

单层膜界面上亚微米颗粒的阻力系数及扩散行为

刘杨^{1,2}, 郑旭², 胡国庆^{3,*}

1. 中国矿业大学 深部岩土力学与地下工程国家重点实验室, 徐州 221116
2. 中国科学院力学研究所 非线性力学国家重点实验室, 北京 100190
3. 浙江大学 工程力学系, 杭州 310027

摘要:微纳米颗粒作为生物膜的流变测量探针以及药物疏运载体, 研究颗粒于膜上的流体力学阻力与扩散行为具有重要科学意义。已有研究主要侧重于嵌入在膜内且与膜厚度相同的圆柱体(比拟单个磷脂/蛋白质分子)的阻力系数, 是一个二维流体力学问题。球形颗粒穿透膜伸入水相中, 受力更加复杂。近几年有研究发现当微米颗粒在纯水—空气界面上做布朗扩散时, 阻力系数有分子热运动引起的界面扰动对颗粒施加的表面张力的贡献。本论文在亚微米颗粒—单层生物膜界面实验中发现了类似现象, 考虑到生物膜与纯水界面的不同力学特性以及亚微米颗粒尺度, 本文对表面张力进行了修正: 一是加入膜的 Maxwell 黏弹性项; 二是加入热力学毛细波波数项, 进而区分微观分子纳米尺度与宏观尺度下表面张力的不同。实验结果发现: 由阻力系数拟合得到的热力学毛细波波长相恰好等于膜内磷脂分子间的平均间距, 符合界面热力学扰动理论描述; 此外, 当颗粒与膜内微米磷脂凝聚区域粘连时, 粘连体整体所受的阻力几乎全部源自于凝聚区域, 水相及膜内对颗粒施加的阻力贡献极小。

关键词:亚微米颗粒; 单层膜; 阻力系数; 扩散; 界面热力学扰动; 表面张力

中图分类号: O35 文献标识码: A

The friction coefficient and diffusion of sub-micro particles straddling a monolayer

LIU Yang^{1,2}, ZHENG Xu², HU Guoqing^{3,*}

1. State Key Laboratory for Geomechanics and Deep Underground Engineering, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, China
2. The State Key Laboratory of Nonlinear Mechanics, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
3. Department of Engineering Mechanics, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China

Abstract: As the rheological measurement probe of bio-membrane and drug delivery carrier, it is of great scientific significance to study the fluid mechanics resistance and diffusion behavior of particles straddling a monolayer. Existing research focuses primarily on the friction of a disk-like cylinder embedded in a monolayer to simulate a single lipid or protein molecule, which is a two-dimensional problem. Spherical particles protrude through the monolayer and reach the water subphase, resulting in more complex forces. According to recent research, when micro-sized particles diffuse on the air-water interface, the friction coefficient includes an extra component of the surface tension force induced by interface fluctuations resulting from the molecular thermal motion. This study discovered a similar phenomenon in the diffusion of sub-micro particles across the bio-monomer interface. We modify the surface tension in the calculation of the friction coefficient by taking into account the different mechanical properties between the monolayer and

收稿日期: 2023-02-13; 修回日期: 2023-04-11; 录用日期: 2023-05-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(11832017, 12072350, 12102456, 11972351); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2021QN1101)

* 通信作者 E-mail: ghu@zju.edu.cn

引用格式: 刘杨, 郑旭, 胡国庆. 单层膜界面上亚微米颗粒的阻力系数及扩散行为 [J]. 实验流体力学, doi: 10.11729/sytlx20230010.

LIU Y, ZHENG X, HU G Q. The friction coefficient and diffusion of sub-micro particles straddling a monolayer[J]. Journal of Experiments in Fluid Mechanics, doi: 10.11729/sytlx20230010.

the water interface, as well as the sub-micro scale. First, the surface tension includes a Maxwell term to account monolayer's viscoelasticity. Second, the surface tension includes the wave number term of thermal capillary waves to distinguish it from the macroscopic surface tension. It is discovered that the wave length fitted using the experimental friction coefficient is nearly equal to the average distance between the lipid molecules in the monolayer, confirming the theoretical descriptions of the interfacial thermal fluctuations. Furthermore, when the particles adhere to the condensed lipid domains within the monolayer, the resistance of the entire assembly is almost entirely derived from the condensed domains. The resistance force induced by water on the protruding particle or the force induced by the monolayer on the contact line are both negligible.

Keywords: sub-micro particles; monolayer; friction coefficient; diffusion; interface thermal fluctuations; surface tension

0 引言

微纳米颗粒于膜上的流体力学阻力与布朗扩散是一个界面水动力学的基本模型系统^[1-3],同时也对生物/医学具有实际应用意义。微纳米颗粒布朗运动的扩散系数、阻力系数与膜的黏度、黏弹性等流变性质密切相关,因此颗粒可作为生物膜流变性的测量探针^[4-6]。相对比于剪切流变仪,单个粒子跟踪测量方法具有频率分布广^[7-8],灵敏度高等优势。另一方面,微纳颗粒作为生物膜药物运输载体用于治疗癌症等疾病已成为一种新兴医疗手段^[9-11],评估药物疏运效率需清楚地认识颗粒沿膜界面的扩散运动机理及流体力学规律。

最早的有关颗粒在有膜界面上的水动力学理论由 Saffman 和 Delbrück 提出^[12], Saffman 讨论了嵌入在膜内、与膜厚度相同的圆柱体的阻力系数,作为膜内单个磷脂/蛋白质分子运动的水动力学模型。理论中膜被视为无限大平面铺展的黏性液体,介于其他两种液体界面之间。N-S 方程对膜内流场的刻画有别于普通流体:首先,膜仅由一/两层磷脂分子构成^[13],厚度 2~5 nm,因此理论假设膜内于垂直方向上的剪切速率与其他物理量的梯度为 0^[12-15],因此是一个二维流体力学问题;此外,膜虽可被压缩,但其压应力波波速远大于颗粒布朗运动速度,因此膜被近似为不可压缩流体。这些限制条件皆增加了求解颗粒阻力系数的难度。Saffman 理论用到了两个条件:磷脂分子半径极小、以及膜黏度远大于液体黏度,由此近似忽略了两侧液体对圆柱体上下表面施加的剪切力,进而得到了阻力系数关于颗粒无量纲

尺寸 $\varepsilon = \frac{r(\mu_1 + \mu_2)}{\eta_m}$ 的一阶近似解析解: $f = \frac{4\pi\eta_m}{\ln\left(\frac{2}{\varepsilon} - \gamma\right)}$,

再由爱因斯坦关系可得到圆柱的扩散系数为 $D = \frac{k_B T}{f}$ 。 η_m 为膜的二维黏度,代表了一/两层磷脂分子即整个膜厚度的总体黏滞阻力效应,因此其单位在常规黏度单位的基础上乘以了长度,即 Pa·s·m。 γ 为欧拉常数, r 为圆柱半径, k_B 与 T 分别为玻尔兹曼常数与温度。 μ_1 与 μ_2 分别为膜两侧液体的黏度。Saffman 理论对于半径大于膜厚度的颗粒(如半径几微米的磷脂凝聚区域)并不适用。Hughes、Pailthorpe 和 White^[14] 在此基础上加入了两侧液体对圆柱体上下表面的切向力(HPW 模型),进而讨论了非无穷小 ε 下的阻力系数,但未给出解析解。Petrov 等^[15] 随后给出了 HPW 模型较为准确的近似解析解,并拟合实验测量的膜内凝聚区域的扩散系数,得到磷脂膜二维黏度的量级为 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ Pa·s·m。

三维球形颗粒伸出膜浸入到液体中,较膜内圆柱体二维受力问题更为复杂。最早, Danov 数值计算了颗粒在膜上的运动^[16-17],模型假设颗粒做布朗运动情况下,毛细数 $\eta_m U / \gamma_m \ll 1$ (U 为颗粒速度, γ_m 为膜表面张力),因此膜未发生变形始终保持平展;然而膜被视为可压缩流体。后来, Fischer^[18] 改善了 Danov 的理论,将膜改正为不可压缩流体,并且在膜内流场中加入了表面张力梯度项—Marangoni 效应,给出了关于 Boussinesq 数 $Bo = 1/\varepsilon$ 在极大与极小值下颗粒阻力系数的渐进解 $f(Bo)$ 。Stone^[19] 专门讨论了单层膜系统(膜两侧分别为空气与水),将球形颗粒受力分解为膜内接触线阻力与水相浸没阻力两部分,前者即为 Saffman 或 HPW 的理论结果。Stone 利用理论分析的方法,以 Saffman 结果为零阶值,给出了阻力系数关于颗粒浸没率的一阶近似解,与精确数值计算结果误差小于 5%。

然而近几年陆续有实验^[20-22] 发现颗粒在单层膜

上的布朗运动阻力系数明显大于 Fischer 与 Stone 的理论预测值。直到 2015 年, Boniello^[23] 提出了界面颗粒布朗运动动力学的全新理论, 认为颗粒做布朗运动时, 界面在液体分子热运动的作用下具有微小扰动进而发生变形, 变形幅度仅为液面单个分子尺寸, 颗粒受到的除水动力学以外的阻力来源于变形界面对颗粒施加的表面张力拉力。这种界面扰动称作热力学毛细波^[24-26]。颗粒总的阻力系数为 $f = f_H + f_c$, 前者为水动力学贡献, 后者为界面热扰动表面张力贡献。结合热力学扰动耗散定理^[27-28], $f_c = 1/2k_B T \int_{-\infty}^{+\infty} \langle F_L(0) F_L(t) \rangle dt$, F_L 为颗粒瞬时受到的表面张力拉力, t 为时间。

Boniello 的理论目前仅在纯水界面与几十微米尺寸的颗粒实验中得到验证。本实验发现其同样适用于亚微米颗粒于生物单层膜上的扩散阻力, 但需考虑到单层膜具有的与纯水界面不同的力学性质、以及亚微米尺度, 二者皆体现于表面张力上。首先, 膜为黏弹性非牛顿流体, 导致其液面表面张力需考虑到黏弹性效应^[29-30], 尤其是在热力学毛细波高频振荡^[23] 的物理条件下 $\sim 10^9$ Hz; 其次, 微纳米尺度下的表面张力通常不同于宏观尺度下的值^[31], 表面张力中含有额外热力学毛细波波数项^[32]。实验结果显示, 在低密度、均匀相的膜上, 由实验表面张力阻力系数 f_c 拟合得出的热力学毛细波波长约等于膜内磷脂分子间的平均间距, 符合界面热力学扰动理论的描述。在高密度、相分离的膜上, 颗粒与微米凝聚相粘连, 粘连体整体所受阻力几乎全部源自于微米凝聚相。

1 膜的性质及实验方法

1.1 膜的表面张力与微观结构

本实验所采用的生物膜—肺表面活性剂膜萃取自固尔苏 Curosurf 猪肺磷脂注射液 (80 mg/mL)。固尔苏最主要成分为二棕榈酸磷脂酰胆碱 (Dipalmitoyl-phosphatidylcholine, DPPC, 摩尔分数 25%, 质量分数 47%), 其余为多不饱和脂肪酸磷脂 PUFA-PL (26 mol%)、缩醛磷脂 (3.8 mol%)、极少量的胆固醇 (0.08 mol%) 和蛋白质^[30]。实验采用氯仿-甲醇法^[33] 对固尔苏进行萃取, 制备好的样品为 1 mg/mL 的固尔苏/氯仿溶液, 同时掺混了荧光剂 Texas Red (1,2-dihexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, triethylammonium salt, TR-DHPE), 与固尔苏中 DPPC 的混合摩尔比为 99.8:0.2。

采用课题组实验室自主研发的约束液滴表面测量仪^[34] (Constrained Drop Surfactometry, CDS) 测量膜在不同密度下的表面张力, 如图 1 所示。CDS 上的圆形基座用来盛放纯水液滴 (约 10 μ L), 用微量进样针将稀释 1 倍的固尔苏-氯仿溶液滴定到液滴表面, 形成形状类似于肺泡的水-气界面固尔苏猪肺表面活性剂膜。基座中央的小孔通过导管与注射器相连, 其注/抽水速度由 Labview 编程的推进器控制, 以此调节液滴表面积的变化速率。本实验测量的是膜在压缩过程中表面张力随膜密度的变化趋势, 液滴表面积以 0.05 cm²/min 的准静态速率缩小。液滴的轮廓形状由照相机拍摄。膜表面张力 γ_m 和表面积由 Laplace 方程与重力/表面张力受力平衡, 即 ADSA (Axisymmetric Drop Shape Analysis) 方法 (详见文献 [34-35] 和图 1 中公式) 分析得出。s 为液滴的曲线函数, ψ 为液滴向内与水平方向间的夹角。膜表面压强 π 由 $\pi = \gamma_w - \gamma_m$ 计算得出, 其中, $\gamma_w = 72$ mN/m, 为纯水表面张力。

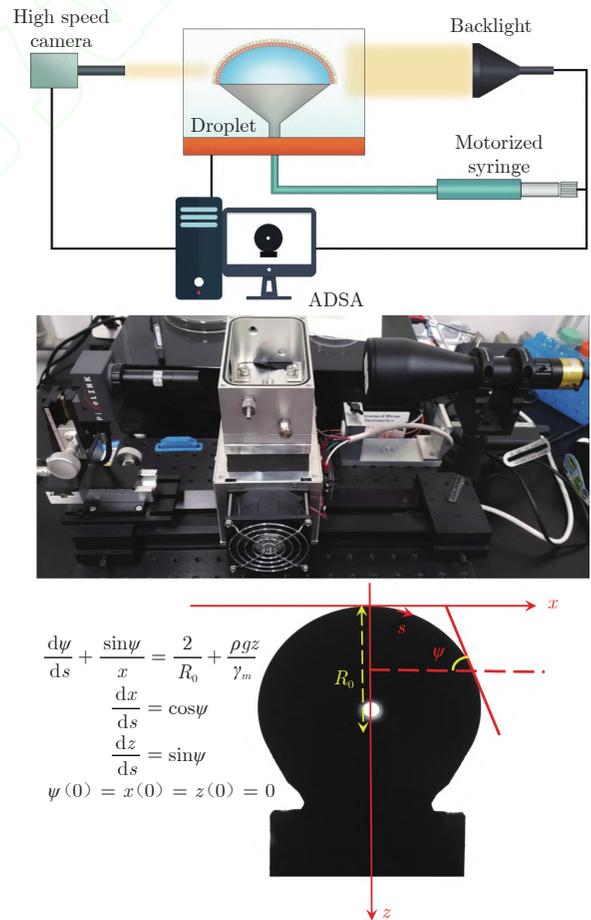


图 1 约束液滴表面测量仪, 根据文献 [34] 图 2 重新绘制
Fig. 1 Constrained Drop Surfactometry, CDS, reproduced according to Figure 2 in [34]

图 2 为膜表面压强随膜密度的变化趋势, 选用 DPPC 单个磷脂分子所占平均面积作为衡量膜密度的物理量。在显微镜下观察了膜在不同密度下的形貌(图 2 中 4 张照片)。膜在被压缩到 $100 \text{ \AA}^2/\text{molecule}$ 之前, 处于液态扩张(Liquid Expanded, LE)^[34] 相, 磷脂分子排列较松散, 膜表面结构均匀。当膜被压缩到 $60 \sim 100 \text{ \AA}^2/\text{molecule}$ 时, 膜上开始出现直径为几微米的磷脂凝聚 TC(Tilted Condensed)相(照片中斑点), TC 区内磷脂分子的排列比 LE 区更紧密。荧光剂 Texas red DHPE 倾向于分布在 LE 区域, 因此 LE 区域显示为白色亮光, TC 区域显示为黑色。在 LE - TC 共存相阶段, 随着膜被压缩, 膜表面压强恒定在 45 mN/m 左右, 只是 TC 区数量和面积占比增大。当膜进一步被压缩 ($<60 \text{ \AA}^2$), 此时膜上几乎被 TC 区域占据, TC 区域相互挤压, 导致膜表面压强直线上升, LE 区域仅存在于 TC 区域间的空隙。

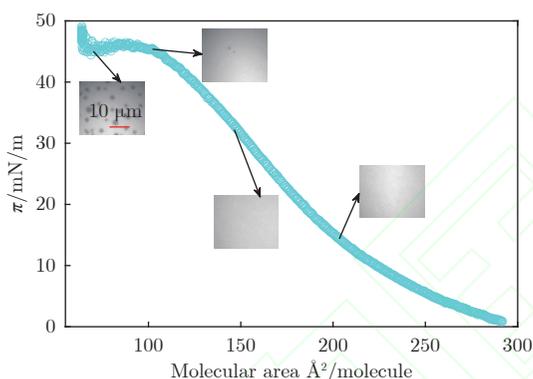


图 2 肺表面活性剂膜表面压强随膜密度的变化趋势

Fig. 2 The variation of the surface pressure with the density of the pulmonary surfactant monolayer

1.2 颗粒于膜上扩散实验系统的制备

在培养皿中制备颗粒于水-气界面肺表面活性剂膜上的扩散系统时, 为防止颗粒沉淀, 水相液体选

用密度为 1.15 g/mL 的蔗糖-氯化钠溶液, 蔗糖质量分数为 45%, 氯化钠浓度为 9 g/L 。选取内径 89 mm 的玻璃培养皿作为承载膜的容器。先在培养皿内倒入厚约 1 mm 的蔗糖-盐溶液, 之后用微量进样针将固尔苏-氯仿溶液以 0.5 \mu L 逐次滴定到蔗糖-盐溶液表面。本实验在界面上滴定了 68 、 102 、 146 和 $204 \text{ \AA}^2/\text{molecule}$ 共 4 个密度的膜, 对应图 2 中的 4 张照片。经过 3 次重复实验, 膜的形貌未发生明显改变。

实验采用的亚微米颗粒为羧酸盐修饰的聚苯乙烯荧光微球, 直径分别为 0.2 、 0.5 和 1 \mu m 。将羧酸盐修饰的聚苯乙烯荧光微球稀释至一定浓度后放入喷雾器, 喷雾器从高处缓缓将颗粒喷洒至膜表面。为防止表面对流对颗粒布朗运动的观测造成干扰, 实验使用特氟龙圆环(外径 12 mm , 内径 6 mm , 高 2.5 mm) 隔绝出一部分区域的膜, 再盖上盖玻片, 静置 10 h 后, 表面对流可基本消除。

1.3 颗粒布朗扩散的测量

实验采用 Olympus(配备 60 倍物镜)显微镜观测颗粒在膜上的布朗运动, 同时利用电子增益高速摄像机(Andor 897 EMCCD)进行拍摄。每个视频拍摄时间为 200 s , 帧率为 0.05 s , 曝光时间 5 ms , 图像尺寸为 $300 \text{ 像素} \times 300 \text{ 像素}$, 分辨率 0.26 \mu m/m 。原始采集图像中的颗粒灰度值不符合标准高斯分布, 因此使用图像处理软件 ImageJ 对图像依次进行背景去噪音(Background Subtraction)和高斯模糊(Gaussian Blur)处理(图 3(a)), 使颗粒灰度值达到标准高斯分布(图 3(b))。之后用 Video Spot Tracker V07.02 软件定位每个颗粒的灰度峰值(图 3(c)), 即颗粒质心, 定位误差仅为 0.5 像素 , 进而对颗粒二维运动轨迹($x-y$ 平面)进行实时跟踪。软件自动将颗

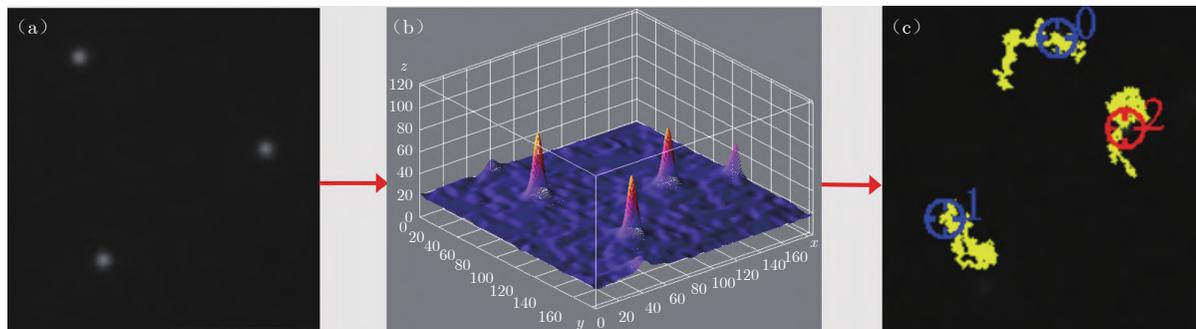


图 3 图像处理与颗粒轨迹追踪示意图 (a) 用 ImageJ 软件对图像进行背景去噪音与颗粒亮度高斯模糊处理; (b) 颗粒灰度值满足高斯分布; (c) 用 Video Spot Tracker V07.02 软件对每个颗粒进行定位跟踪

Fig. 3 Schematic diagram of image processing and particle tracking (a) background subtraction of the image and Gaussian blur of the particle brightness using ImageJ software (b) particle brightness obeys Gaussian distribution (c) positioning and tracking the particles using Video Spot Tracker V07.02 software

粒在每一时刻的像素位置坐标存入计算机中, 使用 Matlab 可计算出颗粒在不同时间间隔 ΔT 内在 x 和 y 方向上的位移分量, 计算公式^[4]如下:

$$\begin{cases} \Delta x(\Delta T) = x(T + t_i) - x(t_i) \\ \Delta y(\Delta T) = y(T + t_i) - y(t_i) \end{cases} \quad (1)$$

ΔT 为时间间隔, t_i 为时间起点。均方位移 MSD (Mean Squared Displacement) 则为 $\Delta x(\Delta T)^2$ 与 $\Delta y(\Delta T)^2$ 对所有时间起点求和再求平均:

$$\begin{cases} \langle \Delta x(\Delta T)^2 \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [x(\Delta T + t_i) - x(t_i)]^2 \\ \langle \Delta y(\Delta T)^2 \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y(\Delta T + t_i) - y(t_i)]^2 \end{cases} \quad (2)$$

扩散系数由 $D_x = \langle \Delta x(\Delta T)^2 \rangle / 2$ 或 $D_y = \langle \Delta y(\Delta T)^2 \rangle / 2$ 求得。< > 是运算符, 表示对所有时间起点 t_i 求平均。本实验中颗粒的运动在 $x - y$ 二维平面上各向同性, 因此扩散系数取两方向上平均值 $D = (D_x + D_y) / 2$ 。针对于每个密度膜上每种颗粒的 MSD 与扩散系数, 由 50 个颗粒的结果求平均而得。

2 颗粒在单层膜上的阻力系数

颗粒运动受膜表面结构的影响。在 LE 相表面均匀的膜上, 均方位移 MSD 随时间间隔线性增长 (图 4), 阻力系数由爱因斯坦关系 $f = \frac{k_B T}{D}$ 求得, 其中扩散系数 D 为图 4 中 MSD 斜率的一半。在 LE - TC 共存相膜上, 在电偶极子吸引力作用下, 表面带负电的颗粒与 TC 区域边缘粘连 (图 4 中照片), 在短时间间隔内观察下, 颗粒的运动主要是随 TC 区的旋转运动, 因此表现为亚扩散; 长时间间隔内, 颗粒随 TC 区域做平动, 转为线性扩散, 但 MSD 明显

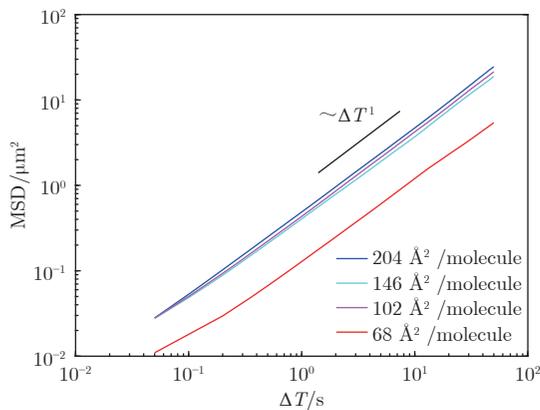


图 4 200 nm 颗粒在不同密度膜上均方位移 MSD 随时间间隔的变化
Fig. 4 The variation of mean squared displacement MSD with time for the 200 nm particle on monolayers of different densities

变低。本节将分别讨论颗粒在 LE 与 LE - TC 共存相膜上的阻力系数。实验未选取 TC 相的膜作为研究对象, 因为此时 TC 区严重挤压, 颗粒只位于 TC 区的间隙中, 在显微镜观察下几乎静止不动, 无研究意义。

2.1 LE 相膜上颗粒的阻力系数

颗粒的水动力学阻力系数 f_H 取决于颗粒在水相中的浸没程度^[16-19] (图 5)。颗粒的平衡位置取决于重力、浮力及膜施加的表面张力拉力。重力为:

$$G = \frac{4\pi R^3}{3} \rho_p g \quad (3)$$

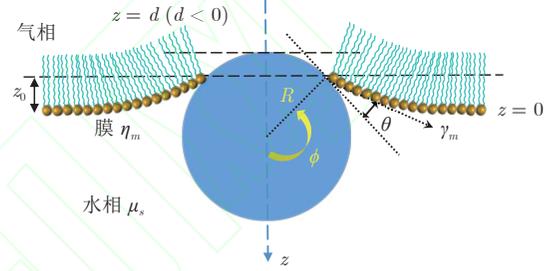


图 5 颗粒在肺表面活性剂膜界面上的浸没程度 (由颗粒暴露在空气中的高度 d 表示) 以及颗粒所受表面张力拉力 γ_m , 根据文献 [36] 图 6 重新绘制

Fig. 5 Schematic diagram of particle immersion relative to the interface of the monolayer (represented using the height exposed to the air d) and the force exerted on the particle due to the surface tension γ_m reproduced according to Figure 6 in [36]

式中: R 为颗粒半径, ρ_p 为颗粒密度, g 为重力加速度。浮力 F_B 为:

$$F_B = \frac{\pi R^2 \rho_s g}{3} \times (2R + R \cos^3 \phi - 3R \cos \phi - 3z_0 \sin^2 \phi) \quad (4)$$

ρ_s 为水相密度, z_0 为液面毛细爬升高度, 粒径小于 $10 \mu\text{m}$ 的颗粒 z_0 忽略不计。膜对颗粒施加的拉力为:

$$F_\gamma = 2\pi R \gamma_m \sin \phi \sin (\theta + \phi) \quad (5)$$

式中: θ 为接触角, ϕ 为浸没角。由公式 (3) 和 (4) 可见, G 与 F_B 都以 R^3 的速率增长, 在粒径极小的情况下, 远小于 $F_\gamma \sim R$, 因此重力作用可忽略不计, 颗粒于垂直方向上的受力可视为全部来自于表面张力拉力, 由此得到颗粒的平衡条件为 $F_\gamma = 0$, 即 $\theta + \phi = 180^\circ$ 。由于颗粒粒径极小, 接触角 θ 实验测量难度极大, 这里采用前人大颗粒 (几十微米) 接触角的测量结果^[36]: $\gamma_m \cos \theta \sim 27 \text{mN/m}$, 根据杨氏定理可得出不同表面张力/不同密度膜对应的 θ 、 ϕ 及颗粒暴露在空气中的高度 d , 如表 1 所示。

表 1 在不同密度 LE 相膜上, 颗粒与膜的接触角 θ 、浸没角 ϕ 、以及颗粒暴露在气相中的高度 d

Table 1 Contact angle θ between the particles and the LE monolayer of different densities, immersion angle ϕ , and the height d of the particle exposed to the air

膜密度($\text{\AA}^2/\text{molecule}$)	204	146	102
θ	60°	55°	30°
ϕ	120°	125°	150°
d	$-0.5R$	$-0.43R$	$-0.13R$

为消除粒径影响, 下文将 f_H 转变为无量纲阻力系数 $\tilde{f}_H = \frac{f_H}{\pi R \mu_s}$ 进行讨论, μ_s 为水相黏度。颗粒受到的水动力学阻力系数可由 Fischer 和 Stone 理论计算得出^[18-19]。在 Boussinesq 数小于 1 ($Bo = \eta_m / R \mu_s$, 本实验 Bo 为 0.05~0.5) 的情况下, Fischer 理论关于 $Bo \ll 1$ 的一阶渐进解均适用^[37]:

$$\tilde{f}_H = \tilde{f}_H^{(0)} + \tilde{f}_H^{(1)} Bo + o(Bo^2), \quad (6)$$

$$\tilde{f}_H^{(0)} \approx 6 \sqrt{\tanh \left[32 \left(\frac{d}{R} + 2 \right) / 9\pi^2 \right]}, \quad (7)$$

$$\tilde{f}_H^{(1)} \approx \begin{cases} -\frac{4}{\pi} \ln \left(\frac{2}{\pi} \arctan \frac{2}{3} \right) \frac{R^{\frac{3}{2}}}{(d+R)^{\frac{3}{2}}}, & d > 0 \\ -\frac{4}{\pi} \ln \left[\frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{d+2R}{3R} \right) \right], & d < 0 \end{cases} \quad (8)$$

$d < 0$ 表示颗粒顶端高于水面 (图 5)。 $\tilde{f}_H^{(0)}$ 与 $\tilde{f}_H^{(1)}$ 分别是 \tilde{f}_H 以 Bo 线性展开后 Bo 的 0 次幂与 1 次幂的系数。其中, $\tilde{f}_H^{(0)}$ 代表无膜界面上颗粒的无量纲水动力学阻力系数。 $o(Bo^2)$ 表示展开式中 Bo 的大于 1 的高次幂 (>1) 项。膜的黏度 η_m 随膜密度的变化而变化^[38]: $\ln \eta_m = \ln \eta_m^0 + BA_0 / (A - A_0)$, A 为膜单个 DPPC 磷脂分子所占平均面积, η_m^0 与 A_0 分别为 LE 相范围内密度最大的膜的黏度及单个 DPPC 分子所占面积, 前者为 LE-TC 共存相膜中 LE 区的黏度, 可由 TC 区的布朗运动扩散系数拟合得出, 详见 2.2 节。Stone 理论中颗粒阻力 \vec{F} 关于浸没程度 $\zeta = (2R - d)/R$ 的一阶近似解为:

$$\vec{F} = \vec{F}^{(0)} + \zeta \vec{F}^{(1)} + o(\zeta^2) \quad (9)$$

$\vec{F}^{(0)}$ 与 $\vec{F}^{(1)}$ 随 Bo 变化而变化, 其数值解取自 Stone 原文图 2^[19], \tilde{f}_H 通过 $\tilde{f}_H = \left| \vec{F} \right| / \pi R \mu_s \left| \vec{U} \right|$ (\vec{U} 为颗粒运动速度) 求得。Stone 解对于任意 Bo 均适用。

图 6 为不同密度 LE 相膜上颗粒无量纲阻力系数实验值与理论值的对比。就理论值而言,

Fischer 理论值比 Stone 理论值稍大, 因为 Fischer 理论考虑了 Marangoni 效应。但 Fischer 理论值仍明显小于实验值, 多余阻力很可能来源于 Boniello 提出的分子热运动引起的界面微小变形——热力学毛细波对颗粒施加的表面张力拉力, 如图 7 所示, 图中 α 为变形界面与水平面夹角, 通常约为 1° ^[25]。表面张力对颗粒阻力系数的贡献需结合热力学扰动耗散理论给出:

$$\tilde{f}_c = 1 / (\pi R \mu_s 2k_B T) \int_{-\infty}^{+\infty} \langle F_L(0) F_L(t) \rangle dt \approx 1 / (\pi R \mu_s 2k_B T) \langle F_L^2 \rangle \tau \quad (10)$$

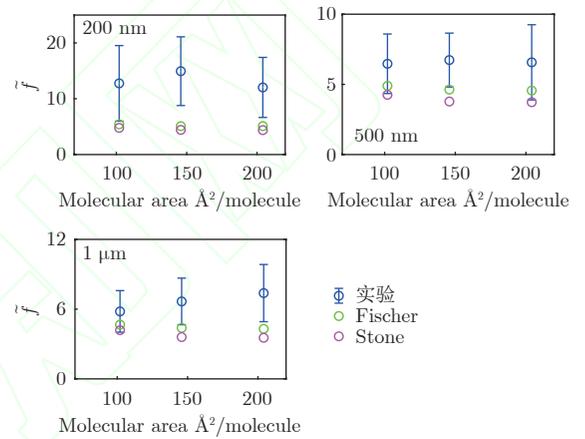


图 6 不同密度 LE 相膜上颗粒无量纲阻力系数实验值与理论值的对比
Fig. 6 Comparison of the dimensionless friction coefficient of the particles on the LE monolayers of different densities between the experimental value and the theoretical prediction value according to the hydrodynamic theory

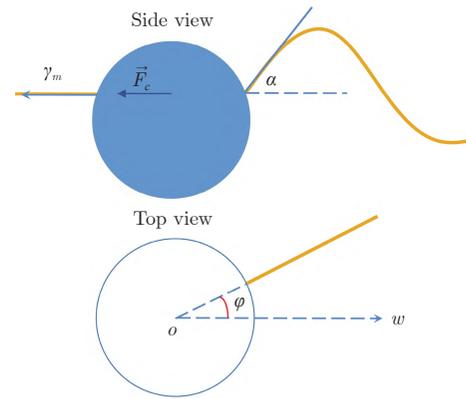


图 7 微观界面扰动对颗粒瞬时施加的表面张力拉力示意图, 根据文献 [23] 图 3 重新绘制

Fig. 7 The surface tension pulling force γ_m exerted on the particle instantaneously due to the microscopic interface disturbance, reproduced according to figure 3 in [23]

式中: τ 为热力学毛细波周期, $\tau = \frac{2\mu_s}{\gamma_m q} \approx 10^{-9}$ s, 其中波数 $q = \frac{2\pi}{\lambda}$, 波长 λ 一般为界面内分子 (膜内主要为 DPPC 分子) 间的平均间距, 为几纳米。 F_L 为界面随

机扰动对颗粒施加表面张力拉力在时间上的平均效果： $\langle F_L^2 \rangle = \sum_{i,j=1}^n \langle F_{Li} F_{Lj} \rangle = (F_L^0)^2 \sum_{i=1}^n (\cos \phi_i)^2 = [\gamma_m \lambda (1 - \cos \alpha)]^2 n / 2$ ， $n = 2\pi R \sin \theta / \lambda$ 为给定时间内界面可能发生扰动的次数。将 $\langle F_L^2 \rangle$ 代入公式(10)最终得到：

$$\tilde{f}_c = 1 / (\pi R \mu_s 2 k_B T) \gamma_m^2 \pi R \sin \theta (1 - \cos \alpha)^2 \lambda. \quad (11)$$

Boniello 原理论 \tilde{f}_c 公式中针对纯水界面的表面张力 γ_m ，为宏观尺度准静态条件下的测量值。然而对于被膜覆盖的界面，膜的弯曲刚度、黏弹性可能会影响表面张力。此外，热力学毛细波波长 λ 为单个分子几纳米大小，与亚微米颗粒尺寸量级上更为接近，这个尺度下界面表面张力大于宏观尺寸下的值，通常由热力学毛细波振幅 ξ_q 测得^[32]：

$$\langle \xi_q^2 \rangle = \frac{k_B T}{g \rho_s + \gamma_m (q)^2 + K (q)^4}. \quad (12)$$

公式中的 $\gamma_m (q) + K (q)^2$ 整体可被看作为膜的“等效表面张力”。Meunier^[39] 给出 $\gamma_m (q) = \gamma_{m0} + \frac{3}{8} \pi k_B T^2 q^2$ ， γ_{m0} 为膜在宏观大尺度 ($q = 0$) 下测得的表面张力， $K (q)$ 为膜的弯曲刚度，对于单层膜可忽略不计^[40]。表面张力受膜黏弹性影响^[29]， γ_{m0} 取决于毛细波震动频率 ω_c 与膜黏弹性松弛时间 τ_{relax} 的比值，由 Maxwell 模型可得：

$$\gamma_{m0} = G_e + \frac{G \omega^2 \tau_{relax}^2}{1 + \omega^2 \tau_{relax}^2}. \quad (13)$$

119G 为膜的松弛强度， G_e 为震动频率为零时膜的表面张力—即 CDS 上测得的 γ_m 。由(13)知，当 $\omega \ll 1/\tau_{relax}$ ， $\gamma_{m0} - G_e \cong G \omega^2 \tau_{relax}^2$ ；当 $\omega > 1/\tau_{relax}$ ， $\gamma_{m0} \cong G_e + G = \gamma_m + G$ 。固尔苏肺表面活性剂膜的松弛时间较长 $\tau_{relax} \sim 100$ s^[30] 且热力学毛细波角频率 $\omega \sim 10^9$ Hz，因此 $\gamma_{m0} = \gamma_m + G$ 。对于不同密度的膜： $G = 10, 35, 100$ mN/m 从 204, 146 到 102 Å²/molecule 取自 [36]。

综上所述，(11)式中 γ_m 应替换 $\gamma_m + G + \frac{3}{8} \pi k_B T^2 q^2$ 。 \tilde{f}_c 实验值由 $\tilde{f}_c = \tilde{f} - \tilde{f}_H$ 求得， \tilde{f} 为实验测量的无量纲阻力系数， \tilde{f}_H 取 Fischer 的理论预测值(公式(6)-(8))。最终，热力学毛细波波长 λ 作为唯一未知量对(11)式 \tilde{f}_c 进行最小二乘法拟合得出，如图 8。对于 200 nm—1 μm 的颗粒，拟合的 λ 值在实验统计标准偏差范围内基本等于膜内 DPPC 分子平均间距。

2.2 LE-TC 共存相膜上颗粒的阻力系数

在 LE-TC 共存相的膜上，所有颗粒均与 TC 区

域边缘粘连，因此难以确定颗粒的等效粒径，本节只对其扩散系数进行讨论。首先，实验测量了无颗粒喷洒膜上 TC 区域的扩散系数(图 9(a))，由 HPW 模型拟合：

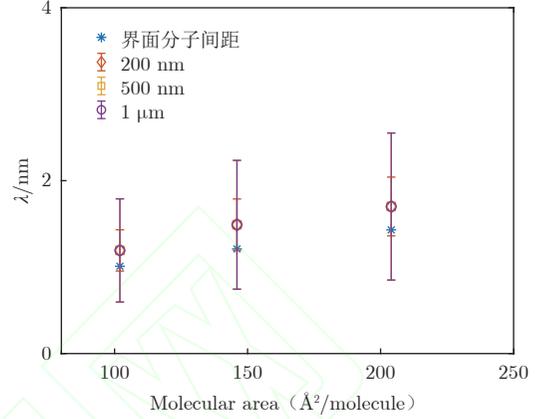
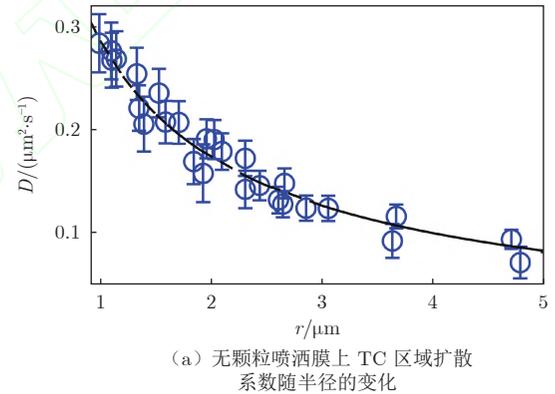
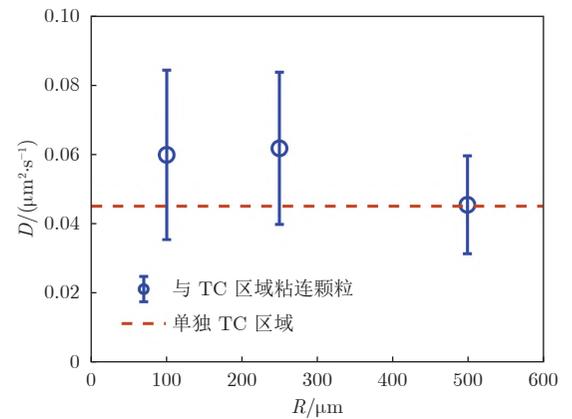


图 8 拟合 λ 值与膜上 DPPC 分子间平均间距的对比

Fig. 8 The values of λ obtained by the fits, compared to the average distance between the DPPC molecules on the monolayer



(a) 无颗粒喷洒膜上 TC 区域扩散系数随半径的变化



(b) 与 TC 区域粘连的颗粒以及单独 TC 区域扩散系数的对比

图 9 68 μ /molecule 膜上单独 TC 区域以及及与 TC 区域粘连颗粒的扩散系数

Fig. 9 The diffusion coefficient of TC domains alone and the nanoparticles adhered to the edge of the TC domains on the monolayer of the density of 68 μ /molecule

$$D = \frac{K_B T}{4\pi\eta_m} \times \left[\ln\left(\frac{2}{\varepsilon}\right) - \gamma + \frac{4\varepsilon}{\pi} - \left(\frac{\varepsilon^2}{2}\right) \ln\left(\frac{2}{\varepsilon}\right) \right] \times \left[1 - \left(\frac{\varepsilon^2}{\pi}\right) \ln\left(\frac{2}{\varepsilon}\right) + c_1 \varepsilon^{b_1} / (1 + c_2 \varepsilon^{b_2}) \right]^{-1}, \quad (14)$$

得到膜的二维黏度 $\eta_m = 7.7 \times 10^{-10} \text{ Pa}\cdot\text{s}\cdot\text{m}$, 与文献报道的其他磷脂单层膜的黏度数量级相同^[38]。 c_1, c_2, b_1, b_2 均为常数, 取自 [15]。肺表面活性剂单层膜厚度 $\sim 1 \text{ nm}$, 由此可得膜的体黏度为 $0.77 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, 是纯水黏度的 770 倍。图 9(b) 将粘连颗粒的扩散系数(圆圈表示)与单独 TC 区域的扩散系数(虚线表示)进行了对比, 后者选取 $3.5 \mu\text{m}$ 为平均 TC 区域直径(参照图 2 照片)由 HPW 模型代入 η_m 计算得出。可以看出, 在实验统计误差范围内二者近似相等, 表明颗粒与 TC 区域形成的整体的受力主要来自于 TC 区域。原因为 TC 区域直径远大于颗粒, 受到的膜内黏滞阻力更大; 此外, 膜的体黏度远大于水相, 因此水相对颗粒浸没部分施加的黏滞阻力近似忽略不计。

3 结 论

本论文实验研究了亚微米颗粒于单层生物膜—肺表面活性剂膜界面上的阻力系数与扩散行为, 测量结果显示颗粒的运动需综合考虑水动力学、界面热力学扰动、膜的表面张力与非牛顿流体黏弹性等力学性质、与膜微观结构这几个要素的影响, 并得到如下结论:

1) 肺表面活性剂膜的力学特性伴随着复杂的相变规律且与其微观结构相关, 膜被初步压缩时, 表面压强随膜密度线性增大而增大, 表面张力则与表面压强趋势相反, 此时膜表面结构均匀, 处于 LE 液态相; 随着膜被继续压缩, 膜上开始出现局部的微米磷脂凝聚 TC 区域, 与 LE 液态区域共存, 此时为 LE-TC 共存相, 在这个相态下, 随着膜密度的增大, 表面压强保持恒定, 只是 TC 区域在膜上的面积占比逐渐增大; 当膜被进一步压缩, 膜上 TC 区域的占比几乎达到饱和, TC 区域相互挤压, 膜表面压强随着密度增大陡然上升, 此时的膜处于 TC 凝聚相。

2) 在 LE 相表面结构均匀的膜上, 颗粒阻力系数等于水动力学贡献 f_H 与热力学毛细波界面扰动施加的表面张力贡献 f_c 之和, f_c 式中的表面张力需体现膜的黏弹性以及微纳尺度, 因此加入了黏弹性项以及热力学毛细波波数项, 利用热力学毛细波波长 λ 拟合

f_c 实验测量值发现 λ 近似等于膜内主要成分 DPPC 磷脂分子间的平均间距, 符合热力学界面扰动的理论描述。

3) 在 LE-TC 共存相的膜上, 颗粒均与 TC 区域边缘粘连, 其形成的整体的受力基本全部来源于 TC 区域。TC 区域膜内接触线直径较颗粒更大, 且膜的体黏度远大于水相黏度, 导致无论是膜内对颗粒接触线施加的阻力还是水相对颗粒浸没体积施加的阻力贡献都极小。

参考文献:

- [1] SAFFMAN P G, DELBRÜCK M. Brownian motion in biological membranes[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1975, 72(8): 3111–3113.
- [2] LISHCHUK S V. Effective surface-shear viscosity of an incompressible particle-laden fluid interface[J]. Physical Review E, 2014, 89(4): 043003. doi: 10.1103/physreve.89.043003
- [3] DIMOVA R, DANOV K, POULIGNY B, et al. Drag of a solid particle trapped in a thin film or at an interface: influence of surface viscosity and elasticity[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2000, 226(1): 35–43. doi: 10.1006/jcis.2000.6710
- [4] ORTEGA F, RITACCO H, RUBIO R G. Interfacial microrheology: particle tracking and related techniques[J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2010, 15(4): 237–245.
- [5] KIM K, CHOI S Q, ZASADZINSKI J A, et al. Interfacial microrheology of DPPC monolayers at the air-water interface[J]. Soft Matter, 2011, 7(17): 7782. doi: 10.1039/c1sm05383c
- [6] MENDOZA A J, GUZMÁN E, MARTÍNEZ-PEDRERO F, et al. Particle laden fluid interfaces: dynamics and interfacial rheology[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2014, 206: 303–319. doi: 10.1016/j.cis.2013.10.010
- [7] CHOI S Q, STELTENKAMP S, ZASADZINSKI J A, et al. Active microrheology and simultaneous visualization of sheared phospholipid monolayers[J]. Nature Communications, 2011, 2: 312. doi: 10.1038/ncomms1321
- [8] XUE C, SHI X, ZHENG X, et al. Diffusion of Nanoparticles with Activated Hopping in Crowded Polymer Solutions[J]. Nano Letters, 2020, 20(5): 3895–3904. doi: doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01058
- [9] PENG G, TISCH U, ADAMS O, et al. Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles[J]. Nature Nanotechnology, 2009, 4(10): 669–673. doi: 10.1038/nnano.2009.235
- [10] FANG R H, HU C M J, LUK B T, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. Nano Letters, 2014, 14(4): 2181–2188. doi: 10.1021/nl500618u

- [11] PARTLOW K C, LANZA G M, WICKLINE S A. Exploiting lipid raft transport with membrane targeted nanoparticles: a strategy for cytosolic drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(23): 3367–3375. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.030
- [12] SAFFMAN P G. Brownian motion in thin sheets of viscous fluid[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 1976, 73(4): 593–602. doi: 10.1017/s0022112076001511
- [13] WU J C, LIN T L, JENG U S, et al. Neutron and X-ray reflectivity studies on DNA adsorption on mixed DPPC/DC-Cholesterol monolayers[J]. *Physica B: Condensed Matter*, 2006, 385-386: 841–844. doi: 10.1016/j.physb.2006.05.121
- [14] HUGHES B D, PAILTHORPE B A, WHITE L R. The translational and rotational drag on a cylinder moving in a membrane[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 1981, 110: 349–372. doi: 10.1017/s0022112081000785
- [15] PETROV E P, SCHWILLE P. Translational diffusion in lipid membranes beyond the saffman-Delbrück approximation[J]. *Biophysical Journal*, 2008, 94(5): L41–L43. doi: 10.1529/biophysj.107.126565
- [16] DANOV K, AUST R, DURST F, et al. Influence of the surface viscosity on the hydrodynamic resistance and surface diffusivity of a large Brownian particle[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1995, 175(1): 36–45. doi: 10.1006/jcis.1995.1426
- [17] DANOV K D, DIMOVA R, POULIGNY B. Viscous drag of a solid sphere straddling a spherical or flat surface[J]. *Physics of Fluids*, 2000, 12(11): 2711–2722. doi: 10.1063/1.1289692
- [18] FISCHER T M, DHAR P, HEINIG P. The viscous drag of spheres and filaments moving in membranes or monolayers[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 2006, 558: 4510–475. doi: 10.1017/s002211200600022x
- [19] STONE H A, MASOUD H. Mobility of membrane-trapped particles[J]. *Journal of Fluid Mechanics*, 2015, 781: 494–505. doi: 10.1017/jfm.2015.486
- [20] SICKERT M, RONDELEZ F. Shear viscosity of Langmuir monolayers in the low-density limit[J]. *Physical Review Letters*, 2003, 90(12): 126104. doi: 10.1103/physrevlett.90.126104
- [21] RADOEV B, NEDYALKOV M, DYAKOVICH V. Brownian motion at liquid-gas interfaces. 1. Diffusion coefficients of macroparticles at pure interfaces[J]. *Langmuir*, 1992, 8(12): 2962–2965. doi: 10.1021/la00048a019
- [22] DU K, LIDDLE J A, BERGLUND A J. Three-dimensional real-time tracking of nanoparticles at an oil-water interface[J]. *Langmuir*, 2012, 28(25): 9181–9188. doi: 10.1021/la300292r
- [23] BONIELLO G, BLANC C, FEDORENKO D, et al. Brownian diffusion of a partially wetted colloid[J]. *Nature Materials*, 2015, 14(9): 908–911. doi: 10.1038/nmat4348
- [24] FOURNIER J B, LACOSTE D, RAPHAËL E. Fluctuation spectrum of fluid membranes coupled to an elastic meshwork: jump of the effective surface tension at the mesh size[J]. *Physical Review Letters*, 2004, 92: 018102. doi: 10.1103/physrevlett.92.018102
- [25] MECKE K, DIETRICH S. Local orientations of fluctuating fluid interfaces[J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2005, 123(20): 204723. doi: 10.1063/1.2121507
- [26] AARTS D G A L, SCHMIDT M, LEKKERKERKER H N W. Direct visual observation of thermal capillary waves[J]. *Science*, 2004, 304(5672): 847–850. doi: 10.1126/science.1097116
- [27] LANGEVIN P. Sur la théorie du mouvement brownien[C]// *Comptes-rendus de l'Académie des sciences Séance du 9 mars. 1908.*
- [28] LI L, LIU J G, LU J F. Fractional stochastic differential equations satisfying fluctuation-dissipation theorem[J]. *Journal of Statistical Physics*, 2017, 169: 316–339. doi: 10.1007/s10955-017-1866-z
- [29] CRAWFORD G E, EARNSHAW J C. Viscoelastic relaxation of bilayer lipid membranes. Frequency-dependent tension and membrane viscosity[J]. *Biophysical journal*, 1987, 52(1): 87–94. doi: 10.1016/S0006-3495(87)83191-0
- [30] GUZMÁN E, SANTINI E, FERRARI M, et al. Evaluating the impact of hydrophobic silicon dioxide in the interfacial properties of lung surfactant films[J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(11): 7308–7318. doi: 10.1021/acs.est.1c06885
- [31] KAWAGUCHI M, SANO M, LANE CHEN Y, et al. Interfacial properties of poly(vinyl acetate) films: surface wave scattering at an air-water interface[J]. *Macromolecules*, 1986, 19(10): 2606–2612. doi: 10.1021/ma00164a025
- [32] EARNSHAW J C, MCGIVERN R C. The amplitudes of thermally excited capillary waves on monolayer covered liquid surfaces[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1989, 131(1): 278–281. doi: 10.1016/0021-9797(89)90169-0
- [33] BLIGH E G, DYER W J. A rapid method of total lipid extraction and purification[J]. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 1959, 37(8): 911–917. doi: 10.1139/o59-099
- [34] YANG J L, YU K, ZUO Y Y. Accuracy of axisymmetric drop shape analysis in determining surface and interfacial tensions[J]. *Langmuir*, 2017, 33(36): 8914–8923. doi: 10.1021/acs.langmuir.7b01778
- [35] ZUO Y Y, CHEN R, WANG X, et al. Phase Transitions in Dipalmitoylphosphatidylcholine Monolayers[J]. *Langmuir*, 2016, 32(33): 8501–8506. doi: 10.1021/acs.langmuir.6b01482
- [36] SAMUEL, SCHÜRCH, . Surfactant displaces particles toward the epithelium in airways and alveoli[J]. *Respiration Physiology*, 1990, 80(1): 17–32. doi: 10.1016/0034-5687(90)90003-H
- [37] SAMANIUK J R, VERMANT J. Micro and macrorheology at fluid-fluid interfaces[J]. *Soft Matter*, 2014, 10(36): 7023–7033.

doi: 10.1039/C4SM00646A

doi: 10.1088/0953-8984/2/s/064

- [38] KIM K, CHOI S Q, ZELL Z A, et al. Effect of cholesterol nanodomains on monolayer morphology and dynamics[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(33): E3054–E3060.
doi: 10.1073/pnas.1303304110
- [39] MEUNIER J. Liquid interfaces: role of the fluctuations and analysis of ellipsometry and reflectivity measurements[J]. Journal De Physique, 1987, 48(10): 1819–1831.
doi: 10.1051/jphys:0198700480100181900
- [40] DAILLANT J, BENATTAR J J, BOSIO L. X-ray reflectivity study of monolayers of amphiphilics at the air-water interface[J]. Journal of Physics:Condensed Matter, 1990, 2(S): SA405–SA410.

作者简介:



刘 杨(1989—),女,天津人,副研究员。研究方向:复杂流体、微纳米流体力学、多相流。通信地址:江苏省徐州市大学路1号中国矿业大学南湖校区深部岩土力学与地下工程国家重点实验室(221116)。
E-mail: 6129@cumt.edu.cn

(编辑:宋嘉慧)

中国知网