

大分子跨血管壁的非定常扩散—— 模型和观察

温 功 碧

(北京大学力学系)

S. Weinbaum, P. Ganatos, R. Pfeffer

(纽约市立大学机械系和化工系)

提要 本文将定性地考察下面的假设:在广泛散布的有丝分裂的内皮细胞和健康细胞之间,存在着直径为20毫微米的缝隙,它是白蛋白或更大分子进入血管壁的主要通道。在目前的分析中,作者定性地证实了这一漏的缝隙能够产生在哺乳动物中测量得到的渗透性高度局部化的区域,即所谓兰色区域。本文第一部分提出短时间扩散模型,预示在漏的缝中和出口附近的组织中标记物的浓度随时间的发展,以便对证实上述假设的实验提供指导。第二部分提出描述较长时间动脉血管中大分子的非定常扩散模型及其时间趋于无穷的定常解,对不同参数进行了计算并进行了分析。

关键词 非定常传质,大分子传质,血管壁传质模型。

引 言

研究大分子跨血管壁的传质对于了解动脉粥样硬化有着重要的生理意义。在狗、兔等的大动脉中利用 Evans 兰色加标记的白蛋白,如 I^{131} 白蛋白作为示踪物观察到^[1]在大分子跨内皮的渗透中存在高度局部化的区域。S. Weinbaum 等人^[2]提出新的假设和定常数学模型,以解释观察到的这一现象。该假设认为,在大动脉中测得的兰色区域大分子的渗透性比白色区域高,是由于内皮细胞在转换过程中形成的漏的缝隙所致。基于这一假设,文[2]中提出的定常模型得到了非常有意义的结果。就是在厚血管壁的主动脉中,不到内皮细胞数目的1%、面积仅有内皮细胞的 10^{-3} 的漏的缝隙的大分子渗透性却比普通细胞的渗透性高50—70%。这与 Stemerman 等人^[3]的观测一致。

本文的目的在于发展一种时间依赖模型。这一模型能用来指导目的在于研究上面所描述的统计学上不常有的漏的缝隙中标记物扩散的实验。第一部分我们将提出一模型,以预示在标记物进入后头几分钟在缝隙中和在内皮下面的空间中的扩散情况。由于动脉壁组织中弹性层的存在而使扩散高度的非各项同性,从而使问题复杂化。假如没有理论的预料作为指导,那是完全不可能知道缝隙出口浓度如何随时间变化,或者内皮下面的空间是否扩散太快以致观察不到。在第二部分中,我们将发展一模型,以研究较长时间的动

本文于1987年5月收到第一次稿,于1987年12月3日收到修改稿。

脉壁中传质及时间趋于无穷的定常情形。它是早期定常模型^[2]的重大推广。

一、短时间的模型和观察

1. 数学模型及其解

图 1 是一个描述在漏的缝隙中和绕缝隙出口附近约 10 微米区域处标记物早期扩散的数学模型。既然在内皮表面的平面中,组织间隙的曲率对此局部区域扩散影响很小,我们就可以把此局部区域处理成二维的。类似地,既然管壁和漏的缝隙空间比我们感兴趣的区域大很多,组织空间可处理成无限的。为了简单,漏的缝隙假定为均匀的。这样,一维缝隙无因次的控制方程、边界条件和初始条件是:

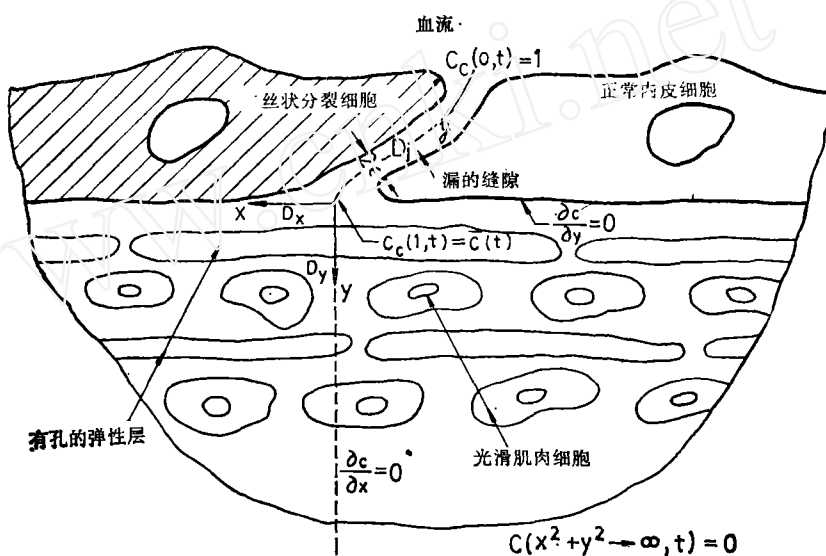


图 1 用以描述漏的缝隙中和出口附近的区域早期标记物短时间扩散的数学模型的图解说明

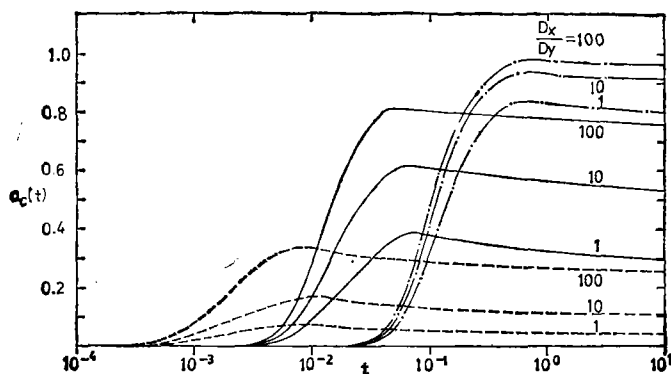


图 2 在缝隙出口,无因次流量随时间的发展 ($l = 2$ 微米, $D_y = 0.8 \times 10^{-9}$ 厘米²/秒;
 $\tau = l^2/\tau D_y = 7.9t(\text{秒})$); $-\cdot-\cdot-$ $D_1/D_y = 8.75$; $D_1/D_y = 87.5$

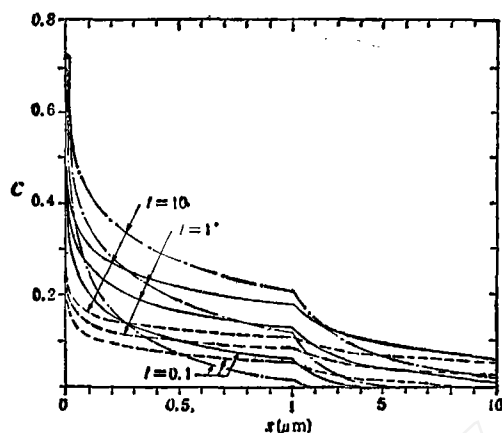


图 3 在 $\tilde{y} = 0$ 处, 时间依赖的侧向浓度剖面 ($D_i/D_y = 87.5$)
 $\cdots D_i/D_y = 1$ — $D_i/D_y = 10$ — $D_i/D_y = 100$

$$\frac{D_e^2}{r} \frac{\partial^2 C_e}{\partial Y^2} = \frac{\partial C_e}{\partial t} \quad (1)$$

$$C_e(0, t) = 1, \quad \frac{\partial C_e}{\partial Y}(1, t) = q_e(t), \quad C_e(Y, 0) = 0 \quad (2a, b, c)$$

这些量无因次化为:

$$C_e = \frac{\tilde{C}_e}{C_L}, \quad Y = \frac{\tilde{Y}}{l}, \quad t = \frac{\gamma D_y \tilde{t}}{l^2} \quad (3a, b, c)$$

其中 C_L 是血液中的浓度, l 是缝隙长度, γ 是管壁组织的部分分数, D_y 是在内皮下面的空间沿垂直于内皮方向的扩散系数. $Y = 0$ 位于大分子入口, $Y = 1$ 对应于缝隙出口. (1) 中的 D_e 为

$$D_e = (D_i/D_y)^{1/2} \quad (4)$$

其中 D_i 是在缝隙中的扩散系数. 在研究短时间的扩散时, 忽略囊泡的传质. 因为根据典型数据的估计, 在一分钟内囊泡的传质速率比大分子通过开的间隙的传质速率少两个量级. 这样在内皮下面的空间中控制方程、边界条件和初始条件是

$$D_m \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} = \frac{\partial C}{\partial t} \quad (5)$$

$$\frac{\partial C}{\partial y}(x, 0, t) = \begin{cases} D_i^* q_e(t) & 0 < x < \varepsilon \\ 0 & 0 < x < \infty \end{cases} \quad (6a, b)$$

$$\frac{\partial C}{\partial x}(0, y, t) = 0$$

$$C(x, y, t) = 0 \quad \text{当 } x^2 + y^2 \rightarrow \infty \quad (6d)$$

$$C(x, y, 0) = 0. \quad (6e)$$

其中独立和依赖变量已像(3)中一样被无因次化 $x = \tilde{x}/l$. y 的原点如图 1 所示. D_m 的定义为

$$D_m = (D_s/D_y)^{1/2} \quad (7)$$

在缝隙中服从于边界条件和初始条件的方程(1)的解是

$$C_e(Y, t) = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{2n+Y}{2D_e\sqrt{t/\gamma}} - \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{2n-Y}{2D_e\sqrt{t/\gamma}} \\ + \frac{D_e}{\sqrt{\gamma\pi}} \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \int_0^t \left[e^{-\frac{\gamma(2n+1-Y)^2}{4D_e^2(t-t')}} - e^{-\frac{\gamma(2n+1+Y)^2}{4D_e^2(t-t')}} \right] \frac{q_e(t')}{\sqrt{t-t'}} dt' \quad (8)$$

服从于边界条件和初始条件方程(5)的解是:

$$c(x, y, t) = \frac{D_e^2}{\pi} \int_0^t \frac{q_e(t') e^{-\frac{y^2}{4(t-t')}}}{\sqrt{t-t'}} \left[\operatorname{erfc} \frac{x-\varepsilon}{2D_m\sqrt{t-t'}} - \operatorname{erfc} \frac{x+\varepsilon}{2D_m\sqrt{t-t'}} \right] dt' \quad (9)$$

解的最后一步是在分界面上匹配流量和浓度。让平均浓度 $\bar{C}(t) = C_e(1, t)$ 得 $q_e(t)$ 的积分方程为

$$\frac{D_e}{\sqrt{\gamma\pi}} \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \int_0^t g(1, t, t', n) q_e(t') dt' - \frac{2D_e^2}{\varepsilon\pi} \int_0^t f(t, t') q_e(t) dt' = L_1(1, t) \quad (10)$$

其中

$$f(t, t') = \frac{D_m}{\sqrt{\pi}} (1 - e^{-\frac{\varepsilon^2}{D_m^2(t-t')}}) - \frac{\varepsilon}{\sqrt{t-t'}} \operatorname{erfc} \frac{\varepsilon}{D_m\sqrt{t-t'}} \quad (11)$$

$$g(Y, t, t', n) = \frac{e^{-\frac{\gamma(2n+1-Y)^2}{4D_e^2(t-t')}} - e^{-\frac{\gamma(2n+1+Y)^2}{4D_e^2(t-t')}}}{\sqrt{t-t'}} \quad (12)$$

$$L_1(Y, t) = \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{2n-Y}{2D_e\sqrt{t/\gamma}} - \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{2n+Y}{2D_e\sqrt{t/\gamma}} \quad (13)$$

因此问题关键的一步就是求解 $q_e(t)$ 的积分方程, 从而计算其他物理量。

2. 结果和讨论

上述边值问题的解由三个无因次参数 D_i/D_y , D_x/D_y 和 $\varepsilon = \bar{\varepsilon}/l$ 所控制 (其中 $\bar{\varepsilon}$ 为缝隙的半径) 假定基本的间隙为 20 毫微米宽。典型的动脉内皮细胞的间隙长度为 2 微米。由此 ε 的一个代表值是 0.005, 其变化范围不到二倍。故短时间情况主要由前两个参数决定。在自由溶液中白蛋白的扩散系数测量值是 7.1×10^{-7} 厘米²/秒。在哺乳动物中对于动脉介质 D_y 的值大约是 0.8×10^{-9} 厘米²/秒。因此, 一个显然的上限是它在自由溶液中的值, $D_i/D_y = 875$ 。若取 D_i/D_y 范围为 8.75 到 875, 则覆盖了从小分子到像低密度脂肪蛋白这样的大分子^[4]。 D_x 是类似于在二维组织制剂中或近似地与自由溶液中的值同阶。既然 D_y 在组织中的值比在自由溶液中的值小三个量级, 故 D_x/D_y 是 10^2 阶。 $D_x/D_y = 1$ 表示各向同性, 这是毛细血管的特征。因此, D_x/D_y 一个合理的范围是从 1

到 100.

图 2 是缝隙出口无因次流量, 其中部分分数 γ 对于动脉壁约 0.16. 可以看出, 对每一 D_i/D_y 的三族曲线显示了同样的定性行为. 在短时间滞后之后, 流量很快地增加到最大值, 而后长时间缓慢下降, 其最大值强烈地依赖于两个扩散系数之比. 缝隙的初始填满是很快的, 不到一秒钟. 对于 $D_i/D_y = 875$, 流量主要被组织的阻力所控制. 当 D_x/D_y 从 1 到 100, 流量约增加五倍; 而对于 $D_i/D_x = 8.75$ 流量则主要被缝隙中的阻力所控制, 非各向同性的影响相对的不重要. 缝隙出口浓度有类似的规律.

设计短时间实验以验证细胞转换时存在漏的缝隙的假设的关键, 是我们能够在时间和空间上分辨组织中的浓度差. 浓度剖面绘于图 3. 可以看出, 由于 D_x/D_y 比较大, 沿水平方向浓度基本上是均匀的, 但除 $x = 0$ 附近外, 浓度很低, 而 $x = 0$ 峰值范围不到 $0.2 \mu\text{m}$. 因此, 在光学分辨的限度内是看不见的. 但对于 $D_i/D_y = 875$, $D_x/D_y = 100$, 组织中的浓度显著提高. 这样, 在光学上要能发现漏的缝隙, 需要利用小的分子作为标记物, 才有可能在头几秒钟被发现. 图 4 是沿缝隙和沿 $x = 0$ 中心对称平面的浓度剖面. 此剖面表示了在缝隙中早期的准定常浓度的发展和长时间对组织的渗透. 在出口附近, 急剧下降的区域限于 0.3 微米, 其余是一非常缓慢的下降. 我们可由此作出结论: 溶质要侵入内部弹性层得花一分钟左右时间.

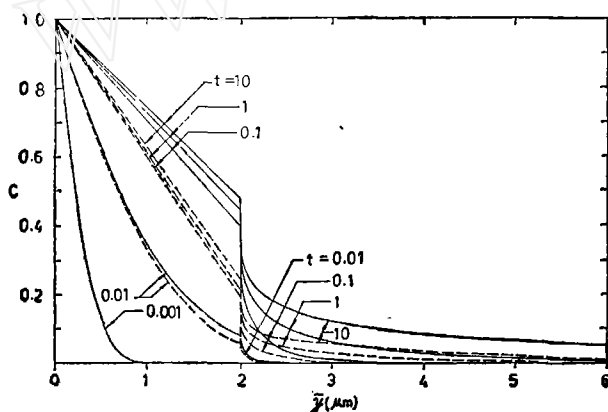


图 4 在 $x = 0$ 处, 时间依赖的横向浓度剖面
($D_i/D_y = 87.5$) — $D_x/D_y = 10$ --- $D_x/D_y = 100$

二、长时间的模型和观察

1. 数学模型及其解

描述惰性分子长时间的模型如图 5 所示. 其中 D_r , D_z 分别是沿径向 r 和 z 方向的扩散系数. 考虑漏的缝隙之间相互影响时, 动脉壁被处理为一均匀厚的薄板, 被划分为轴对称的周期的漏的缝隙分布. 丝状分裂细胞的半径为 R_1 , 位置在每一周期单位的原点, 两个丝状分裂的距离是 2ξ .

在内皮下面的组织中, 非定常浓度的控制方程、边界条件和初始条件分别是

$$D_z \left[\frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial c}{\partial r} \right] + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} = \frac{\partial c}{\partial t} \quad (14)$$

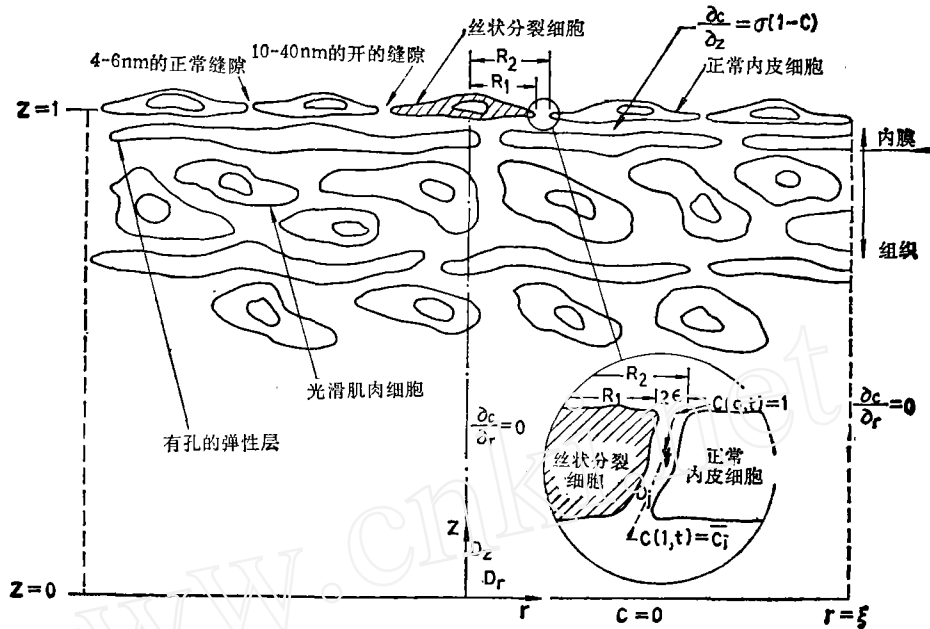


图5 描述惰性分子在周期分布的丝状分裂内皮细胞的血管壁中非正常扩散的数学模型的图解说明

$$\frac{\partial c}{\partial r}(0, z, t) = 0, \quad \frac{\partial c}{\partial r}(\xi, z, t) = 0 \quad 0 < z < 1 \quad (15a, b)$$

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial r}(r, 1, t) &= q(t) \quad R_1 < r < R_2 \\ \frac{\partial c}{\partial z}(r, 1, t) &= \sigma[1 - c(r, 1, t)] \quad 0 < r < R_1, R_2 < r < \xi \end{aligned} \right\} \quad (16a, b)$$

$$c(r, 0, t) = 0 \quad (17)$$

$$c(r, z, 0) = 0 \quad (18)$$

其中无因次浓度定义为 $c = (C - C_A)/(C_L - C_A)$, C_A 是血管外膜的浓度, C 是有因次浓度。无因次时间和 D_m 分别为:

$$t = \frac{\tau D_z}{L^2 \gamma} \quad D_m = (D_r/D_z)^{1/2} \quad (19a, b)$$

其中 L 为血管壁厚度, D_r , D_z 分别为沿 r 和 z 方向的扩散系数。(16a) 假定了在缝隙处局部流量是均匀的。因为在细胞转换数整个生理学范围内, 漏的缝隙宽度 $R_2 - R_1$ 与周期 ξ 之比不到 10^{-1} 。(16b) 表示内皮上由于囊泡传递的大分子流量必等于在内皮下扩散的静流量^[2], σ 是 Biot 数。

关于大分子在漏的缝隙中和出口附近的浓度, 我们将忽略初始时期的详细情况: 就是假定在缝隙中瞬时达到准定常并且出口浓度是零。因为在任何扩散过程中初始条件的详细情况将随时间而消失。这样在缝隙中浓度是线性分布的, 即

$$C_e(Y, t) = 1 + [C_i(t) - 1]Y \quad (20)$$

出口浓度 $C_i(t)$ 满足 $C_i(0) = 0$ 初条件。匹配缝隙流量和组织流量, 得无因次流量

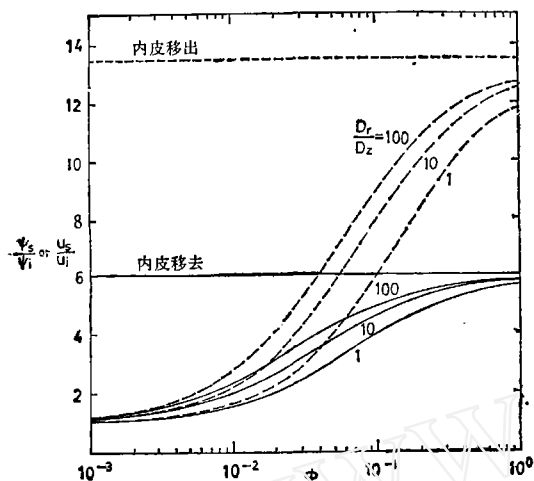


图 6 垂直于内皮的平均定常流量或总的吸收量作为细胞转换率的一个函数 ($D_i/D_s = 87.5$)—— $\sigma = 0.2$ ($L = 0.5\text{mm}$)—— $\sigma = 0.08$ ($L = 0.2\text{mm}$)

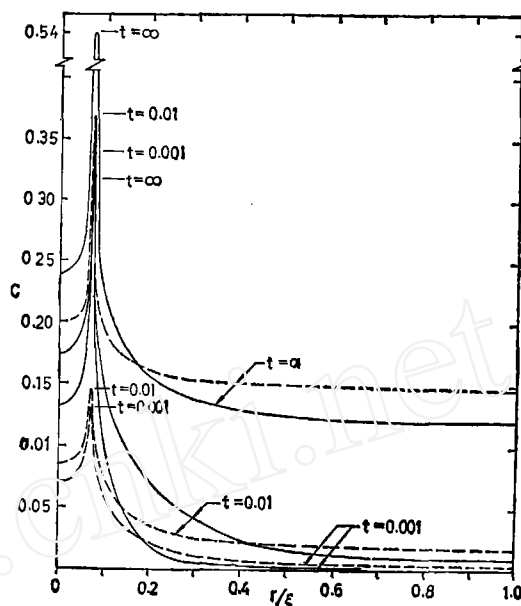


图 7 沿内皮下表面时间依赖的浓度分布
($\phi = 0.005$, $D_i/D_s = 87.5$, $\sigma = 0.086$,
 $L = 0.2$ 毫米)
—— $D_r/D_s = 10$ --- $D_r/D_s = 100$

$q(t)$ 为:

$$q(t) = \frac{LD_c^2}{l} [1 - C_i(t)] \quad (21)$$

利用拉普拉斯变换,服从于边界条件和初始条件(14)的解为

$$\begin{aligned} c(r, z, t) = & \frac{\sigma}{1 + \sigma} z + 2 \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\cos \xi_k \sin \xi_k z}{\xi_k \left(1 - \frac{\sin 2\xi_k}{2\xi_k}\right)} e^{-\xi_k^2 t} \\ & - \frac{2(R_2^2 - R_1^2)}{\sigma \xi} \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\xi_k \cos \xi_k \sin \xi_k z}{1 - \frac{\sin 2\xi_k}{2\xi_k}} \\ & \times \int_0^t q(t') e^{-\xi_k^2(t-t')} dt' - \frac{4}{\sigma \xi^2} \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) \\ & \times \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\xi_k \cos \xi_k \sin \xi_k z}{1 - \frac{\sin 2\xi_k}{2\xi_k}} \sum_{j=1}^{\infty} \frac{J_0(\lambda_j r) g_j}{J_0^2(\lambda_j \xi)} \int_0^t q(t') e^{-(\lambda_j^2 D_m^2 + \xi_k^2)(t-t')} dz' \quad (22) \end{aligned}$$

其中 λ_j, ξ_k 是分别满足下列方程的特征值

$$J_1(\lambda_j \xi) = 0 \quad j = 1, 2, 3 \dots \quad (23)$$

和

$$\tan \xi_k = -\frac{1}{\sigma} \xi_k \quad k = 1, 2, 3, \dots \quad (24)$$

而

$$g_i = \int_{R_1}^{R_2} r' J_0(\lambda_i r') dr' = r' \frac{J_1(\lambda_i r')}{\lambda_i} \Big|_{R_1}^{R_2} \quad (25)$$

最后一步是将缝隙中的解与组织中的解匹配, 就是让缝隙平均浓度等于 $C_i(t)$ 即得 $q(t')$ 的积分方程

$$\begin{aligned} & \frac{2(R_2^2 - R_1^2)}{\sigma \xi} \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) \sum_{k=1}^{\infty} f_k \xi_k^2 \int_0^t q(t') e^{-\xi_k^2(t-t')} dt' \\ & + \frac{8}{\sigma \xi^2(R_2^2 - R_1^2)} \times \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) \sum_{k=1}^{\infty} f_k \xi_k^2 \sum_{j=1}^{\infty} \frac{g_j^2}{J_0^2(\lambda_j \xi)} \int_0^t q(t') e^{-(\lambda_j^2 D_m^2 + \xi_k^2)(t-t')} \\ & \times dt' - \frac{l}{LD_c^2} q(t) = -\frac{1}{1+\sigma} + 2 \sum_{k=1}^{\infty} f_k e^{-\xi_k^2 t}. \end{aligned} \quad (26)$$

方程(26)是分析的中心结果, 原始的边值问题就化为求解未知流量 $q(t)$ 的积分方程。跨内皮的平均流量为

$$\phi(t) = \frac{2}{\xi^2} \int_0^1 r \frac{\partial c}{\partial z}(r, 1, t) dr \quad (27)$$

单位体积大分子总的吸收量为

$$u(t) = \frac{2}{\xi^2} \int_0^1 \int_0^1 r c(r, z, t) dr dz \quad (28)$$

在定常情况下, $q(t)$ 与 t 无关, 我们用 q_c 表示。在(22)中让 $t \rightarrow \infty$ 就得定常解

$$\begin{aligned} c_c(r, z) = & \frac{\sigma}{1+\sigma} z + q_c \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) \left\{ \frac{R_2^2 - R_1^2}{\xi^2(1+\sigma)} \right. \\ & \left. + \frac{2}{\sigma \xi^2} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{\sinh \lambda_i D_m z J_0(\lambda_i r) g_i}{\sinh \lambda_i D_m \left[1 + \frac{\lambda_i D_m}{\sigma} \coth \lambda_i D_m\right] J_0^2(\lambda_i \xi)} \right\} \end{aligned} \quad (29)$$

求出 $c_c(r, z)$ 在缝隙处的平均浓度, 并让与缝隙出口浓度相等, 解出 q_c 得:

$$\begin{aligned} q_c = & \frac{1}{1+\sigma} \left\{ \frac{l}{LD_c^2} + \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) \left[\frac{R_2^2 - R_1^2}{(1+\sigma)\xi^2} + \frac{4}{\sigma \xi^2(R_2^2 - R_1^2)} \right. \right. \\ & \left. \left. \times \sum_{i=1}^{\infty} \frac{g_i^2}{J_0^2(\lambda_i \xi) \left[1 + \frac{\lambda_i D_m}{\sigma} \coth \lambda_i D_m\right]} \right] \right\}^{-1} \end{aligned} \quad (30)$$

跨内皮的平均流量和总吸收量。

$$\phi_c = 2u_c = \frac{\sigma}{1+\sigma} + \frac{R_2^2 - R_1^2}{\xi^2(1+\sigma)} \left(1 - \frac{\sigma l}{LD_c^2}\right) q_c \quad (31)$$

2. 结果和讨论

目前的定常分析解比早期[2]中的数值解大大简单。主要原因在于边界条件(16a)处理为与 r 无关的未知函数。计算结果表明两者在图形上几乎不能区分, 而且收敛速度比[2]快十倍。因此目前的解大大节省了机时。

图 6 表示组织的非各向同性影响。其中 $\phi_i = 2u_i = \sigma/(1 + \sigma)$ 是对于完整内皮的定常参考值。 $\sigma = 0.2$ 是基于白蛋白在狗的颈动脉体外的吸收测量值^[5] $\sigma = 0.08$ 是对于兔子的测量值^[6]。由图可见,在生理学上有意义的细胞转换率 $\phi < 0.01$ 范围内,在有漏的缝隙存在时,大分子吸收量比完整内皮的吸收量增加 50—70%,而漏的缝隙面积确不到整个内皮表面的 10^5 分之一。这一点与实验测得的所谓蓝色区域的浓度比白色区域浓度增加相符^[7]。弹性层对组织中扩散的影响是使所有曲线向左移,这就使得对于较低的 ϕ 值引起较大的吸收增加。那似乎有些惊奇, D_i/D_e 增加 100 倍,流量却增加不到二倍。其原因是侧向扩散只在有侧向梯度的介质中重要,而要跨过内皮进入组织仍然被一低扩散系数 D_e 所控制。当 ϕ 增加渗透性不仅引起很大的相对变化,而且绝对流量很接近内皮完全剥光的情况。这说明细胞转换率增加,极大地提高了大分子的渗透性。

如引言中所述,本文提出的模型,主要目的之一在于指导设计实验,以检验我们关于细胞转换过程中可能形成的漏的缝隙的假设。这样在实验中就需要识别正处于转换过程中的细胞并研究其连接处的渗透性。图 7 给出时间依赖的具有代表性的结果。它是在兔的主动脉中,在内皮下沿内膜 ($z = 1$) 两个不同的 D_i/D_e 值的浓度分布。我们选择一个对于丝状分裂预计的中等大小的 $\phi = 0.005$, 对于无因次时间 $t = 0.01$ 及 0.001 分别对应于物理时间 13 分钟和 1.3 分钟。这个图最显著的特点是既在缝隙的外缘又在其内缘曲线的浓度梯度格外陡斜,因为分子太大不能通过正常间隙而能容易地通过开的缝隙。峰值范围太窄以致光学上不能被发现。当 $t < 0.01$ 时,在丝状分裂细胞下面的浓度比无丝状分裂下面的浓度显著地高。因此,假如时间不太长,在丝状分裂下面加了标记的分子应该是看得见的。时间太长,如 $t > 0.01$, 标记物可能被组织吸收以致看不见。基于上面有因次时间的计算,对于厚 0.2 毫米的血管壁,可见窗口大约 15 分钟。

参 考 文 献

- [1] Bell, F. P., Gallus, A. S. and Schwartz, C., *Exp. Mol. Pathol.*, 20(1974), 281.
- [2] Weinbaum, S., Tzenghai, G., Ganatos, P., Pfeffer, R. and Chien S., *Am. J. Physiol.*, 248(1985), H945.
- [3] Stemerman, M. B., Morrel, E. M., Burke, K. R., Colton, C. K., Smith, K. A., and Lees, R. S. *Arterioscl.*, 6(1986), 64.
- [4] Ganatos, P., Weinbaum, S. and Pfeffer, R., *J. Fluid Mech.* 124(1982), 27.
- [5] Siflinger, A., Parker, K. and Caro, C. G., *Cardiovasc. Res.* 9(1975), 478.
- [6] Tzenghai, G. E., *Mass Transport with Maxed Boundary Condition with Special Application to Problem in Atherogenesis*, Doctoral Dissertation, City Vniversity of New York, New York, N. Y., (1983).
- [7] Caplan, B. A., Gerrity, R. G. and Schwartz, C. J., *Exp. Mol. Pathol.*, 21(1974), 102.

ON THE TRANSTIENT DIFFUSION OF MACROMOLECULES THROUGH LEAKY JUNCTIONS AND THEIR SUBEN- DOTHelial SPREADMODEL AND OBSERVATIONS

WEN Gongbi

(Dept. of Mechanics, Peking Uni.)

S. Weinbaum, P. Ganatos, R. Pfeffer

(Depts. of Mechanical and Chemical Engineering, The City College of New York, New York, NY10031)

Abstract In this two part study we shall quantitatively expose the hypothesis that fully open 20 nm intercellular clefts between widely scattered mitotic endothelial cell are main pathway of macromolecules through endothelial. In the resent analysis, the authors heve quantitatively demonstrated that this open junction pathway could also account for the locatized differences in measured macromolecular permeability in mammalian arteries in so called blue areas. In part 1 of the study we shall present a model to predict the short time labeling of the leaky junction and the local subendothelial space in the first few minutes following the introduction of the tracer molecules in order to guide experiment. In part 2 of the study, we shall present a model to describe the longer time labeling of arterial media and the transiant approach to study state behavior. We have solved the mathematical problem and obtained calculating results for different parameters.

Key words unsteady transport, macromolecules diffusion, the model of arterial wall transport