

## 基于磁阻传感器的磁靶向药物实时示踪系统设计

王延花, 王旋, 敦煌俊秋, 汤福南, 吴小玲

(南京医科大学生物医学工程系, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:设计基于磁阻传感器的检测系统,实现实时磁靶向药物运动轨迹的跟踪。方法:用 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒模拟磁靶向药物,磁阻传感器检测到其磁场信号进行处理和变换,得到其空间位置信息。结果:用 LabVIEW 软件实现实时检测,实时显示磁性颗粒运动位置。结论:检测系统具有良好的实时性及精准度,可为临床研究磁靶向药物的在体检测提供一种新方式。

**[关键词]** 磁性颗粒;磁定位;磁阻传感器;实时示踪

**[中图分类号]** Q819

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)09-1206-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20140911

### A real-time tracking system for magnetic targeted drug: using magnetoresistive sensors

Wang Yanhua, Wang Xuan, Dunhuang Junqiu, Tang Funan, Wu Xiaoling

(Department of Biomedical Engineering, NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** Objective: This design was based on magnetoresistive sensors, which realized real-time magnetic drug tracking. **Methods:** Magnetoresistive sensors detect magnetic field signals of the Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core-shell structure nanoparticles which simulate magnetic drug. By conversion processing, spatial information of the magnetic particles can be obtained. **Results:** A virtual real-time detection system based on LabVIEW can display magnetic particles' position. **Conclusion:** Experiments show that the system has good timeliness and accuracy, and can provide a new *in vivo* detecting approach of clinical studies on magnetic drug.

**[Key words]** magnetic particles; magnetic localization; magnetoresistive sensor; real-time tracking

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(09): 1206-1212]

肿瘤严重威胁着人类的健康,化疗是肿瘤治疗的主要方法。但是传统的化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也对正常细胞造成巨大伤害,所以应用受到限制。磁靶向给药系统中磁靶向药物在外磁场的作用下定位于目标部位,进行定位释放,从而提高目标部位的药物浓度,降低毒副作用,提高疗效,是最具前景的治疗手段之一。

磁靶向给药系统是医药领域的一个研究热点,目前处于实验研究阶段。检测磁靶向药物的空间位置是评价磁靶向给药系统优劣的重要标准。目前常见的检测分为离体检测和在体检测。离体检测方法有:原子吸收光谱仪检测<sup>[1]</sup>、(超)高效液相色谱仪检测<sup>[2]</sup>、显微镜检测<sup>[3]</sup>、X线造影检测<sup>[4-5]</sup>等;在体检测方法有:磁共振成像<sup>[6]</sup>、发射型计算机断层成像<sup>[7]</sup>等。其中离体检测需要采集标本且只能反映某一时刻的位置情况;在体检测需要使用庞大而昂贵的影像设备,不适宜长时间

检测。

本研究提出直接检测目标部位的磁信号来确定磁性纳米颗粒空间位置,进而间接反映磁靶向药物的空间位置。磁靶向药物的磁核在外磁场作用下,被磁化成磁偶极子,受到磁场力作用,向预定区域运动。当外磁场撤离后,磁核仍有少量剩磁,本研究检测的是剩磁信号。

### 1 磁源: Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒早已被证明有较高的生物相容性<sup>[8]</sup>,但受其固有性质的约束,饱和磁化强度较低。本研究使用的 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒<sup>[9]</sup>由本实验室自行制备,该材料不仅具有较高的生物相容性、化学稳定性,还提高了饱和磁化强度,增加了磁响应性。若以此材料为磁核,不仅可改善磁靶向药物的靶向性能,还可利用磁传感器检测该材料的剩磁进而

确定其空间位置。本研究以 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒模拟磁靶向药物。

干燥的 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒为黑色粉末,利用透射电镜观察,粒径在 60~100 nm 如图 1 所示。X 线衍射(X-ray diffraction, XRD)图谱如图 2 所示,纳米颗粒同时具有 Fe 和 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的特征峰。磁性曲线如图 3 所示,Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的饱和磁化强度为 108 emu/g,比 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 提高了近 50%,其剩磁约为 22 emu/g。

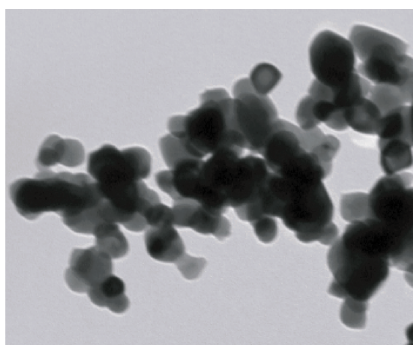


图 1 透射电镜下 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒形态(×100 000)  
Figure 1 Transmission electron microscope image of Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core-shell nanoparticles(×100 000)

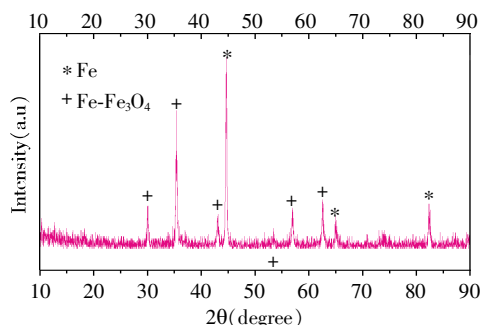


图 2 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒的 XRD 图谱  
Figure 2 X-ray diffraction pattern of Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> core-shell nanoparticles

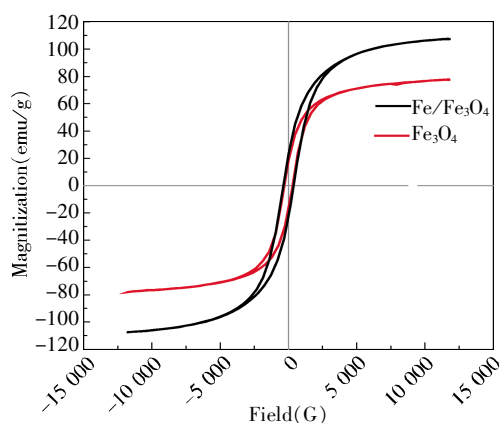


图 3 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 和 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒的磁滞回线  
Figure 3 Magnetic hysteresis curve of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles

## 2 硬件设计

Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒的剩磁信号十分微弱,需高灵敏度传感器和与之相匹配的硬件处理电路,此部分电路是本系统的设计重点。

磁靶向药物实时示踪系统的硬件主要由传感器及其周围电路、模拟信号调理电路、单片机等组成。单片机采用的是 TI 公司的 MSP430F149。磁靶向药物实时示踪系统原理如图 4 所示。

### 2.1 传感器及其周围电路

#### 2.1.1 HMC1043 各向异性磁阻传感器

HMC1043 是美国 Honeywell 公司推出的一款基于各向异性磁阻效应 (Anisotropic Magneto-Resistive Effect) 的弱磁检测传感器<sup>[10]</sup>,其测量范围为 ± 6 Gauss,分辨率为 120 μGauss,工作电压为 1.8~10.0 V,灵敏度为 (1.0 ± 0.2) mV/V/Gauss。当传感器电源电压为 5 V 时,其输出电压约为 ±0.6 μV ~ ±30 mV。图 5 为 HMC1043 引脚图。

HMC1043 传感器内部由 3 个独立的惠斯通电

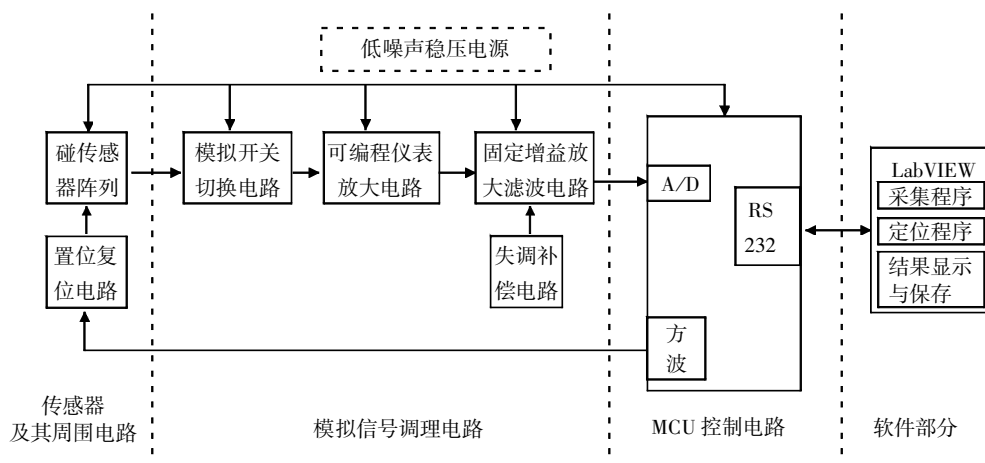


图 4 系统原理框图

Figure 4 System block diagram

桥组成,3个电桥的敏感轴相互垂直,可同时感知空间磁场在3个方向上分量的大小。

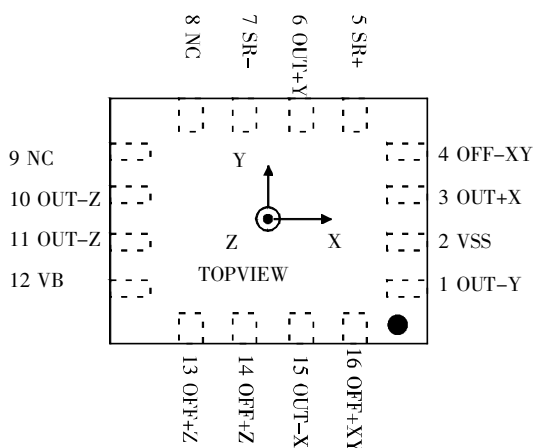


图5 HMC1043 引脚图

Figure 5 The pins of HMC1043

### 2.1.2 置位/复位电路

当传感器受到强磁干扰时,磁电阻初始的磁化状态就会被打破,磁畴不在有序地指向同一个方向,而是变得杂乱无章。利用置位/复位电流让磁畴统一磁化到易磁化轴方向上来,保证传感器灵敏度。

置位/复位的每一条标称电阻为  $5\ \Omega$ ,置位/复位电流脉冲不低于  $500\ \text{mA}$ 。置位/复位电路如图6所示,图中 DA、DB 信号由 MCU 控制,S1、S2 为双刀双掷继电器。电路通电后,电容 C2 快速地充满电,两端电压为  $5\ \text{V}$ 。当 MCU 控制  $DA = 0$ 、 $DB = 1$  时,第1个三极管导通,继电器 G1 工作,电容 C2 两端电压不会发生突变,电容 C2 放电,电流通过置位/复位电阻,完成置位操作;当  $DA = 1$ 、 $DB = 0$  时进行复位操作;当  $DA = 1$ 、 $DB = 1$  时,两个三极管均不导通。

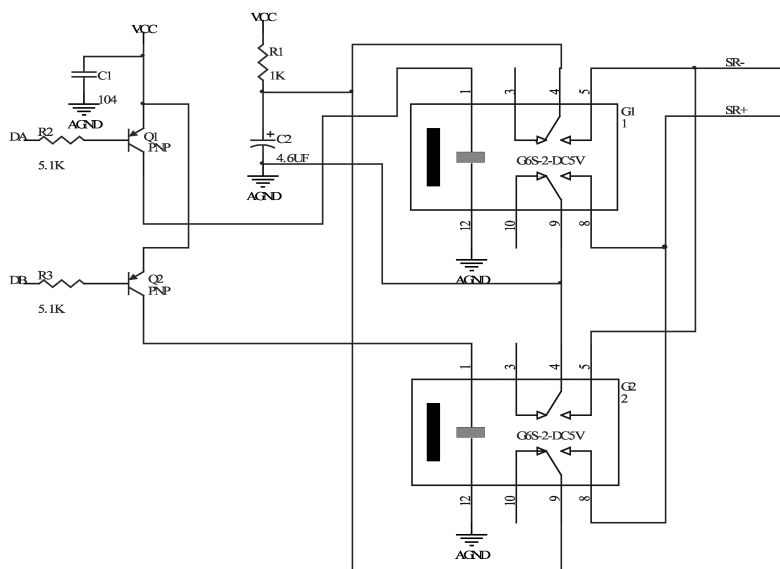


图6 置位/复位电路

Figure 6 Set/reset circuit

## 2.2 模拟信号调理电路

模拟信号调理电路的性能直接关系着弱磁检测的最小分辨率、信噪比等重要参数。

### 2.2.1 模拟开关切换电路

模拟开关切换电路将4个传感器共计12路输出信号选择其中一对通道信号进行差分放大调理,整个系统共用一个信号调理电路,简化系统设计。本设计采用两片 ADG5206 和两片 ADG1604,级联形式如图7所示。

ADG5206 的数字输入高电平的最小值为  $2.0\ \text{V}$ ,输入低电平的最大值为  $0.8\ \text{V}$ ,其动态切换时间约

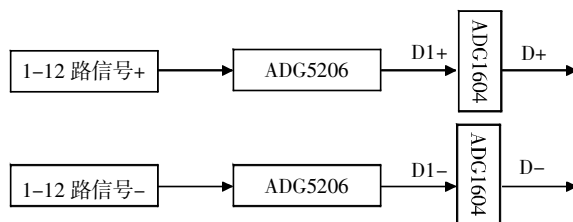


图7 模拟切换电路示意图

Figure 7 Schematic diagram of analog switch

$300\ \text{ns}$ 。ADG1604 的数字输入高电平的最小值为  $2.0\ \text{V}$ ,输入低电平的最大值为  $0.8\ \text{V}$ ,其动态切换时间约  $200\ \text{ns}$ 。当模拟开关 ADG5206 电压为  $12\ \text{V}$  时,

实测其导通电阻约为  $230\ \Omega$ , 关断电阻约为  $10\ \text{M}\Omega$ ; 当模拟开关 ADG1604 电压为  $5\ \text{V}$  时, 实测其导通电阻约为  $3\ \Omega$ , 关断电阻约为  $5\ \text{M}\Omega$ 。

据图 4 知模拟开关的输出接到可编程仪表放大器的输入端, 假定其输入电阻无穷大。传感器接入模拟切换电路后等效电路如图 8 所示。

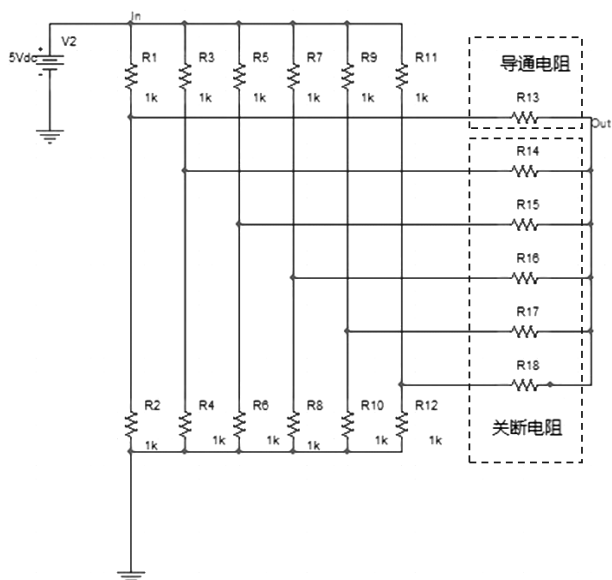


图 8 传感器接入模拟开关后等效电路图

Figure 8 The sensor connecting with the analog switch equivalent circuit

当传感器周围存在磁场时, 电桥的电阻发生改变, 以其中一路电桥为例, 假定电阻变化为  $0.05\ \text{k}\Omega$ 。利用 Pspice 软件对接入模拟开关前和接入模拟开关 ADG5206 后电路分别进行了仿真, 如图 9 所示。从仿真结果可以看出, 模拟开关 ADG5206 的接入不影响信号的传输。

### 2.2.2 放大电路及失调补偿电路

传感器输出的电压信号  $\pm 0.6\ \mu\text{V} \sim \pm 30\ \text{mV}$  非常微弱, 无法对其直接进行处理, 因此需要对微弱的电压信号进行放大, 将信号经放大后进行 A/D 采

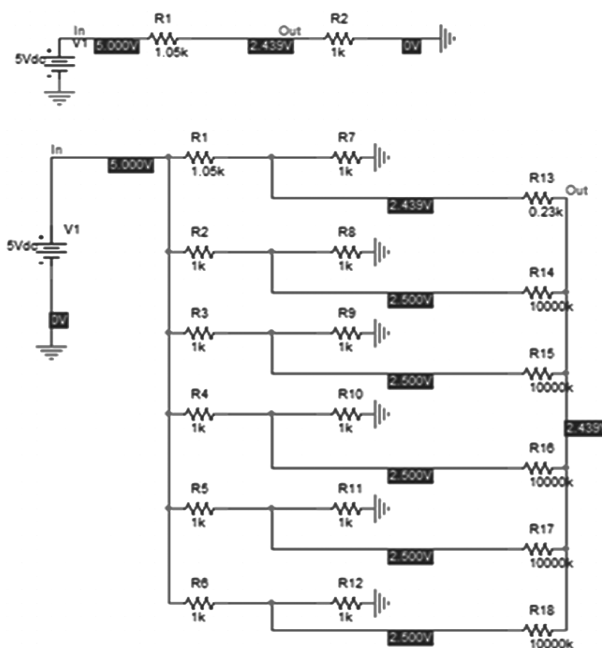


图 9 模拟开关接入后对信号传输影响的仿真电路

Figure 9 The electric circuit simulation of analog switch

集。为了充分利用 A/D 量程, 整个放大电路的总增益要求非常高, 而单个运放芯片的增益不宜过大, 所以电路采用两级放大, 逐步提高信噪比。

放大电路的性能直接影响整个系统的精度, 电路中应选用高输入阻抗、低失调电压和高共模抑制比的放大器, 放大电路共由二级组成, 第一级放大电路由 AD8231 组成, 放大增益为 1、2、4、8、16、32、128 可调; 第二级放大电路由 AD8221 组成, 放大增益为 100。其中第一级放大器参考电压为 REF2930 输出的  $3.0\ \text{V}$ , 将第一级放大后的信号抬高至  $3.0\ \text{V}$  左右; 第二级放大电路将 MAX6037 可调基准电压源接运放负端输入端口, 来抵消 AD8231 参考电压的影响, 并通过调节数字电位器 MAX5405 实现基准电压源微调从而完成两级运放的调零。放大电路及失调补偿电路如图 10 所示。

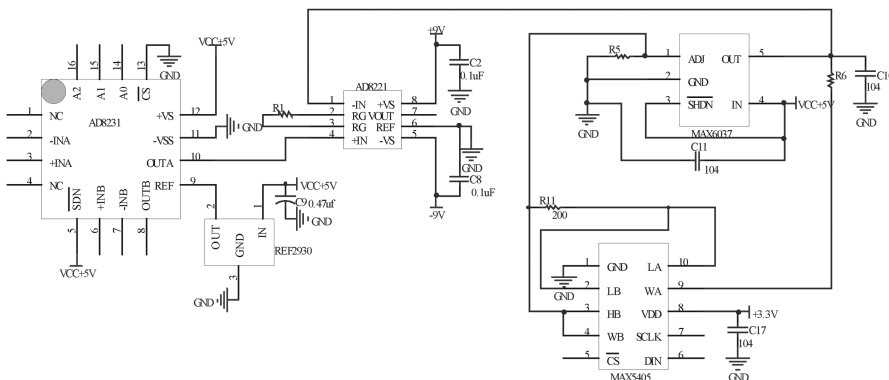


图 10 放大电路及失调补偿电路

Figure 10 Amplifying circuit and offset compensation circuit

### 3 软件设计

单片机采集的 A/D 数据经串口传送至计算机, 总共得到 12 个值, 分别是 4 个传感器每个轴的读数 X、Y、Z。数据传输格式为  $X_1、X_2、X_3、X_4、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4$ 。计算机利用 LabVIEW 编写上位机软件, 简洁、直观, LabVIEW 用户界面如图 11 所示。软件设计采用事件结构的设计方法, 明确系统要求及性能参数, 然后将系统分为各个事件功能模块, 如: 开始运行、停止采集、保存数据、数据回放等。再将各模块细分为更小的模块, 如开始

运行模块分为数据采集、数据预处理、数据处理、结果显示等。这样模块化的设计程序, 不仅有利于程序维护, 而且程序可读性强, 流程更加简洁明了。

上位机软件主要实现以下功能: ①串口 RS-232 通信, 实现数据发送与接收; ②数据预处理, 将接收到的数据处理为磁感应强度值; ③数据处理, 将预处理后的数据进行 L-M (Levenberg-Marquardt) 寻优运算, 得到磁源空间位置信息; ④数据存储, 存储磁源的空间位置信息; ⑤三维空间显示, 将磁源的空间位置信息送入三维控件进行显示; ⑥回放实现历史数据文件的打开及结果显示。

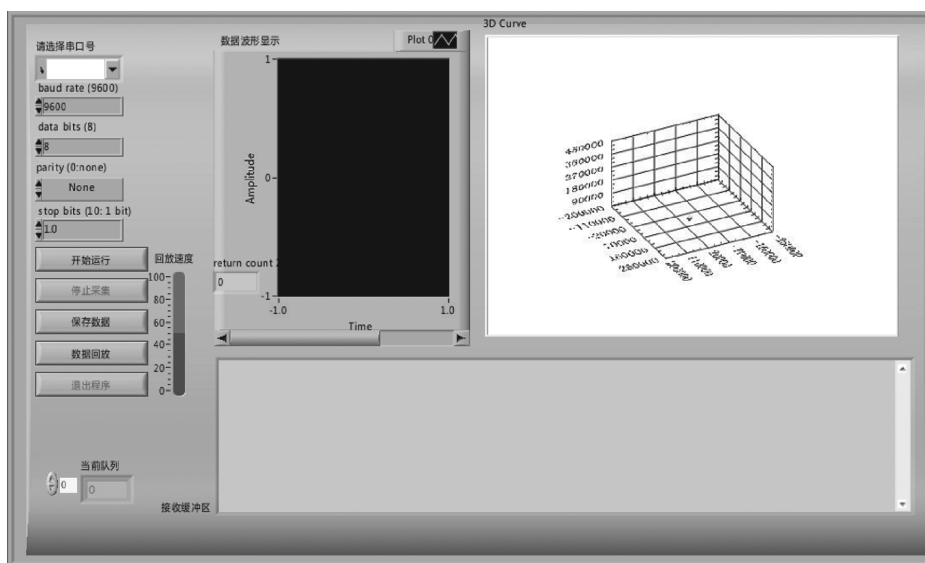


图 11 LabVIEW 用户界面

Figure 11 The LabVIEW user interface

### 4 系统测试与实验结果

#### 4.1 实验装置

本系统实验装置如图 12 所示, 该装置采用不锈钢材料制成, 可确保实验平台不导磁。该装置由 3 块不锈钢材料组成, 其中 1 块为基座用于放置传感器, 另外两块可通过螺丝与基座固定, 用于放置磁源。

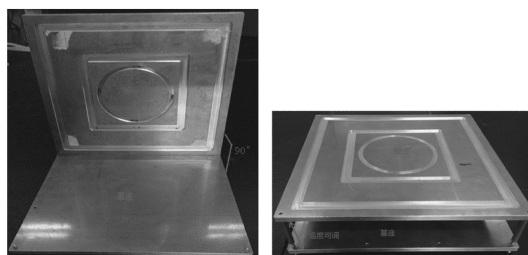


图 12 实验装置

Figure 12 The experimental device

传感器的基座放置方式如图 13 所示, 其中 1、2、3、4 表示传感器, 以 1 和 2 传感器所在的直线为轴, 1 和 4 传感器所在的直线为轴, 向上垂直于传感器 1 所在平面为轴。

#### 4.2 数据采集流程

系统中的传感器检测到的磁场信息是多个磁源磁场的叠加信号即: 磁源磁场和背景磁场(地磁场和电磁干扰)。同一个测试环境下, 背景磁场基本恒定,

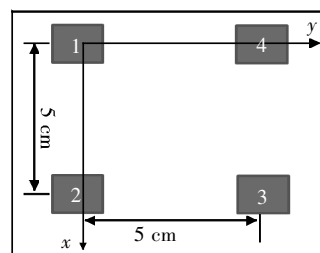


图 13 传感器空间位置关系图

Figure 13 The sensors' placement

平均强度约为  $0.5 \times 10^{-4}$  T。为获得较准确的磁源磁场信息,需消除背景磁场的干扰。数据采集流程如图 14 所示。

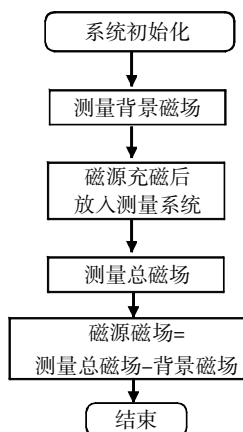


图 14 数据采集流程图

Figure 14 The flowchart of data acquisition

### 4.3 单个传感器测试结果

用蜡包裹 100 mg Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒,充磁后,放置于单个传感器敏感轴 X 轴上,从距离为 6 cm 移动至 3 cm,并在 6.0、5.0、4.0、3.5、3.0 cm 处稍作停顿,X 轴输出结果如图 15 所示。电路增益设置为 400。

从图中可以看出电压基线约为 1.02 V 即背景磁场放大 400 倍后的输出电压。此外,从图中可直观地看出在相同距离处传感器的输出基本保持不变,本系统具有较好的稳定性。

### 4.4 检测深度测试

磁靶向药物在目标部位的剂量一般在 100~500 mg。考虑磁靶向药物在体内的分散性,用蜡包裹质量不同的 Fe-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 核壳结构纳米颗粒,模拟在病灶聚集的磁靶向药物,并用它们测试单个传感器的最大检测距离。

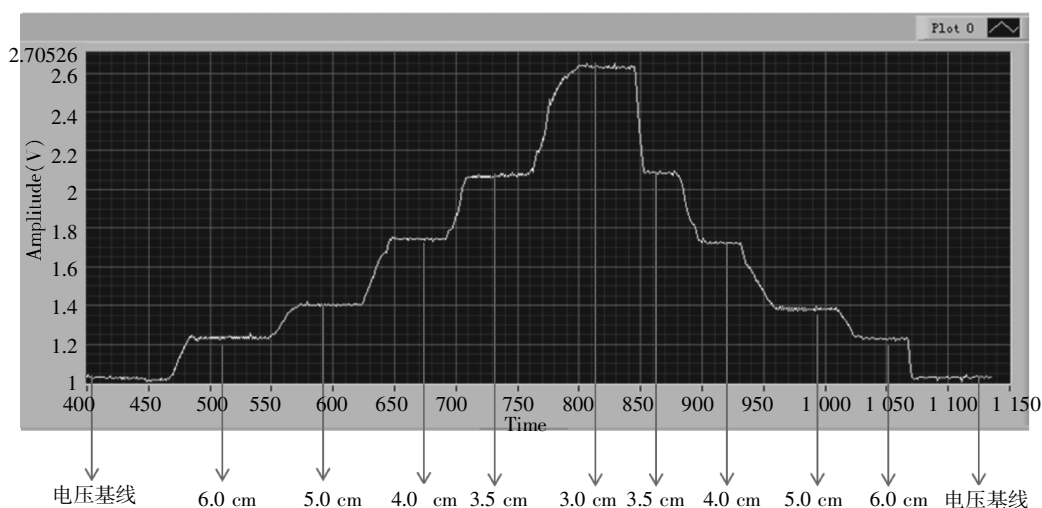


图 15 不同距离处传感器 X 轴输出电压值

Figure 15 The sensor X axis' output voltage value at different distances

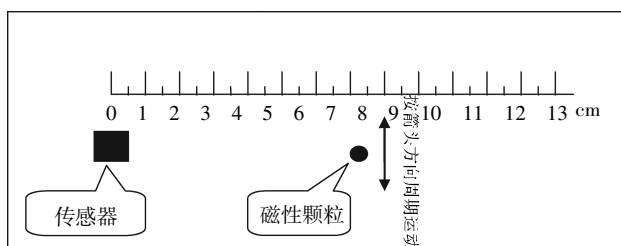


图 16 最大检测距离测试方法示意图

Figure 16 Schematic diagram of the maximum distance method

按照图 16 所示方法进行测试——将磁性颗粒置于距传感器一定距离的位置做周期性运动,当三轴中任一轴出现周期性波形时,说明磁性颗粒依然

在传感器的检测范围之内。表 1 是不同质量磁性颗粒的最大检测距离。

### 4.5 实时示踪及显示

本系统采用 L-M 算法进行磁定位,该算法平均运行时间为 0.1485 s,具有较好的实时性。

表 1 不同质量磁性颗粒的最大检测距离

Table 1 The maximum measurable distance of different mass magnetic particles

磁性颗粒质量(mg)	最大距离(cm)
9.1	6.0
20.0	8.5
100.0	16.0

选用质量为 20 mg 的  $\text{Fe-Fe}_3\text{O}_4$  核壳结构纳米颗粒进行实时示踪实验,该质量远小于临床试验剂量。图 17 为 20 mg 的磁性颗粒平行于平面做直线运动时,三维控件显示的示踪结果,可知显示的运动轨迹与实际运动路径一致。

图 18 为 20 mg 的磁性颗粒平行于平面做直径为 10 cm 的圆周运动时,三维控件显示的示踪结果。从示踪结果可以看出,所显示曲线坐标和形状基本和实际运动路径相一致,但是所得的平面曲线与相应的坐标平面并不严格平行,有一定倾斜角。

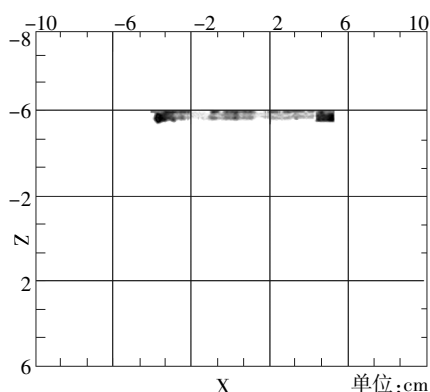


图 17 磁性颗粒直线运动的示踪结果图

Figure 17 The tracing results of the magnetic particles linear motion

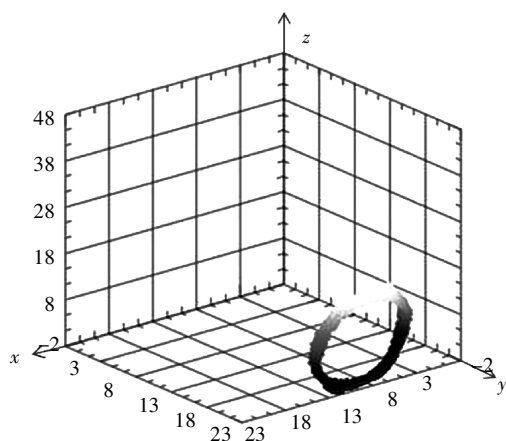


图 18 磁性颗粒圆周运动的示踪结果

Figure 18 The tracing results of the magnetic particles circular motion

## 5 结论

本文提出了一种基于磁阻传感器的检测系统,实现磁靶向药物的模拟示踪,可为临床磁靶向药物研究提供一种新的在体检测方式。通过实验,结果表明本系统可客观真实地实时显示磁性颗粒的运动轨迹。本系统具有价格低,可长时间实时无创检测的优点,在临床上还有其他应用价值,如体内诊疗装置的无创实时定位。但由于地磁场、各种电磁场的干扰和定位算法等原因,系统的测量精度有待进一步完善。

### [参考文献]

- [1] 谢民强,王 蕾,陈帅君,等. 顺铂磁性纳米药物在小鼠体内的组织分布[J]. 中国药学杂志,2010,45(21) 1644-1647
- [2] 陈帅君,谢民强,徐雪青,等. 载顺铂磁性纳米药物药理学研究[J]. 中国药学杂志,2011,46(16)1265-1269
- [3] 原辉东. 纳米磁靶向药物治疗恶性肿瘤的实验研究[D]. 山西:山西医科大学,2011
- [4] Alexiou C,Schmid RJ,Jurgons R,et al. Targeting cancer cells:magnetic nanoparticles as drug carriers [J]. Eur Biophys J,2006,35(5):446-450
- [5] Alexiou C,Jurgons R,Seliger C,et al. Delivery of superparamagnetic nanoparticles for local chemotherapy after interarterial infusion and magnetic drug targeting[J]. Anticancer Res,2007,27(4A):2019-2022
- [6] 张宏征,谢民强,康 庄,等. 顺铂磁性纳米药物体内靶向性研究[J]. 南方医科大学学报,2008,28(10)1756-1759,1763
- [7] 常 津. 具有靶向抗癌功能的纳米高分子材料—阿霉素免疫磁性毫微球的体内磁靶向定位试验[J]. 中国生物医学工程学报,1996,15(4)354-358
- [8] 杜益群,张东生,倪海燕,等. 肿瘤热疗用  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米粒子的生物相容性研究[J]. 南京大学学报:自然科学版,2006,42(3):324-330
- [9] 史慧慧,段 磊,杨再新,等.  $\text{Fe-Fe}_3\text{O}_4$  核壳结构纳米材料的制备与表征[J]. 北京生物医学工程,2012,31(2):170-173,195
- [10] 朱荣华,林新华,孔德义,等. 三维磁阻式电子罗盘的研制[J]. 传感器与微系统,2010,29(12):102-104

[收稿日期] 2014-04-07