

小综述

反思“渗透压仪”在人体渗透势能检测中的百年应用

王映菲¹, 郭 军^{2*}⁽¹南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023; ²南京中医药大学医学院, 南京 210023)

摘要: 渗透压是调控水流动的驱动力, 其研究可追溯至19世纪中叶。根据范特霍夫提出的渗透压理论, 渗透压的大小只取决于离子或颗粒总量, 与溶质种类、大小及分子特性无关, 所以人们将离子和颗粒总量定义为渗透势能, 并将检测离子或颗粒总量的仪器定义为渗透压仪。然而, 这一人为主观的推测, 导致当前的渗透压检测指标很难解释细胞中水的进出及人体众多生理病理现象。而采用荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer, FRET)原理开发的中间纤维荧光张力探针能将活细胞渗透反向牵拉张力转换为光学信号, 成为实时动态检测活细胞跨膜渗透压力学效应的有效工具。据此, 我们提出了以活细胞力电协同活动为基础的生物渗透压新理论, 开辟了生物渗透张力驱动水进出细胞研究的新方向。

关键词: 渗透压; 渗透压仪; 生物渗透压; 力电协同

Rethinking the hundred-year application of “osmometer” in the detection of osmotic pressure in human body

WANG Yingfei¹, GUO Jun^{2*}⁽¹First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;²School of Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract: Osmotic pressure is the fundamental driving force of regulating water flow, with its study tracing back to the mid-19th century. According to the Van't Hoff theory, osmotic pressure is determined solely by the total concentration of solute particles or ions, independent of the solute type, size and molecular properties. Thus, the total concentration of ions and particles is defined as the osmotic pressure, and the instrument that detects solute concentration is defined as the osmometer. However, due to artificial subjective speculation, current detection indicators measured by the osmometer are difficult to adequately explain the water flux across cell membrane and various physiological and pathological phenomena in human body. To overcome this limitation, we develop a novel osmotic pressure detection technology that employs a fluorescence resonance energy transfer (FRET)-based tension probe. This innovative approach effectively converts the osmotic tension into optical signals in living cells, serving as an effective tool for real-time dynamic monitoring the mechanical effects of transmembrane osmotic pressure in living cells. Therefore, we introduce a new theory of bio-osmotic pressure based on electromechanical synergistic activity, providing a new direction for investigating the role of bio-osmotic tension in driving water flow in and out of cells.

收稿日期: 2025-02-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(82273908, 82073826)

第一作者: E-mail: 039320123@njucm.edu.cn

*通信作者: E-mail: guoj@njucm.edu.cn

Key Words: osmotic pressure; osmometer; bio-osmotic pressure; electromechanical collaboration

渗透压是溶液中溶质分子对溶剂分子的吸引力, 是人体内细胞体积变化及结构改变的重要物理机制, 在生物学、化学和医学等多个领域中扮演着重要角色。然而, 传统渗透压理论以半透膜和颗粒总量为基础, 使得基于该理论开发的渗透压仪难以准确评估细胞内溶液的渗透特性。为了解决这一问题, 本文提出了一种新型的生物渗透压检测技术——中间纤维角度荧光张力检测探针。该方法以活细胞力学效应为生物渗透压检测指标, 克服了传统渗透压仪体外静态检测的不足, 为渗透压检测体系提供了新的思路和方向, 有助于推动相关领域的进步与发展。

1 渗透压的基本原理和渗透压仪的发展历程

早在十九世纪中叶, 德国物理学家阿道夫·菲克^[1,2]就提出了菲克定律, 指出在单位时间内, 通过某一截面的物质扩散通量与该截面处的浓度梯度成正比。也就是说, 物质会沿着浓度梯度的方向进行扩散, 浓度梯度越大, 扩散通量也越大。溶质分子(离子或颗粒)从高浓度处向低浓度处运动的现象称为扩散, 而溶剂分子(水)从高浓度处向低浓度处运动, 被称为渗透。因而, 离子的扩散通量能减弱对溶剂分子产生的吸引力(渗透压), 且两者成反比关系。

随后, 荷兰化学家范特霍夫对这一现象进行了更为细致的实验, 他将溶液和水置于U型管中, 并在管道中间设置半透膜隔开水和溶液, 观察到水分子通过半透膜向溶液端渗透。通过施加压力以阻止水的渗透, 该压力被定义为渗透压, 并由此提出了经典的渗透压公式。该公式表明, 在一定温度下, 渗透压的大小仅由溶液中溶质的数量决定, 与溶质的性质或种类无关^[3-5]。

基于上述发现, 人们对溶液中的溶质进行了性质研究, 发现当溶质溶解于溶剂时, 溶液的蒸气压、沸点、冰点等“依数特性”会发生显著的变化。所谓“依数特性”即与溶质的种类和颗粒大小无关, 只依赖于溶质的颗粒数目。一般情况下, 随着溶液中溶质的数目增多, 溶液的蒸气压降低、

沸点升高、冰点降低。根据这些变化, 可以推导并测定出溶液的溶质总量。据此开发了多种测量离子和颗粒总量的方法与仪器, 用于检测溶液的渗透压, 如冰点渗透压仪、蒸汽压(或沸点)渗透压仪等^[6]。依据这些工具, 为渗透压的测量提供了可量化的技术手段, 但渗透压的研究也被严格限制在半透膜自由通透的范围内。

2 传统渗透压理论与渗透压仪对医学发展的影响

渗透压在人体水盐代谢调节过程中发挥着重要作用, 是维持生命活动的基础, 直接影响细胞体积及结构改变。正常生理状态下, 人体血浆渗透压通常维持在280~320 mOsm/kg, 其主要由血浆中的电解质(如钠、钾、氯等)以及蛋白质等大分子物质决定。在低渗环境下, 人体红细胞能发生明显的溶血。由此开发出等渗注射液如5%葡萄糖、0.9%氯化钠等, 用于静脉注射和人体透析。同时, 研究发现, 甘露醇等高渗液能显著缓解脑神经胶质细胞肿胀, 可用于临床脑水肿治疗^[7]。

然而, 在血浆等渗前提下, 体内各种离子(如钠、钾、钙、镁、氯等)浓度发生异常波动能诱发低钠血症、高钠血症、低钾血症、高钾血症、低钙血症、高钙血症、低镁血症、低氯血症以及低蛋白血症等, 进而引起一系列临床疾病症状及生理功能紊乱^[8]。而等渗透析诱导的尿素减少, 在初次透析或尿毒症较重的患者中, 往往容易发生透析失衡综合征^[9]。此外, 就数量而言, 血浆白蛋白所形成的胶体渗透压对总渗透压的作用微乎其微, 如血液中42 mg/mL血浆白蛋白仅能形成1.3 mOsm/kg渗透压。但临床普遍认为, 白蛋白形成的胶体渗透压对人体至关重要。上述现象说明, 白蛋白以及离子种类等对人体细胞渗透压具有显著作用^[10], 这与传统渗透压理论存在明显的偏差。

研究还表明, 人体90%的细胞在低渗环境下并不发生膨胀, 甚至在高渗透暴露下显示出调节体积增加、在低渗透刺激下发生调节体积减少^[11],

提示细胞渗透压调控的复杂性。此外,早在上个世纪中叶,已有研究明确指出,细胞内外离子的总量并不相等^[12],但目前许多研究和理论仍普遍假设细胞内外环境的离子含量相等,并据此定义为“等渗”环境。因而,有必要对人体等渗的认识做出深入反思。

尽管依据范特霍夫渗透理论开展的医学应用和研究受到了广泛质疑,但是渗透压仪作为目前唯一用于测量渗透压的商业化仪器,因其操作简便且在生物医学领域得到广泛应用,目前依然占据主导地位。然而,从实际应用中可以看出,现有的渗透压理论无法合理解释上述某些现象,暴露了其在定义上的明显局限。因此,基于该理论研发的渗透压仪也存在诸多缺陷,无法准确测量人体内液的渗透压,以至迫切需要提出一种新的检测方法,用于科学揭示调控人体和活细胞渗透压及水进出细胞的力学机制。

3 建立与活细胞渗透张力相关的人体检测新方法以及新理论

渗透压的实质是一种力学活动,其作为驱动力控制水进出细胞。同时,细胞质膜并不是半透膜,其通过特异通道对水和离子的进出有调节性和选择性。依据菲克定律,如果离子不具有扩散性,无法进行跨膜运动,则水分子无法通过细胞膜进行渗透,则不会产生渗透压。同样地,如果水的通透性受到抑制,即使两侧存在大量的离子浓度差,也无法产生渗透张力。因而,以离子或颗粒总量作为检测指标的渗透压仪,对渗透压的定义和测量存在明显的局限性。

细胞形态的改变依赖于细胞骨架重塑,它提供的骨架牵引力可以对抗向外的跨膜渗透压^[13]。中间纤维丝作为细胞骨架的一个重要组成部分,发挥着支撑细胞和保护组织的作用^[14]。细胞内外的渗透压存在差异会触发中间纤维丝牵拉张力的变化。我们基于荧光共振能量转移原理^[15,16],构建了一种中间纤维角度荧光张力探针(图1),其中,青色荧光蛋白(cyan fluorescent protein, CFP)作为供体、黄色荧光蛋白(yellow fluorescent protein, YFP)作为受体,二者在没有外力作用时处于平行状态,表现出较高的荧光共振能量转移(fluore-

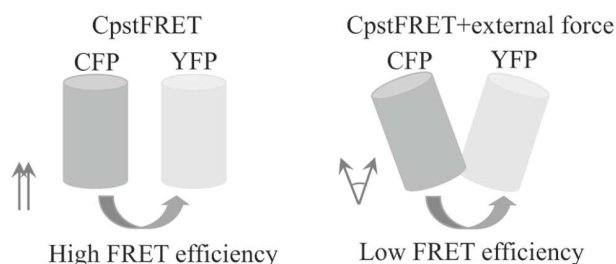


图1 基于荧光共振能量转移原理构建的中间纤维荧光张力探针

scence resonance energy transfer, FRET)效率。当外力通过成角排列的牵拉力敏感FRET(circularly permuted stretch sensitive FRET, cpstFRET)模块引起一定的角度变化时, FRET效率随之下降。因此,该探针能够将渗透压差引起的骨架牵拉张力变化转化为实时的光学信号,从而实现活细胞跨膜渗透压的动态评估,也有效避免了依据“离子和颗粒总量”评价人体渗透张力及活细胞力学活动的误导^[17,18]。研究发现,蛋白纳米颗粒和多种电解质能协同或拮抗调控细胞膜电位改变^[10,19,20],通过激活电压依赖的离子通道调节离子和水的通透性,从而影响细胞渗透势能。该现象反映了人体特有的一种细胞力电协同活动,据此,我们提出了与传统渗透压理论不同的“生物渗透压”新概念^[21-23](图2)。生物渗透压的形成依赖于离子和水的选择性渗透。蛋白质纳米颗粒通过影响电活动、离子通道和离子浓度,在调节跨膜渗透压中起着至关重要的作用。不同的离子组成对跨膜渗透压的调节有协同或拮抗作用,水的进出调节了细胞形态结构改变,也促进了细胞形成电力的新稳态。

根据扩散与渗透的基本原理,离子的扩散通量与溶剂分子之间的吸引力(即渗透压)成反比关系,离子通道的激活所导致的离子内流实质会减弱细胞的渗透势能,不可能驱动水的同向流动。由此推测,当前提出的“离子通道激活诱导的离子大量内流,驱动了细胞水内流”的观点并不符合上述理论,也违反了热力学基本原理。基于此,我们提出细胞内外并不是“等渗”,而是不同离子渗透势能之间对抗平衡的新认识^[22]。具体而言,胞外钠离子的大量内流削弱了其向内的渗透势能,从而增强了细胞内钾离子向外通透的渗透性,成

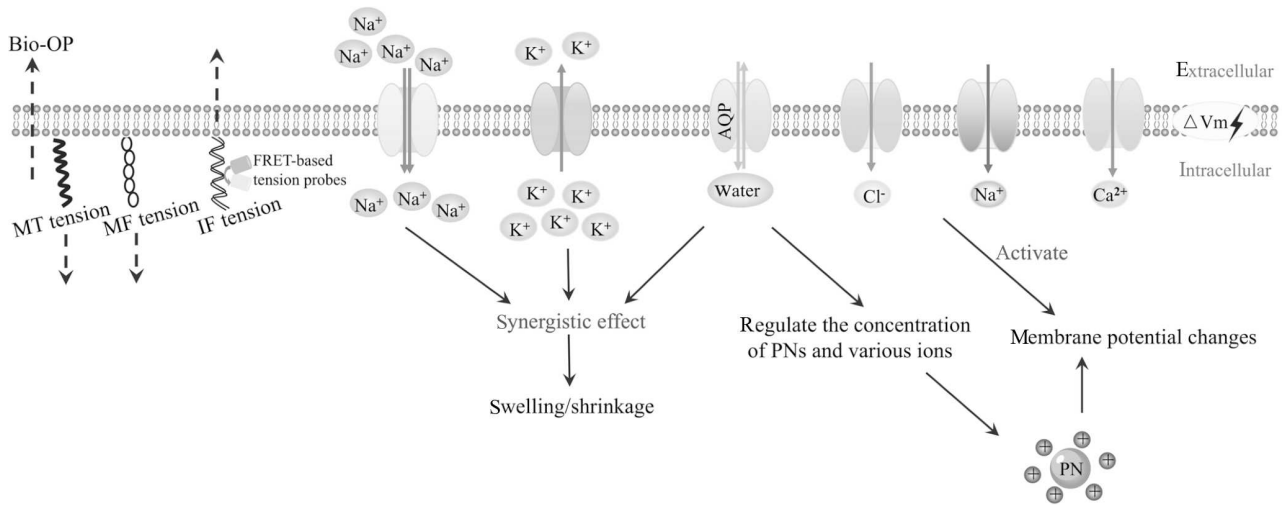


图2 细胞以力电协同活动为基础的生物渗透压形成机制

为驱动水内流的力学作用。

因此,细胞渗透力学活动的调控并非由离子总量决定,而是由不同离子的扩散差异所驱动。这一差异驱动了水的进出,诱导了细胞体积的动态变化,在细胞焦亡^[13]、脑水肿^[24]和肺水肿^[19]等生理病理过程中发挥重要的调控作用。

4 总结

传统渗透理论不能合理解释众多生命现象,其根本原因在于该理论的研究方法在生命科学领域的运用不尽合理,从而引发了相关研究中的诸多误解与偏差。鉴于此,本文创新性地提出了一种渗透压检测技术——中间纤维角度荧光张力检测探针。该技术以力学效应作为检测指标,合理地解析了人体活细胞跨膜渗透势能的动态变化,提出了与细胞电活动相关的生物渗透张力作用机制。这一新发现不仅突破了以往仅依赖半透膜模型和离子总量来评估渗透力学作用的局限,而且彻底革新了传统的渗透压检测框架。它以一种更为客观、深入的方式,揭示了生理与病理状态下活细胞渗透势能的精细调控机制,从而为人体生物渗透压的研究开辟了一个全新的方向。

作者贡献声明:

王映菲: 论文撰写, 绘制图片;

郭 军: 拟定写作思路, 论文修改并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Li D, Yan B, Gao T, et al. PINN model of diffusion coefficient identification problem in Fick's laws. *ACS Omega*, 2024, 9(3): 3846
- [2] Goyal A, Prasad J. An *in silico* model for woven bone adaptation to heavy loading conditions in murine tibia. *Biomech Model Mechanobiol*, 2022, 21(5): 1425-1440
- [3] Lopez MJ, Hall CA. Physiology, osmosis[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- [4] Bowler MG. The physics of osmotic pressure. *Eur J Phys*, 2017, 38(5): 055102
- [5] Darwish A, Lui F. Physiology, colloid osmotic pressure [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- [6] Larkins MC, Zubair M, Thombare A. Osmometer[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024
- [7] Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebraledema[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- [8] Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolytes[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- [9] Bhandari B, Komanduri S. Dialysis disequilibrium Syndrome[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023
- [10] Zheng Z, Wang Y, Li M, et al. Albumins as extracellular protein nanoparticles collaborate with plasma ions to control biological osmotic pressure. *Int J Nanomedicine*, 2022, Volume 17: 4743-4756
- [11] Okada Y, Maeno E, Shimizu T, et al. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD). *J Physiol*, 2001, 532 (1): 3-16
- [12] Conway EJ, Geoghegan H, McCormack JJ. Autolytic changes at zero centigrade in ground mammalian tissues. *J Physiol*, 1955, 130(2): 427-437

- [13] Zheng Z, Wang T, Chen J, et al. Inflammasome-induced osmotic pressure and the mechanical mechanisms underlying astrocytic swelling and membrane blebbing in pyroptosis. *Front Immunol*, 2021, 12: 688674
- [14] Kechagia Z, Eibauer M, Medalia O. Structural determinants of intermediate filament mechanics. *Curr Opin Cell Biol*, 2024, 89: 102375
- [15] Guo J, Wang Y, Sachs F, et al. Actin stress in cell reprogramming. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(49): E5252
- [16] 王鼎玉, 郭军. 活细胞结构力学与荧光张力检测探针. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(4): 339-345
- [17] Song X, Li D, Gan L, et al. Intravenous injection of na ions aggravates ang II-induced hypertension-related vascular endothelial injury by increasing transmembrane osmotic pressure. *Int J Nanomedicine*, 2023, Volume 18: 7505-7521
- [18] Zhang JR, Wang YX, Zheng ZH, et al. Intracellular ion and protein nanoparticle-induced osmotic pressure modify astrocyte swelling and brain edema in response to glutamate stimuli. *Redox Biol*, 2019, 21: 101112
- [19] Qian ZZ, Wang QY, Qiu ZS, et al. Protein nanoparticle-induced osmotic pressure gradients modify pulmonary edema through hyperpermeability in acute respiratory distress syndrome. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 314
- [20] Li C, Chen LL, Wang YY, et al. Protein nanoparticle-related osmotic pressure modifies nonselective permeability of the blood-brain barrier by increasing membrane fluidity. *Int J Nanomedicine*, 2021, Volume 16: 1663-1680
- [21] 王映菲, 周介涓, 郭军. 蛋白纳米颗粒与细胞力电平衡. *生命科学*, 2023, 35(10): 1322-1327
- [22] 郑子慧, 胡云峰, 郭军. 蛋白纳米颗粒与人体生物渗透压. *生命的化学*, 2022, 42(11): 2066-2070
- [23] Zheng Z, Nie A, Wu X, et al. Electromechanical regulation underlying protein nanoparticle-induced osmotic pressure in neurotoxic edema. *Int J Nanomedicine*, 2025, Volume 20: 4145-4163
- [24] Zheng Z, Qiu Z, Xiong X, et al. Co-activation of NMDAR and mGluRs controls protein nanoparticle-induced osmotic pressure in neurotoxic edema. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115917