

恶性肿瘤的传质问题(I) ——流体力学部分

雷晓晓^① 吴望一^① 温功碧^① 陈建国^①

(1997 年 5 月 5 日收到, 1998 年 6 月 16 日收到修改稿)

摘 要

本文提出肿瘤内部液体和药物传质的三重介质模型。在这部分, 研究间隙压力和对流的作用。对于孤立肿瘤和被正常组织包围的肿瘤得到了分析解。计算结果与实验一致, 即组织间隙的高压是阻碍药物进入肿瘤的主要原因。文章详细分析了降低间隙压力的参数。

关键词 三重介质模型 传质 间隙压力 流体交换 肿瘤的生理屏障

中图分类号 O351

§ 1. 引 言

在美国和许多西方国家, 癌症是使人致命的第二大疾病。其原因除了早期难于被发现外, 还由于恶性肿瘤存在生理屏障^[1], 使药物很难到达肿瘤核心区而有效地杀死癌细胞。因此, 研究药物在肿瘤中的传质规律, 为克服生理屏障提供理论指导是一个重要的问题。

传统的药物动力学采用集中参数模型, 即假设药物在肿瘤中均匀分布, 结合整个机体考虑药物的配置。然而, 药物要发挥好的疗效, 主要应进入抗原丰富的肿瘤内部, 而不是均匀分布。Jain^[2]的理论模型比传统的集中参数模型进了一步, 研究了组织水平上的药物分布, 但仍将血管和淋巴管处理成集中参数项, 忽略了它们在空间上的变化。没有考虑药物在血浆中的传输和药物在血浆—组织液之间的相互交换。而这一动态过程对传质有着重要的影响。本文基于吴望一等人关于微循环提出的连续介质整体模型^[3]和双重介质模型^[4, 5], 提出研究肿瘤传质的三重介质模型。即假设微血管、微淋巴管和组织间隙各为一重多孔介质, 把血液、淋巴液和组织液的流动看成多孔介质中的渗流, 三个渗流场在空间上叠合, 它们之间在每一点上按生理学规律进行流体交换。这一模型考虑了血液、淋巴液和组织液的空间变化特性及流体力学因素的影响, 更好地反映了肿瘤微循环流动和传质过程, 对估计药物疗效、设计用药方案等提供更好的指导。

限于篇幅, 我们的研究结果写成两篇文章。本文求解流体力学问题。即分析肿瘤内部体液的压力分布和流动情况, 主要是对药物传质影响较大的组织液的结果。假设肿瘤内部不存在淋巴系统, 不分区考虑了两类情况: 孤立肿瘤和被正常组织包围的肿瘤。对前者, 分析了

^① 北京大学力学和工程科学系, 北京 100871

影响肿瘤内组织液高压的几个参数;对后者,还分析了肿瘤内部分区和存在淋巴系统的影响。所得结果与实验数据符合。其中组织液的结果与 Jain 的结果^[2]基本一致,说明了模型的合理性和可行性。在流体动力学问题求解的基础上研究肿瘤的传质将在下一篇文章中给出。

§ 2. 边值问题及其解

假设实体癌是球状对称的,如图 1(a)所示,取球坐标系,原点在肿瘤中心。 r_T 为肿瘤半径(本文取 1cm),分别以下标 1, 2, 3 表示微血管、微淋巴管和组织间隙这三重介质及其中流动的体液。其流动服从 Darcy 定律,即

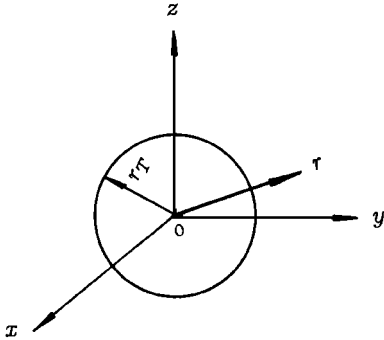


图 1 坐标系示意图

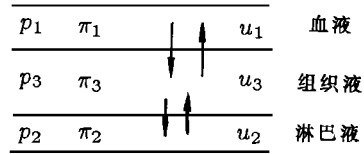


图 2 流体交换示意图

$$\bar{u}_i = - m_i \cdot \nabla p_i \quad (i = 1, 2, 3) \tag{2.1}$$

它们之间的流体交换符合 Starling 假设,即

$$\left. \begin{aligned} \nabla \cdot \bar{u}_1 &= - l_{13} n_1 (p_1 - p_3) \\ \nabla \cdot \bar{u}_2 &= - l_{23} n_2 (p_2 - p_3) \\ \nabla \cdot \bar{u}_3 &= l_{13} n_1 (p_1 - p_3) + l_{23} n_2 (p_2 - p_3) \end{aligned} \right\} \tag{2.2}$$

其中, u_i 是速度, $p_i = p_i - \sigma \pi_i$ 称为折合压力(p 是流体的静压),其他符号含义见表 1。将 (2.1) 式代入 (2.2) 式,并以肿瘤半径 r_T 为特征长度、肿瘤边缘处组织液压力 p^* 和流量 m^* 分别为特征压力和特征流量,将方程无量纲化得:

$$\nabla \cdot \bar{g} = B \bar{g} \tag{2.3}$$

其中, $\bar{g} = (g_1, g_2, g_3)^T, g_i = p_i / p^* \quad (i = 1, 2, 3)$

$$B = \begin{pmatrix} \frac{l_{13} n_1}{m_1} r_T^2 & 0 & - \frac{l_{13} n_1}{m_1} r_T^2 \\ 0 & \frac{l_{23} n_2}{m_2} r_T^2 & - \frac{l_{23} n_2}{m_2} r_T^2 \\ - \frac{l_{13} n_1}{m_3} r_T^2 & - \frac{l_{23} n_2}{m_3} r_T^2 & \frac{l_{13} n_1 + l_{23} n_2}{m_3} r_T^2 \end{pmatrix}$$

由 $|B - \lambda I| = 0$ 求出 B 的三个特征值: $\lambda_1 = 0,$

$$\lambda_{2,3} = r_T^2 \left\{ \frac{1}{2} \left[\frac{l_{13} n_1}{m_1} + \frac{l_{23} n_2}{m_2} + \frac{l_{13} n_1 + l_{23} n_2}{m_3} \right] \Omega \right. \\ \left. \pm \sqrt{\frac{1}{2} \left[\frac{l_{23} n_2}{m_2} - \frac{l_{13} n_1}{m_1} + \frac{l_{23} n_2 - l_{13} n_1}{2 m_3} \right]^2 + \frac{l_{13} n_1 l_{23} n_2}{m_3^2}} \right\} = \beta_{2,3}^2$$

相应的特征向量分别为:

$$\left. \begin{aligned} \bar{a}_1 &= (1, 1, 1)^T \\ \bar{a}_2 &= \left[1, -\frac{m_1}{m_2} - \frac{m_3}{m_2} \left(1 - \frac{\beta_2^2 m_1}{l_{13} n_1 r^2} \right), 1 - \frac{\beta_2^2 m_1}{l_{13} n_1 r^2} \right]^T \\ \bar{a}_3 &= \left[1, -\frac{m_1}{m_2} - \frac{m_3}{m_2} \left(1 - \frac{\beta_3^2 m_1}{l_{13} n_1 r^2} \right), 1 - \frac{\beta_3^2 m_1}{l_{13} n_1 r^2} \right]^T \end{aligned} \right\} \text{交换} \quad (2.4)$$

记 $A = (\bar{a}_1, \bar{a}_2, \bar{a}_3) = (a_{i,j})$, $\Lambda = \text{diag}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$, $B = A \Lambda A^{-1}$, $\bar{f} = A^{-1} \bar{g}$, 代入(2.3), 并写为标量方程, 有

$$\frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{df_1}{dr} \right) = 0, \quad \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{df_2}{dr} \right) = \beta_2^2 f_2, \quad \frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left(r^2 \frac{df_3}{dr} \right) = \beta_3^2 f_3 \quad (2.5)$$

由(2.5)不难得到每个方程的一般解, 由 $\bar{g} = A \bar{f}$ 得流体无量纲压力的一般解, 即

$$p_i = C_1 - \frac{C_2}{r} + a_{i2} \left[C_3 \frac{\text{sh}(\beta_2 r)}{r} + C_4 \frac{\text{ch}(\beta_2 r)}{r} \right] + a_{i3} \left[C_5 \frac{\text{sh}(\beta_3 r)}{r} + C_6 \frac{\text{ch}(\beta_3 r)}{r} \right] + \frac{\sigma_T \pi_i}{p} \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.6)$$

由(2.1) $u_i = -m_i \frac{dp_i}{dr}$ 得无量纲速度为

$$u_i = -m_i \left\{ \frac{C_2}{r^2} + a_{i2} \left[C_3 \frac{\beta_2 r \text{ch}(\beta_2 r) - \text{sh}(\beta_2 r)}{r^2} + C_4 \frac{\beta_2 r \text{sh}(\beta_2 r) - \text{ch}(\beta_2 r)}{r^2} \right] + a_{i3} \left[C_5 \frac{\beta_3 r \text{ch}(\beta_3 r) - \text{sh}(\beta_3 r)}{r^2} + C_6 \frac{\beta_3 r \text{sh}(\beta_3 r) - \text{ch}(\beta_3 r)}{r^2} \right] \right\} \quad (2.7)$$

其中, $C_j (j = 1, 2, 3, \dots, 6)$ 是待定常数. 含 $r = 0$ 的区域, 为避免奇性, 要求 $C_2 = C_4 = C_6 = 0$, 故含 $r = 0$ 的肿瘤组织区无量纲压力和速度为

$$p_i = C_1 + a_{i2} C_3 \frac{\text{sh}(\beta_2 r)}{r} + a_{i3} C_5 \frac{\text{sh}(\beta_3 r)}{r} + \frac{\sigma_T \pi_i}{p} \quad (2.8)$$

$$u_i = -m_i \left[a_{i2} C_3 \frac{\beta_2 r \text{ch}(\beta_2 r) - \text{sh}(\beta_2 r)}{r^2} - a_{i3} C_5 \frac{\beta_3 r \text{ch}(\beta_3 r) - \text{sh}(\beta_3 r)}{r^2} \right] \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.9)$$

肿瘤外的正常组织区, 当 r 增大时, 压力不应随之无限增大, 这要求 $C_3 + C_4 = 0$, $C_5 + C_6 = 0$, 相应的压力和速度为

$$p_i = C_1 - \frac{C_2}{r} + a_{i2} C_3 \frac{\text{sh}(\beta_2 r) - \text{ch}(\beta_2 r)}{r} + a_{i3} C_5 \frac{\text{sh}(\beta_3 r) - \text{ch}(\beta_3 r)}{r} + \frac{\sigma_T \pi_i}{p} \quad (2.10)$$

$$u_i = -m_i \left[\frac{C_2}{r^2} + a_{i2} C_3 (\beta_2 r + 1) \frac{\text{ch}(\beta_2 r) - \text{sh}(\beta_2 r)}{r^2} + a_{i3} C_5 (\beta_3 r + 1) \frac{\text{ch}(\beta_3 r) - \text{sh}(\beta_3 r)}{r^2} \right] \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.11)$$

肿瘤微循环形态学研究表明^[6], 肿瘤内部存在大量新生血管, 它们的形态异常, 管壁内皮细胞间隙大, 外膜不完整, 血流的路径杂乱. 从而, 肿瘤组织的参数取值与正常组织及肿瘤内部不同区域都有较大的差别. 因此, 确定待定常数 C_j 须根据不同情况由边界条件和不同区边界的匹配条件确定. 下面考虑四种情形:

(A) 孤立肿瘤 类似于培养液中的肿瘤组织, 给定肿瘤边缘处流体压力

$$p_i^T |_{r=1} = p_e^N \quad (i = 1, 2, 3) \quad (2.12)$$

即可求出 C_1^T, C_3^T, C_5^T 。

(B) 被正常组织包围的肿瘤 在交界处压力和流量连续, 即

$$p_i^T |_{r=1^-} = p_i^N |_{r=1^+}, \quad u_i^T |_{r=1^-} = u_i^N |_{r=1^+} \quad (i = 1, 2, 3) \tag{2.13}$$

其中, $r = 1^-, 1^+$ 表示在 $r = 1$ 上的两侧。

正常组织内组织液压力一定, 即

$$p_3^N |_{r>1} = p_{e3}^N \tag{2.14}$$

由上述定解条件可求出 C_1^T, C_3^T, C_5^T 和 $C_1^N, C_2^N, C_3^N, C_5^N$ 。

(C) 肿瘤内部分区 肿瘤生长到一定程度后, 由于肿瘤细胞的生长速度大于血管内皮细胞的生长速度, 新生血管的血液供给逐渐不能满足肿瘤细胞的需要, 这时肿瘤中心就会发生坏死。坏死区的肿瘤血管受到周围细胞的压迫而坍塌, 血流停滞, 微循环的形态特征有根本的改变, 肿瘤细胞多处于休眠状态。在肿瘤边缘, 由于新生血管较多, 血液供应充足, 肿瘤细胞生长快, 称为血管形态良好区或生长区。在坏死区和生长区之间的半坏死区, 情形介于两者之间。这样对于正常组织包围的肿瘤, 其内部分成坏死区、半坏死区和生长区, 坏死区的解按 (2.8) 和 (2.9) 式, 半坏死区和生长区的解按 (2.6) 和 (2.7) 式, 正常组织表达式仍按 (2.10) 和 (2.11) 式。定解条件仿照 (B), 包括不同区域交界面上的匹配条件及正常组织内组织液压力给定, 可得 19 个方程确定 19 个待定系数。肿瘤内参数值除 l_{13} 外均按表 1 取值, l_{13} 在坏死区和半坏死区分别取为表中肿瘤数值的万分之一和百分之一。生长区数值不变。

(D) 肿瘤内部存在淋巴系统 功能性淋巴管缺乏是组织液高压形成的原因之一, 上面三种情况是肿瘤内无淋巴系统——通过降低淋巴比面积和淋巴液流量的值来实现的。如果存在淋巴系统, 将有助于降低组织液高压。这时, 只要按情形 (B), 改变肿瘤组织内淋巴管比面 n_2 和淋巴液流量 m_2 的值成为正常情况, 就可得到有关淋巴系统作用的结果。

§ 3. 计算结果和分析

表 1 列出了计算参数的基准值, 它们来自文献 [2] 和 [7]

表 1 流体动力学参数^{*, **}

参 数	单 位	肿瘤数值	正常组织数值
跨血管壁水力学传导率 l_{13}	cm/mmHg·s	2.8×10^{-7}	0.36×10^{-7}
跨淋巴管壁水力学传导率 l_{23}		5.6×10^{-7}	1.98×10^{-6}
微血管比面 n_1	cm ⁻¹	200	70
微淋巴管比面 n_2		0.01	70
血液、淋巴液和组织液流量 m_1, m_2, m_3	cm ² /mmHg·s	$1.0 \times 10^{-6}, 1.0 \times 10^{-9}, 4.13 \times 10^{-2}$	$2.0 \times 10^{-7}, 2.0 \times 10^{-7}, 8.53 \times 10^{-9}$
血浆、淋巴和组织液渗透压 π_1, π_2, π_3	mmHg	20, 15, 15	20, 10, 10
渗透反射系数 σ_T		0.82	0.91

* 其中 $l_{13}, n_1, m_3, \pi_1, \pi_3$ 按文献 [2] 取值, l_{23} 按文献 [7] 取值。

** $p_{e1} = 15.6 \text{ mmHg}^{[2]}, p_{e2} = p_{e3} = 0 \text{ mmHg}$

定义 $\alpha_T = r_T \sqrt{(l_{13}^T n_1^T + l_{23}^T n_2^T) / m_3^T}$ 代表组织间隙对流动的阻力与脉管对流动的阻力

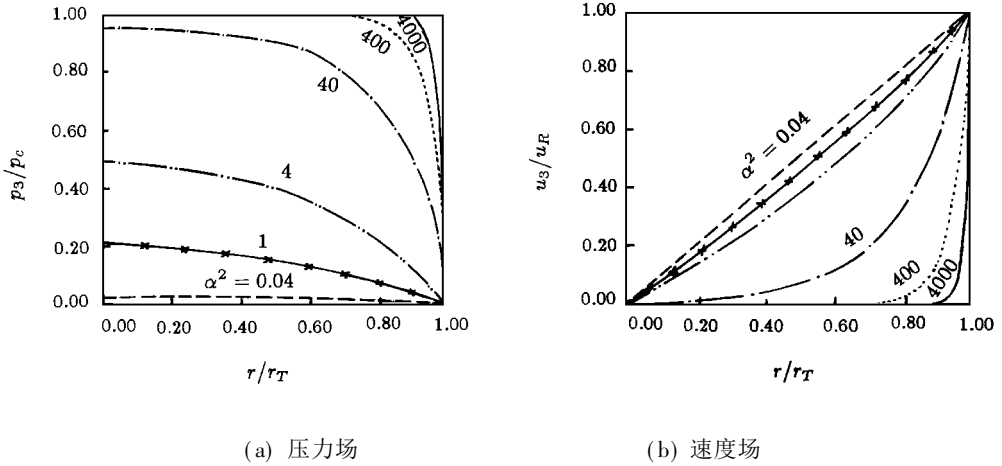


图3 孤立肿瘤对于不同 α 值,组织液的压力场和速度场(p_c 为肿瘤中心处组织液压力(约11mmHg), u_R 为肿瘤边缘处组织液速度(约0.16 μ m/s))

之比。如图3(a)所示对于孤立肿瘤, αr 值越大, 肿瘤中心的组织液压力越大, 边缘处压力梯度也越大。可通过改变肿瘤半径、组织液流度和微血管和微淋巴管的通透性及比面来减小 αr 值, 从而降低组织液的高压。图4表示对于孤立肿瘤和被正常组织包围的肿瘤, 组织液压力趋势一致。孤立肿瘤组织液外流速度在边缘处达到最大值, 约为0.16 μ m/s, 与实验^[2]测得半径约为1cm的肿瘤外流速度在0.1~0.2 μ m/s之间符合很好。被正常组织包围的肿瘤外流速度约为0.02 μ m/s。肿瘤内部分区时, 设坏死区、半坏死区和生长区的半径分别为 r_n , r_s 和 r_T , 其中 $r_s = r_n + (r_T - r_n)/2$, 按(C)分别计算了 $r_n = 0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 0.95$ (cm)时的组织液压力

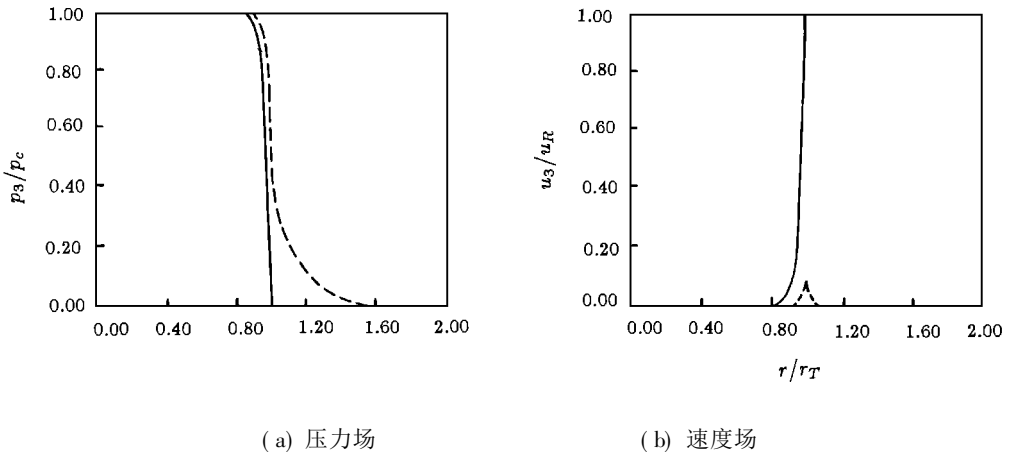


图4 对于 $\alpha = 36.8$ 的孤立肿瘤和被正常组织包围的肿瘤,组织液的压力场和速度场(一和--分别表示孤立肿瘤和被正常组织包围的肿瘤)

力,如图5所示。坏死区一般并不影响组织液高压区, 只是当坏死发展到很高程度(坏死区体积约为肿瘤体积的百分之七十以上)组织压力才会有所下降。坏死程度越高, 下降越多。这是由坏死区的血流特征决定的。坏死区血管受压坍塌, 血流停滞, 血管实际上已丧失其功能。因此坏死发生一般不影响组织液压力。当坏死程度较高, 坏死区很接近正常组织时, 受正常组织

中淋巴系统回流的影响,组织液压力才有所降低。坏死区与正常组织靠得越近,影响也越大。为考虑淋巴系统的影响,分别取 m_2^T 和 $L_{23}^T \cdot n_2^T$ 为以下三组值: (i) $1.0 \times 10^{-7}, 1.1 \times 10^{-5}$; (ii) $1.0 \times 10^{-6}, 13.9 \times 10^{-5}$; (iii) $2.0 \times 10^{-6}, 26.7 \times 10^{-5}$ (单位分别为 $\text{cm}^2/\text{mmHg}\cdot\text{s}$ 和 $1/\text{mmHg}\cdot\text{s}$)。如图 6 所示,淋巴系统的回流作用能降低组织液高压,并且淋巴液的流量越大,管壁水力学传导率和淋巴管比面越大,组织液压力下降也越多。但有淋巴系统的肿瘤仍存在较大程度的组织液高压,说明还有别的原因影响组织液高压,这也是符合已有的实验推测的。

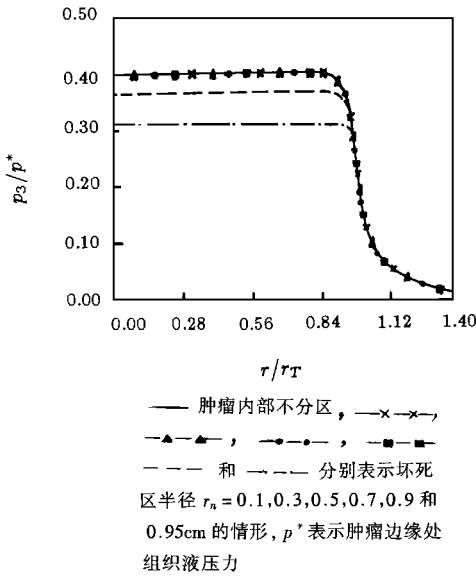


图 5 被正常组织包围的肿瘤,内部分为坏死区半坏死区和生长区时的组织液压力

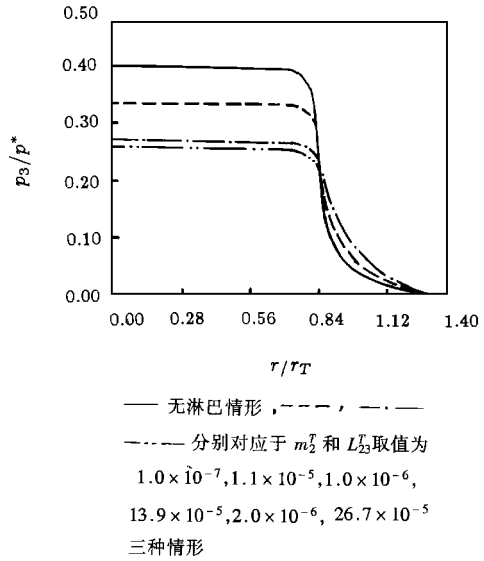


图 6 被正常组织包围的肿瘤,内部存在淋巴与无淋巴时的组织液压力

总之,组织液高压影响药物进入肿瘤主要是通过以下两个方面。其一是药物从血浆进入组织液主要依赖跨壁对流和跨壁扩散,而跨壁对流的驱动力正比于血浆与组织液间折合压力的差值。由于肿瘤内组织液高压的存在,这一差值在肿瘤中心大部分区域很小,只在接近边缘处才略有上升。因此药物通过跨壁对流的传输,越接近肿瘤中心越困难。其二是组织液在肿瘤边缘形成较大的压力梯度,导致了组织液的外流,带走肿瘤内的药物,不但抵消药物向内扩散的趋势,而且易将肿瘤细胞带到正常组织,形成肿瘤的转移和扩散。为了克服组织液高压形成的生理屏障,可以通过改变一些参数值减小 α_r 的方法来达到。

参 考 文 献

- 1 R. K. Jain, Delivery of novel therapeutic agents in tumors: physiological barriers and strategies, J. of the National Cancer Institute, **81**(8) (1989), 570—576
- 2 L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors, I. Role of interstitial pressure and convection, Microvascular Res., **37**(1) (1989), 77—104
- 3 吴望一、何筱毅,肺微循环内血液流动的连续介质整体模型,力学学报, **21**(2) (1989), 211—218
- 4 何筱毅、吴望一,肺毛细血管与组织间物质交换的双重介质模型,中国科学 B 辑, (11) (1989), 1176—1187

- 5 吴望一、是长春、王露, 毛细血管—组织间流体交换的双重介质模型, 力学学报, **21**(6) (1989), 649—656
- 6 R. K. Jain, Determinants of tumor blood flow: a review, *Cancer. Res.*, **48**(5) (1988), 2641—2658
- 7 L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors, II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics, *Microvascular Res.*, **40**(2) (1990), 246—263

Mass Transport in Solid Tumors (I) —— Fluid Dynamics

Lei Xiaoxiao Wu Wangyi Wen Gongbi Chen Jianguo

(Department of Mechanics and Engineering Science, Peking University, Beijing 100871, P. R. China)

Abstract

A three_porous_medium model for transvascular exchange and extravascular transport of fluid and macromolecules in a spherical solid tumor is developed. The microvasculature, lymphatics, and tissue space are each treated as a porous medium with the flow of blood, lymph, and interstitial fluid obeying Darcy's law and Starling's assumption. In this part, the role of interstitial pressure and fluid convection are studied. The analytical solutions are obtained for the isolated tumor and the normal_tissue_surrounded tumor respectively. The calculated interstitial pressure profile are consistent with the experimental observation that the elevated interstitial pressure is a major barrier in the penetration of macromolecular drug into tumors. The factors which may reduce the interstitial pressure are analyzed in details.

Key words three_porous_medium model, mass transport, interstitial pressure, fluid exchange, physiological barriers in tumors