

角质层渗透性质的有限元数值模拟计算^{*}

刘宇红^{1,2}, 乔爱科¹, D·弗西特², G·维图姆², 曾衍钧¹

(1. 北京工业大学 生物力学与医学信息研究所, 北京 100022;
2. 海德堡大学 综合性学科计算中心, 海德堡, 德国)

(马兴瑞推荐)

摘要: 角质层是皮肤屏障作用的最主要部分, 它决定了外界物质对皮肤的渗透情况. 在假设角质层细胞为一种三维的十四面体(物理学经典的 tetrakaidecahedron 体)的情况下, 利用有限元法对角质层渗透性质进行了数值模拟研究. 为此, 首先完成了对角质层空间结构的网格拆分, 拆分过程分两步进行: 1. 对角蛋白细胞的网格拆分; 2. 对角蛋白细胞周围的网状脂质体的网格拆分. 在数值模拟过程中, 则用有限元法得到方程离散的格式, 用多重网格算法降低高频误差, 提高计算精度. 最后, 给出了数值模拟结果的可视化效果图.

关键词: 角质层; tetrakaidecahedron; 网格拆分; 有限元法; 多重网格算法
中图分类号: O212.1 **文献标识码:** A

引 言

角质层是皮肤屏障作用的最主要部分, 它决定了外界物质对皮肤的渗透情况. 透皮给药技术的研究始于上个世纪 70 年代, 第一例透皮给药制剂诞生于 1981 年^[1]. 在近 30 年里, 这一给药方式得到了人们越来越多的重视. 1996 年在日本举行的亚洲给药技术会议中, 着重强调了给药制剂发展的特别领域, 其中之一就是透皮给药制剂的研究. 从应用角度看, 透皮给药方式也有着其他给药方式不可替代的优势^[2]. 例如: 它可以避免药物的首过作用, 即由于消化道和胃肠道的吸收使药物到达靶组织时已经浓度很底了, 由于可以使药物在体内的浓度维持在一定水平, 因而也避免了由于口服药物所引起的波峰波谷效应. 首过作用的避免可以使人体用药量大大降低. 而且, 当不再需要继续用药时可以很容易地把透皮给药系统从皮肤上拿开, 当拿开之后, 靶组织的药物浓度也会迅速降低^[1, 3].

角质层位于皮肤的最表面, 是由已死亡的细胞构成的层状物质, 厚度约为 10~ 20 μm , 由 15~ 20 层的长扁平状角蛋白细胞组成. 单个细胞侧面近似六角形, 长约 35~ 45 μm , 厚约 0.5 ~ 1.5 μm ^[4]. 角蛋白细胞之间有呈网状交叉的晶状酸性蛋白^[5], 是一种顺序脂肪物质层叠的结构, 称为脂质体. 脂质体细胞通过一层厚度为 7~ 15 μm 的角化细胞, 也成为“角化表皮”与最外层的膜隔开. 角质层细胞是象石块一样交叉叠合在一起的, 通常称为“砖层结构”^[2], 角蛋白细胞在内层, 维持了皮肤的化学性质和力学性质的稳定, 外层细胞则是脂质体细胞, 它们的

* 收稿日期: 2004_06_29; 修订日期: 2005_12_18

作者简介: 刘宇红(1972—), 女, 北京人, 博士生;

曾衍钧(联系人. Tel: + 86_10_67391809; Fax: + 86_10_67391975; E_mail: yjzeng@bjut.edu.cn).

存在如同在角质层结构中抹上灰浆一样,使亲水物质和其它化学物质都很难通过角质层渗透到皮肤中去。

透皮给药要解决的最根本问题,是使药物可以有控制地透过皮肤,因此,关于皮肤的结构和渗透性质的研究,可以为透皮给药技术提供重要的依据,有着十分重要的意义。而实体透皮实验本身,要消耗大量的人力、物力。实际的生理实验表明,角质层是阻止外界物质进入体内的第一道也是最重要的屏障^[5],因此,如果从角质层细胞最接近的几何形状入手,完成对角质层渗透性质的数值模拟,也即是提供了对药物渗透皮肤的过程的数值模拟,这将会对实际药物工作者的研究有重要指导意义。

1 描述药物渗透的扩散方程

一般来说,药物通过皮肤的吸收是通过扩散过程来完成的。药物通过角质层的速度满足 Fick 扩散定律^[2]:

$$J = \frac{dM}{dt} \cdot A = D \cdot C \cdot \frac{K}{h},$$

其中, dM/dt 为药物通过角质层的稳定流量, A 为施用面积(cm^2), D 为不同药物分子的扩散系数(cm^2/s), C 为药物透过角质层的浓度梯度(g/cm^3), K 为药物的油水分配系数, h 为角质层的厚度(cm)。

从公式中我们可以看到,药物的渗透不仅仅依赖于药物的溶解度,也非常依赖于药物的油水分配系数和置于皮肤的给药系统的药物浓度,同时和角质层的厚度成反比。实验发现,角质层在人体最厚的部分是足掌,最薄的部分是后耳、腋窝、头皮等部位^[2]。求解此方程的重点和难点,不在于如何寻找方程的离散格式,而在于如何合理精确描述方程的定义域,并进一步将此区域离散分解得到小的单元体,在这些小的单元体上,可以采用现有的用有限元或有限差分离散偏微分方程所得到的经典公式,完成关于此方程的数值模拟求解过程。

2 角质层的几何结构及其有限单元体离散情况

2.1 角蛋白细胞的几何近似

如上文所述,角质层是由角蛋白细胞和围绕在这些角蛋白细胞周围的脂质体层叠交错而形成的分层结构。角蛋白细胞的显微结构表明,它们非常近似于物理学上经典的 tetrakaidcahedron 体结构,这是 1 个十四面体,表面由 6 个六边形和 8 个四边形交替围成^[6],如图 1。

在 tetrakaidcahedron 体各边都相等的情况下,它有这样的性质:在同样的表面积所包围的几何体中,这一特殊几何结构所包围的几何体的体积最大^[6]。同时,角蛋白的显微结构也显示,构成其细胞的几何体结构不再是规则的,它的特点之一是长而扁,普遍认为其长和高的比可以接近 $3\alpha 1$ 。我们通过计算得出,在 tetrakaidcahedron 体是不规则的情况下,即围成单元结构的各边长不相等时,“最小面积围成最大体积”这一结论将不再适用。

为完成角质层渗透性质的数值模拟实验,要进行角质层单元细胞的网格拆分,即将复杂的三维 tetrakaidcahedron 体用简单的几何单元体拼接起来。在这些小的简单单元体上,可以应

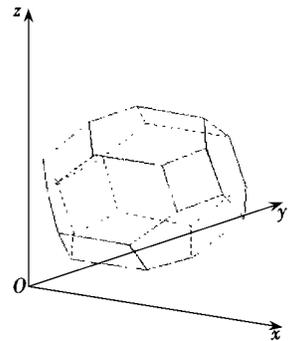


图 1 tetrakaidcahedron 的空间透视结构

用已有的有限元的离散公式.

2.2 基本单元体的选择

研究 tetrakaidechedron 单元体的网格拆分,即需要把这样的一个复杂的几何结构用简单几何结构拼接起来,我们选用到的简单三维单元体,分别是底面是三角形的棱锥,底面是四边形的棱锥,底面是三角形的棱柱,底面是四边形的棱柱^[1,7].如图 2.

这些属于最简单的三维单元体,关于其点、线、面的几何性质已为人们所熟知.同时在解偏微分方程的过程中,无论是对于有限元法还是有限差分方法,对应于它们的差分格式都已经得到了广泛的认同和使用^[8,9].我们只是要合理有效地存贮这些单元信息,才能进一步实现它们在数值求解偏微分方程中的应用.

2.3 tetrakaidcaheron 单元体的网格拆分结果

用这些简单单元体作为基本结构单元,完成对 tetrakaidechedron 单元体的网格拆分.为了将这样一个三维的复杂几何结构用我们提到的基本单元来表示,将位于不同水平面的点分组,这样可以将这个 tetrakaidechedron 体表面上的点分散到 5 个水平面上,自然地,它们中间夹的几何体分为 3 层,示意如图 3.

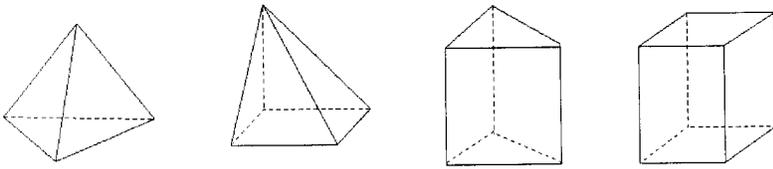


图 2 简单单元体的几何形状

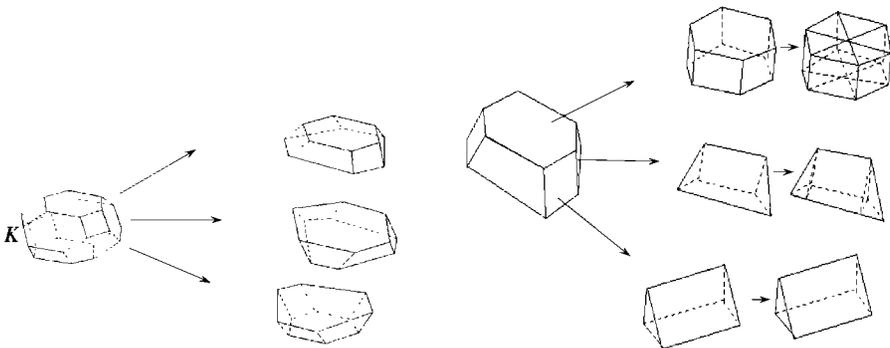


图 3 Tetrakaidechedron 单元体的
分层示意图

图 4 第 1 层的网格拆分示意图

为了节省篇幅,只给出第 1 层的拆分示意图,见图 4,用同样的方法,可以完成第 2 层和第 3 层的网格拆分工作,见图 4.

2.4 网状脂质体结构的网格拆分

如前面所述,在角质层角蛋白细胞的周围,包围了渗透性质完全不同的脂质体组织.在进行偏微分方程求解的过程中,需要描述求解区域.为了简化工作量和便于对这一区域的几何性质的理解,将整个角质层细胞的三维空间结构做这样的假设:它只有 1 种细胞,其三维几何形状近似为 tetrakaidcahedron 体,这种细胞含有内外两层,但是内外两层的渗透性质完全不同.也可以把外层结构理解为 1 个“壳”结构,同时保证此壳的厚度处处相等,对应位置两个面的夹角也相等.侧剖二维示意图如图 5.

最后, 我们给出多个含角蛋白和脂质体成分的 tetrakaidecahedron 单元体拼接在一起的三维结构示意图(图 6).

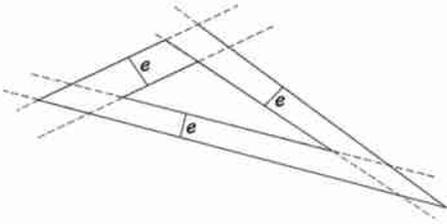


图 5 带“壳层”的二维结构示意图

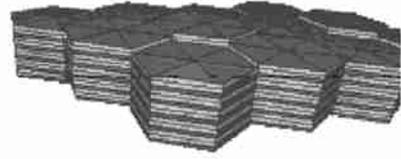


图 6 角质层细胞的整体拼接结果

3 数值模拟结果

进一步, 需要给出上文提到的偏微分方程在这样复杂三维几何区域内的数值解. 古典的方法一直是用差分方法离散微分方程, 求得其相应的线性方程组的近似解, 并且这种方法也是简单易行的. 但是它一直存在许多问题, 如边界条件不易处理或者解的平滑性受到质疑. 所以, 本文求解偏微分方程是用有限元法离散得到问题的差分格式, 从而得到线性方程组. 而在线性方程组求解的过程中, 则是用到了多重网格算法提高误差精度^[10].

模拟过程中, 边界条件用 Neumann 边界条件. 初始值假设为: 在下边界面所对应的初始浓度为 1, 上边界面所对应的初始浓度为 0. 不考虑压力与重力的作用, 渗透完全是通过扩散过程完成的. 多重网格算法中, 压缩系数设为 0.65.

需要特别强调的是, 这里所说的上下边界面, 是这样定义的: 假设这一三维空间结构夹在上下两个平行的平面中, 分别设为 1, 2. 从平面 1 向下做垂线, 凡是三维结构中和这些垂线第 1 次相交的面即认为是上边界面. 同理可以找到其相应的下边界面. 特别要说明的是, 对于多个 tetrakaidecahedron 体的空间拼接后的三维几何体, 其边界面不是一个简单的平面, 而是呈高低交错的梯状(见图 6). 同时对于多单元体的复杂情况, 很难目测找出其边界面, 作者为此编写了专门的程序.

为了直观起见, 这里仅以 10 个 tetrakaidecahedron 体纵向拼接后的三维几何体为例, 给出所得到的数值模拟过程中对应于不同时间浓度与速度变化的可视化效果图(纵轴方向将实际数据放大 5 倍), 见图 7、8、9. 其左图表示浓度, 右图表示速度(实际上, 对应于离散格式中的每一时间点, 都对应于这样一张图).

对于浓度示意图, 用不同的颜色来显示其浓度的差异, 黑色表示浓度为 1, 白色表示浓度为 0, 逐渐从黑色向白色过度的颜色显示了浓度从大到小的变化. 速度示意图给出了在三维空间不同点的速度的大小和方向的差异, 箭头表示速度方向, 箭头的大小表示速度的大小. 尽管所进行的是对三维几何体的流体渗透的数值模拟实验, 但是在平面上看到的只能是二维情况, 不过从速度示意图还是可以很清楚地看出, 位于相同的 x, y 面的不同空间位置点的速度和方向有很大差别, 容易理解这是由于用到的几何体的复杂性引起的.

将所有的这些可视化图连续显示, 可以很直观地看出浓度和速度在三维空间中不同层面的实时变化, 通过对参数的调整(本实验中主要是渗透系数和扩散系数)可以实现不同药物对皮肤角质层渗透情况的三维数值模拟, 这将对药物工作者的研究工作有很大的帮助.

可以清楚地看到, 随时间的推移, 药物在底层的浓度逐渐变小, 而上层的浓度逐渐增加.

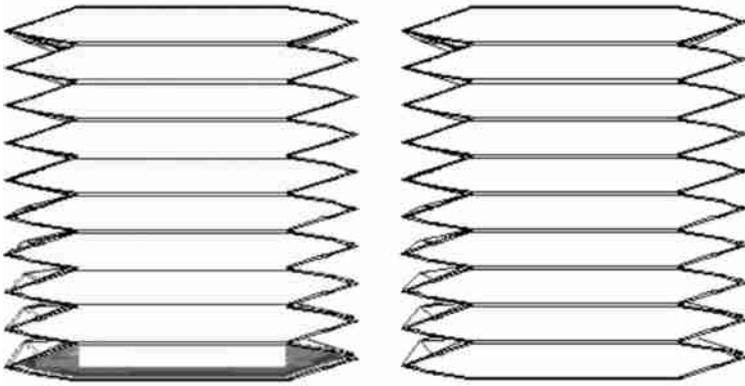


图 7 数值模拟实验结果(时间: 5 h)

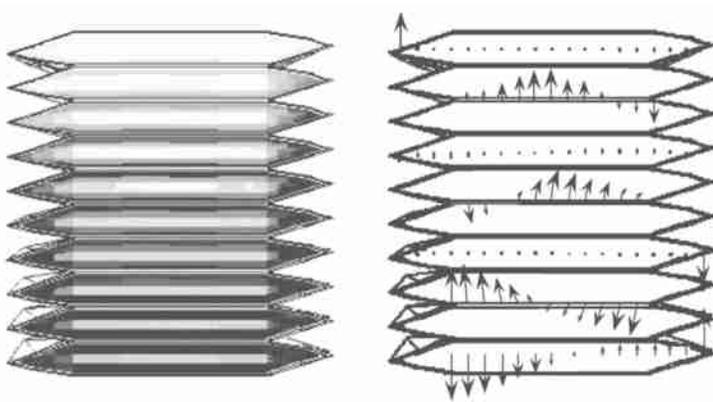


图 8 数值模拟实验结果(时间: 15 h)

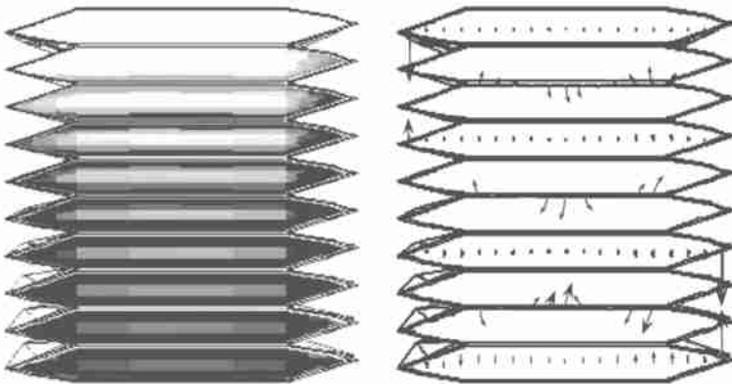


图 9 数值模拟实验结果(时间: 25 h)

实际的生物实验表明,角蛋白细胞是亲水性物质,而周围的脂质体细胞是亲脂性物质,一般的药物多为有机大分子,脂溶性远远大于水溶性,因此在脂质体中的渗透速度快得多.我们的实验中,假设药物在脂质体和角蛋白细胞中的渗透系数相差 100 倍,上图可以清楚地看出,药物在脂质体和角蛋白中渗透情况的不同.

同时,从渗透速度的示意图中可以看到,由于所假设的几何体三维空间结构的复杂性,即

便在同一高度, 药物渗透的速度也有很大差异. 由于渗透过程假设为只是由扩散引起的, 越接近渗透初始面的位置渗透速度越大.

进一步, 选取两个点, 我们给出其浓度变化情况. 结果见表 1.

表 1 单个细胞渗透情况的两点浓度变化

时间 t/h	位置 ($x/cm, y/cm, z/cm$)	
	(14.988, 13.045, 0.050)	(14.988, 13.045, 1.050)
0.000 0	0.000 0	0.000 0
0.555 0	0.281 0	$1.038 5 \times 10^{-4}$
1.667 0	0.671 0	$2.000 0 \times 10^{-4}$
3.889 0	0.932 3	$2.577 8 \times 10^{-4}$
8.333 0	0.999 3	$1.517 2 \times 10^{-3}$
17.222 0	0.999 7	$2.693 1 \times 10^{-3}$

4 讨 论

偏微分方程的数值解问题一直是计算数学中的重点和难点, 其发展非常依赖于计算机技术的发展. 特别是对于三维复杂定义域情况, 在现有的有限元和有限差分技术理论上已经越来越完善的情况下, 其可行性必须要通过实际的数值模拟实验来检验. 本文给出了一种复杂三维分层几何区域下的对某一类偏微分方程的数值解情况, 离散格式用的是有限元方法, 迭代过程中则用到了多重网格算法提高计算精度, 最后得到了比较满意的数值解结果.

对于复杂的几何区域, 特别是三维情况, 迭代过程中需要大量存储格点信息, 因此, 如何将复杂几何区域进行合理简单单元体的网格拆分, 如何最优化地存储格点信息, 也是近年来研究工作中的重点之一. 本文给出了一个 tetrakaidecahedron 单元体拆分的例子. 作为物理学上一个经典的结构之一, 人们一直忽略了它非规则情况下的性质, 相信本文对它的几何性质深入研究所得出的结论, 会对其他的研究人员有所帮助.

在最后的数值模拟结果中, 我们给出了浓度和速度在某一时间点的示意图. 从浓度图可以很容易地看出所模拟的内部角蛋白结构和外层的脂质体组织渗透性质的差异. 特别是对于速度示意图, 清楚地显示了三维空间结构中处于同一水平面的不同位置点的速度大小和方向的差异.

数值模拟实验中发现, 最大的困难来自于对网格点信息的存储. 大量的格点信息一方面本身要占用很大的内存, 使运算速度降低, 另一方面, 随格点的增加, 离散后所得到的线性方程组显著变复杂, 则其迭代收敛速度会大大降低, 要求必须将控制收敛的次数加大才可以得到理想的数值结果. 当选用一个 tetrakaidecahedron 体时, 只要求控制迭代收敛次数为 50, 当把 tetrakaidecahedron 体加大到 10 h, 则同时要把控制收敛次数加大到 300. 可以理解, 这种运算量加大的具体体现是单次数值模拟时间的加大. 如前面提到的例子, 对于内存为 256 M, CPU 相当于 Pentium4 的计算机, 分别要用 3 h 和 50 h 来完成单次数值模拟实验, 因此对于更加复杂的三维几何体结构, 必须用并行计算机来完成相应的工作^[4].

感谢: 作者感谢德国 DAAD 奖学金的资助.

[参 考 文 献]

[1] Fuchs A. Optimierte Delaunay_Triangulierungen zur Vernetzung getrimmter NURBS_Koerper [M].

- Berichte aus der Mathematik, Dissertation, Universitaet Stuttgart, Aachen: Shaker_Verlag, 1999, 200—230.
- [2] Heisig M, Lieckfeldt R, Wittum G, et al. Non steady_state descriptions of drugs permeation through stratum corneum—I the biphasic brick_and_mortar model[J]. Pharm a eutical Research, 1996, **13** (3): 421—426.
- [3] Feuchter D, Stemmermann U, Wittum G. Description and generation of geometries and grids for layered domains[A]. In: Proceedings of the 17th GAMM_Seminar [C]. Leipzig, Germany, 2001, 1—26.
- [4] Bannon Y B, Corish J, Corrigan O L, et al. Transdermal delivery of nicotine in human volunteers [J]. Eu J Clin Pharmacol, 1989, **37**(4): 285—290.
- [5] Grossmann C H, Roos H G. Numerik Partieller Differentialgleichungen [M]. Stuttgart: Stuttgart Teubner, 1994, 234—290.
- [6] Kelvin's Conjecture, Math world[EB/ OL]. http://www.math.com.2003_09_15.
- [7] Houlding S. 3D Geoscience Modelling, Computer Techniques for Geological Characterization [M]. New York: Springer_Verlag, 1994, 180—210.
- [8] Abramowitz M, Stegun I. Handbook of Mathematical Functions [M]. New York: Dover Publications, 1972, 77—80.
- [9] Arc View Information & Seagate Crystal Reports 6.0 for ESRI User's Guide, ESRI, 380 New York Street, Redlands, CA 92373_8100, USA[EB/ OL]. <http://www.esri.com>.
- [10] Bastian P, Birken K, Johannsen K, et al. Parallel software_platform for solving problems of partial differential equations[A]. In: Krause E, Jaeger W Eds. High Performance Computing in Science and Engineering [C]. Heidelberg: Springer_Verlag, 1999, 326—339.

Finite Element Method on the Numerical Simulation of the Stratum Corneum's Penetration Property

LIU Yu_hong^{1, 2}, QIAO Ai_ke¹, Dirk Feuchter², Gabriel Wittum², ZENG Yan_jun¹

(1. Biomechanics and Medical Information Institute,

Beijing University of Technology, Beijing 100022, P. R. China;

2. Technical Simulation Group of the Interdisciplinary Center for Scientific Computing of University Heidelberg, Im neuen Heimerfeld 368, 69120, Germany)

Abstract: How could the outer substance penetrate through the skin lies in the stratum corneum, because it is the main barrier in the multi_layers of the skin. Supposing the keratin cell with a special geometry as tetrakaidecahedron, the penetration property of stratum corneum was the key problem which was numerically simulated with finite element method. At first the discretization of the stratum corneum region was given in two steps: first, the discretization of the keratin cell; second, the discretization of fattiness that surrounds the keratin. Then there was the work of numerical simulation. In this procedure, the finite element method and the multi_grid method were used. The former was to obtain the discretization of basic elements, the latter was to decrease the high frequency error. At last the visualization of the numerical simulation was shown.

Key words: stratum corneum; tetrakaidecahedron; discretization; finite element method; multi_grid method