

Cole-Cole 方程参数对细胞介电频谱的影响

张倩¹, 方云¹, 李会英², 汤治元¹, 赵伟红¹, 马青^{1*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: 为探讨 Cole-Cole 方程 8 个参数($\Delta\epsilon_1, \Delta\epsilon_2, \epsilon_h, \kappa_l, f_1, f_2, \beta_1, \beta_2$)对细胞介电频谱的影响, 采用改变单个参数, 固定其他参数的方法, 观察介电频谱的变化。结果显示: $\Delta\epsilon_1$ 影响低频介电频谱和 Cole-Cole(ϵ')图; $\Delta\epsilon_2$ 影响高频介电频谱、Cole-Cole(ϵ')图和 Cole-Cole(κ')图; ϵ_h 影响 $\epsilon'(f)$ 、Cole-Cole(ϵ')图和 $\text{tg}\delta(f)$; κ_l 对 $\kappa'(f)$ 和 Cole-Cole(κ')图有影响; f_1 影响低频介电频谱; f_2 影响高频介电频谱; β_1 影响 Cole-Cole(ϵ')和 $\text{tg}\delta(f)$; β_2 对高频介电频谱有影响。可见 Cole-Cole 方程作为细胞介电频谱的数学模型, 其参数变化有规律可循。

关键词: Cole-Cole 方程; 介电频谱; 介电损耗因子; 损耗角正切; Cole-Cole 图

中图分类号: Q64

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2014) 04-0115-07

生物细胞作为电介质材料, 具有导电和绝缘的双重特性, 分别用电导率(conductivity, κ)和介电常数(permittivity, ϵ)来表征。当电磁场作用于生物细胞时, 细胞的电导率和介电常数随电场频率发生改变^[1]: 低频电场作用于细胞外, 介电谱表现高绝缘性(介电常数值高)和低导电性(电导率低)的电容阻碍作用; 随电场频率增加至中频段, 介电常数由高向低递减而电导率由低向高递增, 表现为 β 色散特征。 β 色散是细胞膜的容抗随电场频率发生充、放电的弛豫过程; 高频电场作用于细胞内相, 细胞介电谱出现低绝缘性(介电常数低)和高导电性(电导率高)的电容性短路特性^[2]。

通常采用交流电阻抗技术测定细胞的电导率和介电常数随电场频率变化的频谱。然后, 利用 Cole-Cole 方程对测量的频谱数据(κ, ϵ)进行曲线拟合, 建立细胞电生理特征参数, 表征细胞介电弛豫过程。以往资料表明, Cole-Cole 方程作为分析细胞介电频谱的工具已经有效地应用在血液^[3-6]、骨骼肌^[7]、酵母细胞^[8]、MDCK 肾上皮细胞^[9]、软骨细胞^[10]等生物细胞的研究上。但是, 关于两项式 Cole-Cole 方程参数变化对细胞介电谱的形状和特征影响的报道极为少见。笔者主要对 $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^8$

Hz 范围内的细胞介电谱两项式 Cole-Cole 方程进行研究, 论述其介电频谱变化的规律性及特殊性, 为今后使用 Cole-Cole 方程分析细胞电生理特性的研究提供参考。

1 方法

Cole-Cole 方程^[11]最早应用在液体和介电材料的分析, 在 $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^8$ Hz 范围, 生物细胞具有 2 个介电弛豫, 故采用两项式 Cole-Cole 方程^[11]:

$$\epsilon^* = \epsilon_h + \frac{\Delta\epsilon_1}{1 + (jf/f_1)^{\beta_1}} + \frac{\Delta\epsilon_2}{1 + (jf/f_2)^{\beta_2}} + \frac{\kappa_l}{j\omega\epsilon_v}$$

复数介电常数 $\epsilon^* = \epsilon - j\kappa/\omega\epsilon_v = \epsilon' - j\epsilon''$, 电场频率 f , 角频率 $\omega = 2\pi f$, 虚部单位 $j = \sqrt{-1}$, 低频极限电导率 κ_l , 高频极限介电常数 ϵ_h , 介电弛豫增量 $\Delta\epsilon$ ($\Delta\epsilon_1 = \epsilon_l - \epsilon_m, \Delta\epsilon_2 = \epsilon_m - \epsilon_h$), 特征频率 f_1, f_2 , 介电弛豫时间分布系数 β ($0 < \beta < 1$), 下角注 1、2 代表第一、第二介电弛豫。介电常数的实数部 ϵ' 和虚数部 ϵ'' :

$$\epsilon' = \frac{A_1 C_1}{A_1^2 + B_1^2} + \frac{A_2 C_2}{A_2^2 + B_2^2} + \epsilon_h,$$
$$\epsilon'' = \frac{B_1 C_1}{A_1^2 + B_1^2} + \frac{B_2 C_2}{A_2^2 + B_2^2} + \frac{\kappa_l}{\omega\epsilon_v},$$

收稿日期: 2014-03-08.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journal.lg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(51277099); 宁波市自然科学基金(2012A610211, 2013A610211); 浙江省新苗人才计划(2013R405060)。

第一作者: 张倩(1991-), 女, 河南驻马店人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 细胞介电谱的理论模型。E-mail: ningbozhangqian@163.com

*通信作者: 马青(1962-), 男, 黑龙江佳木斯人, 教授, 主要研究方向: 细胞生物物理。E-mail: maqing@nbu.edu.cn

$$\begin{aligned}\kappa' &= \omega \varepsilon_v \varepsilon'', \quad \kappa'' = \omega \varepsilon_v \varepsilon', \\ A_1 &= f_1^{\beta_1} + f^{\beta_1} \cos(\pi \beta_1 / 2), \\ A_2 &= f_2^{\beta_2} + f^{\beta_2} \cos(\pi \beta_2 / 2), \\ B_1 &= f^{\beta_1} \sin(\pi \beta_1 / 2), \\ B_2 &= f^{\beta_2} \sin(\pi \beta_2 / 2), \\ C_1 &= \Delta \varepsilon_1 f_1^{\beta_1}, \quad C_2 = \Delta \varepsilon_2 f_2^{\beta_2}, \\ \Delta \varepsilon'' &= (\kappa - \kappa_l) / \omega \varepsilon_v, \quad \Delta \kappa'' = (\varepsilon - \varepsilon_h) \omega \varepsilon_v, \\ \operatorname{tg} \delta &= \Delta \varepsilon'' / \varepsilon.\end{aligned}$$

2 结果和讨论

2.1 $\Delta \varepsilon_1$ 对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图1可知, 当 $\Delta \varepsilon_1$ 从1 000增加到3 000时, 图1(a)的低频曲线向上移动, 引起 ε_l 和 $\Delta \varepsilon_1$ 增加; 电导率谱图(图1(b)、图1(e))变化幅度较小; 图1(c)曲线的低频峰 $\operatorname{tg} \delta_1$ 向上移动, 且增加; 图1(d)中右侧的圆弧曲线向右扩展, 引起右截距 ε_l 和右侧第一圆弧面积增加. 说明 $\Delta \varepsilon_1$ 以对低频介电参数影响为主, 表现在 ε_l , $\Delta \varepsilon_1$, $\operatorname{tg} \delta_1$ 和 ε 复平面第一圆弧面积增加.

2.2 $\Delta \varepsilon_2$ 对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图2可知, 当 $\Delta \varepsilon_2$ 由500增加到1 500时, 图2(a)的第二介电弛豫增量 $\Delta \varepsilon_2$ 增加, 高频介电参数

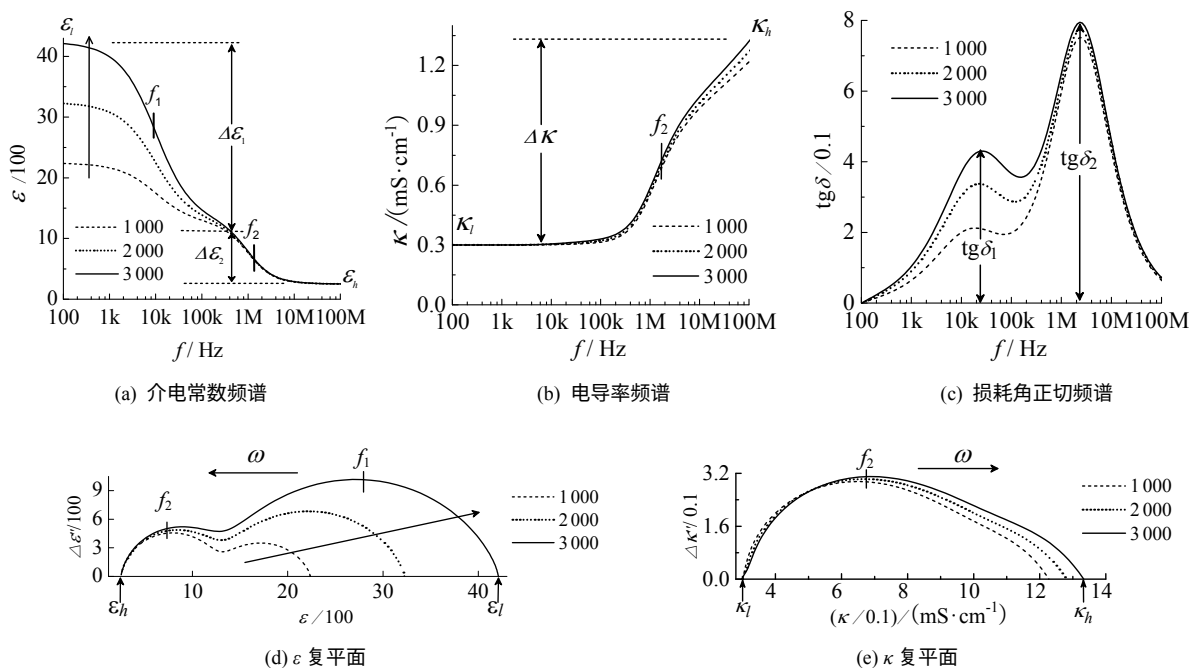
ε_h 不变; 电导率实部(图2(b)): 低频电导率 κ_l 不变, 高频的 κ_h 增加; 图2(c)的低频 $\operatorname{tg} \delta_1$ 依次减小, 高频 $\operatorname{tg} \delta_2$ 依次增加; 图2(d)的曲线以 ε_h 为基点向右上扩展, 造成左侧第二圆弧面积增加且 ε_l 增加, 但 ε_h 保持不变; 图2(e)的曲线以 κ_l 为基点向右扩展, 导致圆弧面积和 κ_h 均明显增加. 说明 $\Delta \varepsilon_2$ 以影响高频参数($\Delta \varepsilon_2$, ε_l , κ_h , $\operatorname{tg} \delta_2$), ε 复平面第二圆弧和 κ 复平面圆弧面积为主.

2.3 ε_h 对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图3可知, 当 ε_h 由250增加到750时, 图3(a)的曲线整体向上平移, ε_l 和 ε_h 均增加, 但 $\Delta \varepsilon_1$ 和 $\Delta \varepsilon_2$ 不变; 2幅电导率图谱(图3(b)、图3(e))皆无变化; 图3(c)损耗角正切频谱: $\operatorname{tg} \delta_1$ 和 $\operatorname{tg} \delta_2$ 均减小; 图3(d)曲线向右平移, 但2个圆弧的形状和面积无变化, 仅 ε_l 和 ε_h 增加. 说明 ε_h 对介电常数实部和损耗角正切影响较大, 对电导率参数无影响.

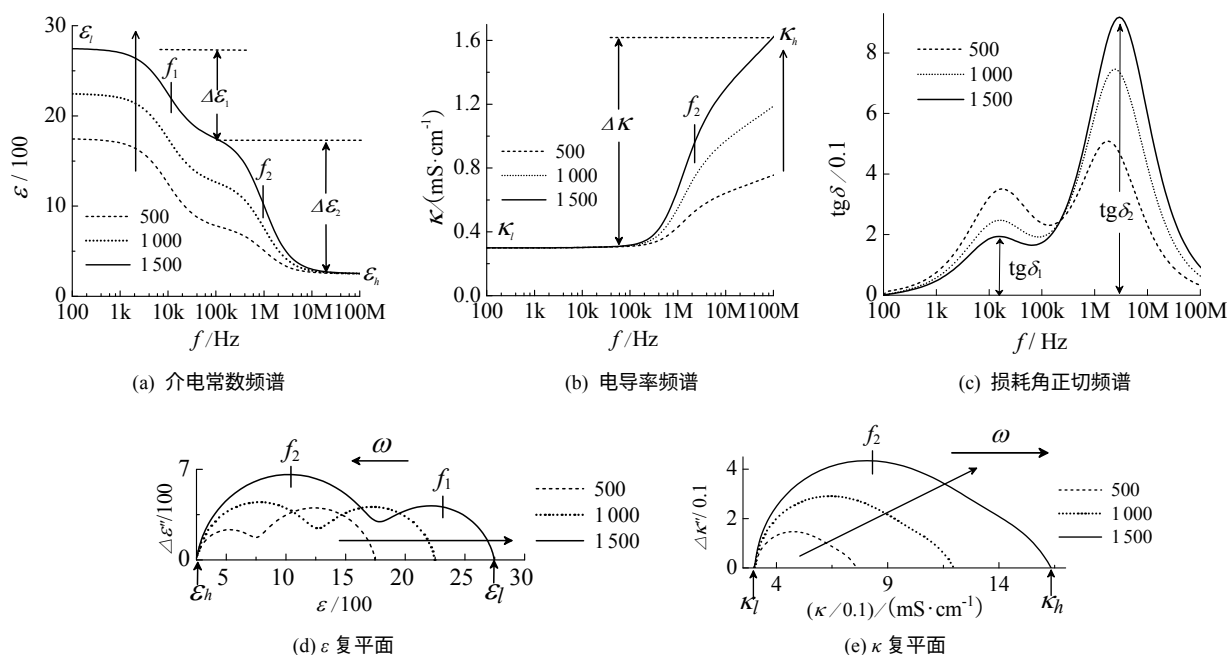
2.4 κ_l 对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图4可知, 当 κ_l 由0.3增加到0.9时, 2幅介电常数图谱(图4(a)、图4(d))和损耗角正切频谱图4(c)的曲线都不发生变化. κ_l 主要引起图4(b)曲线整体向上移和图4(e)曲线整体向右平移, 但是曲线形状不变. 说明 κ_l 仅对电导率实部(κ_l 和 κ_h)有影响.



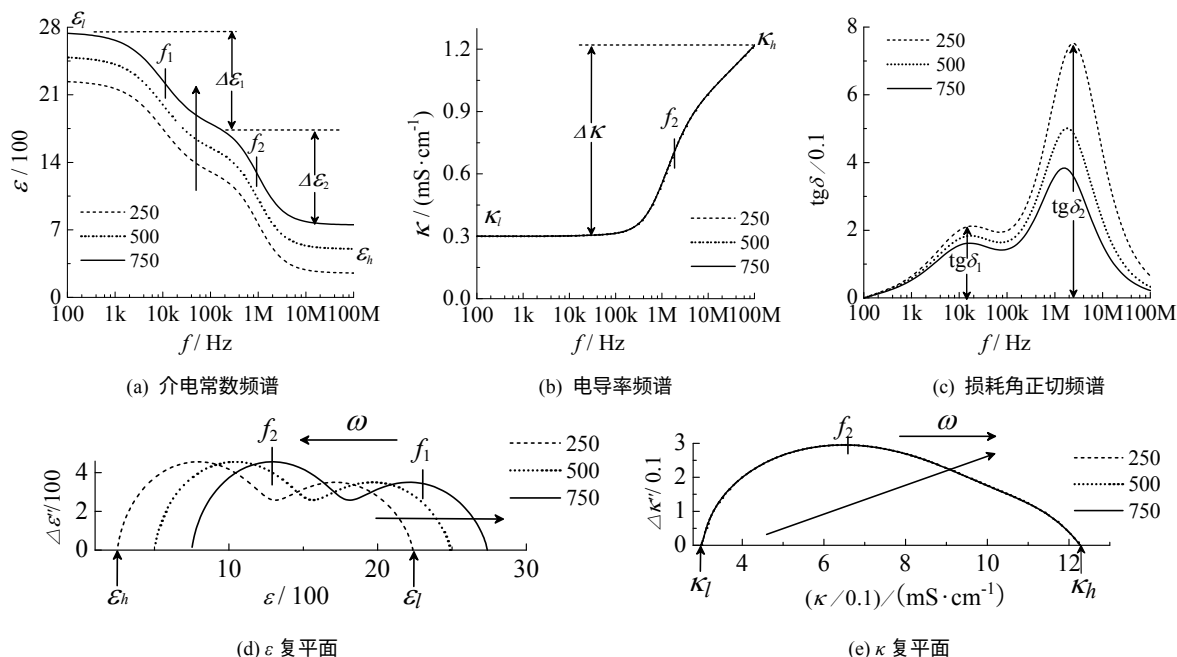
固定参数值 $\Delta \varepsilon_2=1\ 000$, $\varepsilon_h=250$, $\kappa_l=0.3\ \text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$, $f_1=10^4\ \text{Hz}$, $f_2=10^6\ \text{Hz}$, $\beta_1=0.75$, $\beta_2=0.9$; 自变量 $\Delta \varepsilon_1$ 分别取值 1 000, 2 000, 3 000.

图1 $\Delta \varepsilon_1$ 对介电谱的影响



固定参数值量 $\Delta\varepsilon_1=1\ 000$, $\varepsilon_h=250$, $\kappa_l=0.3\ \text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$, $f_1=10^4\ \text{Hz}$, $f_2=10^6\ \text{Hz}$, $\beta_1=0.75$, $\beta_2=0.9$; 自变量 $\Delta\varepsilon_2$ 分别取值 500, 1 000, 1 500.

图2 $\Delta\varepsilon_2$ 对介电谱的影响



固定参数值 $\Delta\varepsilon_1=1\ 000$, $\Delta\varepsilon_2=1\ 000$, $\kappa_l=0.3\ \text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$, $f_1=10^4\ \text{Hz}$, $f_2=10^6\ \text{Hz}$, $\beta_1=0.75$, $\beta_2=0.9$, 自变量, ε_h 分别取值 250, 500, 750.

图3 ε_h 对介电谱的影响

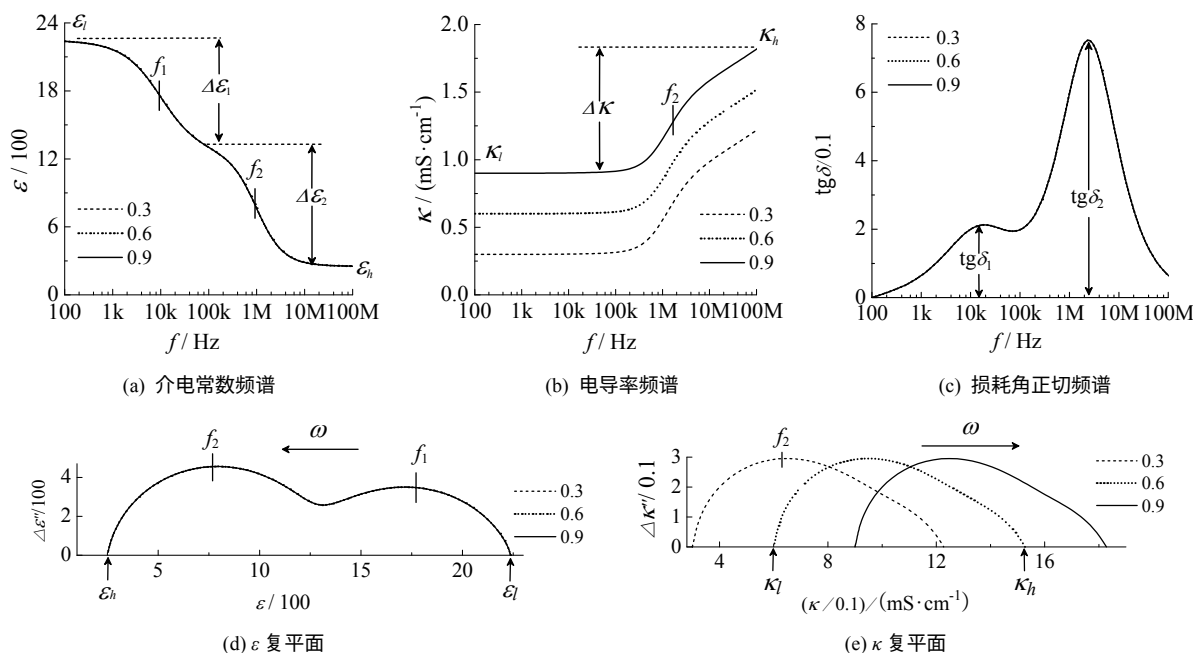
2.5 f_1 对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图 5 可知, 第一特征频率 f_1 从 2 kHz 增加到 8 kHz 时, 在图 5(a)中 $\Delta\varepsilon_1$ 曲线向右平移, f_1 增加, 幅度参数(ε_l , ε_h , $\Delta\varepsilon_1$, $\Delta\varepsilon_2$)不变; 图 5(b)高频段曲线微上扬, 使 κ_h 略微增加; 在图 5(c)中低频段 $\text{tg}\delta_1$ 曲线向右平移、幅度不变, f_1 增加, 高频段 $\text{tg}\delta_2$ 曲线不变;

图 5(d)曲线的圆弧拐点由尖锐变平滑; 图 5(e)曲线的右侧高频段向右微扩. 说明 f_1 主要影响第一个介电弛豫的频率参数.

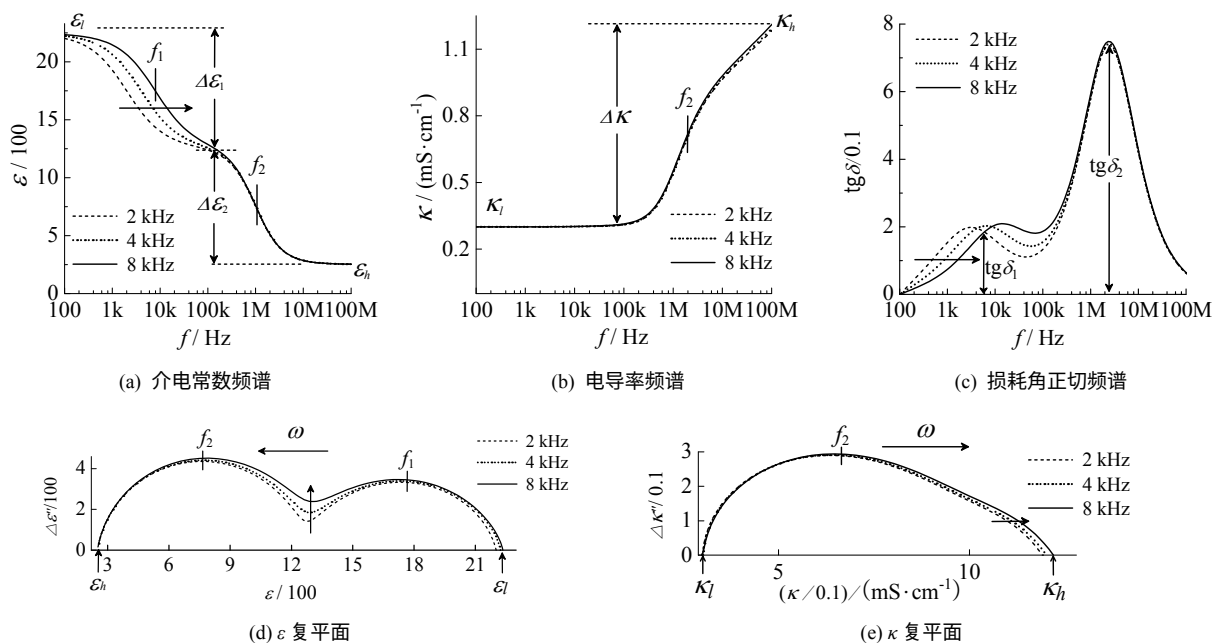
2.6 f_2 变化对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图 6 可知, 第二特征频率 f_2 由 1 MHz 增加到 6 MHz 时, 在图 6(a)中 $\Delta\varepsilon_2$ 曲线向右移, f_2 增加, 幅



固定参数值 $\Delta\varepsilon_1=1\ 000$, $\Delta\varepsilon_2=1\ 000$, $\varepsilon_h=250$, $f_1=10^4$ Hz, $f_2=10^6$ Hz, $\beta_1=0.75$, $\beta_2=0.9$, 自变量 κ_l 分别取值 0.3, 0.6, 0.9 $\text{mS}\cdot\text{cm}^{-1}$.

图 4 κ_l 对介电谱的影响



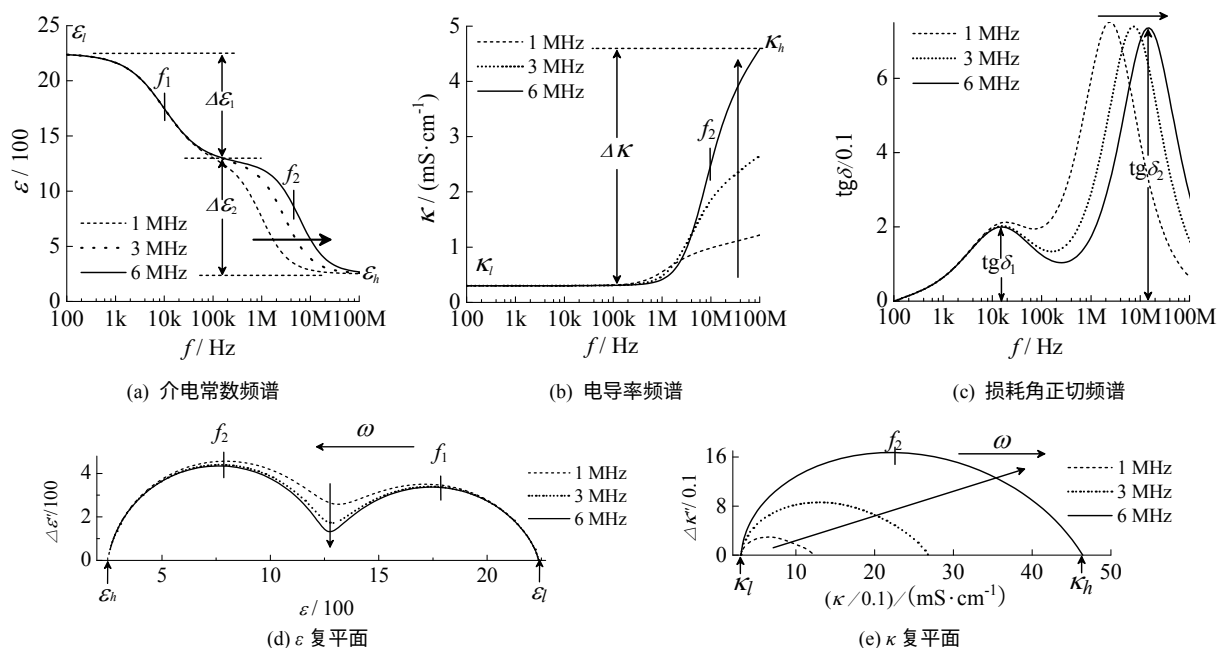
固定参数值 $\Delta\varepsilon_1=1\ 000$, $\Delta\varepsilon_2=1\ 000$, $\varepsilon_h=250$, $f_2=10^6$ Hz, $\beta_1=0.75$, $\beta_2=0.9$, 自变量 f_1 分别取值 2 000, 4 000, 8 000 Hz.

图 5 f_1 对介电谱的影响

度参数(ε_l , ε_h , $\Delta\varepsilon_1$, $\Delta\varepsilon_2$)不变; 图 6(b)低频电导率 κ_l 不变, 曲线上移、扩展, 高频参数 κ_h 增加; 图 6(c)中的低频参数 $\text{tg}\delta_2$ 和高频参数 $\text{tg}\delta_2$ 均保持不变, $\text{tg}\delta_2$ 向右平移; 图 6(d)曲线拐点略向尖锐变化; 在图 6(e)曲线以 κ_l 为基点向右扩展, 导致圆弧面积和 κ_h 均有明显增加。说明 f_2 主要影响第二介电弛豫的频率参数。

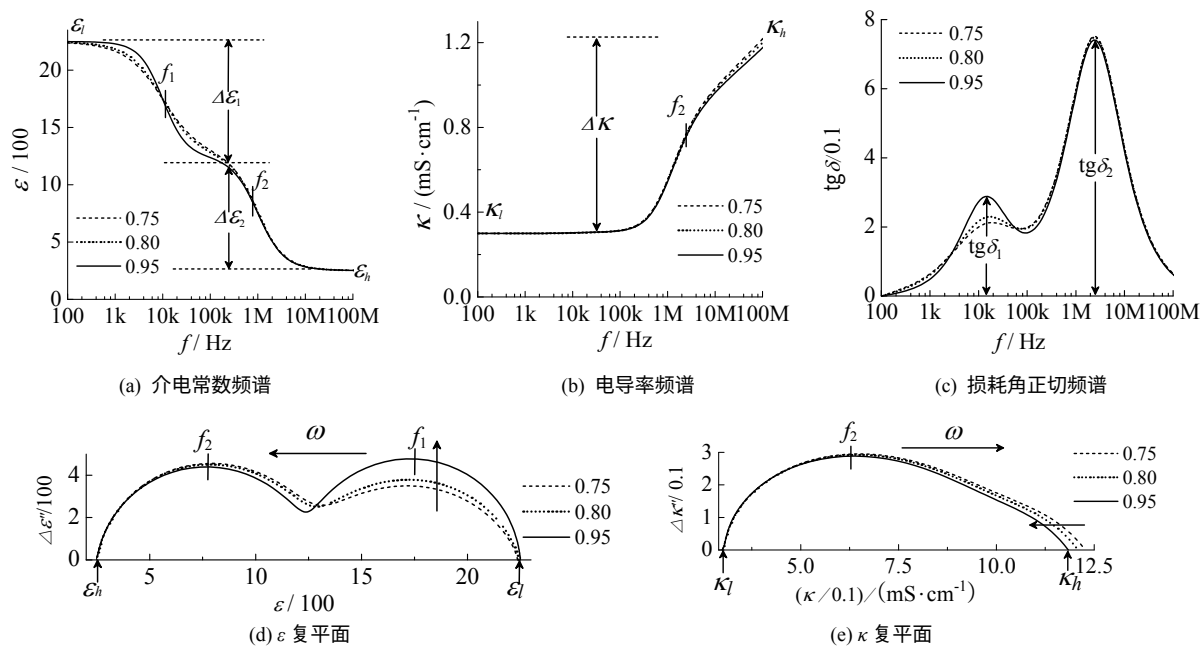
2.7 β_1 变化对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图 7 可知, 当 β_1 由 0.75 增至 0.95 时, 图 7(a)和图 7(d)中 $\Delta\varepsilon_1$ 斜率增加、 f_1 圆弧曲率增加且面积增大; 2 幅电导率谱图(图 7(b)和图 7(e))仅在高频段略微减小; 图 7(c)低频曲线拱角变凸、 $\text{tg}\delta_1$ 峰值增加。说明 β_1 主要对第一介电弛豫曲线变化率(斜率、



固定参数值 $\Delta\varepsilon_1=1\ 000$, $\Delta\varepsilon_2=1\ 000$, $\varepsilon_h=250$, $f_1=10^4$ Hz, $\beta_1=0.75$, $\beta_2=0.9$, 自变量 f_2 分别取值 1, 3, 6 MHz.

图6 f_2 对介电谱的影响



固定参数值 $\Delta\varepsilon_1=1\ 000$, $\Delta\varepsilon_2=1\ 000$, $\varepsilon_h=250$, $f_1=10^4$ Hz, $f_2=10^6$ Hz, $\beta_2=0.9$, 自变量 β_1 分别取值 0.75, 0.80, 0.95.

图7 β_1 对介电谱的影响

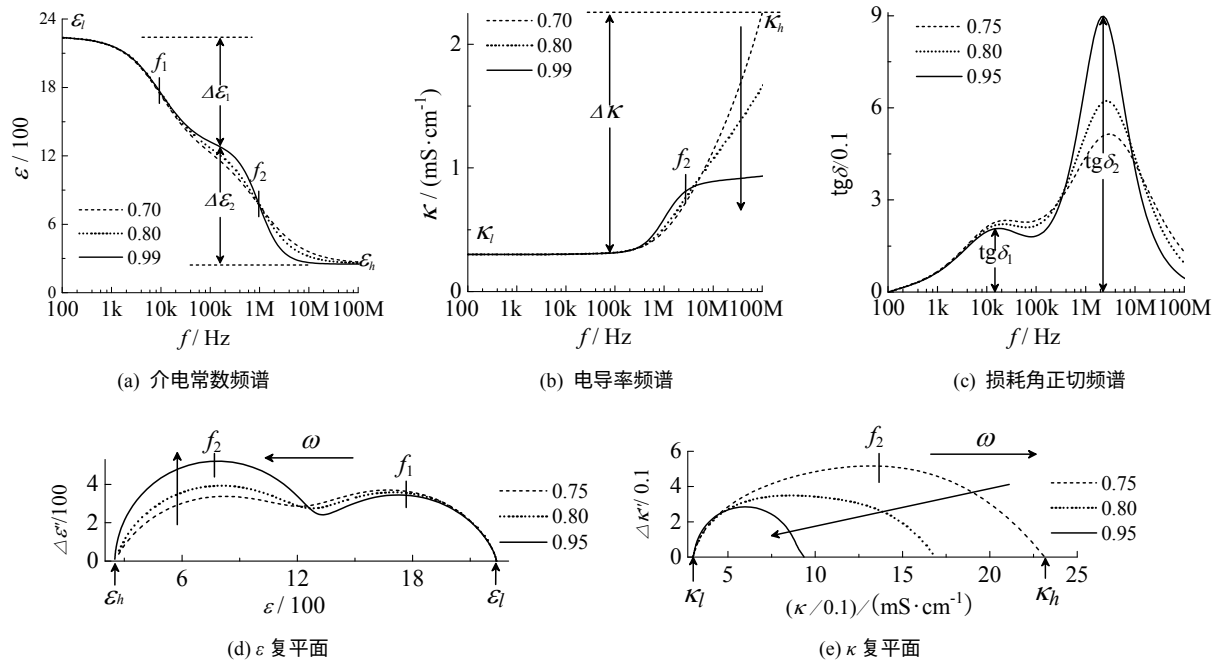
拱角、曲率)产生影响, 对电导率仅在高频段有微小影响.

2.8 β_2 变化对细胞介电常数和电导率频谱的影响

从图 8 知, 当 β_2 由 0.70 增加到 0.99 时, 图 8(a) 的 $\Delta\varepsilon_2$ 斜率增加; 2 幅电导率谱图(图 8(b)和图 8(e)) 在高频段明显减小, κ_h 和 $\Delta\kappa$ 也减小. 图 8(c) 的损耗

角正切频谱呈现低频参数基本不变, 高频参数 $\text{tg}\delta_2$ 增加; 图 8(d) 的 f_2 圆弧曲率增加, 且面积也增大. 说明 β_2 对第二介电弛豫曲线变化率(斜率、拱角以及曲率)高频段的电导率和损耗角正切皆有影响.

以上 8 个参数对细胞介电谱数据特征和形态的影响, 见表 1 和表 2.



固定参数值 $\Delta\epsilon_1=1\ 000$, $\Delta\epsilon_2=1$, $\epsilon_h=250$, $f_1=10^4$ Hz, $f_2=10^6$ Hz, $\beta_1=0.75$, 自变量 β_2 分别取值 0.70, 0.80, 0.99.

图 8 β_2 对介电谱的影响

表 1 Cole-Cole 方程参数对细胞介电频谱形态的影响

频谱 自变量	介电常数频 谱 $\epsilon'(f)$	电导率频 谱 $\kappa'(f)$	损耗角正 切频谱 $\text{tg}\delta$	介电常数复平 面图 $\epsilon''-\epsilon'$	电导率复 平面 $\kappa''-\kappa'$
$\uparrow\Delta\epsilon_1$	$\Delta\epsilon_1$ 曲线上移	高频曲线略向左上扬	低频曲线上移	右侧圆弧外展	高频曲线向右扩展
$\uparrow\Delta\epsilon_2$	ϵ_h 不动, 其余曲线上移	高频曲线向左上方扬	低频下移, 高频上移	右侧圆弧向右平移	曲线向右扩展
$\uparrow\epsilon_h$	整体向上平移	基本不变	曲线主峰下移	整体向右平移	基本不变
$\uparrow\kappa_l$	基本不变	曲线整体向上平移	基本不变	基本不变	曲线向右平移, 圆弧面积不变
$\uparrow f_1$	$\Delta\epsilon_1$ 曲线向右平移	高频曲线略增	低频曲线向右平移	曲线拐点趋向平滑	高频曲线略向右扩展
$\uparrow f_2$	$\Delta\epsilon_2$ 曲线向右平移	高频曲线向左上扬	高频曲线向右平移	曲线拐点变尖锐	曲线向右扩展
$\uparrow\beta_1$	$\Delta\epsilon_1$ 曲线斜率变大	高频曲线略下降	低频曲线上移	低频曲线上移	高频曲线略向左收敛
$\uparrow\beta_2$	$\Delta\epsilon_2$ 曲线斜率变大	高频曲线下降	高频曲线上移	高频曲线上移	曲线向左收敛

表 2 Cole-Cole 方程参数对细胞介电频谱数据特征的影响

自变量	低频介电参数		高频介电参数		导电参数	
	ε_l	$\text{tg}\delta_1$	$\text{tg}\delta_2$	κ_h	$\Delta\kappa$	
$\uparrow\Delta\varepsilon_1$	增加	增加	不变	微增	微增	
$\uparrow\Delta\varepsilon_2$	增加	减少	增加	增加	增加	
$\uparrow\varepsilon_h$	增加	减少	减少	不变	不变	
$\uparrow\kappa_l$	不变	不变	不变	增加	不变	
$\uparrow f_1$	不变	不变	不变	微增	微增	
$\uparrow f_2$	不变	不变	略减	增加	增加	
$\uparrow\beta_1$	不变	增加	略减	略减	略减	
$\uparrow\beta_2$	不变	微减	增加	减少	减少	

3 结论

通过改变两项式 Cole-Cole 方程中的 8 个参数分析其对介电频谱的影响, 结果发现, 式中 $\Delta\epsilon_1$, $\Delta\epsilon_2$, ϵ_h , κ_l , f_1 , f_2 , β_1 以及 β_2 的 8 个参数对介电频谱的影响各不相同, 而且经过频谱分析可以找到两项式 Cole-Cole 方程各参数变化对介电频谱的影响规律. 笔者利用图谱对细胞介电频谱进行了分析, 这将对今后解析关于病变细胞的电特性提供参考, 上述结论对细胞介电谱的拟合也具有重要的参考价值.

参考文献:

- [1] Heileman K, Daoud J, Tabrizian M. Dielectric spectroscopy as a viable biosensing tool for cell and tissue characterization and analysis[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 49(11):348-359.
- [2] Massimi M, Stampella A, Devirgiliis L C, et al. Dielectric characterization of hepatocytes in suspension and embedded into two different polymeric scaffolds[J]. Colloids and Surfaces B, 2013, 102:700-707.
- [3] Asami K. Dielectric spectroscopy reveals nanoholes in erythrocyte ghosts[J]. Soft Matter, 2012, 8(11):3250-3257.
- [4] Wolf M, Gulich R, Lunkenheimer P, et al. Broadband dielectric spectroscopy on human blood[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1810(8):727-740.
- [5] Biasio D, Cametti C. On the dielectric relaxation of biological cell suspensions: The effect of the membrane electrical conductivity[J]. Colloids and Surfaces B, 2011, 84(2):433-441.
- [6] 王力, 马青, 陈林, 等. 人血液介电谱 Cole-Cole 数学模型的解析[J]. 中国生物医学工程学报, 2010, 29(2), 253-258.
- [7] 马青, 王力, 陈林. 大鼠腓肠肌细胞介电谱测量和 Cole-Cole 数学模型分析[J]. 中国生物医学工程学报, 2009, 28(5):686-690.
- [8] 于艳丽, 赵孔双, 白伟, 等. 金属离子及 CTAB 对酵母细胞介电行为的影响-相互作用的模型化解析[J]. 生物物理学报, 2008, 24(5):348-360.
- [9] Daoud J, Asami K, Rosenberg L, et al. Dielectric spectroscopy for non-invasive monitoring of epithelial cell differentiation within three-dimensional scaffolds[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(16):5097-5112.
- [10] Stacey M W, Sabuncu A C, Beskok A. Dielectric characterization of costal cartilage chondrocytes[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(1):146-152.
- [11] Cole K S, Cole R H. Dispersion and absorption in dielectrics I: Alternating current characteristics[J]. Journal of Chemical Physics, 1941, 9(4):341-351.

Influence of Cole-Cole Equation Parameters on Dielectric Spectrum of Cell

ZHANG Qian¹, FANG Yun¹, LI Hui-ying², TANG Zhi-yuan¹, ZHAO Wei-hong¹, MA Qing^{1*}

(1. Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2. The Affiliated Hospital of Ningbo University Medical School, Ningbo 315000, China)

Abstract: In order to investigate the effect of the eight parameters ($\Delta\epsilon_1$, $\Delta\epsilon_2$, ϵ_h , κ_l , f_1 , f_2 , β_1 , β_2) of the Cole-Cole formula on the dielectric spectrum of cell, the changing behaviors of the dielectric spectrum are observed as one parameter varies while the other parameters are fixed. Found from the results are that the parameter $\Delta\epsilon_1$ mainly affects the low-frequency dielectric parameters and the Cole-Cole(ϵ') plot. The parameter $\Delta\epsilon_2$ has some effects mainly on the high-frequency dielectric parameters and the Cole-Cole(ϵ') plot as well as the Cole-Cole(κ') plot. The $\epsilon'(f)$, Cole-Cole(ϵ') plot and $\text{tg}\delta(f)$ are determined principally by the parameter ϵ_h . The parameter κ_l influences the $\kappa'(f)$ and Cole-Cole(κ') plot. The low-frequency dielectric spectra is mainly determined by the first frequency f_1 . The second frequency f_2 affects the high-frequency dielectric spectra. The Cole-Cole(ϵ') plot and $\text{tg}\delta(f)$ are mainly induced by the parameter β_1 . Changing the value of β_2 will lead to the changes in the high-frequency dielectric spectra. It is obvious that the Cole-Cole equation can be regarded as the mathematical model of the dielectric spectra of cell, and the variation of its parameters observes specific rules.

Key words: Cole-Cole equation; dielectric spectrum; loss factor; loss tangent; Cole-Cole plot

(责任编辑 史小丽)