白蛋白在毛细血管壁内的扩散、吸附和渗流作用

周玲[1,3], 张建国[1], 陈凌孚[2]

(1. 南通大学理学院,226007,江苏,南通)
(2. 南京师范大学物理科学与技术学院,210097,江苏,南京)
(3. 南京大学物理学系,210093,江苏,南京)

[摘要] 建立白蛋白在毛细血管壁孔隙中运动的物理模型,并对白蛋白在毛细血管壁孔隙中的吸附、扩散及渗透作用进行数值求解. 计算结果表明,扩散使白蛋白在毛细血管壁孔隙中的浓度下降,吸附使白蛋白损耗,导致浓度传播滞后,根据白蛋白在毛细血管壁孔隙中的吸附、扩散及渗透作用,提出了"胶体蛋白墙"的概念及理论,并解释了水肿的形成机理.

[关键词] 白蛋白,胶体蛋白墙,扩散,吸附,渗流
[中图分类号]O351, [文献标识码]A, [文章编号]1001-4616(2005)01-0054-04

Albuminous Dispersion, Adsorption and Permeation in Blood Capillary Wall

Zhou Ling[1,3], Zhang Jianguo[1], Chen Lingfu[2]

(1. School of Science, Nantong University, 226007, Nantong, China)
(2. School of Physical Science and Technology, Nanjing Normal University, 210097, Nanjing, China)
(3. Department of Physics, Nanjing University, 210093, Nanjing, China)

Abstract: A physical model is established to simulate how albumin moves through pores on blood capillary wall. Numerical solution is presented to albuminous dispersion, adsorption and permeation in pores on blood capillary wall. The results show that dispersion makes a descent on albuminous concentration and adsorption results in a loss which leads to the lagging of concentration propagation. According to albuminous dispersion, adsorption and permeation, a new conception and theory of "colloid protein wall" are put forward, which explains the form mechanism about dropsy.

Key words: albumin, colloid protein wall, dispersion, adsorption, permeation

0 引言

白蛋白在人体血液中占据极为重要的地位(它占血浆蛋白的 50% ~60% 以上),其分子量小,分子数量远多于球蛋白,它是形成胶体渗透压的主要原因之一. 它对血管内外的水平衡起着十分重要的作用,可作为载体来输运激素、脂质、离子、维生素及代谢废物等低分子物质,可以参与凝血——纤溶的生理性止血功能,具有抵抗病源物的防御功能和营养功能等等[1]. 现在对白蛋白的研究主要限于临床方面,对白蛋白的输运过程及其运动机理鲜有研究. 与血浆中的其它小分子溶质及其水相比,白蛋白在毛细血管壁孔隙中的渗流存在某些特殊的物理化学现象,如扩散、吸附、渗透等等,全面考虑这些现象的数学模型往往难以找到解析解. 随着计算机的发展,大规模的数值计算已经成为可能[2-5]. 因此,通过建立白蛋白在毛细血管壁孔隙中运动的物理模型即可进行白蛋白机理的分析.

收稿日期:2004-06-28.
作者简介:周玲,女,1972—,南通大学理学院讲师,南京大学物理学系博士生,主要从事理论物理和生物物理方面的研究. E-mail:zl7103@163.com

1 物理模型

血液是一个非牛顿体的混合物(红细胞、水、白蛋白、低分子物质和 CO_2、O_2 等). 基于多种因素,考虑建立白蛋白在毛细血管壁孔隙中运动的物理模型时,作如下假设:(1) 不考虑气相的存在(CO_2、O_2 由红细胞负载运输,可作为一体),流体为红细胞、水或血浆(90% 以上是水)两相,而白蛋白溶解于水中成为血浆;(2) 红细胞、水、白蛋白三种组分之间没有化学反应产生,而白蛋白溶液中存在化学降解,瞬间满足相平衡;(3) 不考虑流体和毛细血管壁的压缩和形变;(4) 不考虑重力和毛细血管力的影响.

对多相、多组分系统来说,其物质平衡系统可以写为

$$\frac{\partial}{\partial x}\left[\sum_{j=1}^{N_p}\left(S_j\phi D_{lij}\frac{\partial C_{ij}}{\partial x}\right)\right]-U_t\frac{\partial}{\partial x}\left(\sum_{j=1}^{N_p}\frac{U_j}{U_t}C_{ij}\right)=\phi\frac{\partial C_i}{\partial t}+(1-\phi)\rho_r\frac{\partial C_{ri}}{\partial t}\quad i=1,2,3,\cdots,N_c \tag{1}$$

其中 N_p 为相数、N_c 为组分数,x 为长度,ϕ 为毛细血管壁孔隙度,S_j 为 j 相的饱和度($\sum_{j=1}^{N_p}S_j=1$,所有物质相的饱和度为 1),C_{ij} 为 i 组分在 j 相中的浓度,C_i 为 i 组分在流动相中的总浓度,$C_i=\sum_{j=1}^{N_p}S_jC_{ij}$,$C_{ri}$ 为 i 组分在毛细血管壁上的吸附浓度,U_j 为 j 相渗流速度,U_t 为总渗流速度,且 $U_t=\sum_{j=1}^{N_p}U_j$,t 为时间,ρ_r 为毛细血管壁密度,D_{lij} 为 i 组分在 j 相中的纵向扩散系数. 对主要物化参数作如下选取:

(1) 扩散系数的表达式可以写为:

$$D_{lij}=D_{0ij}+\frac{\alpha_{lj}U_j}{\phi S_j} \tag{2}$$

它由两部分组成,右式第一项代表的是 i 组分在 j 相中的分子扩散系数,考虑到白蛋白溶于水,且分子扩散相对机械扩散较小,所以在计算中可以忽略分子扩散的影响,第二项代表的是纵向扩散系数,α_{lj} 为 j 相的纵向扩散混合长度,横向扩散不予考虑.

(2) 白蛋白通过毛细血管壁孔隙时的吸附浓度可以表示为:

$$C_{rp}=\frac{aC_p}{1+bC_p} \tag{3}$$

其中 a 是表征白蛋白交换与吸附量大小的参数,b 是吸附常数,C_p 是白蛋白的浓度.

模型考虑红细胞、血浆(90% 以上是水)两相,血浆相的一维物质守恒方程为:

$$\phi\frac{\partial S_w}{\partial t}+U_t\frac{\partial f_w}{\partial x}=0 \tag{4}$$

式中 S_w 为血浆饱和度,$f_w=\frac{K_{rw}/\mu_p}{K_{rw}/\mu_p+K_{r0}/\mu_0}$ 为血浆相的分流百分数,K_{rw}、K_{r0} 分别为血浆相和红细胞相相对渗透率,μ_0 为红细胞粘度,μ_p 为白蛋白溶液粘度,可以表示为:

$$\mu_p=\mu_w\left[1+\left(\frac{\gamma}{\gamma_{\min}}\right)^{n-1}\left(\frac{C}{C_{\min}}\right)^m(A_{p1}C_p+A_{p2}C_p^2+A_{P3}C_p^3)\right],$$

其中 μ_w 为水粘度,γ、$\gamma_{\min}$ 为剪切速率和拟塑性区内最小剪切速率,m 为水离子度,n 为剪切速率指数,A_{p1}、A_{p2}、A_{p3} 分别为白蛋白粘度方程中的系数,C、$C_{\min}$ 为水离子浓度和在血管壁孔隙通道内溶液最低的水离子度.

对(4)式进行数值求解[6],可得有限差分方程:

$$S_{wk}^{n+1}=S_{wk}^n+\frac{U_t}{\phi}\frac{\Delta t}{\Delta x}(f_{wk-\frac{1}{2}}^n-f_{wk+\frac{1}{2}}^n) \tag{5}$$

式中 S_{wk}^n、S_{wk}^{n+1} 分别为第 n 或 $n+1$ 时刻网格 k 内的血浆相饱和度,$f_{wk-\frac{1}{2}}^n$、$f_{wk+\frac{1}{2}}^n$ 分别为第 n 时刻网格 k 与网格 $k-1$ 或 $k+1$ 之间的网格界面上血浆相的分流量,Δt 为时间步长,Δx 为距离步长,由此可以求解饱和度.

2 浓度方程的求解

将(3)式两边对时间求导,有

$$\frac{\partial C_{rp}}{\partial t}=\frac{\partial C_{rp}}{\partial C_p}\cdot\frac{\partial C_p}{\partial t}=\frac{a}{(1+bC_p)^2}\cdot\frac{\partial C_p}{\partial t}\tag{6}$$

将(5)、(6)式带入(1),可得白蛋白组分的物质平衡方程为:

$$\alpha_{lw}\frac{\partial}{\partial x}\left(f_w\frac{\partial C_{pw}}{\partial x}\right)-\frac{\partial}{\partial x}(f_wC_{pw})=\frac{\phi_p}{U_t}\left\{1+\left(\frac{1-\phi}{\phi_p}\right)\rho_r\left[\frac{a}{(1+bS_wC_{pw})^2}\right]\right\}\frac{\partial(S_wC_{pw})}{\partial t}\tag{7}$$

式中 α_{lw} 为血浆的纵向扩散混合长度,C_{pw} 为白蛋白组分在血浆相中的浓度.

假设毛细血管空隙的长度为 L,进入空隙的白蛋白溶液浓度为 C_0,考虑白蛋白溶液从 0 到 t' 时刻自入口端($x=0$)处进入毛细血管空隙,由于流出端($x=L$)处白蛋白浓度的变化很小,可近似看作为零,白蛋白溶液进入情况下的定解条件可以写为:

$$\begin{cases}C_{pw}(x,0)=0, & 0\leqslant x\leqslant L\\ \left(C_{pw}-\alpha_{lw}\frac{\partial C_{pw}}{\partial x}\right)_{x=0}=C_0[1+U(t-t')], & t>0\\ \left(\frac{\partial C_{pw}}{\partial x}\right)_{x=L}=0, & t>0\end{cases}\tag{8}$$

式中 $U(t)$ 为单位跃阶函数,当 $t\leqslant t'$ 时,有 $U(t-t')=0$ 当 $t>t'$ 时,有 $U(t-t')=1$.

令 $x_D=x/L,C_D=C_{pw}/C_0,T_D=q_tt/V_p,q_t=U_tA,V_P=\phi AL,V_p$ 为毛细血管壁孔隙体积,则(7)式可写为:

$$\frac{\alpha_{lw}}{L}\frac{\partial}{\partial x_D}\left(f_w\frac{\partial C_D}{\partial x_D}\right)-\frac{\partial}{\partial x_D}(f_wC_D)=\phi_D\left\{1+\left(\frac{1-\phi}{\phi\phi_D}\right)\rho_r\left[\frac{a}{(1+bS_wC_0C_D)^2}\right]\right\}\frac{\partial(S_wC_D)}{\partial T_D}\tag{9}$$

对上式进行离散[6],整理后可得:

$$AC_{Di-1}^{n+1}+BC_{Di}^{n+1}+CC_{Di+1}^{n+1}=D(C_{Di-1}^n,C_{Di}^n,C_{Di+1}^n)\tag{10}$$

利用预处理共轭梯度法即可进行求解.

3　计算结果与讨论

图1是根据(10)式有限差分方程数值解得到的结果,其中毛细血管表面积为 2×10^{-8} m^2,毛细血管壁厚度为 1 μm,毛细血管密度为 11 kg/m^2,渗透率为 9.5×10^{-15} m^2,孔隙度为 10^{-2},血浆粘度为 2 mPa·s,白蛋白溶液粘度系数:$A_{p1}=1.02(\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$,$A_{p2}=0.1(\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})^{-2}$,$A_{p3}=0.5(\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})^{-3}$,水离子度指数为0,剪切率指数为1,最大渗透率下降系数为3. 可及孔隙体积分数为 2×10^{-3},血浆纵相扩散混合长度为0.5 μm. 分别取吸附等温系数 $a=0,b=0$;$a=1.2\times10^{-4}(\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$,$b=0$;$a=1.2\times10^{-4}(\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$,$b=1.1(\text{kg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$,可以得到数值解的特性曲线如图1所示.

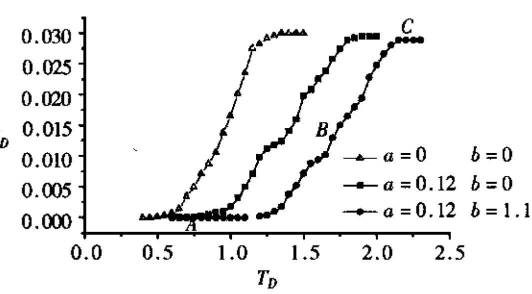

图1　白蛋白无因次流出浓度随时间的变化

图1中,作为连续过程,A 段为白蛋白未进入毛细血管壁孔隙时的浓度,它对本课题的研究并无多大实际价值,仅仅表示血浆中的浓度和在毛细血管内的白蛋白的流动,不代表在毛细血管壁孔隙的扩散、吸附及渗流. B 段为白蛋白进入毛细血管壁孔隙时的浓度,其特征基本上为线性上升的趋势,但有一些畸变,这是由于白蛋白为非线性变化的非牛顿液,与作为牛顿液的血浆中的水和低分子物质不一样而产生的. 由于扩散和吸附的影响,进入组织液中的白蛋白浓度变化,它的变化甚小,可用 $\frac{\partial C_p}{\partial x}$ 来表示,其值的变化几乎为零,而在组织液中白蛋白的浓度极低,远远小于血浆中的浓度. 从 C 段可以看出组织液中的白蛋白是一恒定常数. A、B、C 段整体分析可以得出:不同吸附情况下的曲线可近似表示为无吸附时曲线的水平移动,它是由于各种因素共同影响的结果,如扩散、吸附、渗透、孔隙度、粘性系数等集体的作用. 通过对 B、C 段的进一步分析,有利于对“胶体蛋白墙”机理的进一步了解.

由畸变部分可知,虽然白蛋白溶于水,但或多或少显示出它的个性特征——滞后残留,这一现象正是

吸附的作用. 毛细血管壁的孔隙是曲折的,为吸附产生了更优先的条件,随着在毛细血管壁孔隙内不断的吸附,毛细血管壁的孔隙将不断变得狭窄,导致过滤的形成. 白蛋白通过毛细血管壁孔隙的机会将越来越少,其它离子和水等低分子勉强可以通过通道,"胶体蛋白墙"得以形成,甚至水分子的通过也受到限制,因此在组织液中的白蛋白分子很少. 类似地,组织液中的白蛋白分子按同样的机理在毛细血管壁的外侧形成"胶体蛋白墙",它们是互连的. 其结果"胶体蛋白墙"的形成使血浆液体向相反方向(即扩散方向的反方向)移动,形成重吸收. 血液和组织液之间通过过滤和重吸收方式发生的物质交换与通过扩散方式发生的物质交换相比,虽仅占很小部分,但在组织液的生成中起重要作用. 组织液中各种离子成分与血浆相同,组织液中也存在各种血浆蛋白,但其浓度明显低于血浆.

由此得出结论 :组织液的形成是血浆滤过毛细血管壁孔隙而形成的.

在正常情况下,组织液不断生成,又不断被重吸收,保持动态平衡,故血量和组织液量能维持相对稳定. 如果这种动态平衡遭受到破坏,即正常"胶体蛋白墙"被破坏,会发生组织液生成过多或重吸收减少,组织间隙中就会有过多的液体潴留,形成组织水肿. 由于"胶体蛋白墙"的厚薄决定了在孔隙通道中的滞后残留的时间,所以曲线的斜率就显得至关重要. 当"胶体蛋白墙"较厚即曲线斜率较小时,即使毛细血管内血压升高,也不至于使组织液增多,引起水肿. 同样道理,静脉回流受阻或淋巴回流受阻,引起毛细血管血压升高,也不至于引起组织液过多和组织间隙内组织液积聚而导致组织水肿. 反之,当"胶体蛋白墙"过薄时,即曲线斜率过大,毛细血管壁的通透性增加,水、低分子物质和一部分血浆蛋白质即大分子物质进入组织液,使组织液生成增加,从而引起水肿,甚至导致囊肿的生成. 既然曲线斜率决定了"胶体蛋白墙"的厚薄,因此它与粘度系数有关,如何使"胶体蛋白墙"适中,既具备阻挡的作用,又有通透性,在此暂不予以讨论.

4 结论

(1) 白蛋白在毛细血管壁孔隙中运动的物理模型考虑了扩散和吸附的作用,此模型及数值计算方法较为全面地描述了白蛋白在毛细血管壁孔隙内运动时的各种物理化学现象. 计算结果与实际情况十分接近.

(2) 扩散使白蛋白在毛细血管壁孔隙中的溶液浓度下降(与血管内血浆中白蛋白的浓度相比),吸附使白蛋白损耗,导致浓度传播滞后.

(3) 提出"胶体蛋白墙"的概念,计算结果和讨论较全面地揭示了白蛋白在毛细血管孔隙中的"胶体蛋白墙"的形成机理和作用.

[参考文献]

[1] 姚泰. 生理学[M]. 北京 :人民卫生出版社,2000.

[2] 陈慰祖,汤宇舟,王存新. 短杠菌肽 A-DMPC 通道内离子输运的分子动力学模拟[J]. 生物物理学报,2000,16(3):569—576.

[3] 陈伟,陆夕云,庄礼贤,等. 皮肤表层微循环氧输运的数值研究[J]. 中国生物工程学报,2002,21(6):481—492.

[4] 李凌冰,谭业帮. 药物从多孔骨架聚合物系统中控制释放的动力学模型[J]. 中国生物工程学报,2003,22(2):121—125.

[5] Lucas W F. 生命科学模型[M]. 长沙 :国防科技大学出版社,1996.

[6] 侯建,李振泉,王玉斗,等. 考虑扩散和吸附作用的聚合物驱替过程渗流数值模拟[J]. 计算物理,2003,20(3):239—244.

[责任编辑 :丁蓉]