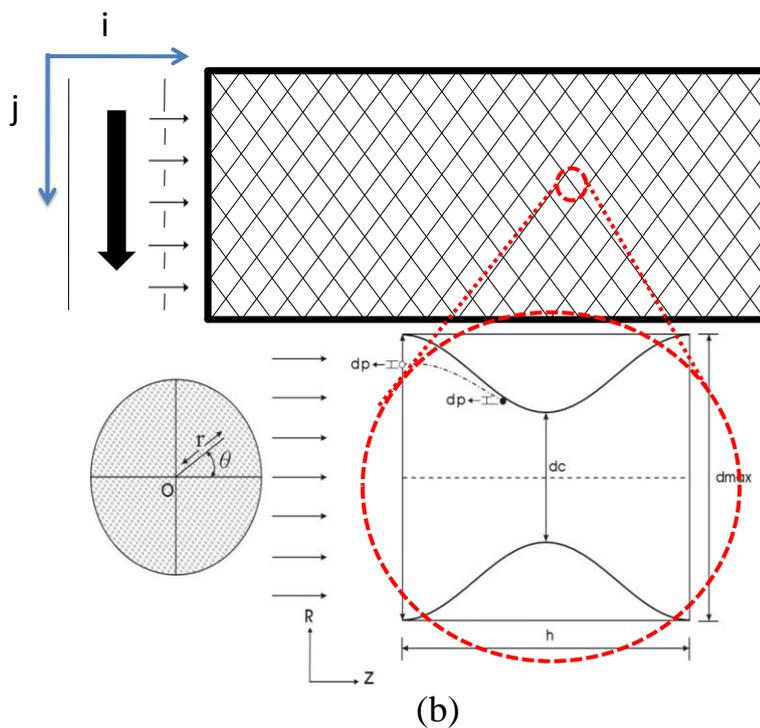
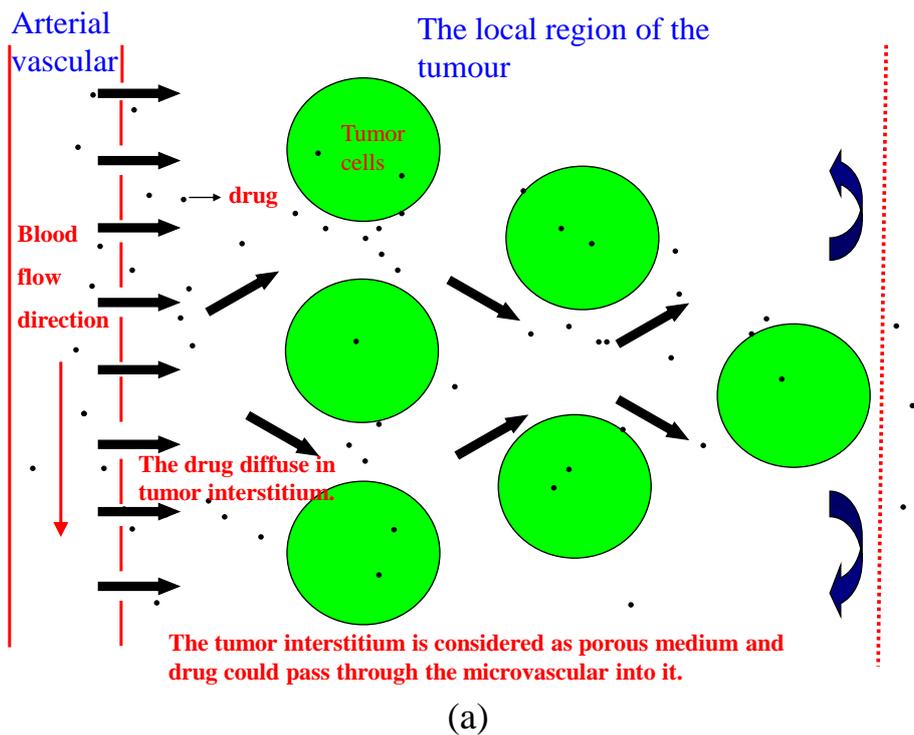


圖 2-3 (a)本論文所假設的藥物粒子流經主動脈血管壁擴散至腫瘤內部的示意圖 (b)改良式正方形網絡模型，模擬藥物吸附於腫瘤內部(SCT 楔型管)時的示意圖。

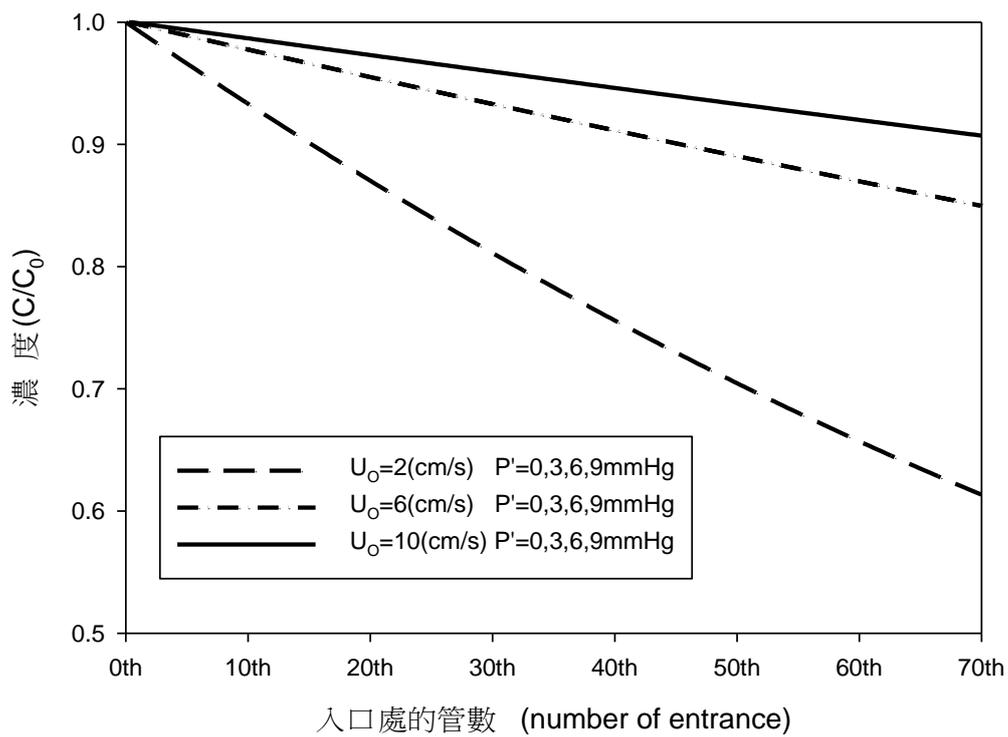


圖 2-4 於 $P_c=10&15&20\text{mmHg}$ 、 $C_0=1,000,000\text{ppm}&2,000,000\text{ppm}$ 時，在不同的主動脈血液流速下，網絡模型各進口處的藥物濃度比值。

表 2-1 本論文中的各項生理參數

Parameters	Value
主血管壁的水力 傳導係數， L_p	$2.8 \times 10^{-7} \text{ cm/ mm Hg} \cdot \text{s}$
每單位體積腫瘤組織的 交換表面積， S_a/V_a	200 cm^{-1}
主血管半徑， R	0.25 cm
電雙層厚度的倒數， κ	0.8 nm^{-1}
藥物粒子半徑， r_p	$0.5 \mu\text{m}$
藥物粒子表面電位， ϕ_1	-30 mV
腫瘤表面電位， ϕ_2	-30 mV
血液(流體)介電常數， ν	$7.08 \times 10^{-10} \frac{\text{C}^2}{\text{J} \times \text{m}}$
血漿膠體滲透壓， π_v	20 mm Hg
組織液膠體滲透壓， π_i	15 mm Hg

第三章 模擬方法

關於基本理論在前一章中已經建立，本章將討論電腦模擬的方法及各項細節。本研究中，假設所有楔型管中的血液流體平均流速均相等而且為一定值，再以膠體吸附軌跡分析理論來討論每個藥物粒子經過每一個楔型管所造成的堵塞、吸附或脫離行為，藉以求得整個腫瘤細胞的壓降及其他參數。而電腦的模擬流程如圖 3-1 所示，所採用的模擬參數值可由表 3-1 可得知。而表 3-2 即為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(由已知的 Q_a 和公式(2-23)所算出的 Q_b 相減之值除以微血管血液進口截面積所得)。

3-1、軌跡方程式

為了要求得藥物粒子的吸附效率，先要知道藥物粒子運動的軌跡。我們將式(2-3)、式(2-5)與式(2-20)代入式(2-2)後可改寫如下：

$$\frac{dV}{dt} = \beta(U - V) + \frac{F_{LO} + F_{DL}}{m_p} + A(t) \quad (3-1)$$

在此我們做一假設，令血液流體速度為定值，所以(3-1)可以改寫如下：

$$\frac{dV}{dt} + \beta V = \beta U + \frac{F_{LO} + F_{DL}}{m_p} + A(t) \quad (3-2)$$

定義藥物粒子的布朗速度為：

$$R_v(t) = \int_0^t e^{\beta(\zeta-t)} A(\zeta) d\zeta \quad (3-3)$$

初始條件定義如下：

$$\text{當 } t=0 \text{ 時 } \begin{cases} V = V_0 \\ R_v(t) = 0 \end{cases} \quad (3-4)$$

利用式(3-4)將式(3-2)式積分求得膠體粒子速度如下：

$$V = V_0 e^{-\beta t} + U(1 - e^{-\beta t}) + R_v(t) + \frac{1}{\beta} \left(\frac{F_{LO} + F_{DL}}{m_p} \right) (1 - e^{-\beta t}) \quad (3-5)$$

又因為

$$V = \frac{dS}{dt} \quad (3-6)$$

定義布朗運動位移為

$$R_r(t) = \int_0^t \left[\int_0^n e^{\beta\zeta} A(\zeta) d\zeta \right] e^{-\beta n} dn \quad (3-7)$$

加上初始條件

$$\text{當 } t=0 \text{ 時 } \begin{cases} S = S_0 \\ R_r(t) = 0 \end{cases} \quad (3-8)$$

可積分求得藥物粒子的位移為

$$S = S_0 + \frac{V_0}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + U \left[t - \frac{1}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \right] + R_r(t) + \left(\frac{F_{LO} + F_{DL}}{\beta m_p} \right) \left(t + \frac{e^{-\beta t}}{\beta} - \frac{1}{\beta} \right)$$

(3-9)

$R_v(t)$ 及 $R_r(t)$ 同時也是雙變數 Gaussian 分佈的隨機變量，常用以下方法計算

$$\begin{bmatrix} R_{v_i} \\ R_{r_i} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{v_i} & 0 \\ \sigma_{v_{ri}} / \sigma_{v_i} & (\sigma_{r_i}^2 - \sigma_{v_{ri}}^2 / \sigma_{v_i}^2)^{1/2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} n_i \\ m_i \end{bmatrix} \quad (3-10)$$

其中 n_i 與 m_i 為常態分佈數(Normal distributed number)，若我們取 N_i 與 M_i 為[0,1]的隨機數，則 n_i 與 m_i 可以表示如下

$$A_i = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{a_i} e^{-\zeta^2/2} d\zeta \quad (3-11)$$

其中 $A_i=N_i$ 或 M_i 而 $a_i=n_i$ 或 m_i ，而其他的變數則定義為

$$\sigma_{v_i}^2 = \frac{\bar{q}}{\beta} (1 - e^{-2\beta\Delta t}) \quad (3-12)$$

$$\sigma_{r_i}^2 = \frac{\bar{q}}{\beta^3} (2\beta\Delta t - 3 + 4e^{-\beta\Delta t} - e^{-2\beta\Delta t}) \quad (3-13)$$

$$\sigma_{v_{ri}}^2 = \frac{\bar{q}}{\beta^2} (1 - e^{-\beta\Delta t})^2 \quad (3-14)$$

以及

$$\bar{q} = \frac{\beta k_B T}{m_p} \quad (3-15)$$

在我們計算布朗粒子的初速度時，假設粒子本身初始在血液流體中呈現熱力學平衡的狀態，即藥物粒子的初始速度與血液流體相同。我們可以運用 Maxwellian 分佈，即為：

$$V_0 = U' + V_0' \quad (3-16)$$

其中 U' 為 $s=s_0$ 時的血液流體速度

而 V_0' 為 Gaussian 隨機變數可表示如下

$$\langle V_0' \rangle = 0 \quad (3-17)$$

$$\langle V_0' V_0' \rangle = \frac{3\beta k_B T}{m_p} \quad (3-18)$$

另外考慮膠體吸附時的減速效應及空間排斥力的影響，我們可將式(3-5)及式(3-9)分別改寫如下：

$$V = \left\{ [V_0 e^{-\beta t} + U(1 - e^{-\beta t})] F_2(H) + R_v(t) + \frac{1}{\beta} \left(\frac{F_{LO} + F_{DL} + F_{sr}}{m_p} \right) (1 - e^{-\beta t}) \right\} F_1(H) F_3(H) \quad (3-19)$$

$$S = S_0 + \left\{ \frac{V_0}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) + U \left[t - \frac{1}{\beta} (1 - e^{-\beta t}) \right] \right\} F_1(H) F_2(H) F_3(H) \\ + \left\{ R_r(t) + \left(\frac{F_{LO} + F_{DL} + F_{sr}}{\beta m_p} \right) \left(t + \frac{e^{-\beta t}}{\beta} - \frac{1}{\beta} \right) \right\} F_1(H) F_3(H) \quad (3-20)$$

3-2、管徑變化

隨著藥物粒子吸附於管壁，使得楔型管的有效管徑縮小，管阻 (resistance of the pore) 會增加。這樣的結果會導致楔型管管內因藥物粒子吸附所造成的壓力降 ΔP_p (Happel&Brenner,1973)^[25]，其近似值可表示如下：

$$\Delta P_p = \frac{12\mu r_p U'}{r_{f0}^2} \left[1 - \left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right)^2\right]^2 K_1 \quad (3-21)$$

及

$$K_1 = \frac{1 - \frac{2}{3}\left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right)^2 - 0.20217\left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right)^5}{1 - 2.1050\left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right) + 2.0865\left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right)^3 - 1.7068\left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right)^5 + 0.72603\left(\frac{r_p}{r_{f0}}\right)^6} \quad (3-22)$$

其中 U' 為管中心的血液流體速度。因此總壓力降可表示為：

$$\Delta P_{total} = \Delta P_{tube} + \Delta P_p \quad (3-23)$$

其中 ΔP_{total} 為總壓力降，而 ΔP_{tube} 為楔型管管內血液流體本身所引起的壓力降，可用 Hagen- poiseuille equation 表示：

$$\Delta P = \frac{16\mu l_f U'}{r_f^2} \quad (3-24)$$

利用管阻的計算，我們可以求得堵塞 N 顆藥物粒子後的有效管徑

為(Rege & Fogler, 1998^[26] ; Tien,1995^[27])

$$\frac{1}{r_f^4} = \frac{1}{r_{f0}^4} + \frac{0.75}{r_{f0}^4} \sum_{i=0}^N \frac{r_{pi}}{l_f} [1 - (1 - \frac{r_{pi}}{r_{fo}})^2] K_1 \quad (3-25)$$

3-3、時間項 Pore volume 的換算及壓降的計算

在以往研究膠體粒子在多孔性介質中吸附相關的文獻中，Soo, Radke^[28] 在討論壓力降等參數時，有個很重要的時間指標為 Pore volume，其 Pore volume (即 p.v.)的定義如下：

$$p.v. = \frac{Ut}{\varepsilon_0 L} \quad (3-26)$$

其中 ε_0 為過濾床的初始孔隙度，U 為流體流速，t 為過濾時間，L 則表示過濾器總長度。

但實際在過濾實驗中，隨著過濾的時間增加，過濾器內所堵塞或是直接吸附的膠體粒子數將會增多，此時過濾器整體孔隙度會逐漸減小，而降低過濾的效果。因此為了更符合實際情況，S. C. Chen^[6]、H. C. Chan^[7]修正(3-26)式，而改以膠體粒子數來計算 Pore volume。下列方程式(3-27)至(3-29)為重新定義 Pore Volume 的相關式：

$$p.v. = \frac{c_p V_f}{V_p} \quad (3-27)$$

$$V_f = \sum_{i=1}^{N_f} \pi r_{fi}^2 l_{fi} \quad (3-28)$$

$$V_p = \frac{4}{3} \pi r_{pm}^3 \quad (3-29)$$

其中 C_p 表示膠體粒子的濃度； V_f 為過濾器的空隙總體積； V_p 為膠體粒子的平均體積。 r_{fi} 代表每個收集器的半徑， l_{fi} 則表示單位楔型管的長度。

而本論文引用了前述所說的 Pore volume，應用在模擬藥物於腫瘤細胞內的釋放與吸附的程式中。但又因(3-27)式是以膠體粒子數來計算 Pore volume，在本研究中無法清楚了解藥物粒子在何時會達到吸附飽和。所以在本論文當中，我們將採用時間取代 Pore volume，來描述此一變化。(相關計算方式請參閱附錄四)

另外，於壓力降的求值，我們可使用 Darcy's law 求得整個網絡於吸附過程之中所產生的總壓力降：

$$\Delta P = \frac{l_f u_s \mu}{K} \quad (3-30)$$

其中， K 為可穿透度，其相關公式及理論可參考文獻^[6,7]。

3-4、吸附判定與堵塞判定

在作藥物粒子的吸附軌跡分析時，判定藥物粒子是否會吸附至楔型管表面是很重要的一環。在本研究中，吸附判定為：當藥物粒子碰觸楔型管管壁的一瞬間，若藥物粒子中心與管壁的垂直距離等於或小於一個藥物粒子的半徑時，即判定吸附；而當藥物粒子位置超過有效管長時，即判定脫離楔型管表面而不會被吸附。另外，根據 Choo & Tien^[30]的文獻中提到，以毛細管模型為基礎的網絡研究中，其堵塞判定是利用(3-31)式來進行。其中，當 $1 \leq \alpha \leq 7$ 均為合理的值，可與實際吸附情況相比較時，適當地調整 α 值。而本研究改良其模型，用楔型管模型為基礎的網絡來描述藥物在腫瘤內的吸附情形。在模擬過程中，為了與吸附判定情形一致，因此將 α 值固定設為3，也就是當楔型管最窄半徑等於或小於一個藥物粒子的半徑時，則判定此楔型管已堵塞。

$$r_c \leq \alpha r_p \quad (3-31)$$

當數個楔型管被判定堵塞後，可能會造成網絡節點上一層或下一層的楔型管不可能再讓藥物粒子進入，此時必須也同時判定該節點上一層或下一層的楔型管亦已經堵塞。

3-5、藥物粒子行進路線的選擇

當藥物進入腫瘤內部的微血管時，若藥物粒子通過單一楔型管而未吸附時，會遇到下一個行進路線的一個選擇。在改良式正方形的網絡模型中，節點以下至多有兩個楔型管管絡可進入，這時我們利用兩個楔型管管絡中的血液流量大小來作為選擇的依據，並搭配亂數產生器來決定藥物粒子所要進入的下一個楔型管。若此時其中一個楔型管管絡已堵塞，則藥物粒子所會進入的管絡將只有另一個未堵塞的楔型管。

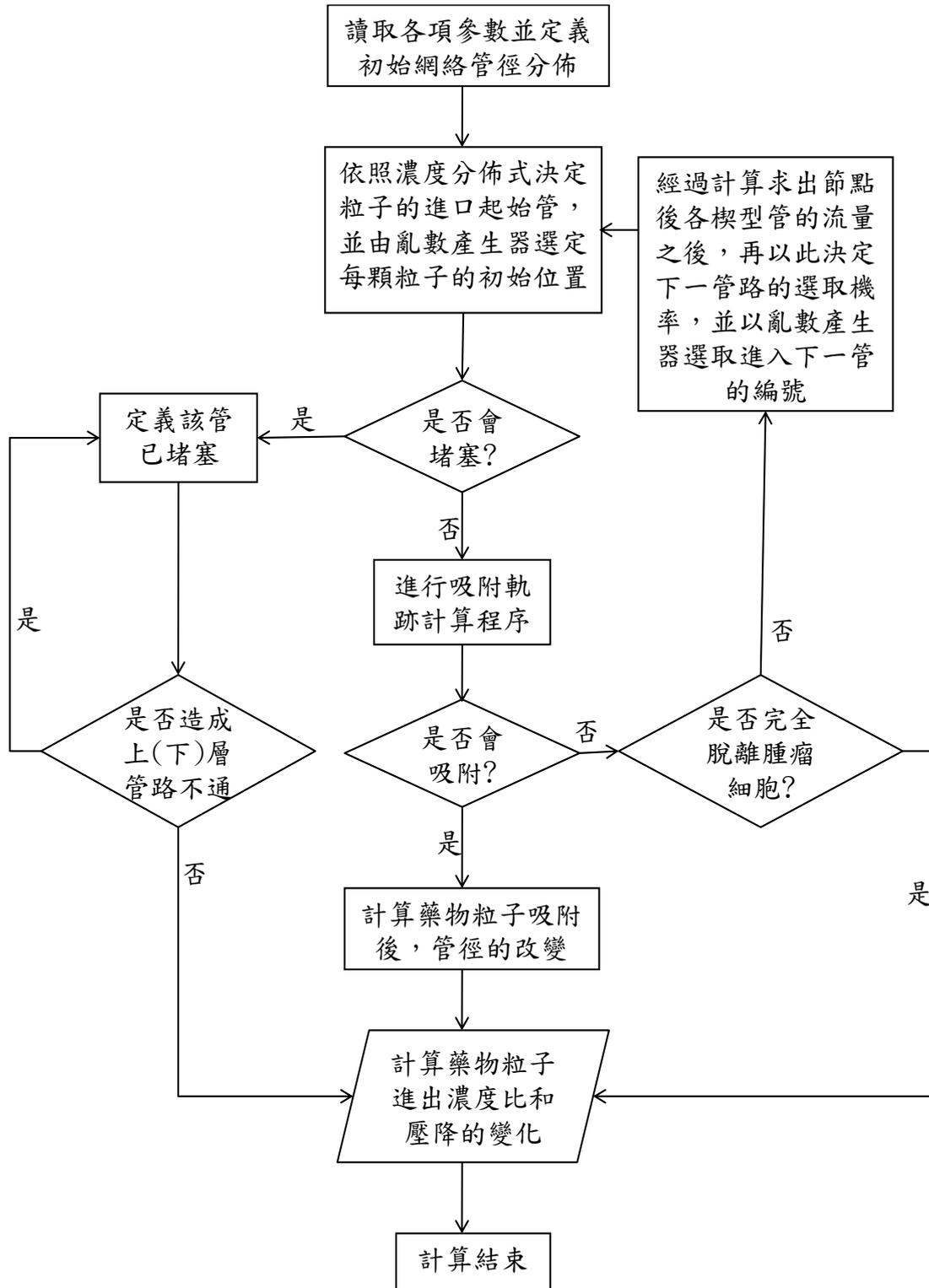


圖 3-1 模擬方法流程圖

表 3-1 於論文中所使用之模擬條件

Parameters	Value
Hamaker 常數, A	$5 \times 10^{-21} \text{ J}$
波茲曼常數, k_B	$1.33 \times 10^{-16} \text{ erg/K}$
系統的絕對溫度, T	300 K
初始可穿透度, K_0	$0.39 \mu\text{m}^2$
血液(流體)平均密度, ρ_f	1.05 g/cm^3
血液黏度, μ	1.2 cp
藥物粒子密度, ρ_p	1 g/cm^3
楔型管平均管徑, D_f	$20 \mu\text{m}$
藥物粒子平均粒徑, D_p	$1 \mu\text{m}$
腫瘤細胞的不可還原	
飽和度, S_{wi}	0.127
主血管長, L_a	1cm
主血管血液流速, U_o	$2 \& 6 \& 10 \text{ cm/s}$
藥物粒子進口濃度, C_{in}	$1,000,000 \text{ ppm}$ $\& 2,000,000 \text{ ppm}$
主血管壓力, P_c	$10 \& 15 \& 20 \text{ mmHg}$
腫瘤內部壓力, P_i	$0 \& 3 \& 6 \& 9 \text{ mmHg}$
網絡內楔型管總數, N_L	$N_L = 70 \times 70$

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

當 $P_c=10\text{mmHg}$ 時，微血管內的血液流速(cm/s)				
主血管血液 流速(cm/s)	$P_i = 0\text{mmHg}$	$P_i = 3\text{mmHg}$	$P_i = 6\text{mmHg}$	$P_i = 9\text{mmHg}$
$U_o=2$	U=0.49984	U=0.19984	—	—
$U_o=6$	U=0.49953	U=0.19953	—	—
$U_o=10$	U=0.49923	U=0.19923	—	—
當 $P_c=15\text{mmHg}$ 時，微血管內的血液流速(cm/s)				
主血管血液 流速(cm/s)	$P_i = 0\text{mmHg}$	$P_i = 3\text{mmHg}$	$P_i = 6\text{mmHg}$	$P_i = 9\text{mmHg}$
$U_o=2$	U=0.99984	U=0.69984	U=0.39984	U=0.09984
$U_o=6$	U=0.99953	U=0.69953	U=0.39953	U=0.09953
$U_o=10$	U=0.99923	U=0.69923	U=0.39923	U=0.09923
當 $P_c=20\text{mmHg}$ 時，微血管內的血液流速(cm/s)				
主血管血液 流速(cm/s)	$P_i = 0\text{mmHg}$	$P_i = 3\text{mmHg}$	$P_i = 6\text{mmHg}$	$P_i = 9\text{mmHg}$
$U_o=2$	U=1.49984	—	—	U=0.59984
$U_o=6$	U=1.49953	—	—	U=0.59953
$U_o=10$	U=1.49923	—	—	U=0.59923

第四章 結果與討論

在本章中主要討論藥物粒子在改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，在相同 DLVO 能障曲線下，分別探討在不同的動脈血液流速和腫瘤內部壓力下，對於藥物粒子在腫瘤區的進出濃度比、吸附後的壓降變化情形。並將藥物粒子在腫瘤細胞中的吸附情形畫成 2D 和 3D 的吸附分佈圖以進行比較。

本模擬中所使用的網絡平面座標如圖 2-3(b)所示，並設定初始可穿透度為 $K_0 = 0.39 \mu m^2$ ，血液密度及黏度分別為 1 g/cm^3 及 1.2 cp 。所使用改良式正方形網絡模型的楔型管總管數為： $N_L = 70 \times 70$ 。模擬中的其餘參數分別設定為：初始孔隙度 $\varepsilon_{i0} = 0.4$ 、微血管入口管徑平均半徑 $r_f = 10.0 \mu m$ 、藥物粒子半徑 $r_{pm} = 0.5 \mu m$ 。

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

在不同的主動脈血液流速下，藥物粒子進出濃度比及壓降值隨時間改變的情形，如圖 4-1-1-1、4-1-1-2、4-1-2-1、4-1-2-2、4-1-3-1 及 4-1-3-2 所示。由圖 4-1-1-1 可得知，當腫瘤內部壓力相同($P_i = 0 \text{ mmHg}$)時，可看出主動脈血液流速 $U_0 = 2 \text{ cm/s}$ 的 C_{out}/C_{in} 增加量最高， $U_0 = 6$

cm/s 次之， $U_0=10$ cm/s 的 C_{out}/C_{in} 增加量則是最低。另外，也可以得知當主動脈血液流速為 $U_0=6$ cm/s、 $U_0=10$ cm/s 時，會最快達到吸附飽和。其原因為藥物粒子與腫瘤表面的 DLVO 能量曲線為當無電荷排斥力，只有凡得瓦爾作用力時，對藥物粒子的吸附來說相當有利，因此當主動脈血液流速較低時，在微血管當中的血液流速會比較高，可將容易聚集腫瘤前端的藥物粒子送入更深層，而不會使藥物粒子都積聚在腫瘤的前端部分，因此相較於主動脈血液流速高時，會需要較久的時間達到 breakthrough。而從曲線下的積分面積亦可發現，當主動脈血液流速 $U_0=2$ cm/s 及 $U_0=10$ cm/s 時，其吸附量最高，只是其中的差別在於主動脈血液流速 $U_0=10$ cm/s 時，藥物粒子多半吸附於腫瘤前端，而主動脈血液流速 $U_0=2$ cm/s 時，其藥物粒子在腫瘤前端的吸附比例有減少的趨勢，而在腫瘤中間的區域則發現較多的藥物粒子吸附，此結果可由 2D 和 3D 的吸附分佈圖 4-1-4-1、4-1-4-2 和圖 4-1-5-1、4-1-5-2 比較得知。

上述之結果也反映在吸附後壓降的變化上，根據圖 4-1-1-2 可得知當腫瘤內部壓力相同($P_i=0$ mmHg)時，可看出主動脈血液流速 $U_0=6$ cm/s 時，藥物粒子經吸附後壓降變化量高於 $U_0=10$ cm/s。這是因為主動脈血液流速 $U_0=6$ cm/s 時的濃度分佈梯度高於 $U_0=10$ cm/s(圖 2-4)，意指藥物粒子在 j 方向選擇進口進入時，會有較大的趨勢選擇

在 j 方向的前端處進入腫瘤區，再加上藥物粒子與腫瘤表面的 DLVO 能量曲線對藥物粒子的吸附有利，進而會使藥物粒子都積聚在腫瘤的前端部分，因此在吸附中期時，會因藥物吸附而造成堵塞楔型管的情形大增，導致在吸附中期主動脈血液流速為 $U_0=6$ cm/s 時，壓降的變化量呈現急遽上升的變化。其中，值得特別注意的是當主動脈血液流速 $U_0=2$ cm/s 時，因為濃度分佈梯度為三者之中最為陡峭的(圖 2-4)，意即藥物粒子在 j 方向選擇進口進入腫瘤內部的機率是最為不平均的，因此在圖 4-1-1-2、4-1-2-2 及 4-1-3-2 當中，吸附前期即因有藥物大量吸附在 j 方向的前端處而堵塞住楔型管，導致在吸附前期壓降上升的變化斜率是三者之中最高的；而在吸附後期，當藥物粒子進出濃度比 C_{out}/C_{in} 達到 breakthrough 時，根據圖 4-1-1-2、4-1-2-2、圖 4-1-3-2 和附錄中的附圖可得知，主動脈血液流速 $U_0=2$ cm/s 壓降的變化量大部分都介於主動脈血液流速 $U_0=6$ cm/s 及 $U_0=10$ cm/s 之間，少部分的不是比兩者還低就是比兩者還高，這是因為主動脈血液濃度分佈梯度和腫瘤內微血管血液流體的剪切力相互競爭的結果。如同上述所說，主動脈血液流速 $U_0=2$ cm/s 時，其濃度分佈梯度比主動脈血液流速 $U_0=6$ cm/s 及 $U_0=10$ cm/s 還為陡峭，因此此時因藥物粒子的吸附而堵塞楔型管的情形更會使壓降的變化量急遽上升，但又因微血管內血液流體流速所引起的剪切力比其他兩者還大，會容易將聚集腫瘤前

端的藥物粒子送入腫瘤區的更深層處，所以又使得因藥物粒子的吸附而造成堵塞楔型管的情形略為下降，因此造成圖 4-1-1-2、4-1-2-2 和圖 4-1-3-2 壓降上升量的變化情形。

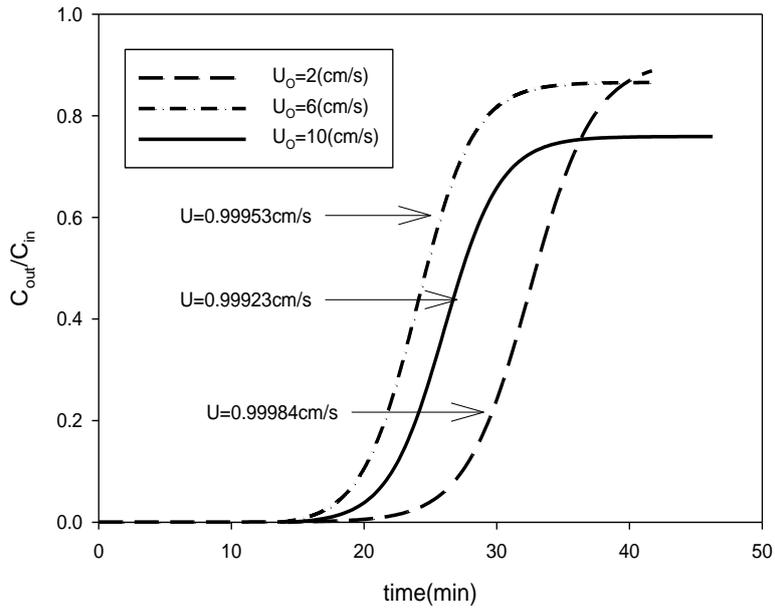


圖 4-1-1-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物
 粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

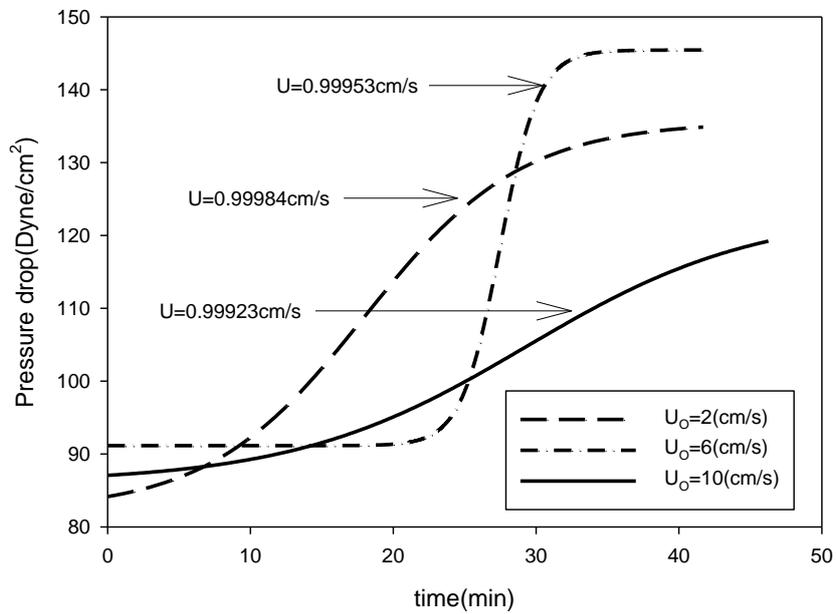


圖 4-1-1-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，壓降
 隨時間變化的趨勢。

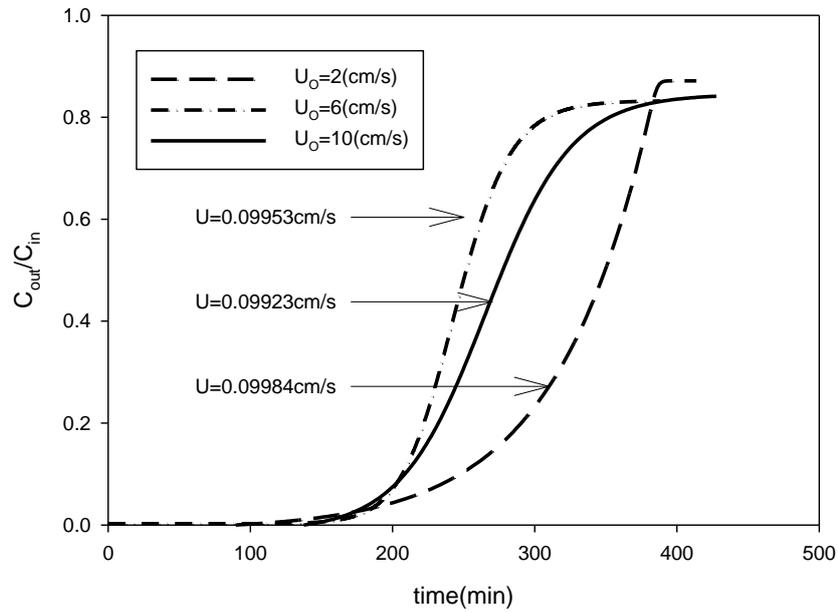


圖 4-1-2-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，藥物
 粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

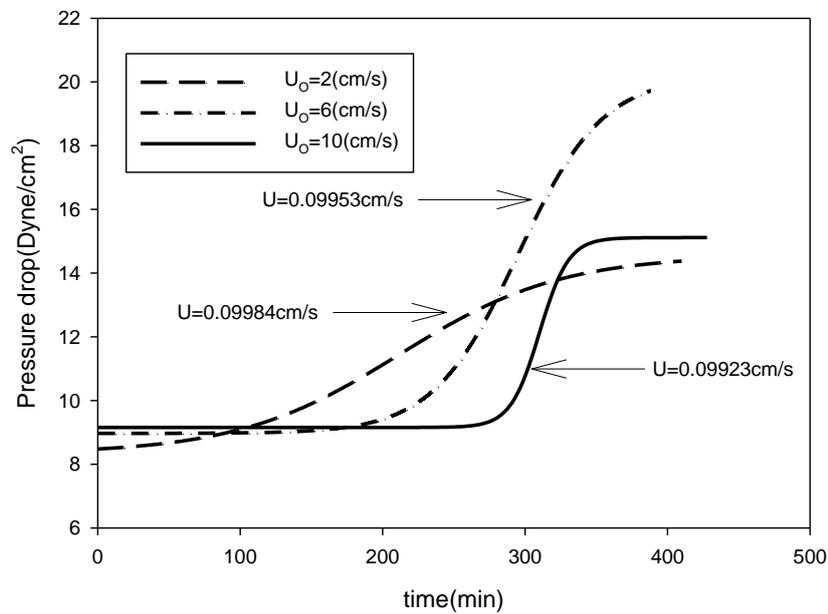


圖 4-1-2-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，壓降
 隨時間變化的趨勢。

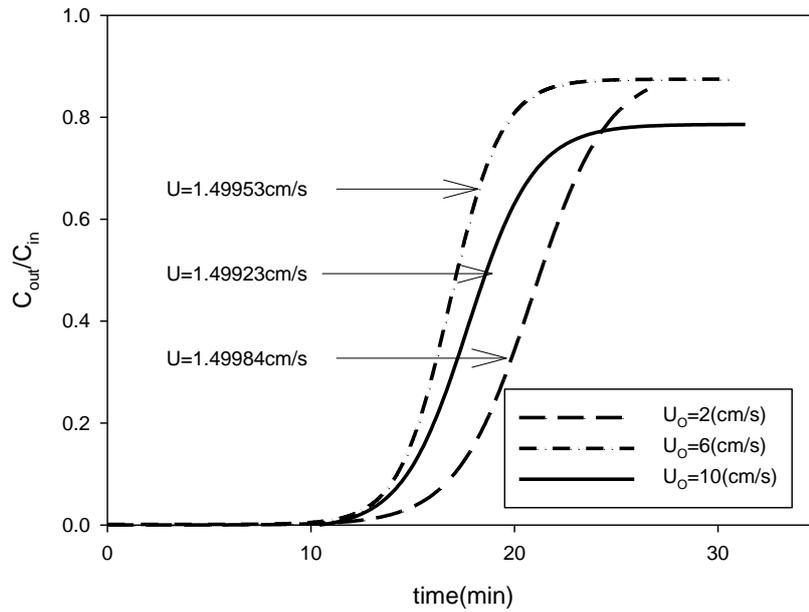


圖 4-1-3-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

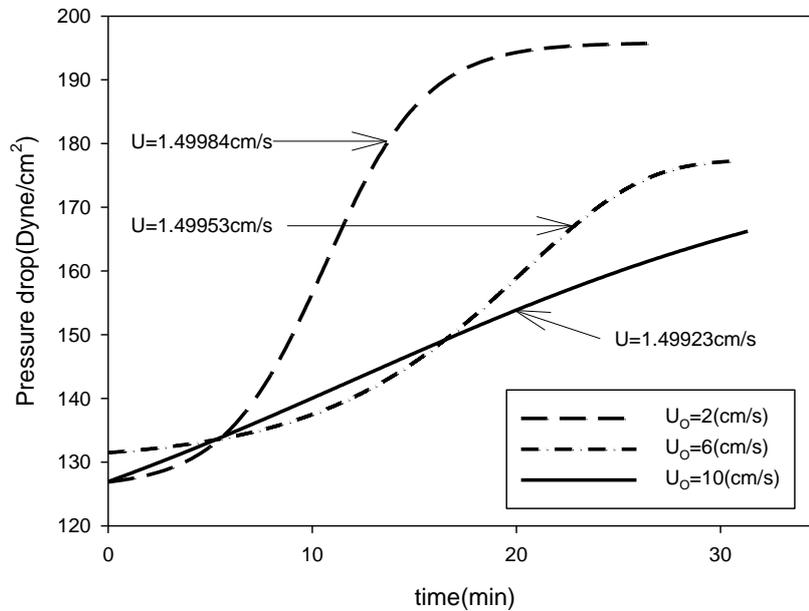


圖 4-1-3-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，壓降隨時間變化的趨勢。

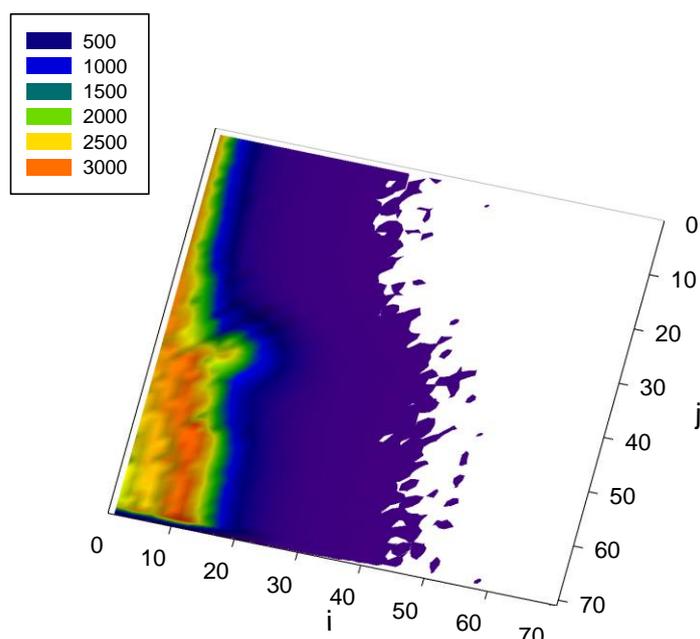


圖 4-1-4-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$

時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 2D 分布圖。

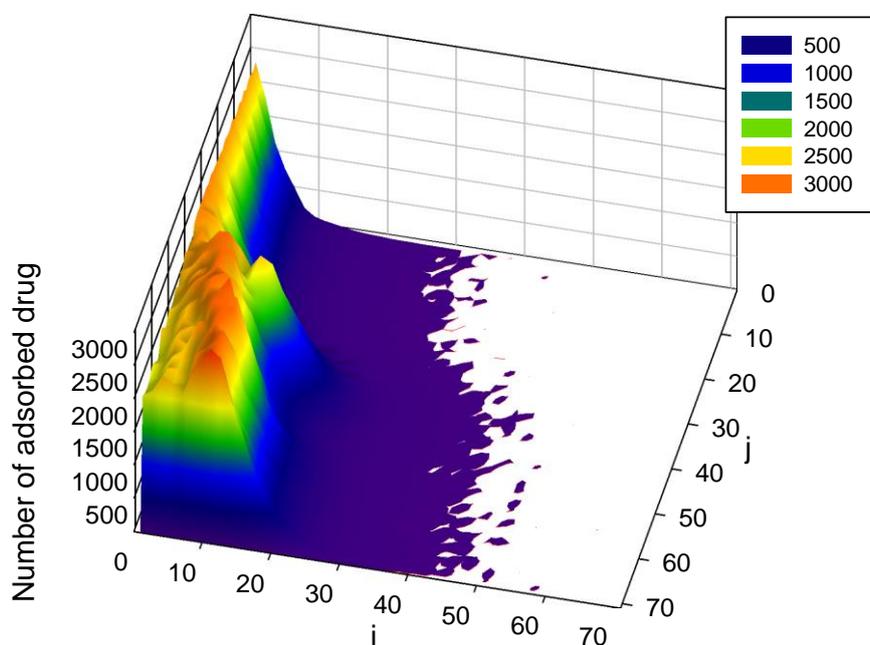


圖 4-1-4-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$

時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 3D 分布圖。

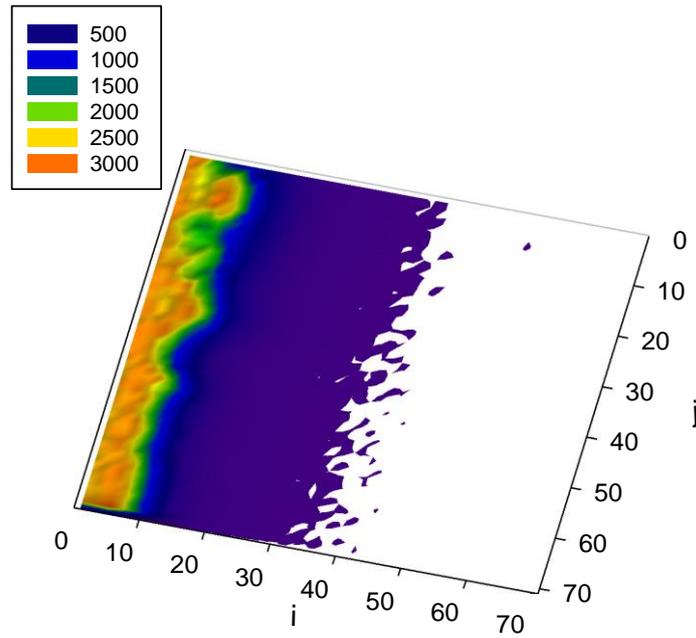


圖 4-1-5-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=10\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$

時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 2D 分布圖。

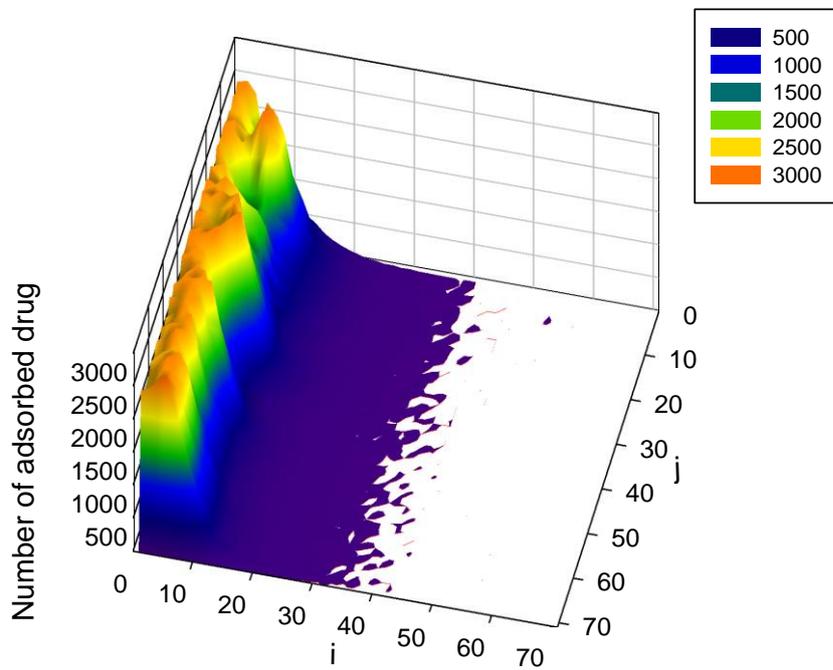


圖 4-1-5-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=10\text{cm/s}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$

時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 3D 分布圖。

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

在不同的腫瘤內部壓力下，藥物粒子進出濃度比及壓降值隨時間改變的情形，如圖 4-2-1-1、4-2-1-2 所示。由圖 4-2-1-1 可得知，當主動脈血液流速相同($U_0=2$ cm/s)時，可看出腫瘤內部壓力 $P_i=0$ mmHg 時，會最快達到吸附飽和，其次依序為 $P_i=3$ mmHg、 $P_i=6$ mmHg，而當 $P_i=9$ mmHg 時則是最慢達到 breakthrough。造成此一結果的原因為不同的腫瘤內部壓力會使進入微血管內的血液流速不同，導致單位時間內進入腫瘤區的藥物粒子數會有所不同。因此，較大的腫瘤內部壓力會使進入微血管內的血液流速變低，因此此時當進入的藥物粒子數相同時，則需要較多的時間才能達到吸附飽和。另外，也可經由 2D 和 3D 的吸附分佈圖，比較圖 4-1-4-1、4-1-4-2 和圖 4-2-2-1、圖 4-2-2-2，可發現在不同的腫瘤內部壓力下，若腫瘤內部壓力較低時，流入微血管的血液流速會比較高，可將容易聚集腫瘤前端的藥物粒子送入腫瘤區的更深層處，而不會使藥物粒子都積聚在腫瘤的前端部分，因此藥物粒子在腫瘤前端的吸附比例有減少的趨勢，而在腫瘤中間的區域則會發現較多的藥物粒子吸附。

同樣的也可以由圖 4-2-1-2 中得知壓降上升的變化，雖然因為微血管內血液流速的不同(可參考 3-30 式)，使得腫瘤細胞在未吸附藥物粒子前的起始壓降值也不同，所以沒有一定的起始壓降基準作比較，但是我們依然可以看出隨藥物粒子吸附時間的增加造成壓降變化量上升的趨勢。

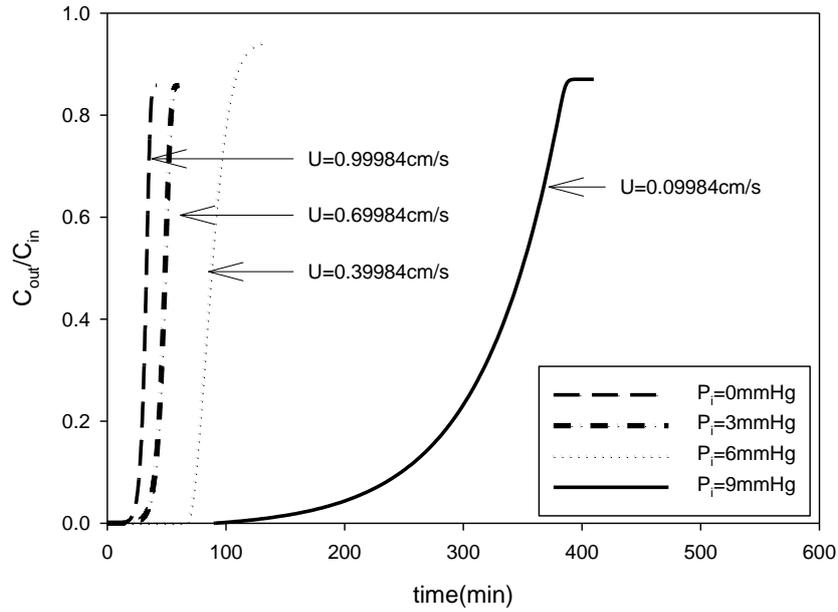


圖 4-2-1-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

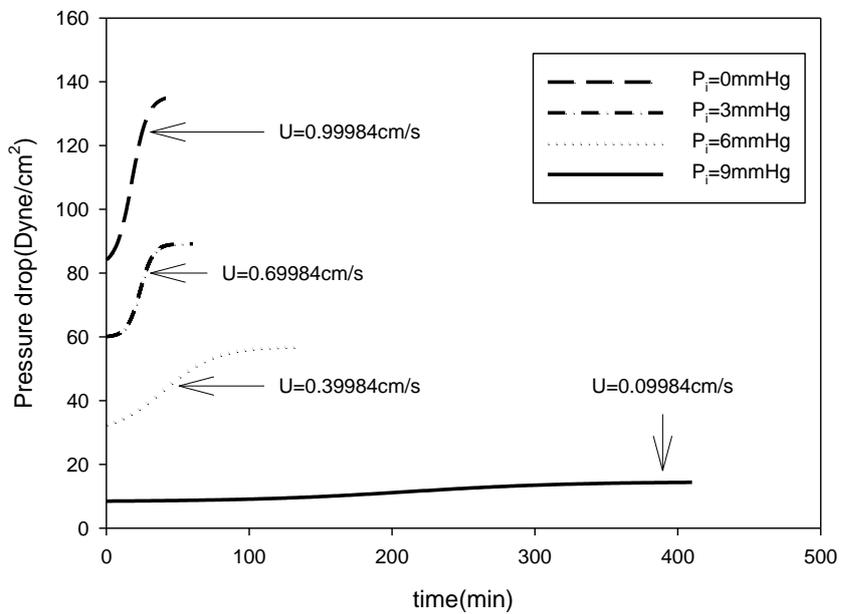


圖 4-2-1-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，壓降隨時間變化的趨勢。

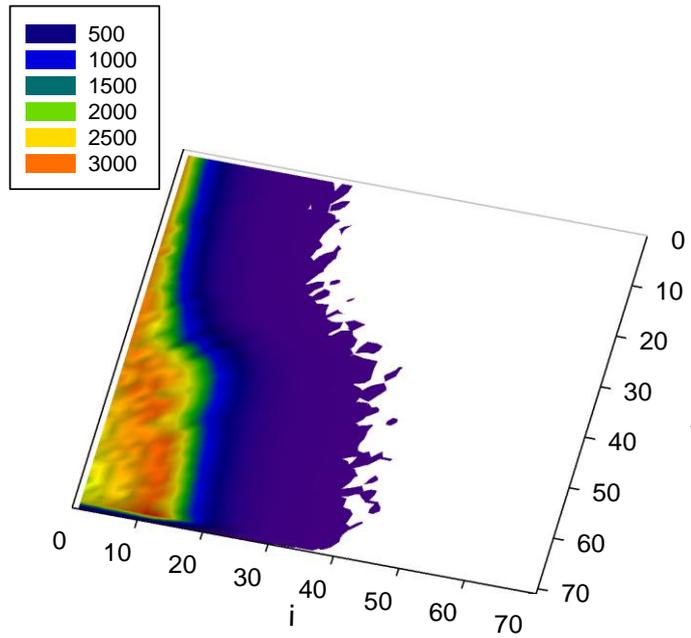


圖 4-2-2-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$

時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 2D 分布圖。

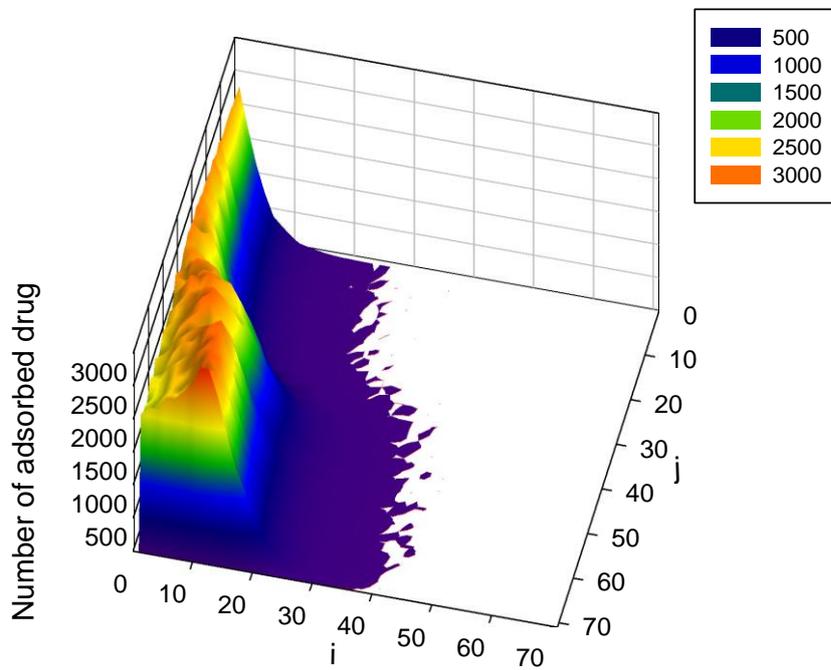


圖 4-2-2-2 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$

時，藥物粒子吸附於腫瘤細胞區域內的 3D 分布圖。

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

由圖 4-2-1-1、4-3-1-1 的結果比較可得知，當主動脈血液流速相同($U_0=2\text{ cm/s}$)時，不論腫瘤內部壓力為 $P_i=0\text{ mmHg}$ 、 $P_i=3\text{ mmHg}$ 、 $P_i=6\text{ mmHg}$ 或 $P_i=9\text{ mmHg}$ ，藥物初始濃度為 $C_0=2,000,000\text{ ppm}$ 的藥物粒子在腫瘤中達吸附飽和的時間都比 $C_0=1,000,000\text{ ppm}$ 的情況還要快；同樣的情況也可在圖 4-1-1-1、4-3-2-1 中比較可發現，當腫瘤內部壓力相同($P_i=0\text{ mmHg}$)時，不論主動脈血液流速 $U_0=2\text{ cm/s}$ 、 $U_0=6\text{ cm/s}$ 或 $U_0=10\text{ cm/s}$ ，藥物初始濃度為 $C_0=2,000,000\text{ ppm}$ 的藥物粒子在腫瘤中達吸附飽和的時間都比 $C_0=1,000,000\text{ ppm}$ 的情況還要快。造成此一結果的原因為當藥物初始濃度 $C_0=2,000,000\text{ ppm}$ 的時候，其單位體積(ml)內進入腫瘤區的藥物粒子數為 $C_0=1,000,000\text{ ppm}$ 時的兩倍，因而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。

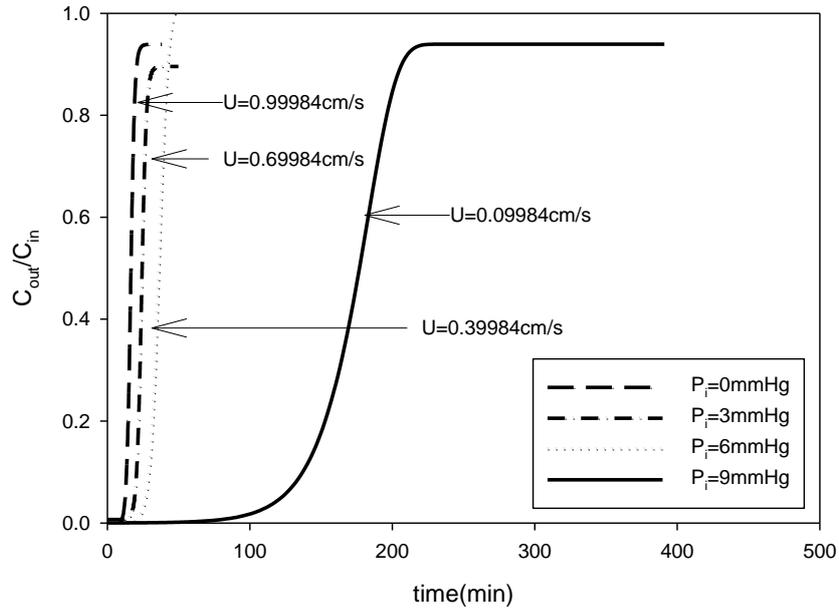


圖 4-3-1-1 在 $C_0=2,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

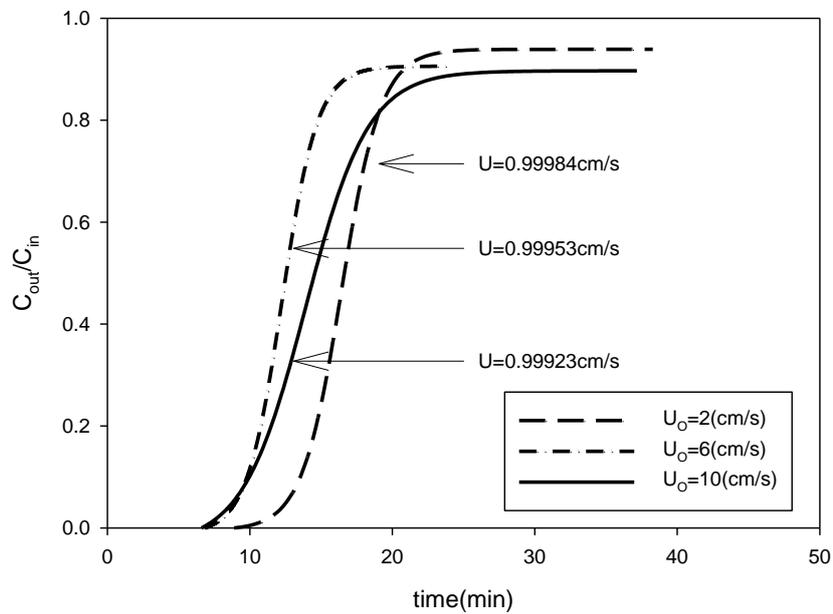


圖 4-3-2-1 在 $C_0=2,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=15\text{mmHg}$ 、 $P_i=0\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

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

由圖 4-2-1-1、4-4-1-1 的結果比較可得知，當主動脈血液流速相同($U_0=2$ cm/s)時，不論腫瘤內部壓力為 $P_i=0$ mmHg 或 $P_i=9$ mmHg，在主動脈壓力 $P_c=20$ mmHg 的情況下，藥物粒子在腫瘤中達吸附飽和的時間都比 $P_c=15$ mmHg 還要快；同樣的情況也可在圖 4-1-2-1、4-4-2-1 中比較可發現，當腫瘤內部壓力相同($P_i=9$ mmHg)時，不論主動脈血液流速 $U_0=2$ cm/s、 $U_0=6$ cm/s 或 $U_0=10$ cm/s 時，在主動脈壓力 $P_c=20$ mmHg 的情況下，藥物粒子在腫瘤中達吸附飽和的時間都比 $P_c=15$ mmHg 還要快。造成此一結果的原因為在相同的主動脈血液流速及腫瘤內部壓力下，主動脈壓力 $P_c=20$ mmHg 的時候，微血管內的血液流速(由已知的 Q_a 和公式(2-23)所算出的 Q_b 相減之值除以微血管進口截面積所得)比 $P_c=15$ mmHg 還要快，所以在單位時間內流入腫瘤區的藥物粒子數較多，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。

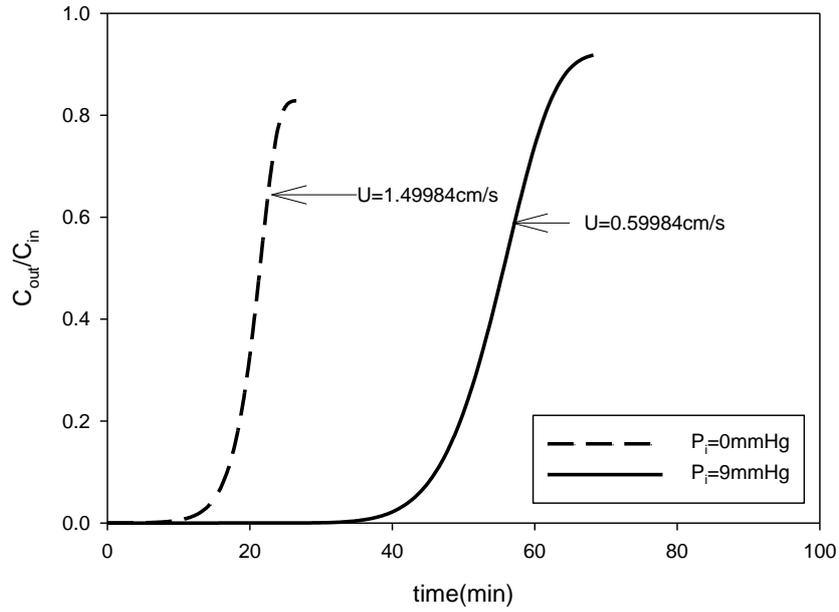


圖 4-4-1-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $U_0=2\text{cm/s}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

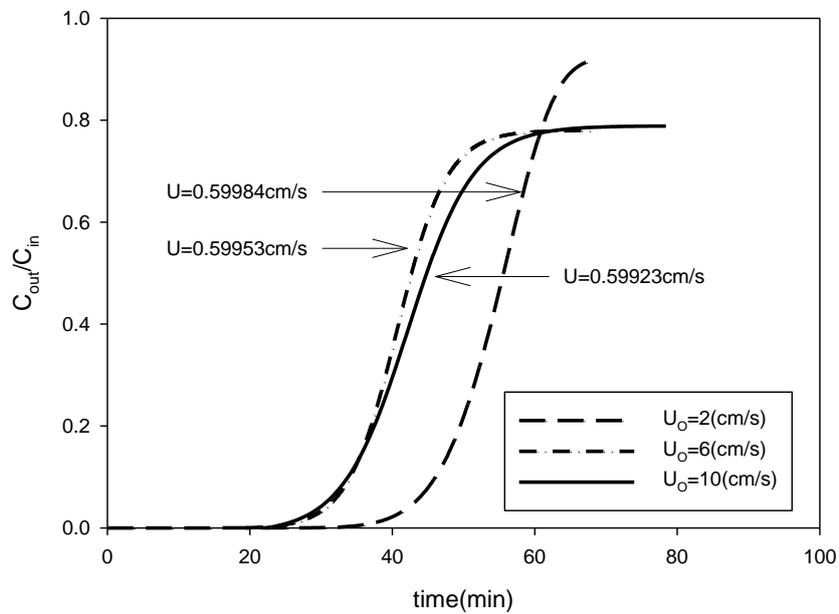


圖 4-4-2-1 在 $C_0=1,000,000\text{ppm}$ 、 $P_c=20\text{mmHg}$ 、 $P_i=9\text{mmHg}$ 時，藥物粒子進出口濃度比隨時間變化的趨勢。

第五章 結論與成果

綜合本研究的模擬結果，可以得到以下結論：

1. 藥物粒子在改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，當腫瘤內部壓力相同時，可看出主動脈血液流速 $U_0=2 \text{ cm/s}$ 的 C_{out}/C_{in} 增加量雖然是三者之中最高的，但也是最慢達到吸附飽和的，由此可知當主動脈血液流速 $U_0=2 \text{ cm/s}$ 的吸附效果是最好的。
2. 藥物粒子在改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，當主動脈血液流速相同時，較小的腫瘤內部壓力會使進入微血管內的血液流速變快，以致於單位時間內進入的藥物粒子數會較多，因此會較快達到吸附飽和。
3. 藥物粒子在改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，當腫瘤內部壓力和主動脈血液流速相同時，可得知當增加藥物濃度或增加主動脈的壓力時，都會造成單位時間內進入腫瘤區的藥物粒子數增加，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。
4. 藥物粒子在改良式正方形網絡模型和 SCT 楔型管中，當藥物粒子與腫瘤表面的 DLVO 能量曲線為無電荷排斥力，只有凡得瓦爾作用力時，對藥物粒子的吸附來說相當有利，因此容易使藥物粒子積聚在腫瘤的前端部分。而本研究發現，當主動脈血液流速較低

或腫瘤內部壓力較小時，會導致微血管當中的血液流速較高，因此可將容易聚集腫瘤前端的藥物粒子送入更深層處，而不會使藥物粒子都積聚在腫瘤的前端部分。

本論文所完成的成果，如下所述：

1. 以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藥物粒子在腫瘤細胞中的吸附與輸送現象探討，並將吸附情形畫成 2D 和 3D 的吸附分佈圖。
2. 成功推導 Stanley Middleman 書中用來描述主血管中藥物濃度的分布公式，並結合 Starling 邊界條件理論和 Hagen Poiseuille 理論，推導出藥物粒子穿過主動脈血管壁時的物質傳遞流量和壓力降的方程式。
3. 計算 C_{out}/C_{in} 值，並以圖形判定 Break-through curve 下的面積以計算藥物粒子的吸附效率，並配合吸附後壓降的變化及 2D 和 3D 的吸附分佈圖，藉以得知藥物在腫瘤區的吸附數量與擴散範圍。
4. 引用前人在網絡模型模擬膠體粒子吸附在多孔性介質中的構想，我們將其改寫為改良式正方形網絡，使其能夠表示腫瘤中多孔性介質的結構形狀，並修正改良式正方形網絡執行模擬時所遭遇的問題。