

文章编号: 1000_0887(2001) 10_1043_15

三维非定常水的跨血管壁流动与 大分子的跨血管壁传质*

黄 浩, 温功碧

(北京大学 力学与工程科学系, 湍流与复杂系统研究国家重点实验室, 北京 100871)

(吴望| 推荐)

摘要: 对水的跨血管壁流动与大分子的跨血管对流、扩散传质提出一个统一的三维非定常模型。研究了内皮细胞在转换过程中形成漏的缝隙后的大分子跨壁传质, 其浓度随时间的增长, 内皮细胞截面形状对浓度分布的影响及生理参数对浓度分布的影响。采用解析方法求出了水跨壁流动的速度场与压力场的分析解; 根据以前学者对血管壁的超微结构研究, 将血管壁分为 4 层, 用数值模拟方法求解了低密度脂蛋白(LDL)、血清白蛋白(albumin)以及辣根过氧化酶(HRP)三种大分子在各层的浓度分布。结果表明, 随着时间的增长, 在不同时刻, 低剪切流中内皮细胞截面形状接近圆形时, 大分子在漏的缝隙处浓度大小和分布范围, 都大于高剪切流中内皮细胞截面被拉长时的情形; 弹性层厚度等参数显著地影响传质; 浓度分布随时间的增长与轴对称结果类似, 即漏的缝隙处有一明显的浓度尖峰, 在两侧浓度迅速减少, 浓度尖峰值和浓度分布的范围随着时间的增长而降低与变小。这些结果对了解动脉粥样硬化形成的机理有重要意义。

关键词: 非定常三维模型; 跨血管的流动; 大分子传质; 动脉粥样硬化; 浓度分布

中图分类号: R318.01 **文献标识码:** A

引 言

动脉粥样硬化是发生于大动脉与中动脉的疾病, 它是美国和大多数西方国家中人们死亡的主要原因。粥样硬化在本质上是病灶性的, 它有两个最显著的特征。第一, 它常常出现在厚壁动脉的分叉或弯曲流动变化比较剧烈的区域; 第二, 在内皮下面有局部的脂肪积累和内膜中肌肉细胞的增生。现在认识到, 流体动力学因素是粥样硬化症具有高度病灶性的原因。某些血液动力学因素, 如剪应力、压力等都可能是动脉粥样硬化形成的重要因素^[1]。动脉硬化第二个特征说明病灶的发生和发展与血液中的大分子跨血管壁的传质有联系^[2, 3]。对血液中大分子跨血管壁的传质机理, 特别是传质道路已经做了不少实验^[4~7]和理论^[8~10]研究。Weinbaum 等人^[8]首先提出漏的间隙-细胞转换假说, 按照这个假说, 大分子能进入内膜是由于内皮细胞在新陈代谢转换的过程中, 细胞之间的缝隙变大或连接细胞的膜瞬时断裂形成漏的间

* 收稿日期: 2000_08_03; 修订日期: 2001_05_08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(19732003)

作者简介: 黄浩(1972—), 男, 湖北人, 硕士;

温功碧(1935—), 女, 四川人, 教授(E-mail: wengb@mech.pku.edu.cn).

隙所致。这一假说得到 Stemerma^[4]、Chien^[5,6] 等人的一系列实验证实。

当 Weinbaum 等人提出漏的间隙_细胞转换假说时,他根据这一假说提出了一定常扩散(不考虑对流)数学模型。扩散模型将动脉壁分为两层,即内膜层(SI)和介质层(media)。温等人^[9,10]发展了依赖于时间的扩散模型。扩散模型最主要的限制是忽略了水的对流作用。现已认识到,对流和扩散至少同等重要。实验也已观察到,存在跨壁压差时介质中的浓度剖面与不考虑跨壁压差时的浓度剖面有很大差别^[11]。对动脉壁的超微结构研究^[12,13]表明,在内膜下面有一广泛散布着小孔的内部弹性层(IEL)。一旦溶质通过漏的间隙进入内膜,内部弹性层就呈现出第二个传质障碍。因此,在漏的间隙出口附近在内膜中溶质的对流方向主要是平行而不是垂直于内皮。基于这一超微结构研究结果,袁凡等人^[14]提出新的对流_扩散模型,关键就是在内膜层考虑了侧向对流传质。文献[15]在上述研究的基础上提出了一个统一的轴对称数学模型。该模型考虑了在内膜和介质层中非均匀过滤对大分子传质的影响。Huang 等人^[16]基于实验^[8,17,18]的测量和观察提出内膜各向异性纤维基质模型。与袁的模型相比,该模型有以下特点: 1) 指出血管壁各层,特别是内膜层与介质层,由于组织成份的基质不同,渗透特性有显著差别; 2) 该模型应用 Brinkman 公式描述水的渗透规律,而不是 Darcy 定律。此外,文献[19]提出了考虑细胞形状的三维定常对流_扩散模型。

基于上述实验和数学模型,本文提出一更符合生理情况的传质模型。与早期的模型相比,有两点重要的区别: 第一,发展了依赖于时间的三维非定常对流_扩散模型,能够数值模拟各种大分子在三维模型中浓度随时间的增长; 第二,考虑了内皮细胞的不同形状对传质的影响。特别是在内膜传质是三维的情况下,与其他各层(内皮层、内部弹性层与介质层)的传质统一起来求解,从而完整地模拟了大分子从血管腔中跨过血管壁各层传质的全过程。基于这一模型,文中采用解析方法求出了水的跨壁渗流的压力和速度的分析解,用数值模拟方法求得大分子(LDL, albumin, HRP)在血管壁各层的浓度分布。在各种生理参数下计算了浓度随时间的增长,并进行了详细分析,所得结论对揭示动脉硬化形成的机理有重要意义。

1 数学模型

1.1 模型描述

类似于前面的工作[14, 19],并保留动脉壁主要的生理特征,本文假定: 1) 不考虑动脉壁的曲率,将动脉壁处理为一薄板; 2) 漏的间隙沿血管壁轴向周期排列,其排列密度与随机排列的漏的间隙平均排列密度相等。如图 1、图 2 所示,具体模型如下:

1) 沿 x 方向,漏的间隙的周期距离是 $2\xi_1$, $2\xi_2$ 为沿 y 方向的周期距离。类似于袁^[14]的方法,将血管分为 4 层,即内皮层、内膜层、内部弹性层和介质层。

2) 周期性单元是立体的,其高 L 为内皮层厚度 L_j 、内膜层厚度 L_i 、内部弹性层厚度 L_l 及介质层厚度 L_m 之和。

3) 引进细胞长宽比参数 $\eta = X_2/Y_2$ 以表示在不同剪应力下,细胞形状的变化。其中 X_2 、 Y_2 是漏的细胞的外边缘长度(如图 2 所示)。例如,在低剪切区,细胞接近于圆形, $\eta \approx 1$; 而在高剪切区,细胞被拉长, η 或许是 3 或更大^[19], 假定周期长度比 ξ_1/ξ_2 与 η 保持相等。

4) 定义一细胞转换参数 $\phi = X_2 Y_2 / \xi_1 \xi_2$ 描述漏的细胞在血管壁上出现的频率。

5) 假定漏的缝隙宽度 $X_2 - X_1 = Y_2 - Y_1$, 其中 X_1 、 Y_1 是漏的细胞的内边缘长度。

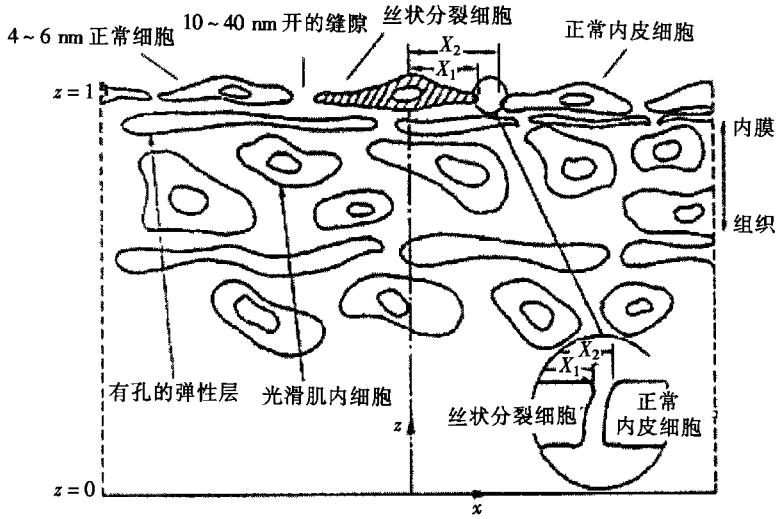


图1 一个周期单元数学模型示意图

6) 定义一描述弹性窗的孔的频率参数 ϕ_l , 即弹性窗与内部弹性层的面积比。

1.2 水跨壁流动的边值问题及其解

以下是以4层血管壁作为研究对象。在内膜和介质中, 假定水的过滤遵从 Darcy 定律, 内皮层和内部弹性层被处理为边界和界面条件。为了方便, 引进下列无因次坐标、速度、压力和水利学传导系数

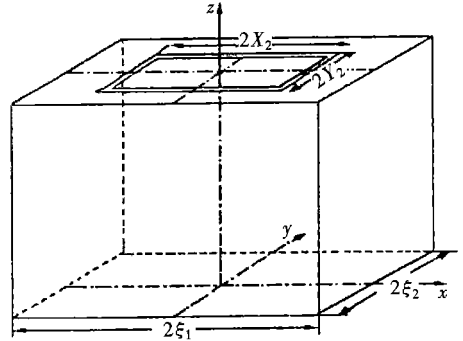


图2 直角坐标单元细胞几何模型图

$$\begin{cases} x = \frac{x^*}{L}, y = \frac{y^*}{L}, z = \frac{z^*}{L}, \\ U_r = \frac{LU_r^*}{L\rho_m P_L^*}, V_r = \frac{LV_r^*}{L\rho_m P_L^*}, \\ W_r = \frac{LW_r^*}{L\rho_m P_L^*}, P_r = \frac{P_r^*}{P_L^*}, L_{Pr} = \frac{L\rho_r}{L\rho_m} \end{cases} \quad (1)$$

式中* 表示有因次物理量, r 表示动脉壁的某个区域, $r = i$ 表示内膜, I 表示内部弹性层, m 表示介质, j 表示漏的间隙。 P_L^* 是血管管腔压力, 动脉壁厚度

$$L = L_j + L_i + L_1 + L_m \quad (2)$$

从 Darcy 定律

$$U = -\frac{\partial P}{\partial x}, V = -\frac{\partial P}{\partial y}, W = \frac{\partial P}{\partial z} \quad (3)$$

和连续方程

$$\frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y} - \frac{\partial W}{\partial z} = 0, \quad (4)$$

得基本方程

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 P}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 P}{\partial z^2} = 0 \quad (5)$$

血管内壁压力为管腔压力, 也是在内皮细胞缝隙入口处压力, 即

$$P(x, y, 1) = 1 \quad (6)$$

对称条件和周期性条件为

$$\frac{\partial P}{\partial x}(0, y, z) = 0, \quad \frac{\partial P}{\partial y}(x, 0, z) = 0, \quad (7)$$

$$\frac{\partial P}{\partial x}(\xi_1, y, z) = 0, \quad \frac{\partial P}{\partial y}(x, \xi_2, z) = 0 \quad (8)$$

内皮_内膜交界处界面条件

$$\frac{\partial P}{\partial z}(x, y, z_j) = w(x, y, z_j) = \begin{cases} w_j = L_{P_j}(1 - P_j) & (\text{漏的孔隙处: } X_1 \leq x \leq X_2 \text{ 和 } 0 \leq y \leq Y_2, \\ & Y_1 < y < Y_2 \text{ 和 } 0 \leq x \leq X_1); \\ L_{P_e}[1 - P(x, y, z_j)] & (\text{别的区域}); \end{cases} \quad (9)$$

其中 L_{P_j} 是在漏的缝隙处水的传导率, L_{P_e} 是在正常内皮细胞处水的传导率, P_j 是在漏的缝隙处水的压力, $P(x, y, z_j)$ 是在正常内皮细胞处水的压力, z_j 是内皮与内膜交界处坐标. 在内膜层与内部弹性层交界处, 通过弹性层的压力降与速度的关系为

$$\frac{\partial P}{\partial z}(x, y, z_i^+) = w(x, y, z_i^+) = L_{P_1}(P_1 - P_m), \quad (10)$$

其中 P_m, P_1 分别是在坐标 z_i^-, z_i^+ 的压力. 通过内部弹性层压力不连续, 但流量连续, 即

$$w(x, y, z_i^+) = w(x, y, z_i^-) \quad (11)$$

在血管外缘, 取压力为 0, 即

$$P(x, y, 0) = 0 \quad (12)$$

由边值问题(5)~(12), 应用分离变量法可得压力场和速度场的解如下: 设 z_i 为内部弹性层中间坐标, 则

$$z < z_i$$

$$P(x, y, z) = A_0 z + \frac{2L_P}{\xi_1 \xi_2} \left[\sum_{m_1=1}^{\infty} E_{m_1} e^{-\lambda_{m_1,0}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{m_1,0}z}) \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} + \sum_{m_2=1}^{\infty} E_{0,m_2} e^{-\lambda_{0,m_2}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{0,m_2}z}) \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} E_{m_1 m_2} e^{-\lambda_{m_1 m_2}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{m_1 m_2}z}) \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right], \quad (13)$$

$$v_x(x, y, z) = -\frac{\partial P}{\partial x} = \frac{2L_P}{\xi_1 \xi_2} \cdot \frac{m_1 \pi}{\xi_1} \left[\sum_{m_1=1}^{\infty} E_{m_1,0} e^{-\lambda_{m_1,0}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{m_1,0}z}) \sin \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} E_{m_1 m_2} e^{-\lambda_{m_1 m_2}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{m_1 m_2}z}) \sin \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right], \quad (14)$$

$$v_y(x, y, z) = -\frac{\partial P}{\partial y} = \frac{2L_P}{\xi_1 \xi_2} \cdot \frac{m_2 \pi}{\xi_2} \left[\sum_{m_2=1}^{\infty} E_{0,m_2} e^{-\lambda_{0,m_2}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{0,m_2}z}) \sin \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} E_{m_1 m_2} e^{-\lambda_{m_1 m_2}(1-z)} (1 - e^{-2\lambda_{m_1 m_2}z}) \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \sin \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right], \quad (15)$$

$$v_z(x, y, z) = \frac{\partial P}{\partial z} = A_0 + \frac{2L_P}{\xi_1 \xi_2} \left[\sum_{m_1=1}^{\infty} \lambda_{m_1,0} E_{m_1,0} e^{-\lambda_{m_1,0}(1-z)} (1 + e^{-2\lambda_{m_1,0}z}) \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} + \right.$$

$$\sum_{m_2=1}^{\infty} \lambda_{0, m_2} E_{0, m_2} e^{-\lambda_{0, m_2}(1-z)} (1 + e^{-2\lambda_{0, m_2} z}) \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} \lambda_{m_1, m_2} E_{m_1, m_2} e^{-\lambda_{m_1, m_2}(1-z)} (1 + e^{-2\lambda_{m_1, m_2} z}) \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \Big]; \quad (16)$$

$z > z_i$

$$P(x, y, z) = A_0(\eta + z) + \frac{2LP}{\xi_1 \xi_2} \left\{ \sum_{m_1=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, 0}}{S_{m_1, 0}} e^{-\lambda_{m_1, 0}(1-z)} [T_{m_1, 0} + e^{-2\lambda_{m_1, 0}(z-z_i)}] \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} + \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{0, m_2}}{S_{0, m_2}} e^{-\lambda_{0, m_2}(1-z)} [T_{0, m_2} + e^{-2\lambda_{0, m_2}(z-z_i)}] \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, m_2}}{S_{m_1, m_2}} e^{-\lambda_{m_1, m_2}(1-z)} [T_{m_1, m_2} + e^{-2\lambda_{m_1, m_2}(z-z_i)}] \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right\}, \quad (17)$$

$$v_x(x, y, z) = -\frac{\partial P}{\partial x} = \frac{2LP}{\xi_1 \xi_2} \cdot \frac{m_1 \pi}{\xi_1} \left\{ \sum_{m_1=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, 0}}{S_{m_1, 0}} e^{-\lambda_{m_1, 0}(1-z)} [T_{m_1, 0} + e^{-2\lambda_{m_1, 0}(z-z_i)}] \sin \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, m_2}}{S_{m_1, m_2}} e^{-\lambda_{m_1, m_2}(1-z)} [T_{m_1, m_2} + e^{-2\lambda_{m_1, m_2}(z-z_i)}] \sin \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right\}, \quad (18)$$

$$v_y(x, y, z) = -\frac{\partial P}{\partial y} = \frac{2LP}{\xi_1 \xi_2} \cdot \frac{m_2 \pi}{\xi_2} \left\{ \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{0, m_2}}{S_{0, m_2}} e^{-\lambda_{0, m_2}(1-z)} [T_{0, m_2} + e^{-2\lambda_{0, m_2}(z-z_i)}] \sin \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, m_2}}{S_{m_1, m_2}} e^{-\lambda_{m_1, m_2}(1-z)} [T_{m_1, m_2} + e^{-2\lambda_{m_1, m_2}(z-z_i)}] \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \sin \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right\}, \quad (19)$$

$$v_z(x, y, z) = \frac{\partial P}{\partial z} = A_0 + \frac{2LP}{\xi_1 \xi_2} \left\{ \sum_{m_1=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, 0}}{S_{m_1, 0}} \lambda_{m_1, 0} e^{-\lambda_{m_1, 0}(1-z)} [T_{m_1, 0} - e^{-2\lambda_{m_1, 0}(z-z_i)}] \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} + \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{0, m_2}}{S_{0, m_2}} \lambda_{0, m_2} e^{-\lambda_{0, m_2}(1-z)} [T_{0, m_2} - e^{-2\lambda_{0, m_2}(z-z_i)}] \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} + 2 \sum_{m_1=1}^{\infty} \sum_{m_2=1}^{\infty} \frac{h_{m_1, m_2}}{S_{m_1, m_2}} \lambda_{m_1, m_2} e^{-\lambda_{m_1, m_2}(1-z)} [T_{m_1, m_2} - e^{-2\lambda_{m_1, m_2}(z-z_i)}] \cos \frac{m_1 \pi x}{\xi_1} \cos \frac{m_2 \pi y}{\xi_2} \right\}; \quad (20)$$

其中,

$$\lambda_{m_1, 0} = \frac{m_1 \pi}{\xi_1}, \quad \lambda_{0, m_2} = \frac{m_2 \pi}{\xi_2}, \quad \lambda_{m_1, m_2} = \sqrt{\frac{m_1^2}{\xi_1^2} + \frac{m_2^2}{\xi_2^2}} \pi \quad (21)$$

$m_1 = 1, 2, \dots; m_2 = 1, 2, \dots$

系数 $A_0, \eta, E_{m_1, 0}, E_{0, m_2}, E_{m_1, m_2}, h_{m_1, 0}, h_{0, m_2}, h_{m_1, m_2}, S_{m_1, 0}, S_{0, m_2}, S_{m_1, m_2}, T_{0, m_1}, T_{m_2, 0}, T_{m_1, m_2}$ 依赖于各层水力学传导系数和几何尺度等参数, 具体表达式从略。

1.3 三维非正常对流-扩散传质的边值问题及解

在研究水的过滤时, 我们假定了定常流动, 这是因为人或哺乳动物中水基本上维持定常状态。但是造成漏的缝隙的内皮细胞丝状分裂是随机的, 从丝状分裂开始到细胞复制到恢复正常细胞这段时间, 大分子的传质特性与时间有关, 故应研究大分子非正常传质。如前所述, 将血管壁分为 4 层, 每层分别用数学方程描述其对流-扩散规律, 用界面条件将各层联立起来得到一个统一的三维非正常对流-扩散传质模型。4 层须都满足对称条件和周期条件, 即

$$\left. \frac{\partial C}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \left. \frac{\partial C}{\partial x} \right|_{x=\xi_1} = 0, \left. \frac{\partial C}{\partial y} \right|_{y=0} = 0, \left. \frac{\partial C}{\partial y} \right|_{y=\xi_2} = 0 \quad (22)$$

1) 内皮层对流_扩散传质的边值问题

如文献[14]所述,在漏的缝隙处,采用一维准定常对流_扩散传质方程

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} = D_{zj}^* \frac{\partial^2 C^*}{\partial z^{*2}} + w_j^* \frac{\partial C^*}{\partial z^*}, \quad (23)$$

其中 D_{zj}^* 是漏的缝隙处的扩散系数, w_j^* 是 z 方向流体速度, 以向下方向为正。引进无因次量

$$z = \frac{z^*}{L}, D_j^2 = \frac{D_{zj}^*}{D_{zm}^*}, C = \frac{C^*}{C_L^*}, t = \frac{D_{zm}^*}{L^2} t^*, \quad (24)$$

其中 D_{zm}^* 是介质层扩散系数, C_L^* 是血管管腔内大分子浓度, t^* 是有因次时间。于是无因次方程为

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_j^2 \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} + P_{ej} \frac{\partial C}{\partial z}, \quad (25)$$

$$\text{其中 } P_{ej} = \frac{f_j L w_j^*}{D_{zm}^*}, \quad (26)$$

P_{ej} 是漏的缝隙处的 Peclet 数, f_j 是延迟系数。边界条件是在内皮上

$$C(x, y, 1) = 1 \quad (27)$$

2) 内膜层对流_扩散传质边值问题

内膜层是大分子跨壁传质过程中关键的一层。根据 Huang 等人^[16]的研究,内膜层是一非各向同性的纤维母质细胞,沿 x 、 y 、 z 方向的对流和扩散各不相同,因此在这一层中采用三维非定常对流_扩散方程,即

$$\frac{\partial C^*}{\partial t^*} = D_{xy}^* \left(\frac{\partial^2 C^*}{\partial x^{*2}} + \frac{\partial^2 C^*}{\partial y^{*2}} \right) + D_{zi}^* \frac{\partial^2 C^*}{\partial z^{*2}} - \left(u_i^* \frac{\partial C^*}{\partial x^*} + v_i^* \frac{\partial C^*}{\partial y^*} \right) + w_i^* \frac{\partial C^*}{\partial z^*}, \quad (28)$$

其中 u_i^* 、 v_i^* 、 w_i^* 是分别沿 x 、 y 、 z 方向的流体速度, D_{xy}^* 是内膜层横向扩散系数, D_{zi}^* 是内膜层垂向扩散系数。无因次化(28)后的方程为

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_i^2 \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - P_{exi} \frac{\partial C}{\partial x} - P_{eyi} \frac{\partial C}{\partial y} + P_{ezi} \frac{\partial C}{\partial z}, \quad (29)$$

其中

$$P_{exi} = \frac{f_i L u_i^*}{D_{zm}^*}, P_{eyi} = \frac{f_i L v_i^*}{D_{zm}^*}, P_{ezi} = \frac{f_i L w_i^*}{D_{zm}^*}, D_i^2 = \frac{D_{xy}^*}{D_{zm}^*}, D_{zi}^* = D_{zm}^*, \quad (30)$$

P_{exi} 、 P_{eyi} 、 P_{ezi} 分别表示 x 、 y 、 z 方向的 Peclet 数, f_i 是延迟系数。内皮_内膜界面的匹配条件是缝隙出口浓度等于内膜层在出口的平均浓度,即

$$C_j = C_i \quad (31)$$

3) 内部弹性层对流_扩散方程

内部弹性层是内膜层与介质层的中间过渡层。从内膜_弹性层界面流入弹性层的流量应等于从弹性层_介质界面流出的流量。参照袁凡等人^[14]的模型,流入内部弹性层的平均大分子流量与孔的频率参数 ϕ_1 成正比,即

$$q_{i1} = \phi_1 q_f, \quad (32)$$

其中 q_f 是通过弹性窗的大分子流量。与描述漏的缝隙的对流_扩散传质模型类似,采用准定常一维传质模型定出 q_f 与浓度的关系,即

$$q_f = d_3 C_{il}(t) - d_4 C_{lm}(t), \tag{33}$$

其中 $C_{il}(t)$ 是内膜_内部弹性层界面处浓度, $C_{lm}(t)$ 是弹性层_介质层界面处浓度,

$$d_3 = \frac{P_{el}}{1 - \exp(-P_{el})}, d_4 = d_3 \exp(-P_{el}), P_{el} = \frac{f_1 L w_1^*}{D_{z1}^* \phi_1}, \tag{34}$$

式中 P_{el} 是内部弹性层的 Peclet 数, f_1 是延迟系数, w_1^* 是弹性层中 z 方向流体速度, D_{z1}^* 是内部弹性层 z 方向扩散系数. 沿 z 方向从弹性层_介质界面流出的大分子流量

$$q_{lm} = \frac{\partial C_{lm}}{\partial z} + P_{em} C_{lm}, \tag{35}$$

其中

$$P_{em} = \frac{f_m L w_m^*}{D_{zm}^*}, \tag{36}$$

式中 P_{em} 是介质层的 Peclet 数, w_m^* 是介质层中 z 方向流体速度, f_m 是其延迟系数. 由流量连续条件

$$q_{il} = q_{lm}, \tag{37}$$

将(32)、(35)代入(37)得

$$\frac{\partial C_{lm}}{\partial z} + P_{em} C_{lm} = \phi_1 (d_3 C_{il} - d_4 C_{lm}). \tag{38}$$

4) 介质层对流_扩散方程

介质层同内皮层一样, 采用一维准定常对流_扩散传质方程

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_{zm}^* \frac{\partial^2 C}{\partial z^{*2}} + w_m^* \frac{\partial C}{\partial z}. \tag{39}$$

用(24)式对物理量无因次化后得

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} + P_{em} \frac{\partial C}{\partial z}. \tag{40}$$

在血管外壁, 假定大分子全部被淋巴移走, 浓度为零, 即

$$C(x, y, 0) = 0. \tag{41}$$

5) 初始条件

对各层初始浓度为零, 即

$$t = 0 \text{ 时, } C(x, y, z) = 0. \tag{42}$$

6) 对流_扩散边值问题的解

参考[20]、[21]中差分方法, 建立对应于各层对流_扩散传质方程的差分格式, 并列出于各差分格式的边界条件和界面条件. 在数值求解时, 采用迎风差分格式, 从内皮层向介质层推进计算. 由于漏的缝隙极端小, 采用伸缩坐标的方法^[22], 以分辨漏的区域.

2 结 果

2.1 参数选取

在表 1、2 中, ξ_1 、 ξ_2 与 X_2^* 、 Y_2^* 有如下关系

$$\xi_1 = \xi_2 = \sqrt{\frac{X_2^* Y_2^*}{\phi}}. \tag{43}$$

表 1 X_Y 截面长宽比为 1:1 的水的渗透参数

参数	$X_1^*/\mu\text{m}$	$Y_1^*/\mu\text{m}$	$X_2^*/\mu\text{m}$	$Y_2^*/\mu\text{m}$	ϕ	ϕ_1	$\xi_1/\mu\text{m}$
文献	[19]	[19]	[19]	[19]	[23]	[13]	[19, 23]
数值	17.98	17.98	18.0	18.0	0.0005	0.001	804.98
参数	$\xi_2/\mu\text{m}$		$L_j/\mu\text{m}$	$L_l/\mu\text{m}$	$L_1/\mu\text{m}$	$L_m/\mu\text{m}$	$L_{pj}^*/\text{cm}/\text{s}_{\text{cmH}_2\text{O}}$
文献	[19, 23]		[16]	[24]	[16]	[16]	[19]
数值	804.98		2.0	1.0	1.0	200.0	2.26×10^{-4}
参数	$L_{pj}^*/\text{cm}/\text{s}_{\text{cmH}_2\text{O}}$			$L_{pl}^*/\text{cm}/\text{s}_{\text{cmH}_2\text{O}}$		$L_{pm}^*/\text{cm}^2/\text{s}/\text{g}$	$\mu/\text{g}/\text{cm}/\text{s}^{(*)}$
文献	[19]			[19]		[14, 25]	[14]
数值	8.29×10^{-9}			3.87×10^{-8}		2.6×10^{-10}	0.0072

(*) 水的粘性系数

表 2 X_Y 截面长宽比为 3:1 的水的渗透参数

参数	$X_1^*/\mu\text{m}$	$Y_1^*/\mu\text{m}$	$X_2^*/\mu\text{m}$	$Y_2^*/\mu\text{m}$	$\xi_1/\mu\text{m}$	$\xi_2/\mu\text{m}$
文献	[19]	[19]	[19]	[19]	[19, 23]	[19, 23]
数值	29.98	9.98	30.0	10.0	447.2	1341.6

其余参数同表 1

表 3 大分子传质参数

参数		$D_{zm}^*/\text{cm}^2/\text{s}$	D_j^2	D_i^2	D_l^2	P_{ej}	P_{eji}	P_{exi}
数值(相应不同大分子)	HRP	8.4×10^{-9}	100	49	3	1.5~12.8	3.0	4.46
	Albumin	7.2×10^{-9}	10	80	3			
	LDL	5.4×10^{-10}	1	111.5	3			
参数		P_{eyi}	P_{el}	P_{em}	f_j	f_i	f_l	f_m
数值)相应不同大分子)	HRP	4.46	4.46	4.46	1.0	1.0	1.0	1.0
	Albumin							
	LDL							

表 3 参数取自文献[14]、[16]、[19]。扩散系数 D_{zj}^* 、 D_{zy}^* 、 D_{zi}^* 和 D_l^* 被 D_{zm}^* 无因次化, 即

$$D_j^2 = \frac{D_{zj}^*}{D_{zm}^*}, D_i^2 = \frac{D_{zi}^*}{D_{zm}^*}, \frac{D_{zy}^*}{D_{zm}^*} = 1, D_l^2 = \frac{D_l^*}{D_{zm}^*} \quad (44)$$

在数值计算中, Peclet 数 P_{exi} 、 P_{eyi} 、 P_{eji} 并不是常数, 而是由 (30) 式确定。

2.2 水的速度和压力分布

根据分析解 (13)~(21), 计算水的速度和压力如图 3 和图 4 所示。

图 3 表示内皮细胞不同形状时的侧向速度和垂向速度。该图揭示了以下特征: 1) 不论细胞是方形还是长方形, 内膜层_内部弹性层界面的侧向速度 U_i 远远大于垂向速度 W_i , 这说明侧向对流传质占主导地位。2) 在漏的缝隙左侧速度 U_i 为负, 右侧为正, 而在缝隙附近取最大

值,这说明血液通过缝隙后,速度向两侧流去。3) 矩形内皮细胞的速度峰值高于方形的速度峰值,说明在高剪切区内皮细胞接近于矩形的形状下,侧向对流传质更强。4) 跨过内部弹性层无论侧向还是垂向速度都变得近似均匀。图4表示内膜层_内部弹性层和内部弹性层_介质层界面上的压力分布。由图可见,对于内皮细胞的不同形状,内膜层_内部弹性层界面上的压力 P_i 在漏的缝隙都有一显著的压力降,而后平缓;在内部弹性层_介质层界面上的压力沿侧向近似均匀,这说明内部弹性层是一主要障碍。

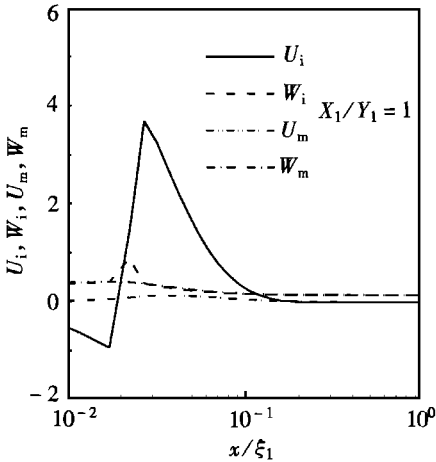


图 3(a) 内皮细胞截面为方形时, IEL_SI 界面侧向速度 U_i 、垂向速度 W_i 与 IEL_media 界面侧向速度 U_m 、垂向速度 W_m 分布

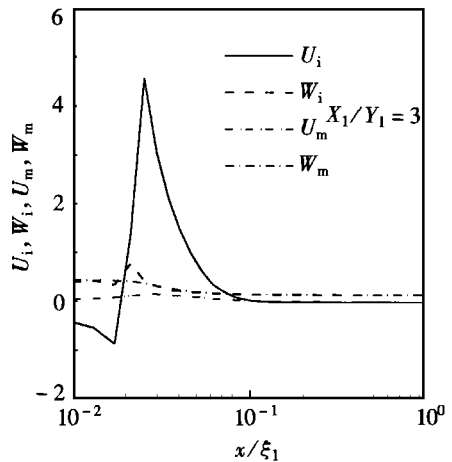


图 3(b) 内皮细胞截面为长宽比为 3 1 的矩形时, IEL_SI 界面侧向速度 U_i 、垂向速度 W_i 与 IEL_media 界面侧向速度 U_m 、垂向速度 W_m 分布

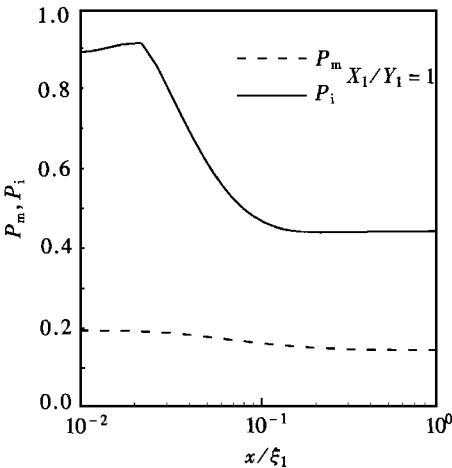


图 4(a) 内皮细胞截面为方形时, IEL_SI 界面压力 P_i 与 IEL_media 界面压力 P_m 分布

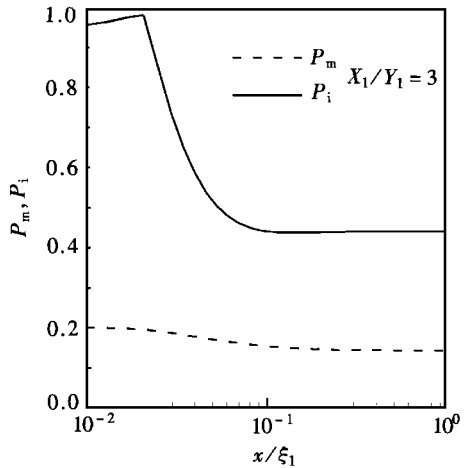


图 4(b) 内皮细胞截面为长宽比为 3 1 的矩形时, IEL_SI 界面压力 P_i 与 IEL_media 界面压力 P_m 分布

2.3 三维非正常浓度分布

1) 内皮细胞长宽比为 1:1 时的浓度分布

图 5 是趋于定常时在内膜层中紧靠内皮_内膜交界处的浓度分布,其典型特征是有一浓度

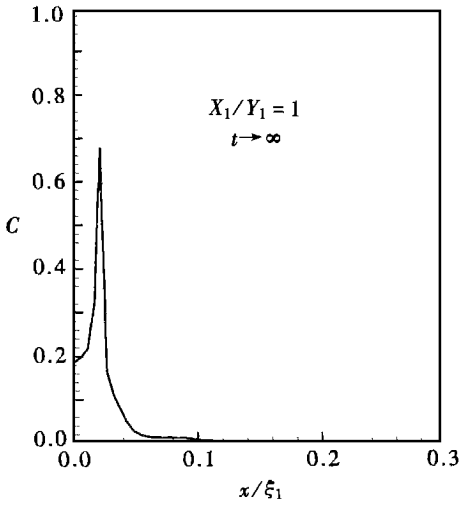


图 5 趋于定常时紧靠内膜_内皮交界层 Albumin 浓度分布图
($\phi_1 = 0.001, X_1/Y_1 = 1:1, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

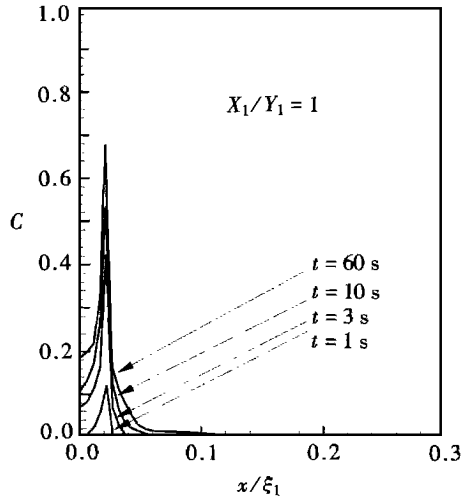


图 6 紧靠内皮层_内膜层界面 Albumin 浓度随时间增长分布图 ($X_1/Y_1 = 1:1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

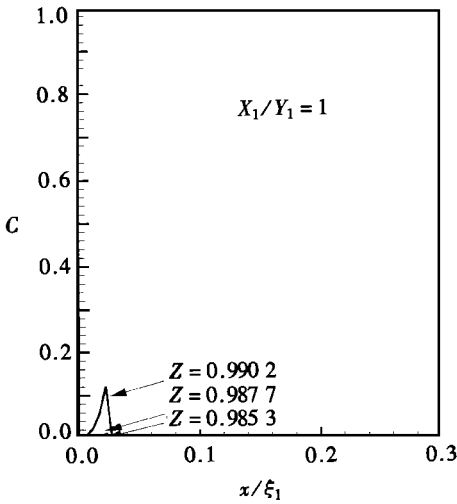


图 7 $t = 1 \text{ s}$ 时内膜层上中下各层 Albumin 浓度分布图
($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

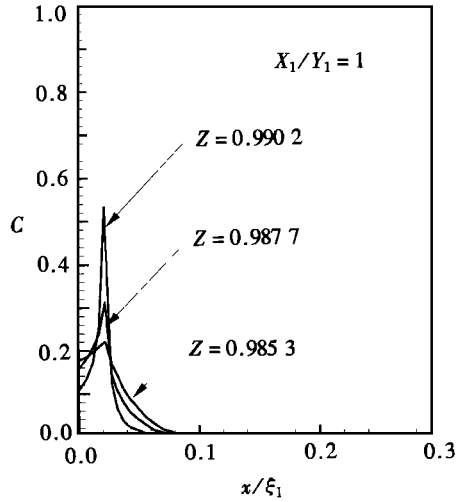


图 8 $t = 10 \text{ s}$ 时内膜层上中下各层 Albumin 浓度分布图
($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

尖峰,而后浓度迅速向两侧减少,这个浓度峰值是大分子聚集最集中的地方,它发生在漏的缝隙处,该处也是动脉硬化最易发生的部位。图 6 表示该层的浓度分布随时间的增长。由图可见,随着时间的增长,浓度分布的范围愈来愈大,但基本形状不变,在漏的缝隙处浓度尖峰随时间逐渐攀高,在大约 60 s 后,浓度趋于定常状况,此结果与轴对称结果^[14]类似。图 7~ 图 9 是对于某一具体时刻,在内膜层垂向不同位置浓度分布。由此三图可以看出,在不同时刻,浓度峰值在上层最高,但范围最窄,愈往下层,浓度峰值越小,范围越大,而趋于平缓。但是,随

着对流和扩散传质进行得越来越充分, 在离漏的间隙一定距离处, 下层浓度会超过上层的值, 这是由于接近内部弹性层传质阻力增大的缘故。图 10 表示定常时, 在缝隙出口, 沿垂直于血管壁方向的大分子浓度分布。即各层浓度峰值沿垂直于血管壁方向的变化。由于在血管壁中, 介质层厚度为管壁总厚度的 98.04%, 而在介质中浓度很小, 量级在 10^{-5} 以下, 图上画不出来, 因此 $Z = 0.98$ 以下浓度值意义不大, 图中被忽略。在内皮层 (endothelial layer) 浓度损失很小, 浓度集中在内皮下面一薄层。跨过内膜层 (SI) 浓度有一定减少, 经过内部弹性层 (IEL) 后, 浓度锐减为趋近零, 说明内部弹性层是传质的第二个障碍。

2) 内皮细胞长宽比为 3:1 的浓度分布

在高剪切区, 由于剪应力是单向的, 内皮细胞被拉长。图 11 为内皮细胞长宽比为 3:1 而面积与正方形一样内皮下大分子浓度随时间的增长, 为了与前面的 1:1 的结果比较, 所有其他参数不变。可以看出, 浓度峰值仍然在漏的缝隙, 但数值比正方向的小。图 12~14 是矩形截面内皮下大分子浓度随时间的增长与同面积的方形截面比较。由此三图看出在传质的各个时间段, 矩形截面下浓度峰值都小于方形截面下浓度峰值。且范围也比方形的小。因为矩形内皮细胞处于高剪切区, 方形内皮细胞处于低剪切区, 换句话说在高剪区, 从传质刚刚发生到最后趋于定

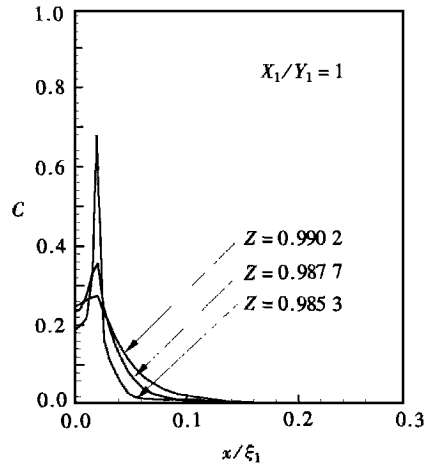


图 9 $t = 60\text{ s}$ 时内膜层上中下各层 Albumin 浓度分布图 ($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1\ \mu\text{m}, P_L = 70\text{ Pa}$)

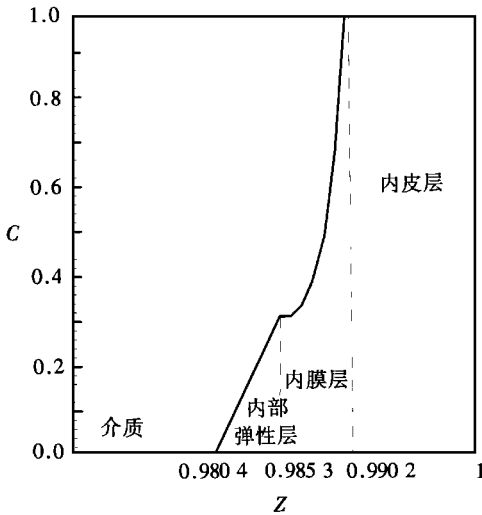


图 10 在漏的缝隙出口, 趋于定常时 Albumin 在内膜层垂直于血管壁浓度分布图 ($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1\ \mu\text{m}, P_L = 70\text{ Pa}$)

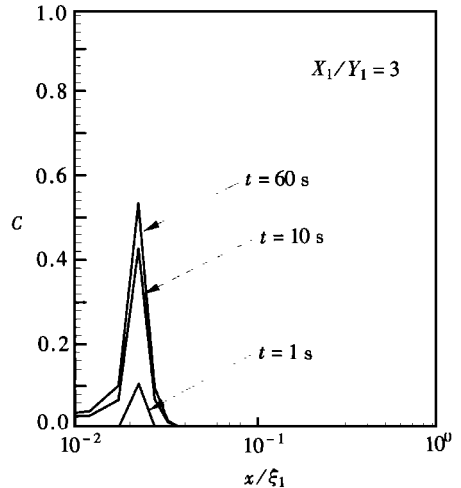


图 11 矩形截面 (长宽比 3:1) Albumin 浓度随时间增长图 ($\phi_1 = 0.001, L_i = 1\ \mu\text{m}, P_L = 70\text{ Pa}$)

常,大分子在漏的缝隙聚集程度以及在周围分布的范围都小于低剪切区。这一结论与实验观察^[26]符合。也说明了,在低剪切区或许更容易发生动脉粥样硬化。

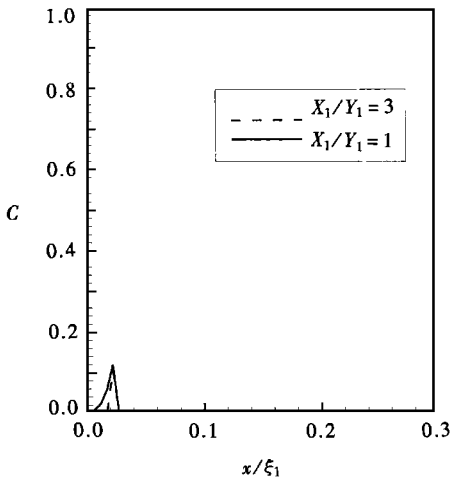


图 12 $t = 1$ s 时,矩形截面(长宽比 3:1)与方形截面 Albumin 浓度分布对比图
($\phi_1 = 0.001$, $L_i = 1 \mu\text{m}$, $P_L = 70$ Pa)

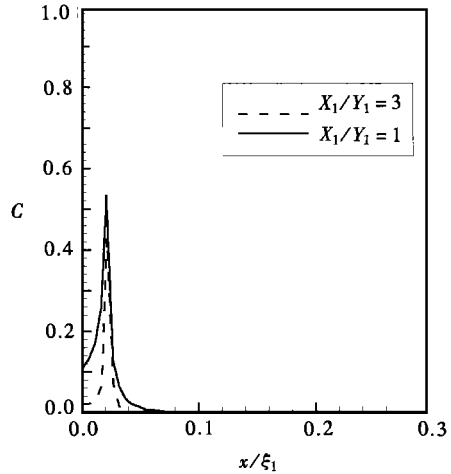


图 13 $t = 10$ s 时,矩形截面(长宽比 3:1)与方形截面 Albumin 浓度分布对比图
($\phi_1 = 0.001$, $L_i = 1 \mu\text{m}$, $P_L = 70$ Pa)

3) 参数对浓度分布的影响

图 15 表示弹性窗的作用。如图示,弹性窗占内部弹性层的面积比 ϕ_1 增大,浓度下降,对于弹性窗比例较大的血管,漏的缝隙处浓度峰值较小,发生动脉硬化的可能性或许会相对较小。图 16 表示内膜厚度对浓度分布的影响。由图可知,内膜层越薄,内部弹性层和介质层阻力相对增大,浓度峰值就越高,但范围变小。表现为内膜层较薄时浓度分布又窄又高,内膜层较厚时浓度分布较为平缓,这或许是内膜层愈薄侧向阻力愈大,所以较厚的内膜层或许发生动脉硬化的可能性较小。图 17、18 表示不同大分子对传质的影响。显然,对于较小的分子 HRP 扩散系数较大,受到的相对扩散阻力较小,故浓度峰值高于 Albumin 浓度峰值,浓度分布也是在峰值附近较小范围内迅速减小;低密度脂肪蛋白 LDL 分子量最大,扩散系数小,受到的阻力大,峰值较低。

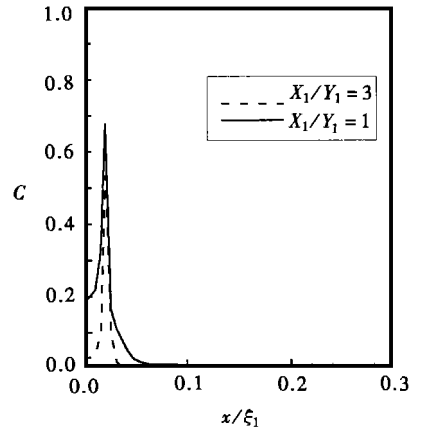


图 14 $t = 60$ s 矩形截面(长宽比 3:1)与方形截面 Albumin 浓度分布对比图($\phi_1 = 0.001$, $L_i = 1 \mu\text{m}$, $P_L = 70$ Pa)

3 结 论

1. 在高剪切区内皮细胞被拉长,从传质刚刚开始到最后趋于定常,时间依赖的大分子浓度在漏的缝隙处的峰值及其在周围分布的范围都小于低剪切区内皮细胞趋于方形的情况。
2. 弹性窗在内部弹性层的面积比 ϕ_1 显著地影响传质。 ϕ_1 增加,内部弹性层的传质阻力

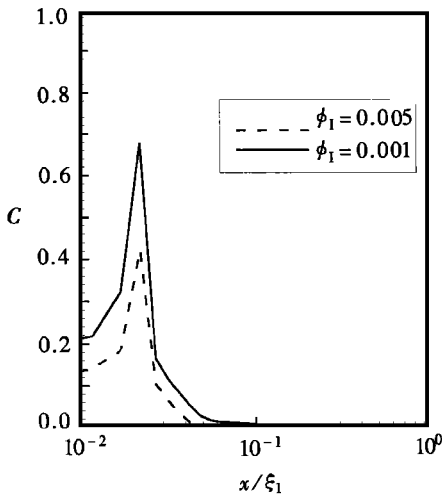


图 15 不同弹性窗面积比情况下 Albumin 在紧靠内皮的下一层侧向定常浓度分布 ($X_1/Y_1 = 1, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

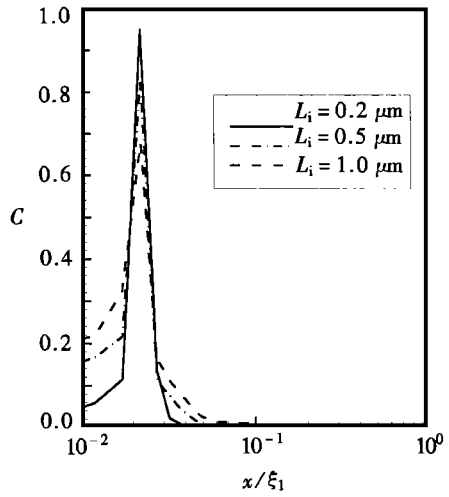


图 16 在不同内膜层厚度下 Albumin 紧靠内皮的下一层侧向定常浓度分布 ($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, P_L = 70 \text{ Pa}$)

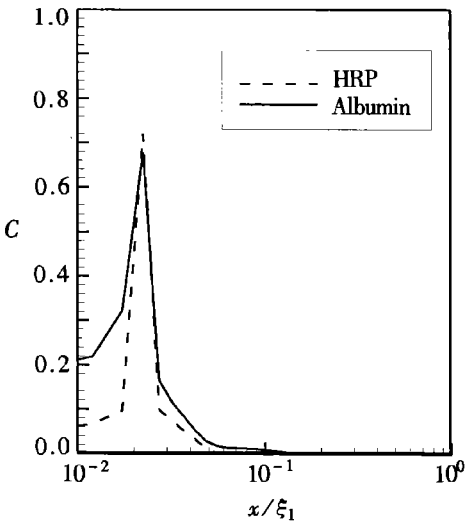


图 17 不同大分子 HRP 与 Albumin 在紧靠内皮的下一层侧向定常浓度分布 ($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

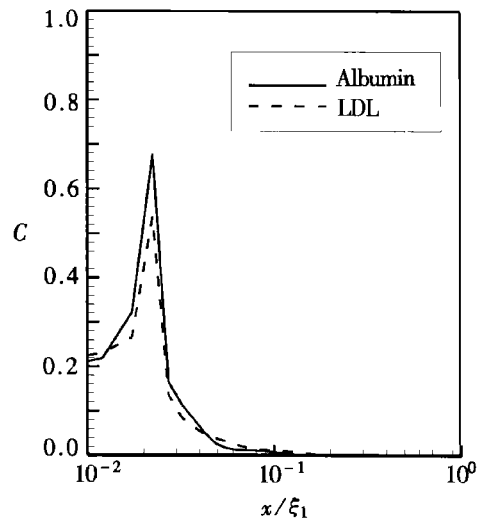


图 18 不同大分子 LDL 与 Albumin 在紧靠内皮的下一层侧向定常浓度分布 ($X_1/Y_1 = 1, \phi_1 = 0.001, L_i = 1 \mu\text{m}, P_L = 70 \text{ Pa}$)

减少, 在缝隙处的浓度峰值明显降低, 可见内部弹性层是第二个传质障碍。内膜层厚度也极大地影响漏的缝隙的浓度峰值。内膜层愈薄, 内部弹性层与介质层的相对阻力愈大, 使浓度峰值愈高。

3. 本文三维模型最主要的特点是引进了在不同剪切区描述内皮细胞形状的参数, 从而研究了尚无人研究的细胞形状对传质的影响。这样, 将流体动力学因素与大分子传质更好地联系起来, 进而揭示与动脉硬化的联系。

[参 考 文 献]

- [1] 温功碧. 动脉粥样硬化成因和大分子跨血管的传质[J]. 力学进展, 1993, 23(2): 223—233.
- [2] Caro C G, Fitz_Gerald J M, Schroter R C. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man[J]. Nature(Lond), 1969, 223(5211): 1159—1161.
- [3] Fry D L, Cornhill J F, Sharma H, et al. Uptake of low density lipoprotein, albumin and water by deendothelialized in vitro minipig aorta[J]. Arteriosclerosis, 1989, 6: 475—490.
- [4] Stemerman M B, Morrel Em, Durke K R, et al. Local variation in arterial wall permeability to low density lipoprotein in normal rabbit aorta[J]. Arteriosclerosis, 1986, 6(1): 64—69.
- [5] Chien S, Lin S, Weinbaum S, et al. The role of arterial endothelial cell mitosis in macromolecular permeability[J]. Advances in Experimental Medicine & Biology, 1988, 242: 59—73.
- [6] Lin S, Jan K M, Schuessler G, et al. Enhanced macromolecular permeability of aortic endothelial cells in association with mitosis[J]. Atherosclerosis, 1988, 73(2, 3): 223—232.
- [7] Chuang P, Cheng J, Lin S, et al. Macromolecular transport across arterial and venous endothelium in rats: studies with evans blue albumin and horseradish peroxidase[J]. Arteriosclerosis, 1990, 10(2): 188—197.
- [8] Weinbaum S, Tzeghai G, Ganatos P, et al. Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport[J]. Am J Physiol, 1985, 248(6): H945—H960.
- [9] 温功碧, Weinbaum S, Ganatos P, et al. 大分子跨血管壁的非正常扩散——模型和观察[J]. 力学学报, 1989, 21(3): 290—299.
- [10] Weinbaum S, Ganatos P, Pfeffer R, et al. On the time dependent diffusion of macromolecules through transient open junctions and their subendothelial spread I short time model for deff exit region[J]. J Theor Biol, 1988, 135(1): 1—30.
- [11] Fry D L, Cornhill J F, Sharma H, et al. Uptake for low density lipoprotein, albumin, and water by deendothelialized in vitro minipig aorta[J]. Arteriosclerosis, 1986, 6(5): 475—490.
- [12] Campbell G J, Roach M R. Fenestrations in the internal elastic lamina at bifurcations of human cerebral arteries[J]. Stroke, 1981, 12(4): 1, 489—496.
- [13] Song S H, Roach M R. Quantitative changes in the size of fenestrations of elastic laminae of sheep thoracic aorta studied with SEM¹[J]. Blood Vessels, 1983, 20(3): 145—153.
- [14] Yuan F, Chien S, Weinbaum S. A new view of convective_diffusive transport processes in the arterial intima[J]. J Biomech Eng, 1991, 113(3): 314—329.
- [15] 温功碧, 姚大康. 关于水和大分子跨血管壁传质问题的一个统一的数学模型[J]. 中国生物医学工程学报, 1994, 13(1): 54—66.
- [16] Huang Y, Rumschitzki D, Chien S, et al. A fiber matrix model for the growth of macromolecular leakage spots in the arterial intima[J]. J Biomech Eng, 1994, 116(4): 430—445.
- [17] Truskey G A, Roberts W L, Herrmann R A, et al. Measurement of endothelial permeability to¹²⁵I low density lipoproteins in rabbit arteries by use of en face preparations[J]. Circulation Research, 1992, 71(4): 883—897.
- [18] Lark M W, Yeo T, Mar T, et al. Arterial chondroitin sulfate proteoglycan; localization with a monoclonal antibody[J]. The J Histochemistry and Cytochemistry, 1988, 36(10): 1211—1221.
- [19] Wen G B, Feng J J. A three dimensional convective_diffusive model for the transportation of macromolecules and water across the arterial wall[J]. Chinese J Mechanics Press, 1995, 11(3): 267—274.
- [20] 忻孝康, 刘儒勋, 蒋伯诚. 计算流体力学[M]. 长沙: 国防科技大学出版社, 1989, 220—251.
- [21] 徐萃薇. 计算方法引论[M]. 北京: 高等教育出版社, 1985, 239—283.

- [22] Anderson D A, Tamehill J C, Pletcher R H. Computational Fluid Mechanical and Heat Transfer [M]. New York: Press Roman, 1984, 247—255.
- [23] Tzeghai G, Ganatos P, Pfeffer R, et al. A theoretical model to study the effect of convection and leaky junctions on macromolecule transport in artery walls[J]. J Theor Biol, 1986, **121**(2): 141—162.
- [24] Wen G B, Weinbaum S, Ganatos P, et al. On the time-dependent diffusion of macromolecules through transient open junctions and their subendothelial spread, 2 long-time model for interaction between leakage sites[J]. J Theor Biol, 1988, **135**(2): 219—253.
- [25] Vargas C B, Vargas F F, Pribyl J G, et al. Hydraulic conductivity of the endothelial and outer layers of the rabbit aorta[J]. Am J Physiol, 1979, **236**(1): H53—H60.
- [26] Nerem R M, Levesque M J, Cornhill J F, et al. Vascular endothelial morphology as an indicator of blood flow[J]. Biomech Eng, 1981, **103**(3): 172—176.

A New Unsteady Three Dimensional Model for Macromolecular Transport and Water Filtration Across the Arterial Wall

HUANG Hao, WEN Gong-bi

(Department of Mechanics and Engineering Science, State Key Laboratory for
Turbulence and Complicated System Research, Peking University, Beijing 100871, P R China)

Abstract: A new unsteady three-dimensional convective-diffusive mathematical model for the transportation of macromolecules and water across the arterial wall was proposed. After the formation of leaky junctions due to the mitosis of endothelial cell of the arterial wall, the macromolecular transport happens surrounding the leaky cells. The arterial wall was divided into four layers: the endothelial layer, the subendothelial intima, the internal elastic lamina and the media for the convenience of research. The time-dependent concentration growth, the effect of the shape of endothelial cell and the effect of physiological parameters were analyzed. The analytical solution of velocity field and pressure field of water flow across the arterial wall were obtained; and concentration distribution of three macromolecules, LDL, HRP and Albumin, were calculated with numerical simulation method. The new theory predicts, the maximum and distribution areas of time-dependent concentration with round-shape endothelial cell are both larger than that with ellipse-shape endothelial cell. The model also predicts the concentration growth is much alike that of a two-dimensional model and it shows that the concentration reaches its peak at the leaky junction where atherosclerotic formation frequently occurs and falls down rapidly in a limited area beginning from its earlier-time growth to the state when macromolecular transfer approaches steadily. These predictions of the new model are in agreement with the experimental observation for the growth and concentration distribution of LDL and Albumin.

Key words: unsteady three-dimensional model; flow across the arterial wall; macromolecular transportation; atherosclerosis; concentration distribution