

组织液调节的动力学模型在中医肾气虚研究中的意义*

姚伟¹ 丁光宏^{1**} 沈雪勇² 党瑞山³
杨静¹ 陈尔瑜³ 承焕生¹ 费伦¹

1. 复旦大学力学与工程科学系, 应用离子束物理实验室, 上海 200433;

2. 上海中医药大学针灸推拿学院, 上海 200032;

3. 第二军医大学解剖学教研室, 上海 200433

摘要 目前对中医肾气虚症本质的研究工作已取得一定的进展, 得到了肾气虚者常伴有血液中代谢产物聚集, 组织液容积增大的病理现象. 根据中医气血理论和现代血液-组织液循环理论, 建立了一个描述体液调节的动力学模型, 对中医肾主水功能进行分析. 模型理论计算结果显示在其他参数不变情况下, 机体代谢、心血管参数、肾单位中的各表示参数及尿路阻力等的异常会导致血液中代谢产物聚集, 组织液容积增大, 进而引起肾气虚症状, 且与以往临床及动物实验研究结果相吻合.

关键词 气血运行 肾气虚 肾主水 体液调节 非蛋白氮

气血运行理论是中医基础理论的重要内容, 它贯穿于中医临床诊断与治疗的各个部分. 气血运行中血的定义和现代生理学中血液的概念几乎一致, 但气的内涵包罗万象, 无法用单一的概念来解释. 尽管如此, 临床上与气密切相关的气虚症却有着明确的定义与表述^[1], 因而, 本文从气虚症着手进行研究.

中医基本理论中, 气无论在来源与组成, 还是功能上, 都与组织液有密不可分的关系. 根据中医对肾气虚的描述和现代对肾气虚症的研究, 我们发现肾气虚表现为机体体液调节能力的降低, 具体为组织液容积增加和代谢终产物排泄障碍等, 体现的是肾主水功能. 本文应用生物力学方法, 从建立人体血液-组织液循环的动力学模型入手, 研究机体各种参数变化对肾主水功能的影响, 寻求气血运行理论与现代科学中体液调节的联系, 尝试用现代科学理论解释中医肾气虚症. 本文模型中将血液、组织

液视为定常流体, 认为其离子成分在循环过程中不发生改变, 因而不考虑引起组织液容积变化的化学因素.

1 集中参数模型的建立

肾气虚症状中有些与组织液容积增加有关, 如小便清长、浮肿、面色白而虚浮、舌淡胖, 耳聋、耳鸣等; 有些与组织液中一种或几种代谢产物聚集有关, 如组织液中酸性物质积聚过多, 则有疲倦乏力的感觉, 如尿肌酐等代谢终产物积聚过多, 则会影响或损害神经系统等等. 因此, 我们以组织液容积(水肿)增加或代谢产物聚集(以非蛋白氮, 即NPN为例)来表征肾气虚. 由于组织液中代谢产物浓度的测量困难, 为与临床结果对照, 在模型研究中用与组织液不断进行物质交换的血液中代谢产物的浓度来表示组织液中的浓度, 一般认为两者成分除蛋白质外基本相同.

2001-04-17 收稿, 2001-06-18 收修改稿

* “九五”攀登计划预选项目“经络的研究”(批准号: 95-预-19-311)、国家自然科学基金(批准号: 39800188 和 39870947)、上海市科技发展基金(批准号: 99JC14048、99zb14043 和 99119075)、国家教育部访问学者基金(批准号: 99-150)和高等学校骨干教师资助计划资助项目

** 联系人, E-mail: ghding@fudan.edu.cn

通过对体液动态平衡过程的分析我们知道, 血液循环是机体组织液转移的推动力, 图1是根据对整体和肾血液循环的分析, 应用血液动力学原理建立的一个描述肾对组织液调节机能的模型.

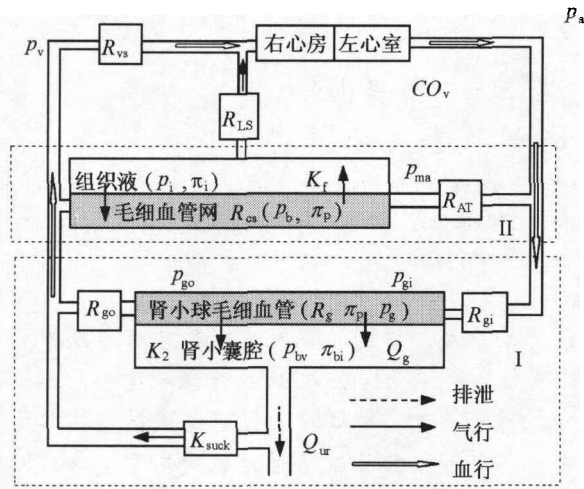


图1 组织液调节的血液动力学模型

模型由两部分构成, I为肾循环系统, 由包括肾小球、肾小囊和肾小管的肾单位组成, 血液通过入球小动脉进入肾小球, 模型将肾小球毛细血管简化为单根血管, 其阻力为 R_g . 由于肾小球与肾小囊间的压力差, 除大分子的蛋白质外, 其他血浆成分都可以透过毛细血管壁进入到肾小囊内, 形成原尿, 此过程是肾小球的滤过作用; 未形成原尿的血浆通过出球小动脉流出肾单位. 模型中 R_{gi} 为入球小动脉阻力, R_{go} 为出球小动脉阻力, p_{gi} 为肾小球中靠近入球小动脉端压力, p_{go} 为肾小球中靠近出球小动脉端压力. 原尿量 Q_g 的产生受肾小球毛细血管内静压 p_g , 血浆胶体渗透压 π_p 和肾小囊腔内压 p_{bi} , 原尿胶体渗透压 π_{bi} 以及肾小球毛细血管通透系数 K_2 等的影响. 肾小囊中的原尿在流经肾小管时, 其中大部分水分和无机盐等物质会被重新吸收回血液, 只有代谢终产物及少部分水分及无机盐才会经输尿管排出. 这里引入重吸收系数 K_{suck} 来表示生成的原尿量与最后形成的尿液量 Q_{ur} 的比值, 在正常生理情况下, 99% 产生的原尿将被肾小管重吸收, 于是选取 $K_{suck} = 100$ 为模型的正常值. 尿液在经输尿管排泄时受尿道阻力的影响, 在尿道堵塞时, 尿液不能正常排泄, 在体内滞留将导致肾小囊内压增高. II 为机体其他组织器官. 其中 CO_v 表示心输出量, R_{AT} 表示动脉及微动脉阻力, R_{cs} 为毛细血管阻力, R_{vs} 表示静脉回流阻力, p_a 表示体动脉

压, p_v 表示体静脉压, p_{ma} 表示毛细血管动脉端压力, 在毛细血管部分血液与组织液进行物质交换, 渗流量受毛细血管静压 p_b , 血浆胶体渗透压 π_p 和组织间隙静压 p_i , 组织液胶体渗透压 π_i 以及机体毛细血管通透系数 K_f 等的影响. 部分滤过血管壁的液体可经淋巴回流, 此处有一淋巴回流阻力 R_{LS} .

2 模型的控制方程

2.1 尿液的生成和NPN的排泄能力

机体通过肾排出代谢终产物, 调节水及无机盐的代谢. 模型中 I 由原尿及尿液形成两部分组成. 根据 Starling 公式, 肾小球毛细血管上距起始端 x 处的原尿渗出率为^[2]

$$J_{gx} = K_2(p_{gx} - \pi_p + \pi_{bi} - p_{bi}).$$

对整段毛细血管积分得到原尿量 Q_g 为

$$Q_g = \int_0^L K_2(p_{gx} - \pi_p + \pi_{bi} - p_{bi})dx = K_2 \left(\frac{p_{gi} + p_{go}}{2} - \pi_p + \pi_{bi} - p_{bi} \right), \quad (1)$$

其中 $p_{gi} = (p_a - p_v) \frac{R_{go} + R_g}{R_{go} + R_g + R_{gi}} + p_v,$

$p_{go} = (p_a - p_v) \frac{R_{go}}{R_{go} + R_g + R_{gi}} + p_v.$

根据模型, 尿液量 Q_{ur} 和原尿量 Q_g 有下列关系

$$Q_g = Q_{ur} K_{suck}. \quad (2)$$

与血液中的代谢产物——NPN 的排泄密切相关的是蛋白质代谢, 人体的 NPN 是由蛋白质经脱氨基产生的. 人体摄入的蛋白质含氮量约为 16%, 它一部分补充分解的组织蛋白 W_{subp} , 一部分转化为糖或脂肪 W_{trap} ^[3], 于是机体产生 NPN 的量为 16% ($W_{subp} + W_{trap}$), 其中 W_{subp} 一般是恒定的.

假设肾小管对原尿中的非蛋白氮不吸收, 尿中 NPN 排泄量 Q_{urN} 为

$$Q_{urN} = C_{urN} Q_{ur} = C_{bN} Q_g,$$

其中 C_{urN} 为尿中 NPN 浓度. C_{bN} 为血液中 NPN 浓度. 若机体产生的 NPN 能完全由尿液排出, 则

$$C_{bN} = \frac{16\% (W_{trap} + W_{subp})}{V_g},$$

V_g 为生成的原尿体积。 C_{bN} 反应肾对代谢终产物的排泄能力，成人标准量为 0.08 kg/m^3 ， C_{bN} 值的增大反应了代谢终产物在体内的积聚，这将影响组织细胞的正常生理活动，我们认为是产生肾气虚的原因。 吴耀炯^[4] 研究发现慢性尿毒症病人大都有程度不同的气虚， 汤水福^[5] 发现肾气虚者血浆尿素氮 (BUN) 和尿肌酐 (Scr) 治疗前 (24.89 mmol/L , $591.58 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 远高于治疗后 (18.22 mmol/L , $518.93 \text{ } \mu\text{mol/L}$)， 黄涛^[6] 在对 1986 例病例进行分析中得出肾虚组病人尿酸含量 ($478 \text{ } \mu\text{mol/L}$) 明显高于对照组 ($401 \text{ } \mu\text{mol/L}$)， 这些都说明肾气虚症与血液中非蛋白氮的异常增高有必然联系， 说明代谢终产物滞留是产生肾气虚症的原因。

2.2 心血管系统方程及尿排泄量

Sunagawa^[7] 等的研究发现对于不同的心肌收缩系数， 若血液有效循环容积 V_T 增加一倍， 心输出量也同步增加一倍， 若体循环阻力 R_T 减小一半， 则心输出量大约增加 50%， 于是我们假设心输出量为

$$CO_v = E_k \frac{V_T}{R_T},$$

其中 E_k 表示心血管组合参数。 心具有代偿功能， 有效循环血容量的增加是防止心输出量降低的重要代偿能力。 通过对气虚症状的分析我们认为肾气虚患者还能通过心的代偿基本满足安静状态下所需的心输出量， 但无法满足剧烈运动时所需的大心输出量， 于是本文的研究都选定在安静状态下， 并假设心输出量可以保持在正常输出水平。

根据模型， 体动脉压 $p_a = p_{ra} + CO_v R_T$ ， 若假设右心房压 p_{ra} 为零， 则

$$p_a = E_k V_T. \quad (3)$$

体循环静脉压

$$p_v = CO_v R_{vs} + p_{ra} = E_k V_T \frac{R_{vs}}{R_T}. \quad (4)$$

方程(3)， (4)代入方程(1)， (2)并对时间 1 d 积分， 可得 1 d 的尿排泄体积为

$$V_{ur} = 8.64 \times 10^4 K_2 \left(E_k V_T \left(1 - \frac{R_{vs}}{R_T} \right) \right).$$

$$\frac{2R_{go} + R_g}{2(R_{go} + R_g + R_{gi}) + \frac{R_{vs}}{R_T}} - (\pi_p + \pi_{bi} - p_{bi}) / K_{suck}. \quad (5)$$

2.3 血浆与组织液的交换及组织液容积

组织水肿直接对应气虚的临床症状。 模型中毛细血管部分发生血浆与组织液的物质交换。 根据 Starling 公式， 在一定的假设下得到毛细血管净流量 Q'_f ^[8] 为

$$Q'_f = \frac{K_f \pi r L (p_{ma} + p_v - 2p_i - 2\pi_p + 2\pi_i)}{4},$$

其中 $p_{ma} = (p_a - p_v) \frac{R_{cs}}{R_{AT} + R_{cs}} + p_v$ ， r 表示毛细血管半径， L 表示管长， 假设参与交换的毛细血管总数为 M_m ， 则全身毛细血管总净渗流量为

$$Q_f = M_m Q'_f. \text{ 令 } K_1 = \frac{K_f \pi r L M_m}{2}, \text{ 则}$$

$$Q_f = K_1 \left(\frac{p_{ma} + p_v}{2} - \pi_p + \pi_i - p_i \right).$$

计算结果显示 $Q_f \ll CO_v$ ， 因而在计算心血管系统方程时可忽略其渗流影响。

根据临床研究我们认为淋巴回流量 Q_{LS} 与组织间隙压力成正比^[9]， 即 $Q_{LS} = \frac{p_i - p_{ra}}{R_{LS}} = \frac{p_i}{R_{LS}}$ ， 于是组织液容积 V_i 的变化可描述为

$$\frac{dV_i}{dt} = Q_f - Q_{LS} = K_1 \left(\frac{p_{ma} + p_v}{2} - \pi_p + \pi_i \right) - \left(K_1 + \frac{1}{R_{LS}} \right) p_i. \quad (6)$$

根据方程(6)， 血浆与组织液交换动态平衡时 ($\frac{dV_i}{dt} = 0$)， 组织液静压为

$$p_i = \frac{P_{LS} K_1}{K_1 R_{LS} + 1} \left[\frac{1}{2} E_k V_T \left(\frac{R_{cs}}{R_T} + \frac{2R_{vs}}{R_T} \right) - \pi_p + \pi_i \right], \quad (7)$$

p_i 是与组织液容积有关的量， 定义组织间隙顺应性^[10] $C_i = \frac{\Delta V_i}{\Delta p_i}$ ， 则有

$$\Delta V_i / V_{i0} = C_i (p_i - p_{i0}) / V_{i0}, \quad (8)$$

V_0 为组织液容积初值. 令 V_{T0} 为初始血液容积, 根据质量守恒, 水分在机体的滞留量 $(V_T - V_{T0}) + \Delta V_i$ 等于机体水分摄入量 V_{in} 与排泄量 V_{ur} 之差, 即

$$(V_T - V_{T0}) + \Delta V_i = V_{in} - V_{ur}. \quad (9)$$

将方程(9), (7)代入方程(8), 有

$$C_i \left(\frac{R_{LS} K_1}{K_1 R_{LS} + 1} \left(\frac{1}{2} E_k (V_0 - \Delta V_i) \left(\frac{R_{cs}}{R_T} + \frac{2R_{vs}}{R_T} \right) - \pi_p + \pi_i \right) - p_{i0} \right) = \Delta V_i, \quad (10)$$

其中 $V_0 = V_{T0} + V_{in} - V_{ur}$. 根据临床数据^[3], 当 $\frac{\Delta V_i}{V_0} \geq 10\%$ 时产生组织水肿.

3 计算结果与讨论

表1为我们根据人体的生理数据^[2, 3]推算出的模型正常值. 由表1可见, 肾每天排泄的水量应等于机体摄入的水量 ($2.0 \times 10^{-3} \text{ m}^3$), 从而保证机体液量的平衡. 当肾功能障碍时, 水分不能及时排泄而导致血液容积的增大, 并通过血液与组织液的物质交换引起组织液容积增大, 产生气虚水肿.

表1 模型计算用到的各参数正常值

参数	计算数值	参数	计算数值
$R_{vs}/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	1.3×10^7	$V_{in}/\text{m}^3 \cdot \text{d}^{-1}$	2.0×10^{-3}
$R_{cs}/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	6.7×10^7	$E_k/\text{Pa} \cdot \text{m}^{-3}$	3.0×10^6
$R_{AT}/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	5.3×10^8	$C_i/\text{m}^3 \cdot \text{Pa}^{-1}$	2.0×10^{-5}
$R_{LS}/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	2.6×10^8	W_{subp}/kg	0.04
$R_{gi}/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	8.0×10^7	W_{trap}/kg	0.06
$R_g/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	1.2×10^8	p_{bi}/Pa	1.9×10^3
$R_{gs}/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	2.0×10^8	p_i/Pa	300
$K_1/\text{m}^3 \cdot \text{Pa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	7.5×10^{-10}	V_T/m^3	4.5×10^{-3}
$K_2/\text{m}^3 \cdot \text{Pa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	1.5×10^{-9}	V_i/m^3	8.2×10^{-3}
$K_{suck}/\text{a. u.}$	100	π_i/Pa	400
$R_T^a)/\text{Pa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-3}$	1.3×10^8	π_p/Pa	3.3×10^3
		π_{bi}/Pa	0

a) $R_T = R_{cs} + R_{AT} + R_{vs}$

肾功能障碍可使肾参数发生如下异常: 肾小球滤过面积极度减小, 在模型中表现为 K_2 降低; 肾小管坏死使其中的原尿反漏回血管, 在模型中表现为 K_{suck} 增大; 门静脉高压产生腹水时引起肾血管收缩, 在模型中用 R_{gi} 增加来表示; 尿路阻塞时 p_{bi} 增高, 并引起 K_{suck} 增大. 为讨论各参数对组织液容积、血液 NPN 的影响, 我们分别改变机体各参数数值, 根据方程(5)计算此时 1 d 内的尿液排泄体积

V_{ur} 后代入方程(10), 可得该参数改变 1 d 后组织液容积(表2). 将此时计算得到的 V_T , V_i 作为血液、组织液容积初值, 再重复上述的计算过程可得到模型参数异常后第 2 天、第 3 天的计算结果.

表2 理论计算模型参数改变 1 d 后的结果

参数改变量	$C_{bN}/\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$	C_{bN} 变化率/%	$\frac{\Delta V_i}{\Delta V_{i0}}/\%$
$R_g \times 1.5$	0.20	150	12.5
$K_2 \times 0.5$	0.16	100	10.2
$p_{bi} \times 1.5$	0.20	150	12.4
$K_{suck} \times 1.5$	0.08	0	6.6
$W_{trap} \times 1.5$	0.10	25	2.4
$E_k \times 0.9$	0.14	75	5.6

表2显示当 R_g 增加 50% 或 K_2 降低 50% 后 1 d 就达到气虚水肿的指标, 这与吴玉生等^[11]研究发现的血浆内皮素(ET)增高使肾血管收缩(R_g 增大)影响肾灌注, 降低肾小球过滤率而导致了气虚的结论相吻合. 也与包昆等^[12], 周恩超等^[13]研究发现的肾小球损伤, 使过滤面积减小而引起滤过下降是产生气虚的原因相一致. 表2还显示 p_{bi} 增加 50% 后 1 d 也达到了气虚水肿的指标. 以上表明肾入球小动脉阻力、肾小管滤过特性和肾小囊内压力的异常都极易引起气虚症状, 只有 K_{suck} 增加对组织液容积影响较小. 模型计算还显示即使在肾功能正常情况下, 机体其他参数的变化也可以引起肾气虚. 如对应代谢系统异常的蛋白质氧化异常增加 ($W_{trap} \times 1.5$)、对应心功能异常的心功能参数降低 ($E_k \times 0.9$) 都可导致 C_{bN} 增加和组织液容积增大. 这与张远炎^[14]研究发现的蛋白质异常氧化导致机体需要排出的蛋白质代谢终产物增加是引起气虚的一原因及杨胜辉^[15]发现的心力衰竭也可引发肾气虚的结果相吻合. 只是组织液容积增大不如肾参数引起的变化显著, 一天后的变化率低于 10%, 但经过一段时间后都可达到气虚水肿的指标. 上述结论说明肾、心、代谢系统异常均可引起肾气虚.

本文从血液-组织液循环的整体角度解释了临床肾气虚研究的微观发现, 说明肾气虚是由于组织液的营养成分不足或毒素积聚导致细胞的正常生理活动受抑制所致, 于是我们认为气虚的气是指组织液成分的稳定, 气虚治疗的关键是如何补充组织缺乏的营养及加速组织液中毒素及过量水分的清除.

中医气及相关的气虚症是在大量临床实践中总结出来的对人体病理生理现象的一种描述, 其中势必涉及到人体整体生理系统, 本文仅从血液-组织液循环这一单一系统来研究气虚症中水肿等症状与

心肾功能间的关系,显然不是气及气虚症的全部,有关这方面全面的研究,还有待进一步深入开展。

参 考 文 献

- 1 朱文锋,等. 中医诊断学,第二版. 上海:上海科学技术出版社,1995. 142
- 2 陶祖莱. 生物流体力学. 北京:科学出版社,1984
- 3 吉村寿人,等. 医用生理学. 北京:科学出版社,1986
- 4 吴耀炯. 慢性尿毒症肾虚与贫血. 江西中医药,1995,26(3):21
- 5 汤水福,等. 肾毒清治疗慢性肾功能衰竭72例疗效观察. 新中医,1996,10:21
- 6 黄涛. 高尿酸血症与肾虚的临床流行病学调查. 湖南中医杂志,1995:11:31
- 7 Sunagawa K, et al. Ventricular interaction with vascular system in terms of pressure-volume relationships. In: Yin F C P ed. Ventricular/Vascular Coupling, New York: Spring-Verlag Press, 1987. 210
- 8 丁光宏,等. 人体组织液定向流动与经济. 自然科学进展,2001,11(8):811
- 9 Taylor A E, et al. The interaction between intracapillary and tissue forces in the overall regulation of interstitial fluid volume. Lymphology, 1973, 6: 192
- 10 Aukland K, et al. Interstitial-lymphatics in the control of extracellular fluid volume. Physiological Review, 1993, 73 (1): 13
- 11 吴玉生,等. 补阳还五汤对慢性肾炎ET、CGRP的影响. 安徽中医学院学报,1998,17(3):12
- 12 包昆,等. 慢性肾小球肾炎气虚症及其兼夹标证分析. 江苏中医,2000,21(5):10
- 13 周恩超,等. 健脾益肾补气固涩法治疗慢性肾炎脾肾气虚症120例. 云南中医药杂志,2000,21(1):18
- 14 张远炎,等. 气虚舌象的临床观察. 成都中医药大学学报,1999,22(1):21
- 15 杨胜辉,等. 中西医结合治疗糖尿病致难治型心力衰竭31例疗效观察. 中西医结合临床急救,1998,5(9):427

我国古地磁定年技术取得新突破

在国家杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目等的持续资助下,中国科学院地质与地球物理研究所的朱日祥研究员及其合作者,从解决实验设备、技术和方法入手,通过对1500多块标本进行详细的岩石磁学和古地磁研究,将泥河湾旧石器的年代确定为距今136万年.该成果于2001年9月27日发表在英国《nature》杂志上.美国《Science》等多家杂志均立即发表了评论,称这一研究为一项“伟大”的工作,采用了一种“非常好的、清晰的”定年方法,是盆地定年方法的“新突破”。

如果说非洲是人类摇篮的话,那么亚洲就是早期人类迁徙的十字路口.亚洲是从非洲大批迁出的早期人类到达的第一个大陆,也是通往新大陆、澳大利亚及欧洲艰苦之旅的起点.但是,一直困扰着古人类学家的是:早期人类究竟在什么时候到达亚洲?位于河北省北部、距北京约150km的泥河湾盆地东端的著名小长梁文化遗址是一重要石器遗址,被认为有可能是泥河湾盆地中最老的遗址之一,其年龄数据将为研究东亚地区乃至全球古人类早期活动历史提供宝贵资料.对小长梁文化遗址石器年龄的测定将为研究东亚地区乃至全球古人类早期活动历史提供宝贵资料。

朱日祥研究员及其合作者在中国国家自然科学基金和其他部门的支持下,建立了一个独具特色的古地磁实验室.他们针对泥河湾盆地沉积过程复杂、剩余磁性弱和磁性矿物多样性的特点,首先从解决实验设备、技术和方法入手,不仅使用了低温超导磁力仪,而且设计了样品在真空或氩气不同环境下热处理设备,从而提高了实验数据的可靠性.在此基础上,研究组通过野外仔细工作,以标志层将小长梁文化遗址的河湖相剖面与小长梁以西仅1km的洞沟剖面“连接”起来,在两剖面同时开展以25cm为间距的高密度平行采样,在小长梁和洞沟两剖面的280和257个水平层分别采集了定向古地磁标本840和771块.在实验室用3年时间对所有标本进行了详细的岩石磁学和古地磁研究.研究表明,小长梁石器层位于贾拉米洛地磁事件(107~99万年前)之下13.4m.在洞沟剖面找到了“奥杜威事件(195~177万年前)”.根据沉积速率和遗址石器层的垂直位置来推算出遗址的年代,最终确定了小长梁石器层的年代为距今136万年。

(供稿:于晟)