

**Development, Actuation and Locomotion Control of Untethered Magnetic  
Microrobots for Precision Treatment**

**Doctor of Philosophy in Electromechanical Engineering**

**2023**

Development, Actuation and Locomotion Control of Untethered Magnetic  
Microrobots for Precision Treatment

## 扩展中文摘要

随着医疗机器人的快速发展，手术和用药的准确性不断提高，治疗的风险和恢复时间也不断降低。然而，鲜有微型医疗机器人能够实现体内临床应用。面向体内精准治疗应用，本论文着重研究无线磁控微型机器人的驱动系统构建方法与精准定位运动控制策略，助推微型医疗机器人成为下一代无创精准治疗的重要工具。本文首先介绍了一种磁场驱动系统的优选设计方法，阐述了如何针对目标应用，制定具有合适的电约束与几何约束的系统参数优选方法。其次，通过模拟和实验研究，深入研究并分析了变流速环境下磁场驱动参数对磁性辊子微机器人运动的影响规律，提出了磁场驱动参数最优选择策略。最后，本文首次提出一种磁性癌细胞生物杂化微机器人的设计与制造方法，并且基于该磁性癌细胞机器人提出原位癌症小鼠模型的无手术生成方法。

### 一种磁场驱动系统的优选设计方法：

磁场驱动系统的性能取决于系统的机构设计，其机构设计决定了磁场驱动系统的最大磁场强度、有效工作频率范围和连续工作时间。在现有的文献中，已有调整磁场驱动系统电磁线圈的系统参数优选方法。然而，现有的系统参数优选方法只制定了针对目标应用的几何约束（如线圈的半径与直径）。实际上，系统的电气参数也极大影响着磁场驱动系统的性能。电磁线圈的电感直接影响磁场驱动系统的动态性能，当需要生成高频的交变磁场时，越大的电感意味着驱动系统需要更大的控制补偿。此外，尽管通过增加输入电流的大小能够有效地提高生成磁场的强度，但过高的输入电流同时会产生更高的加热功率，从而导致系统损坏。因此，需要一种更精确的参数估计和有效的优化方法来优选磁场驱动系统的机构参数。

本文所提出磁场驱动系统的电磁线圈参数优选设计方法其创新性在于首次制定一种根据针对目标应用制定对应的电约束与几何约束并基于约束进行系统参数优选的方法。首先，方法中电磁线圈的拟整定参数为磁芯直径、铜线直径、轴向匝数、径向匝数和各部件与工作空间中心的相对位置。对于电磁线圈的几何信息，轴向宽度和径向宽度可以通过铜线直径与对应方向匝数的乘积得出。进一步地，通过电磁线圈之间的相对方位，建立优选设计方法中的几何约束，避免改变磁芯直径、轴向匝数、径向匝数和相对位置的改变导致系统中电磁线圈之间发生几何重叠。电磁线圈的电阻信息可以通过磁芯直径、铜线直径、轴向匝数和径向匝数求出。进一步地，结合选用的电源性能、电流控制器性能和铜线隔热漆的隔热等级等信息，制定优选设计方法中的电约束，即电磁线圈的容许最大输入电流。然后，将几何、电约束、几何约束、拟整定参数与优化目标信息导入有限元模拟仿真软件ANSYS中，通过软件内置的多目标遗传算法对拟整定参数进行快速优化整定，从而快速地得到所需的磁场驱动系统的电磁线圈参数。

在本文中，所提出系统参数优选方法通过设计一款针对在倒置显微镜下驱动磁性微型机器人的用于研究用途的交变磁场驱动系统来进行了验证。基于优化整定后的电磁线圈参数，制作了该系统的原型机，并通过实验测量了系统的真实性能。实验结果证明了提出磁场驱动系统的电磁线圈参数优选设计方法的有效性与准确性。进一步地，通过在装满纯水的培养皿中驱动磁性微球进行滚动运动，证明了开发的交变磁场驱动系统在针对目标环境下的实际应用能力。本文提出的磁场驱动系统的优选设计方法有助于不同应用场景下磁场驱动系统的针对性开发。

**一种变流速环境下磁性辊子微机器人的磁场驱动参数最优选择策略：**

人体循环系统是分布于全身各部的连续封闭管道系统，是能到达人体内的所有器官和组织的一条自然途径。因此，能够在人体循环系统中航行的无线微型机器人为下一代将药物递送至人体难以到达的区域提供了一种极具前景的方案。其中，磁场由于无线驱动、高生物穿透性和高生物相容性方面等方面的优势，已被广泛用于药物递送用途的无线微型机器人提供动力。进一步地，受到沿着具有相对低流速环境的血管壁运动的白细胞的启发，磁性辊子微机器人被提出并成为在受限微通道环境中进行靶向递送的主流方案。

对于磁性辊子微机器人未来潜在的生物医学应用，由于单微辊或双微辊的有限载荷能力不足以进行有效的药物递送。可以预想到，在实际应用中，实际操作是将有一定密度的磁性辊子微机器人的载液注射到血管中，然后通过施加外部磁场来操纵磁性辊子微机器人形成集群进行移动。然而，现有的研究集中于单微辊或双微辊在生理相关流动条件下的运动行为分析。并且，由于磁性微型机器人在注射到生物流体中施加磁场后会聚集在一起，因此不容易获得单微辊或双微辊。相比之下，更为现实的是出现由多个磁性粒子聚集组成的各种形状磁性辊子集群。其次，由于血管中的生物流体环境是复杂的，导航中磁性辊子微机器人不可避免地会遇到流速和流体方向的经常变化。然而，现在尚不清楚如何使磁性辊子集群在可变流速的生物流体中自由可控地顺逆流移动，如果不解决这一具有挑战性的开放性问题，磁性辊子集群无法在人体内稳定受控地进行导。对于微流体通道中的磁性辊子集群，其运动行为主要由磁性辊子集群的体貌（例如，尺寸和形状）和驱动磁场的相关参数所控制。由于在实际应用中很难保持不同磁性辊子集群的磁化强度和形状的一致性，因此本文提出了一种磁场驱动参数最优选择策略来解决这一开放性问题。

为了探索不同磁性辊子集群的形状和大小对其在生物流体中运动行为的影

响，首先使用多物理场仿真软件COMSOL对不同情况下的磁性辊子集群进行了模拟研究。考虑形状对流动剖面的影响以及简化计算资源，采用二维平面模型进行模拟。从模拟结果得出，流体引起的阻碍扭矩的平均幅值与磁性辊子集群的横截面面积近似成线性比例；长度比（最大和最小直径之间的比值）越大，流体施加在磁性辊子集群上的阻碍扭矩幅值浮动就越大；磁性辊子集群承受的阻碍扭矩的幅值浮动和平均振幅与其旋转频率近似成线性比例变化；逆流前进的磁性辊子集群所需抵抗的流体阻碍扭矩大于顺流前进的磁性辊子集群；磁性辊子集群所需致动扭矩的幅度主要由磁性辊子集群的最大直径决定。

进一步地，为了研究流动条件对不规则磁性辊子集群平移速度的影响，通过实验研究，驱动数个不规则磁性辊子集群在充满不同流动状态的流体的微通道中进行滚动。首先，实验结果证实了尺寸效应对磁性辊子集群运动的模拟预测，在低于失步频率的旋转频率下，磁性辊子集群的平移速度显著取决于其等效滚动直径与所在流体的粘度。进一步地，由于在实际应用中很难保持不同磁性辊子集群的磁化强度和形状的一致性，为了减少磁化强度和等效滚动直径的分析中影响，数据分析采用的数据为实验结果中磁性辊子集群的平移速度与最大直径的比值以及致动频率与失步频率的比值。进一步地，生成两个比值之间的拟合曲线。结果表明，对于任何流动状态的流体，拟合曲线都表现出相似的变化趋势。进一步地，在不同的致动频率和磁场强度下在充满血清的微流体芯片中驱动磁性辊子集群，并得出可控的致动频率和磁场强度区间（可控区间）。从实验结果得出，流速增加不会影响磁性辊子集群的可控区间；磁性辊子集群体积越大，可控区间就越小；选择较大的磁场强度和较小的致动频率进行磁场驱动更安全。

进一步地，结合上述模拟和实验研究，提出了一种选择策略为选择驱动磁

性磁子集群的不同磁场强度的旋转磁场的最佳驱动频率提供了指导。该策略已通过微流体芯片通道和斑马鱼幼鱼的卵黄中导航各种磁性磁子集群进行了验证。本文提出的选择策略为选择磁性磁子集群及其驱动磁场的参数提供了指导，以在复杂的生物流体中实现稳定受控导航，从而实现药物精准靶向运输。

### **一种磁性癌细胞生物杂化微机器人的设计与制造方法：**

为了降低癌症对人们带来的危害，大量研究人员花费了大量的精力于研究癌症的病理生理学、诊断方法和新型治疗方案。在此过程中，动物模型在临床测试前的实验研究中占据着至关重要的地位。其中，小鼠模型由于其成本低、简单和与肿瘤接近同步生长的特点，成为了癌症研究中最常用的动物模型。为了促进对各种患者的个性化治疗方案的研究，研究者希望将癌细胞接种到小鼠模型中与患者原始肿瘤相同的器官中（即原位移植），以更好地模拟患者原始肿瘤周围的微环境。然而，原位移植技术的难度远远大于接种到表皮中（即异位移植）。同时，现有的原位移植技术可能会造成显著的损伤和增加小鼠感染的风险。因此，需要设计一种创新的方法来开发原位移植小鼠模型。

在最近的文献中，有一些关于磁性微型机器人促进细胞递送报道。例如，利用巨噬细胞的吞噬能力将磁性纳米颗粒加载到巨噬细胞中，以通过磁场运输巨噬细胞至指定地点；通过三维多孔微珠装载并运输间充质干细胞用于关节软骨再生；通过磁场驱动一种柔软的磁性干细胞微型机器人集群精确输送到传统内窥镜和医疗机器人难以进入的区域。根据以上报道，本文提出了一种使用磁场来促进癌细胞原位移植的方法，这将有助于降低原位移植癌症小鼠模型的建立难度以及其受到感染和创伤的风险。

本文首次提出一种磁性癌细胞生物杂化微机器人。这里运用癌细胞的吞噬

能力开发了磁性癌细胞生物杂化微机器人，通过磁性纳米颗粒的载入赋予了癌细胞受磁场驱动的能力。基于该磁性癌细胞机器人开发了一种原位癌症小鼠模型的无手术生成方法。首先，将磁性癌细胞机器人注射到小鼠的尾静脉中。参考血细胞的运动模式，在磁性癌细胞机器人在到达目标部位之前可以随着血管中心轴的血流来进行体内循环。当到达目标位置时，施加的磁场将磁性癌细胞机器人牵引至目标位置。其中，梯度磁场将磁性癌细胞机器人牵引至目标位置附近血管壁上。旋转磁场促使磁性癌细胞机器人在血管壁上滚动，悬停于目标部位并形成癌症肿瘤。

磁性癌细胞生物杂化微机器人的制备方法为癌细胞与磁性粒子的共同培养。为了研究共培养浓度和共培养时间对制备的磁性癌细胞机器人的影响，对不同制备条件下制备出的磁性癌细胞机器人的制备率、生物功能和整体磁性做出了测量。结果表明，当磁性颗粒浓度低于饱和浓度时，随着磁性颗粒浓度的增加，成功制备的磁性癌细胞机器人的数量迅速增加；成功制备的磁性癌细胞机器人的数量在共培养24小时趋近饱和；由于磁性颗粒可以加速癌细胞从早期到晚期的凋亡但同时也提升了癌细胞的增殖能力，癌细胞的活性呈现稳定变的状态；当磁性颗粒浓度高于饱和浓度时，磁性颗粒浓度的增加不会导致磁性癌细胞机器人发生显著变化。此外，通过具有触觉反馈的远程操作系统操纵磁场驱动系统控制磁性癌细胞机器人沿着圆和“UM”字符的轨迹导航。结果表明，磁性癌细胞机器人具有高可控性和高灵活性的优点。

为了研究不同磁场条件对血管中磁性癌细胞机器人运动的影响，使用多物理场仿真软件COMSOL对磁性癌细胞机器人人体内运动进行了模拟研究。结果表明，在无磁场的条件下，磁性癌细胞机器人在到达目标部位之前可以随着血管中心轴的血流进行体内循环；合适方向的旋转可以降低梯度磁场牵引磁性癌



细胞机器人至血管壁的难度。进一步地，通过体外管道实验验证了拟施加的磁场对磁性癌细胞机器人导航至目标靶点的可行性。

磁性癌细胞机器人在血管壁上进行滚动也可以增加其表面探索的能力，从而增加其找到并穿过内皮细胞间隙的概率。为了验证这一现象，将磁性癌细胞机器人播种至接种满内皮细胞的Transwell上室，测量不同的磁场与磁性的情况下癌细胞穿过内皮细胞间隙的数量。结果表明，如果细胞没有与磁性颗粒共同培养或没有磁场，则细胞几乎不可能穿过内皮层。当施加稳定梯度磁场时，穿过内皮细胞层的磁性癌细胞机器人的数量会显著增加。此外，当永施加旋转梯度磁场时，该数量将进一步上升。梯度磁场和旋转磁场都可以有效地提高磁性癌细胞机器人穿透血管的概率。

为了证明基于所提出的磁性癌细胞生物杂化微机器人的原位癌症小鼠模型的无手术生成方法，通过尾静脉注射将磁性癌细胞机器人注射至小鼠体内，然后对小鼠进行麻醉后将小鼠的癌症生成目标位置置于磁场中1小时，数日后对小鼠癌症形成状况进行观测。实验结果表明，所提出的磁性癌细胞生物杂化微机器人可以通过外加磁场运送到特定的目标位置；证明了所提出的原位癌症小鼠模型的无手术生成方法的可行性。这项工作为建立靶向癌症小鼠模型提供了一个有前景的解决方案，以促进肿瘤学研究。

## **Abstract**

Robotics is an enabling technology for precision treatment that can assist doctors to realize some operations difficult for manual implementation, which has significantly promoted the investigation of the precision medicine. Considering the advantages of the magnetic field in terms of high compatibility to biological tissue, no direct contact, and high steerability, magnetic robot has an explosion of the use in the field of precision treatment. However, it is challenging to realize the function of precise delivery in the complex biofluid environment of practical application.

In this thesis, firstly, the design and optimization of a new alternating electromagnetic field generation system are presented, which is dedicated to actuating untethered magnetic microrobots under an inverted microscope. Its uniqueness is that the system parameters are optimally designed by considering both electric and geometry constraints for the target driving application. The dominant parameters of the system are determined by establishing analytical models. According to the requirements of the targeted application, the optimization problem with certain constraints is formulated, which is solved via the multi-objective genetic algorithm method. A prototype system with the optimal parameters is developed for experimental testing. Experimental studies are carried out to characterize the actual performance of the developed actuation system. For demonstration, a magnetic micro-ball has been actuated for navigation by surface rolling in a Petri dish filled with pure water. Results indicate that the reported electromagnetic field generation system meets the actuation requirements for potential applications.

Secondly, the biofluid environment in blood vessels is complicated due to variations in flow rate and direction. It is still unknown how to make magnetic microrobots resist the variable flow rates in biofluids with both upstream and downstream locomotion. Herein, magnetic microrobots with various shapes and sizes have been controlled to navigate diverse biofluids under different flow rates and directions. Simulation and experimental studies have been conducted to analyze the influences of microrobot size and shape on translational velocity in confined microchannels filled with biofluids. A strategy is proposed to choose the optimized parameters of rotating magnetic field actuation for precise delivery of microrobots in a microfluidic chip, which contains a complex biofluid environment with variable flow rates and directions. The results were validated using various microrobots navigating the microfluidic chip and the yolks of zebrafish larvae *in vivo*. This work provides a guideline for selecting desirable microrobot dimensions and magnetic field actuation parameters for controllable navigation of magnetic mobile microrobots in complex biofluid flows.

In practice, a desired animal model is an effective tool for cancer research. In personalized medicine, it is helpful that the patient-derived cancer cells are inoculated into the same organ as the original tumors in the patients, which can simulate the microenvironment of the original tumors in the patients for further precision therapy. However, such orthotopic transplantation is usually constrained due to the lack of desired animal models. Herein, a method of creating a targeted cancer mouse model using cancer cell microrobots driven by an external magnetic field is reported. The cancer cell spheroid microrobot is produced by the uptake of magnetic particles thanks to the phagocytic ability of the cancer cells. An optimal design of the component ratio

between cancer cells and magnetic particles was carried out to fabricate the cancer cell microrobots, which achieve better performance. The results of the cell viability analysis verified the effectiveness of the reported fabrication approach. A cell microrobot was commanded to navigate a predefined trajectory in a Petri dish to demonstrate its controllability. The efficacy of the targeted delivery strategy was confirmed by conducting a series of *in vitro* experimental studies. Moreover, the ability of the cancer cell microrobot to create the desired cancer mass in a particular location of the body was demonstrated by *in vivo* tests in mice. This work provides an innovative method to generate a targeted cancer mouse model for precision medicine treatment of cancers. Moreover, future work on the cancer cell microrobots has been discussed.