纳米尺度下的光声效应及纳米探针光声 转换机制研究

石玉娇, 邢达

华南师范大学生物光子学研究院激光生命科学研究所 激光生命科学教育部重点实验室,广东 广州 510631

摘要 构建高转换效率的纳米探针是推动光声(PA)分子成像发展的关键。传统光声探针的设计思路是使探针在 组织光学窗口波段的光吸收系数最大化,而对探针的光声转换性质的研究却未得到足够重视。以金纳米球为例, 讨论了在热膨胀机制介导的光声效应中纳米探针的微观光声转换机制,使理性设计高转换效率探针成为可能。通 过理论分析和有限元分析发现,由于小尺寸效应,纳米探针不再满足热禁闭条件,在激光脉冲范围内即有热量从球 体向周围介质扩散,从而使得纳米探针本身及其周围介质的热膨胀对光声信号均有贡献。

关键词 生物光学;光声成像;纳米探针;光声转换;机制

中图分类号 O439 **文献标识码** A

doi: 10.3788/CJL201845.0207026

Study on Photoacoustic Effect in Nanoscale and Photoacoustic Conversion Mechanism of Nanoprobes

Shi Yujiao, Xing Da

Key Laboratory of Laser Life Science, Ministry of Education, Institute of Laser Life Science, College of Biophotonics, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510631, China

Abstract The construction of nanoprobes with high conversion efficiency is the key factor for the development of photoacoustic (PA) molecular imaging. The traditional design methods for PA probes usually maximize their optical absorption at the tissue optical window, while the research on the PA conversion properties of the probes has not been given enough attention. Taking gold nanospheres as an example, the mechanism of microcosmic PA conversion of nanoprobes in PA effect mediated by thermal expansion mechanism is discussed, which makes the rational design of probe with high conversion efficiency possible. Based on theoretical analysis and finite element analysis, it is indicated that nanoprobes no longer satisfy the thermal confinement conditions due to the small size effect. The thermal energy diffuses from the sphere to the surrounding medium in the range of laser pulse. As a result, the PA signal is composed of nanoprobes itself and the thermal expansion of media around the nanoprobes.

Key words biotechnology; photoacoustic imaging; nanoprobes; photoacoustic conversion; mechanism

OCIS codes 170.0180; 110.5125; 110.5120; 160.4236; 310.6805

1 引 言

通过结合生物分子技术与现代医学影像技术, 分子功能影像技术有能力对病理过程实现细胞及分 子层面上的研究^[1-2]。该技术能够使疾病的诊断水 平提前至分子异常阶段,并可在体观察疾病的发展 过程,是一种非入侵式疾病诊断模式,对多种重大疾 病(如心血管疾病、癌症等)的早期诊断有重要的意 义^[3]。随着生物学、医学影像及材料学的迅猛发展, 分子功能影像技术在核磁共振成像、正电子发射层 析成像及光学分子成像等领域已被广泛应用于病理 研究及临床疾病诊断^[46]。与核磁成像等技术相比, 光学分子影像技术具有高分辨率、高特异性、高灵敏 度及无损伤等优势,在分子功能影像领域受到广泛

收稿日期: 2017-08-03; 收到修改稿日期: 2017-09-11

基金项目:国家自然科学基金(81630046,61627827,61331001,91539127)

作者简介:石玉娇(1989—),女,博士研究生,主要从事纳米尺度光声效应方面的研究。E-mail: shiyuj@scnu.edu.cn 导师简介:邢达(1957—),男,博士,教授,主要从事生物光子学方面的研究。E-mail: xingda@scnu.edu.cn

关注。然而,由于生物组织对光具有强烈的散射,纯 光学影像技术的成像深度无法突破成像深度软极 限,这限制了光学分子影像技术在生物医学领域的 应用。

作为新一代的无损医学影像方法,光声(PA)成 像技术是一种基于光学吸收差异、以超声波为信息 载体的新型生物医学成像方法,其结合了纯光学成 像的高选择性和纯超声成像的深穿透性,突破了传 统光学影像技术的成像深度软极限,使成像深度可 达厘米量级[7-8]。由于很多重大疾病如肿瘤、心脑血 管疾病等的特征分子的光吸收能力较弱,在受到激 光激发时不能产生足够高的信号用于获取有效的光 声成像,通过引入具有高光吸收的外源对比剂能够 实现病灶区域的特异性、高灵敏的光声成像。通过 将分子特异性抗体或配体连接到外源对比剂,构建 靶向光声造影剂,再选择与对比剂光吸收的激发波 长作为激发光源,从而能够实现靶向性光声功能分 子成像[9]。光声成像技术与分子标记技术相结合形 成了一个新的发展方向——光声分子成像,其有望 在活体组织及细胞层面实现分子水平的病理成像及 疾病诊断^[10]。目前已有多种光学吸收体被用作光 声分子功能成像对比剂,这些对比剂包括贵金属纳 米粒子(即等离子纳米粒子)、有机染料、碳纳米材料 等[11]。光声功能分子成像目前已经获得了巨大的 发展,逐步发展成为分子成像领域的重要前沿研究 方向。

构建高转换效率的纳米探针是推动光声分子成 像发展的关键。然而需要注意到,单个光声探针的 光声信号幅值大小不仅正比于其光吸收系数,而且 正比于探针的光声转换效率,理想的光声探针应该 同时具备高光吸收能力及高光声转换效率。传统的 光声探针的设计思路与光热探针思路相同,即通过 调整探针性质使其在组织光学窗口波段的光吸收系 数最大化,对探针的光声转换性质的研究却未引起 足够的重视。构建高转换效率的光声纳米探针对光 声功能分子成像特别是深层组织成像具有重要意 义[12]。通过理论分析发现,由于纳米探针的小尺寸 效应,其比表面积急剧增大,致使光声纳米探针具备 不同于体材料的光、热性质及光声能量转换机制。 本文以浸没在水中的球形金纳米粒子为例,利用理 论分析及有限元仿真的方法,定量讨论纳米探针的 光声转换效率,揭示其微观光声转换机制,为构建高 转换效率的光声纳米探针提供理论基础。

2 基本原理及仿真结果

以半径为 R 的实心球形纳米粒子为例,由于纳 米粒子的小尺寸效应,其比表面积(S/V=3/R,S 表示粒子的面积,V 表示粒子的体积)随尺寸的减小 而急剧增加,如图 1(a)所示。当其受到激光照射 时,易与入射的某特定波长的激光电磁波场发生共 振,即发生局域表面等离子体共振。为定量计算纳 米粒子的光吸收,利用有限元分析(FEA)的方法, 以浸没在水中的半径为 15 nm 的金纳米球为例,计 算金纳米球的光吸收功率、热扩散及光声信号产生 过程。假设一频率为ω、电场强度为 E 的时谐光波 场入射到金纳米球上,电场满足亥姆霍兹方程^[13]:

$$\nabla \times (\mu_{r}^{-1} \nabla \times \boldsymbol{E}) - k_{0}^{2} \left(\boldsymbol{\varepsilon}_{r} - j \frac{\sigma}{\boldsymbol{\omega} \boldsymbol{\varepsilon}_{0}} \right) \boldsymbol{E} = 0, \quad (1)$$

式中 μ_r 、 ϵ_r 、 σ 及 k_o 分别是相对磁导率、相对介电常数、电导率以及波数。对于贵金属而言,相对介电常数通常为复数,金的复相对介电常数可以通过Rioux等^[14]提出的模型获得。如图1(b)所示,金纳米球在波长为530 nm 左右的入射激光下发生局域表面等离子体共振,使纳米粒子表面电场在入射电场的振动方向出现几倍的增强。纳米粒子中的自由电子吸收光能量从低于费米能级的低能态跃迁到高能态[图1(c)],之后,通过无辐射跃迁回到低能态,并释放热能。该过程中纳米粒子的光吸收功率可以表示为^[15]

$$Q_{\rm abs} = \boldsymbol{J} \cdot \boldsymbol{E} , \qquad (2)$$

式中 Q_{abs} 为纳米粒子的光吸收功率,**J**为由纳米粒子的自由电子震荡产生的电流密度。利用有限元分析定量计算得到了不同尺寸金纳米球的光吸收功率谱,如图1(d)所示。其中,入射激光的电场强度为 $E_z = 1.88 \times 10^6 \text{ V} \cdot \text{m}^{-1}$ 。由光照度公式 $I_{in} = c\epsilon_0 n_{water} E_z^2/2$ 可知,对应的激光功率密度大约为6mW/ μ m²。

由于受到激光照射,纳米粒子吸收光能量并产 生温度升高,温升满足热传导方程^[16]:

$$\rho C_{\rm p} \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + Q_{\rm abs} \cdot f(t), \qquad (3)$$

式中 ρ 为组织密度, C_p 为比热容,T(r,t)是由于吸 收光能量产生的温升,k为热导率; Q_{abs} 为光吸收功 率,f(t)为入射激光时间函数,光声成像中常用的 激光脉冲宽度为 10 ns 左右。定义热禁闭时间^[17] $\tau_{th} = D^2/4\alpha$,其中 D 为受加热区域尺寸, α 为纳米粒 子周围组织的热扩散系数。在非标记的光声成像



 图 1 (a)球形粒子比表面积随半径的变化;(b)半径为 15 nm 的金纳米球局域表面等离子体共振场增强效应; (c)纳米粒子吸收光子发生无辐射跃迁示意图;(d)不同尺寸金纳米粒子的光吸收功率谱仿真结果
 Fig. 1 (a) Specific surface area of spherical particle as a function of radius; (b) localized surface plasmon resonance induced field enhancement effect for a gold nanosphere with the radius of 15 nm; (c) schematic of nonradiative transition for the nanoparticles absorber photons; (d) simulated results of the absorbed optical power spectra for gold nanoparticles with different radii

中,由于受到激光加热的区域尺寸大多在微米量级以上,激光脉冲宽度一般是小于热禁闭时间的,即满足热禁闭条件 $\tau \leq \tau_{th}$ 。然而在光声功能分子成像中,由于纳米粒子的小尺寸效应,使得热禁闭时间急剧下降,导致其大小与激光脉冲宽度相当甚至小于激光脉冲宽度,如图 2(a)所示。这就造成在单个脉冲内即存在热量由纳米探针向周围环境的热扩散。热扩散长度 χ 可由表达式 $\chi = \sqrt{\alpha \tau}$





(c) t=0 ns t=2.5 ns t=5 ns t=7.5 ns t=10 ns t=12.5 ns t=15 ns t=17.5 ns t=20 ns t=22.5 ns

图 2 (a)热禁闭时间随球形纳米粒子尺寸的变化;(b)热扩散长度随入射激光脉冲宽度的变化; (c)半径为 15 nm 的金纳米球受到脉冲宽度为 10 ns 的激光照射时,温度场随时间演化分布图 Fig. 2 (a) Thermal confinement time as a function of nanoparticle size; (b) thermal diffusion length as a function of laser pulse width; (c) temperature field distribution versus time when a gold nanosphere with the radius of 15 nm is irradiated by the laser with the pulse width of 10 ns

受热区域的热膨胀引起受热区域边界位移的产 生,从而辐射光声波,光声波声压与位移之间满 足^[18]:

$$\nabla p = -\rho \partial^2 u / \partial t^2, \qquad (4)$$

(4)式通常可以变换为: $p = -\rho c_L \partial u / \partial t_o$ 其中,p、 c_L 和 u分别是光声压、声速以及位移。通过结合)

(3)、(4)式,以及温度、位移的边界连续条件,计算获得了浸没在水中的纳米粒子的光声压幅值:

$$P = -Q_{abs} \frac{\rho_{H_2O}}{4\pi r} \times \frac{\beta_{Au}R^3/3 + \beta_{H_2O}\chi_{H_2O}R(R + \chi_{H_2O})}{\rho_{Au}C_{pAu}R^3/3 + \rho_{H_2O}C_{pH_2O}R\chi_{H_2O}(R + \chi_{H_2O})}^{\circ}$$
(5)

由(5)式可见,当受到激光照射时,虽然纳米粒 子作为光吸收体吸收激光能量而其周围环境不吸收 光能量,但是纳米粒子将光能量转换成热后,由于存 在热量从纳米粒子向周围环境扩散,靠近纳米粒子 的一薄层液体环境同样发生了快速的温升,这导致 纳米粒子的光声信号不仅来自于其本身的热膨胀, 还有周围环境热膨胀的贡献。这一结论也被定量有 限元分析印证。为了更加形象地说明纳米粒子的光 声转换机制,本研究仿真了半径为 15 nm 的金纳米 球在受到波长为 532 nm、脉冲宽度为 10 ns、激光函

数为
$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left[-\frac{(t-\tau/2)^2}{2\sigma^2}\right] (\sigma = \tau/6)$$
、功

率密度为 6 mW/µm²的激光照射时,纳米粒子本身 和周围环境产生的光声信号如图 3 所示。由图可 见,纳米粒子及其周围环境均发生了热膨胀,且受热 水区域的热膨胀要明显大于纳米粒子的热膨胀,由 水受热膨胀产生的光声信号幅值大约是由纳米粒子 产生的热膨胀信号幅值的 10 倍。





3 分析与讨论

为了探究纳米粒子光声转换效率的影响参数, 考虑以下两种极端情况。

 1)当周围环境中的热扩散长度远小于纳米粒 子本身的尺寸,即纳米粒子向周围环境的热扩散可 以忽略不计,此情况与宏观光声转换机制相同,(5) 式变为:

$$P = -Q_{\rm abs} \frac{\rho_{\rm H_2O}}{4\pi r} (\beta_{\rm Au} / \rho_{\rm Au} C_{\rm pAu}) , \qquad (6)$$

此时,产生的光声信号主要来自于纳米粒子本身的 热膨胀,周围环境对光声信号的贡献可以忽略。

2)当周围环境中的热扩散长度远大于纳米粒 子本身的尺寸时,即由纳米粒子吸收光能量产生的 热量主要分布在周围环境中,此时(5)式变为:

$$P = -Q_{\rm abs} \frac{\rho_{\rm H_2O}}{4\pi r} (\beta_{\rm H_2O} / \rho_{\rm H_2O} C_{\rm pH_2O}) , \qquad (7)$$

此时,产生的光声信号主要来自于周围环境的热膨 胀,纳米粒子尽管是光吸收体但对光声信号的贡献 可以忽略不计。由此可见,某一材料的热-声转换效 率可以由格林爱森系数 $\Gamma = \beta / \rho C_p$ 表征。对于浸没 在水中的金纳米球,水热膨胀产生的光声信号要高 于金纳米球本身膨胀对光声信号的贡献,主要原因 是水的格林爱森系数要远高于金的格林爱森系数, 如表 1 所示。

	表 1	フ	く与金	的热学	参	数表		
Table 1	Therm	nal	paran	neters	for	gold	and	water

Item	Thermal expansion coefficient ^[19] / (10^{-5} K^{-1})	Heat capacity / (J•K ⁻¹ •kg ⁻¹	Density / (kg•m ⁻³)	Grueneisen parameter / (10 ⁻¹² m ³ •J)
Water	20.6	4200	1022	48
Au	1.4	129	19300	5.6

由上述对纳米尺度下的光声效应的讨论可知, 纳米粒子具有特殊的不同于宏观光声转换机制的微 观光声转换机制,揭示这一机制将为构建高光声转 换效率的纳米探针提供有利的理论依据及指导。上 述讨论表明,纳米粒子的光声信号来自所有受热区 域热膨胀贡献之和,即可以表示为:

$$P_{\text{total}} = \sum_{i} \Gamma_{i} W_{i} , \qquad (8)$$

式中 Γ_i 为受热区域i的格林爱森系数, W_i 为区域i内的热量。

由(8)式可知,越多的能量分布在高格林爱森系 数区域,那么纳米粒子的光声转换效率就越高。如 图 4 所示,假设纳米粒子吸收的光能量一定,当周围 环境的格林爱森系数(Γ_m)大于纳米粒子本身的格 林爱森系数(Γ_s)时,随着周围环境中的热扩散长度 增加,分布在周围环境中的能量百分比增加,那么光 声信号的幅值也会增加,即纳米粒子的光声转换效 率增加。反之,当周围环境的格林爱森系数小于纳 米粒子本身的格林爱森系数时,周围环境的热-声转 换能力比纳米粒子本身弱,那么随着周围环境中的 热扩散长度增加,光声信号的幅值反而降低,纳米粒 子的光声转换效率也随之降低。



随热扩散长度的变化

Fig. 4 PA signal amplitudes as a function of thermal diffusion length under different Grueneisen parameter relations

纳米粒子的光声转换效率问题相对复杂,因为 对于吸收一定的纳米粒子,其光声转换过程不仅涉 及材料本身的热声转换能力即格林爱森系数的大 小,更加重要的是材料的热学参数会影响热量在纳



米粒子及周围环境之间的分布。上面已经讨论了格 林爱森系数对纳米粒子光声转换效率的影响,下面 讨论影响能量分布的因素,主要有两个:周围环境的 热扩散系数、纳米粒子本身的尺寸。

如图 5(a)插图所示,以 15 nm 的金纳米球浸没 在水中为例,根据热扩散长度的定义公式,定量计算 了当水的热扩散系数扩大 10 倍时,热扩散长度随激 光脉冲宽度的变化关系。可以看出,随着热扩散系 数的增加,周围环境中热扩散长度明显增加。图 5 (a)定量计算了不同热扩散系数下纳米粒子本身的 热量百分比,随着周围环境热扩散系数的增加,分布 在纳米粒子中的热量明显下降,即分布在周围环境 中的热量百分比随环境的热扩散系数的增加而增 加。那么,通过选择具有高格林爱森系数、高热扩散 系数的周围环境,能够获得高的光声转换效率。需 要意识到,由于热扩散速率相较超声传播速率小2~ 3 个数量级,适当提高热扩散速率将不会出现由于 热量过快散失导致的声波能量的下降。热扩散速率 应该限制在远小于超声传播速度的范围内。



图 5 (a)沉积在金纳米球中的能量随入射激光脉冲宽度的变化,插图为热水中扩散长度随 入射激光脉冲宽度的变化;(b)不同纳米粒子尺寸下,沉积在水中的能量随入射激光脉冲宽度的变化 Fig. 5 (a) Simulated results of thermal energy deposited in the gold nanosphere as a function of the laser pulse width, the inset is the thermal diffusion length as a function of laser pulse width; (b) thermal energy deposited in water as a function of laser pulse width with different sizes of nanospheres

另一个影响纳米粒子及周围环境之间热量分布 的重要因素是纳米粒子本身的尺寸。随着纳米粒子 尺寸的减小,其比表面积急剧增大,这会造成纳米粒 子向周围环境的热量传递加快。在图 5(b)中,以浸 没在水中的金纳米球为例,定量计算了不同尺寸纳 米粒子在水中热量百分比随激光脉冲宽度的变化关 系,可以看出,随着激光脉冲宽度的增加,水中的热 量百分比逐渐增加。同时,对于小尺寸纳米粒子来 说,水中热量的百分比要大,这主要是因为小尺寸的 纳米粒子的比表面积更大。

应该意识到,纳米探针的小尺寸效应不仅会影

响传热过程,还将影响到探针本身的光吸收,因此纳 米探针的光声转换效率应该具有很强的尺寸依赖 性。本研究着重于讨论单个光吸收一定的探针的光 声转换效率相较于宏观尺寸吸收体转换效率的差异 性。为了简化问题突出重点,在纳米粒子与周围环 境的边界处使用了温度连续的边界条件,这是因为 考虑到所研究的问题时间尺度大约是在纳秒量级, 远大于声子-声子相互作用时间,所以这个假设是成 立的。由于纳米粒子的小尺寸效应,当其受到激光 照射温度升高时,会发生热量从纳米粒子向周围环 境的热扩散,这其中周围环境的热扩散系数的大小 将影响热量的扩散速度,从而影响热量在纳米粒子 及周围环境之间的分布。

4 结 论

以金纳米球为例,定量讨论了热膨胀机制下纳 米探针的微观光声转换机制,通过理论分析和有限 元分析,获得了单个金纳米球浸没在水中时的定量 光声压和光声转换效率,使理性设计高转换效率的 探针成为可能。由于小尺寸效应,理论计算发现纳 米探针不再满足热禁闭条件,在激光脉冲范围内有 热量从球体向周围介质扩散,从而使得产生的光声 信号来自于纳米探针本身及其周围受加热液体层的 热膨胀之和,而非纳米探针本身。讨论了光声转换 效率随激发光脉宽及液体热学性质等的变化关系, 这将为构建高光声转换效率的纳米探针提供理论依 据及指导。

参考文献

- Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging [J]. Radiology, 2001, 219(2): 316-333.
- [2] Gambhir S S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography [J]. Nature Reviews Cancer, 2002, 2(9): 683-693.
- [3] Massoud T F, Gambhir S S. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light[J]. Genes & Development, 2003, 17(5): 545-580.
- [4] Lee J H, Huh Y M, Jun Y W, et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging [J]. Nature Medicine, 2007, 13 (1): 95-99.
- [5] Ametamey S M, Honer M, Schubiger P A. Molecular imaging with PET[J]. Chemical Reviews, 2008, 108(5): 1501-1516.
- [6] Ntziachristos V, Bremer C, Weissleder R. Fluorescence imaging with near-infrared light: new technological advances that enable in vivo molecular imaging[J]. European Radiology, 2003, 13(1): 195-208.
- [7] Zhang J, Yang S, Ji X, et al. Characterization of lipid-rich aortic plaques by intravascular photoacoustic tomography[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(4): 385-390.
- [8] Zhang J, Yang S H. Photoacoustic component imaging based on multi-spectral excitation [J].

Chinese Journal of Lasers, 2011, 38(1): 0104001. 张建,杨思华.基于多波长激发的光声组分成像[J]. 中国激光, 2011, 38(1): 0104001.

- [9] Qin H, Zhou T, Yang S H, et al. Fluorescence quenching nanoprobes dedicated to in vivo photoacoustic imaging and high-efficient tumor therapy in deep-seated tissue [J]. Small, 2015, 11 (22): 2675-2686.
- [10] Pu K, Shuhendler A J, Jokerst J V, et al. Semiconducting polymer nanoparticles as photoacoustic molecular imaging probes in living mice [J]. Nature Nanotechnology, 2014, 9(3): 233-239.
- [11] Yang X, Stein E W, Ashkenazi S, et al. Nanoparticles for photoacoustic imaging [J]. Wires Nanomed Nanobiotechnol, 2009, 1(4): 360-368.
- [12] Shi Y J, Qin H, Yang S H, et al. Thermally confined shell coating amplifies the photoacoustic conversion efficiency of nanoprobes [J]. Nano Research, 2016, 9(12): 3644-3655.
- [13] Furlani E P, Karampelas I H, Xie Q. Analysis of pulsed laser plasmon-assisted photothermal heating and bubble generation at the nanoscale[J]. Lab on a Chip, 2012, 12(19): 3707-3719.
- [14] Rioux D, Vallières S, Besner S, et al. An analytic model for the dielectric function of Au, Ag, and their alloys[J]. Advanced Optical Materials, 2014, 2(2): 176-182
- [15] Hatef A, Darvish B, Dagallier A, et al. Analysis of photoacoustic response from gold-silver alloy nanoparticles irradiated by short pulsed laser in water
 [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2015, 119 (42): 24075-24080.
- [16] Calasso I G, Craig W, Diebold G J. Photoacoustic point source[J]. Physical Review Letters, 2001, 86 (16): 3550-3553.
- [17] Rosencwaig A, Gersho A. Theory of the photoacoustic effect with solids [J]. Journal of Applied Physics, 1976, 47(1): 64-69.
- Pelivanov I M, Kopylova D S, Podymova N B, et al.
 Optoacoustic method for determination of submicron metal coating properties: Theoretical consideration
 [J]. Journal of Applied Physics, 2009, 106 (1): 013507.
- [19] Baac H W, Ok J G, Maxwell A, et al. Carbonnanotube optoacoustic lens for focused ultrasound generation and high-precision targeted therapy [J]. Scientific Reports, 2012, 2(12): 989.