

肌肉中的 HH 模型钠离子通道反电势的 Hopf 分岔分析

王 江¹, 张 骅¹, 曾启明²⁽¹⁾ 天津大学自动化学院, 天津 300072; ⁽²⁾ 香港理工大学电机工程系, 香港九龙

摘 要: 以肌肉中的 Hodgkin-Huxley 模型为研究对象, 研究病理实验中有显著变化的钠离子通道反电势参数对 Hodgkin-Huxley 模型的影响并分析其 Hopf 分岔。采用高维方程的代数判据进行 Hodgkin-Huxley 模型单参数动态分岔分析, 简化了分析过程, 并用研究结果解释相应的生理过程, 试图从生物系统动态过程异变的角度探讨生理疾病的成因。

关键词: Hopf 分岔; HH 模型; 反电势; 代数判据

文章编号: 1004-731X (2004) 10-2276-04

中图分类号: TP391.9

文献标识码: A

Analysis of Hopf Bifurcation Caused by Sodium Ions Anti-Electromotive in the Hodgkin-Huxley Model in Muscles

WANG Jiang¹, ZHANG Hua¹, Tsang K. M.²⁽¹⁾ Department of Automation, Tianjin University, Tianjin 300072, China;⁽²⁾ Department of Electrical Engineering, The Hong Kong Polytechnic University, Kowloon Hong Kong, China)

Abstract: This paper took the Hodgkin-Huxley model in muscles as object and studied its dynamical performance as well as Hopf bifurcation phenomenon with the variation of sodium ions anti-electromotive. The algebra criterion in high dimension equations was employed to perform the analysis of single parameter dynamical bifurcation. The results were biological significant and suggested that aberration of dynamics in bio-systems may be accounted for some physiological diseases.

Keywords: hopf bifurcation; hodgkin-huxley model; anti-electromotive; algebra criterion

引 言

1952 年 Hodgkin 和 Huxley 连续发表了四篇描述神经传导实验与模型的论文^[1-4]。他们利用 Cole 发明的电压钳位技术获得了乌贼轴突电生理活动的大量实验数据, 并在这些数据的基础上推导出一个采用四维非线性微分方程系统描述的数学模型, 称为 Hodgkin-Huxley 模型。该模型能够准确的解释实验结果, 量化描述了神经元细胞膜上电压与电流的变化过程。对 Hodgkin-Huxley 模型的研究主要分为两个方向: 一方面是实验研究, 通过改进实验手段获取精确数据, 对 Hodgkin-Huxley 模型中的某些环节赋予更切合实验现象的数学表达形式; 或是对神经元以外的其他组织器官进行实验, 推导出心肌等不同细胞中 Hodgkin-Huxley 模型的形式与参数。另一方面则是对 Hodgkin-Huxley 模型本身的数学分析, 然而 Hodgkin-Huxley 模型采用了高维微分方程组的数学表述形式, 具有多变量强耦合非线性特点, 给分析工作带来了极大的困难。FitzHugh 根据 Hodgkin-Huxley 模型中各变量时间常数不同的性质, 将两个具有大时间常数的变量等效为常数, 从而获得简化的二维系统。但这种简化的生理意义不够明确, 得到的简化系统并不能准确的描述实验现象^[5]。Troy 等人曾利用奇异摄动理论将 Hodgkin-Huxley 模

型分解为快变和慢变两个子系统研究, 然而由于模型中含有指数函数以及分式等强非线性环节, 取得进展有限^[6]。Hassard、Rinzel 和 Troy^[7-9]分别发现, 当注入细胞膜的总电流 I_{ext} 变化时 Hodgkin-Huxley 模型的平衡点处将产生分岔现象。Rinzel 和 Miller^[10]计算了细胞膜注入电流 I_{ext} 变化时 Hodgkin-Huxley 模型的稳定解与不稳定解, 以及温度对分岔现象的影响。Guckenheimer 和 Labouriau^[1,12]分析了细胞膜注入电流 I_{ext} 与钾离子平衡电势 V_k 变化时 Hodgkin-Huxley 模型的分岔现象。Bedrov^[13,14]等人则研究了钠离子通道最大电导 $\bar{g}_{Na}$ 与钾离子通道最大电导 $\bar{g}_K$ 随 I_{ext} 变化时的可能分岔现象。当前对 Hodgkin-Huxley 模型的分岔现象研究主要采用数值计算方法, 选取不同生理参数探寻其变化时对系统的动态影响, 取得了一定成果。但是已研究的各分岔参数生理意义较弱, 其参数的变化没有对应的生理或病变过程, 难以对生物实验或是医学治疗做出指导。同时选用数值分析方法计算量较大, 也不能保证分岔点获取的准确性。医学研究发现, 许多疾病与细胞膜离子通道的异变现象密切相关^[15]。如急性淋巴白血病变细胞中各离子通道电流均低于常值, 先天性肌肉强直症的病变肌肉细胞中氯离子电导有所降低, 而在某些肌肉瘫痪的病变部位也发现细胞膜对钠离子通透性的改变, 但内在机理均不清楚。本文基于 Duval、Adrian 和 Pappone 等人对老鼠肌肉细胞进行电压钳位实验获得的生理数据^[16,7,18], 以肌肉中的 Hodgkin-Huxley 模型为研究对象, 从医学实验中有显著变化的钠离子通道反电势参数入手, 采用高维方程的代数判据进行单参数动态分岔分析, 简

收稿日期: 2003-09-02 修回日期: 2003-10-30

基金项目: 国家自然科学基金 (50177023)

作者简介: 王 江(1964-), 男, 河北唐山人, 教授, 博士, 研究方向为生物电学、非线性控制; 张 骅(1978-), 男, 陕西西安人, 硕士生, 研究方向为生物电学。

化了分析过程,并用研究结果解释相应的生理过程,试图从生物系统动态过程异变的角度探讨生理疾病的成因。

1 肌肉中的 HH 模型及其解的性质

1.1 肌肉中的 HH 模型概述

肌肉中的 HH 模型中的生理参数源于 Duval A.和 Leoty C.等人对老鼠肌肉细胞的进行电压钳位实验^[15-17]。根据实验条件设细胞膜的总注入电流 $I=0$, 其形式如下:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -\frac{1}{C_M} [g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_K (V - V_K) + g_l (V - V_l)] \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \end{aligned} \quad (1)$$

其中变量 V 代表肌肉细胞的跨膜电压, m 和 h 分别代表钠离子电流的激励与抑制变量, n 代表钾离子电流的激励变量, t 代表时间。由于上述方程右边不是独立时间变量 t 的函数, 因此该模型是典型的自治系统。式(1)中 $\alpha_x(V)$, $\beta_x(V)$ 分别为跨膜电压 V 的函数, 采取如(2)所示

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{\bar{\alpha}_m(V - \bar{V}_m)}{1 - \exp\{-(V - \bar{V}_m)/K_{am}\}} \\ \beta_m &= \bar{\beta}_m \exp\{-(V - \bar{V}_m)/K_{\beta m}\} \\ \alpha_h &= \bar{\alpha}_h \exp\{-(V - \bar{V}_h)/K_{ah}\} \\ \beta_h &= \frac{\bar{\beta}_h}{1 + \exp\{-(V - \bar{V}_m)/K_{\beta h}\}} \\ \alpha_n &= \frac{\bar{\alpha}_n(V - \bar{V}_n)}{1 - \exp\{-(V - \bar{V}_n)/K_{an}\}} \\ \beta_n &= \bar{\beta}_n \exp\{-(V - \bar{V}_n)/K_{\beta n}\} \end{aligned} \quad (2)$$

上述方程中各生理参数在摄氏 22°C 时的量值如[15]所示。

1.2 HH 模型方程解的性质

首先分析肌肉中的 HH 模型方程中解的有界性。设 m , h , n 的时间常数分别为

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}, \quad \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}.$$

同时设 m , h , n 的稳态值分别为

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}, \quad n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}.$$

各自值域为 $m_\infty \in [0,1]$, $h_\infty \in [0,1]$, $n_\infty \in [0,1]$ 。因此可将公式(1)

所示的 HH 方程写为如下形式:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -\frac{1}{C_M} [g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) \\ &\quad + g_K n^4 (V - V_K) + g_l (V - V_l)] \\ \frac{dm}{dt} &= \frac{m_\infty(V) - m}{\tau_m(V)} \\ \frac{dh}{dt} &= \frac{h_\infty(V) - h}{\tau_h(V)} \\ \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \end{aligned} \quad (3)$$

分析可知, 若 $m=0$, $dm/dt > 0$; 若 $m=1$, $dm/dt < 0$ 。由于生物系统中生理参数的变化不可能无限递增或递减, 即生理曲线上各点对应的斜率不会全正或全负, 而是在正负之间摆动最终趋向于零稳态。因此对于肌肉中的 HH 方程而言所有具有生理意义的解都位于集合 $\{(V, m, h, n) | 0 \leq m \leq 1\}$ 中。对 h 和 n 进行同样分析, 可知有意义的解都位于集合 $\{(V, m, h, n) | m \in [0,1], h \in [0,1], n \in [0,1]\}$ 中。

2 肌肉中的 HH 模型的平衡点与稳定性

2.1 HHM 模型的平衡点及生理意义

对于 HHM 方程所示的自治系统(1), 设其平衡点为 (V_e, m_e, h_e, n_e) , 使(1)中等式右侧均为零, 即满足如下条件

$$\begin{aligned} g_{Na} m_e^3 h_e (V_e - V_{Na}) + g_K n_e^4 (V_e - V_K) &= -g_l (V_e - V_l) \\ m_e &= \alpha_m(V_e) / (\alpha_m(V_e) + \beta_m(V_e)) \\ h_e &= \alpha_h(V_e) / (\alpha_h(V_e) + \beta_h(V_e)) \\ n_e &= \alpha_n(V_e) / (\alpha_n(V_e) + \beta_n(V_e)) \end{aligned} \quad (4)$$

模型参数取[15]中的标准值, 求得肌肉中的 HH 方程存在三个孤立平衡点, 即在各平衡点 x_e 周围的邻域内只有 x_e 自身一个平衡点。图 1 显示了平衡点处公式(4)中各项的关系。图中的实直线代表漏电流项, 两条虚曲线分别代表钠离子电流项和钾离子电流项, 而实曲线则代表了钠、钾离子电流项之和。实直线与实曲线的交点即对应肌肉中的 HH 方程的平衡电位。平衡点 A 即对应细胞静息状态(此时的细胞膜静息电位约 -81mV), 平衡点 C 对应动作电位生成过程中去极化最大时的状态, 而平衡点 B 则对应静息状态与最大去极化状态之间的某个暂态。各平衡点具体数值如表 1 所示。

表 1 HH 模型的动态平衡点

平衡点	$V_e(\text{mV})$	m_e	h_e	n_e
A	-81.0000	0.01351471113	0.9315694776	0.009933359801
B	-65.1530	0.1433815730	0.3736828476	0.08276135123
C	-47.8901	0.6193937147	0.02499417132	0.4247083348

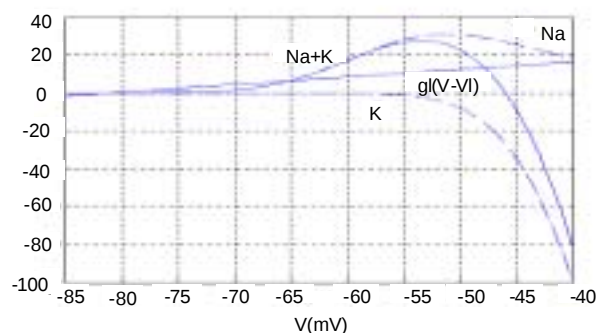


图 1 HH 方程的平衡点电位

2.2 肌肉中的 HH 模型的稳定性

2.2.1 HH 模型的线性化矩阵

对于用微分方程描述的生物系统, 主要研究其渐近稳定性。通常利用非线性系统在平衡点 x_e 处的 Jacobian 矩阵 $J(x_e)$ 对系统进行线性化, 得到如下近似线性系统

$$\frac{dX}{dt} = J(x_e) \cdot X, \quad X = [V, m, h, n]^T$$

该系统即反映了原非线性系统在平衡点 x_e 处的特性。
式(1)所示的肌肉中的 HH 模型是典型的自治系统, 等式右边都不是独立时间变量 t 的函数, 可写成如下形式

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= f_v(V, m, h, n) \\ \frac{dm}{dt} &= f_m(V, m) \\ \frac{dh}{dt} &= f_h(V, h) \\ \frac{dn}{dt} &= f_n(V, n) \end{aligned} \quad (5)$$

该系统的 Jacobian 矩阵形式为

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_v}{\partial V} & \frac{\partial f_v}{\partial m} & \frac{\partial f_v}{\partial h} & \frac{\partial f_v}{\partial n} \\ \frac{\partial f_m}{\partial V} & \frac{\partial f_m}{\partial m} & 0 & 0 \\ \frac{\partial f_h}{\partial V} & 0 & \frac{\partial f_h}{\partial h} & 0 \\ \frac{\partial f_n}{\partial V} & 0 & 0 & \frac{\partial f_n}{\partial n} \end{bmatrix}$$

其中各偏导数的表达式如下

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_v}{\partial V} &= -\frac{\overline{g_{Na}}m^3h + \overline{g_K}n^4 + \overline{g_l}}{C_M} \\ \frac{\partial f_v}{\partial m} &= -3\frac{\overline{g_{Na}}m^2h(V - V_{Na})}{C_M} \\ \frac{\partial f_v}{\partial h} &= -\frac{\overline{g_{Na}}m^3(V - V_{Na})}{C_M} \\ \frac{\partial f_v}{\partial n} &= -4\frac{\overline{g_K}n^3(V - V_K)}{C_M} \\ \frac{\partial f_m}{\partial V} &= \frac{\overline{\alpha_m}(1-m)}{1 - e^{\frac{V-V_m}{K_{am}}}} - \frac{\overline{\alpha_m}(V-V_m)(1-m)e^{\frac{V-V_m}{K_{am}}}}{(1 - e^{\frac{V-V_m}{K_{am}}})^2 K_{am}} + \frac{\overline{\beta_m}e^{\frac{V-V_m}{K_{bm}}}}{K_{bm}} \\ \frac{\partial f_m}{\partial m} &= -\frac{\overline{\alpha_m}(V-V_m)}{1 - e^{\frac{V-V_m}{K_{am}}}} - \frac{\overline{\beta_m}e^{\frac{V-V_m}{K_{bm}}}}{(1 - e^{\frac{V-V_m}{K_{am}}})^2 K_{am}} \\ \frac{\partial f_h}{\partial V} &= \frac{\overline{\alpha_h}e^{\frac{V-V_h}{K_{ah}}}}{K_{ah}}(1-h) - \frac{\overline{\beta_h}he^{\frac{V-V_h}{K_{bh}}}}{(1 + e^{\frac{V-V_h}{K_{bh}}})^2 K_{bh}} \\ \frac{\partial f_h}{\partial h} &= -\frac{\overline{\alpha_h}e^{\frac{V-V_h}{K_{ah}}}}{1 + e^{\frac{V-V_h}{K_{bh}}}} - \frac{\overline{\beta_h}}{(1 + e^{\frac{V-V_h}{K_{bh}}})^2} \\ \frac{\partial f_n}{\partial V} &= \frac{\overline{\alpha_n}(1-n)}{1 - e^{\frac{V-V_n}{K_{an}}}} - \frac{\overline{\alpha_n}(V-V_n)(1-n)e^{\frac{V-V_n}{K_{an}}}}{(1 - e^{\frac{V-V_n}{K_{an}}})^2 K_{an}} + \frac{\overline{\beta_n}e^{\frac{V-V_n}{K_{bn}}}}{K_{bn}} \\ \frac{\partial f_n}{\partial n} &= -\frac{\overline{\alpha_n}(V-V_n)}{1 - e^{\frac{V-V_n}{K_{an}}}} - \frac{\overline{\beta_n}e^{\frac{V-V_n}{K_{bn}}}}{(1 - e^{\frac{V-V_n}{K_{an}}})^2} \end{aligned}$$

2.2.2 平衡点的稳定性分析

设系统在平衡点 A、B、C 处特征根分别为
-3.442240423, -2.063113255, 0.09797633682, -0.1041564318
-2.536149441, 0.6240905424, -0.0526019760, -0.07567909745
-2.634015036, 0.0814284847 + 0.5826683466I,
0.0814284847 - 0.5826683466I, -0.1503550285

由于平衡点 A 四个特征根均为负实数可判定平衡点渐近稳定, 是一个稳定的结点, 系统在此处附近的相轨迹均流向该点。该渐近稳定的平衡态对应的生理意义是细胞在受刺激生成一个完整的动作电位后将恢复静息状态, 此时膜电位维持静息电位 $-81mV$, 细胞处于稳定状态直到下一次刺激引发的动作电位到来。平衡点 B 特征根包括三个负实数和一个正实数, 可判定平衡点 B 的状态非渐近稳定, 为一个不稳定的鞍点, 系统的相轨迹不会在该点驻留。该平衡点从生理上对应细胞膜电位去极化过程中的某个暂态平衡, 膜电位将或经过该点继续其去极化过程, 或返回静息电位。

平衡点 C 特征根包括一对具有正实部的共轭负根和两个负实根, 根据稳定性定理可判定平衡点 C 的状态非渐近稳定, 为一个不稳定的螺旋点或焦点。当模型参数发生变化时会出现零实部特征值, 这样平衡点 C 变为非双曲平衡态, 系统在该平衡态处结构不稳定。任意小的扰动都可能使平衡点消失, 或改变平衡点附近的拓扑结构, 使局部中心流形变为稳定流形或不稳定流形, 从而使扰动后的系统与原系统不拓扑等价。综上所述, HHM 模型在参数变化时, 系统在平衡点 A 保持渐近稳定, 在平衡点 B 处状态轨线将发生偏移, 而在平衡点 C 处将发生拓扑结构的变化, 表现为结构不稳定性。因此平衡点 C 对系统的特性影响最大, 我们将着重研究该点处的系统动态。

3 肌肉中的 HH 模型的分岔分析

肌肉中的 HH 模型采用四维非线性微分方程的描述形式, 具有众多生理参数。为简化分析过程, 突出主导参数的意义, 我们重点研究单参数的分岔过程, 即将公式(1)描述的肌肉中的 HH 模型视为单参数系统 $\dot{X} = f(X, \mu)$, $X = [V, m, h, n] \in R^4$, $\mu \in R$, 其中 μ 为引起分岔的参数。如上节所述, 在平衡点 C 处系统向量场的拓扑结构将随参数发生变化, 系统结构不稳定, 因此主要研究平衡点 C 附近的分岔问题。而 Hopf 分岔作为一种比较简单而又非常重要的动态分岔问题, 是生物模型动态分析中的研究重点, 因此重点考察在平衡点 C 处的局部动态 Hopf 分岔问题。如前所述, 在某些瘫痪病症的肌肉细胞中观察到钠离子通透性异变的情况, 为此选取钠离子通道反电动势 V_{Na} 为分岔参数, 分析该参数变化对肌肉中的 HH 模型动态特性的影响。根据钠离子通道反电动势的生理意义, $V_{Na} \in (-\infty, +\infty)$ 。下述我们首先给出四阶代数方程的 Hopf 存在性判据:

定理 1: 设

$A(\mu) = D_x F(x_e, \mu)$, $x \in R^4$, $\mu \in R^1$, $A(\mu)$ 的特征方程为

$$f(\lambda, \mu) = \lambda^4 + a_1(\mu)\lambda^3 + a_2(\mu)\lambda^2 + a_3(\mu)\lambda + a_4(\mu),$$

$F(x, \mu)$ 关于 x, μ 解析, 且当 $\mu = \mu_0$ 时

$$(1) \quad a_1 > 0, a_2 = \frac{a_1^2 a_4 + a_3^2}{a_1 a_3} > 0, a_3 > 0, a_4 > 0;$$

$$(2) \quad a_4 \neq \left[\left(\frac{a_1 a_4}{a_3} - \frac{a_3}{a_1} \right) \frac{a_1 a_3 - a_1 a_3}{a_1^2} + \frac{a_2 a_3}{a_1} \right].$$

则对系统 $\frac{dx}{dt} = F(x, \mu), F(x_e, \mu) = 0$, 在 $\mu = \mu_0$ 的一侧存在 Hopf 分岔。

对于公式(1)表述的肌肉中的 HH 模型, 除钠离子通道反电势 V_{Na} 外的所有生理参数均取[15]所示的摄氏 22°C 时标准值, 获得以 V_{Na} 为分岔参数的单参数系统

$$\begin{aligned}\dot{X} &= f(X, V_{Na}), \\ X &= [V, m, h, n] \in R^4, V_{Na} \in R^1\end{aligned}\quad (6)$$

该系统在平衡点 C 处的 Jacobian 矩阵含有 V_{Na} 变量, 设为

$$J(V_{Na}) = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12}(Na) & J_{13}(Na) & J_{14} \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 \\ J_{31} & 0 & J_{32} & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & J_{44} \end{bmatrix}$$

其中

$$\begin{aligned}J_{11} &= -0.7435568179, J_{14} = -78.44914264 \\ J_{12} &= 36.25398348 + 0.7570245933 V_{Na} \\ J_{13} &= 299.4763488 + 6.253408299 V_{Na} \\ J_{21} &= 0.03769239181, J_{22} = -1.535897908 \\ J_{31} &= -0.001512049448, J_{33} = -0.3835946452 \\ J_{41} &= 0.002097273245, J_{44} = 0.07833923285\end{aligned}$$

求得 $J(V_{Na})$ 的特征方程形式为

$$f(\lambda, Na) = \lambda^4 + a_1(Na)\lambda^3 + a_2(Na)\lambda^2 + a_3(Na)\lambda + a_4(Na)$$

其中:

$$\begin{aligned}a_1 &= -(J_{11} + J_{22} + J_{33} + J_{44}) = 2.741388604 \\ a_2 &= (J_{11} + J_{22}) \times (J_{33} + J_{44}) + J_{33} \times J_{44} + J_{11} \times J_{22} + J_{14} \times J_{41} \\ &\quad - J_{13} \times J_{31} - J_{12} \times J_{21} = 1.146829642 - 0.01907860501 V_{Na} \\ a_3 &= -J_{14} \times J_{41} \times (J_{22} + J_{33}) + J_{13} \times J_{31} \times (J_{22} + J_{44}) + \\ &\quad J_{12} \times J_{21} \times (J_{33} + J_{44}) \\ &\quad - J_{33} \times J_{44} \times (J_{11} + J_{22}) - J_{11} \times J_{22} \times (J_{33} + J_{44}) = \\ &\quad 0.3799586003 + 0.00208250637 V_{Na} \\ a_4 &= J_{11} \times J_{22} \times J_{33} \times J_{44} + J_{14} \times J_{41} \times J_{22} \times J_{33} - J_{13} \times J_{31} \times J_{22} \times J_{44} \\ &\quad - J_{12} \times J_{21} \times J_{33} \times J_{44} = -0.04919578635 + 0.0002802280258 V_{Na}\end{aligned}$$

依据定理 1, 求解如下方程及不等式

$$\begin{aligned}(a_1^2(V_{Na}) \cdot a_4(V_{Na}) + a_3^2(V_{Na})) - a_1(V_{Na}) \cdot a_2(V_{Na}) \cdot a_3(V_{Na}) &= 0 \\ a_1(V_{Na}) > 0, a_2(V_{Na}) > 0, a_3(V_{Na}) > 0, a_4(V_{Na}) > 0, \\ a_4'(V_{Na}) &\neq \left[\left(\frac{a_1(V_{Na}) \cdot a_4(V_{Na})}{a_3(V_{Na})} - \frac{a_3(V_{Na})}{a_1(V_{Na})} \right) \cdot \right. \\ &\quad \left. \frac{a_1(V_{Na}) \cdot a_3(V_{Na}) - a_1'(V_{Na}) \cdot a_3(V_{Na})}{a_1^2(V_{Na})} + \frac{a_2'(V_{Na}) \cdot a_3(V_{Na})}{a_1(V_{Na})} \right]\end{aligned}$$

求得当 $V_{Na}=59.71708139\text{mV}$ 时, 系统产生亚临界 Hopf 分岔。此时系统(6)的线性化矩阵 $J(V_{Na})$ 有一对纯虚数特征根, 因此平衡点 C 是非线性系统(6)的焦点, 但同时又是其线性近似系统的中心, 则当 V_{Na} 变化时就可能从平衡点产生极限环, 形成 Hopf 分岔。肌肉中的 HH 模型在钠离子通道反电势参数变化时对应的生理过程与漏电导变化时的生理过程相似。当反电势 V_{Na} 处于正常值(50mV)时系统仅有 A 一个稳定的平衡点, 细胞膜受刺激生成单一的动作电位波形后恢复

静息状态; 当反电势 V_{Na} 异变至分岔值 V_{Na0} 时肌肉中的 HH 模型方程产生周期解, 细胞膜受刺激后有连续动作电位波形生成。这同样对应了肌肉病变细胞中动作电位的观察到的异变现象。图 2 和图 3 反映了反电势 V_{Na} 变化至分岔值时的仿真结果, 分别表示连续产生的动作电位波形与 V - m 平面内的相轨迹。

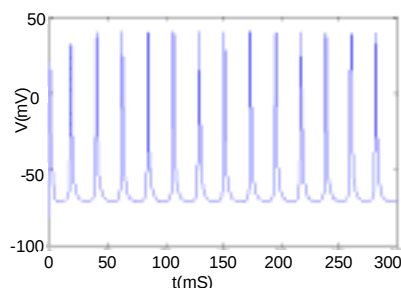


图 2 反电势 V_{Na} 异变至分岔值时连续产生的动作电位波形 ($V_{Na}=59.717\text{mV}$)其余生理参数取 22°C 时标准值)

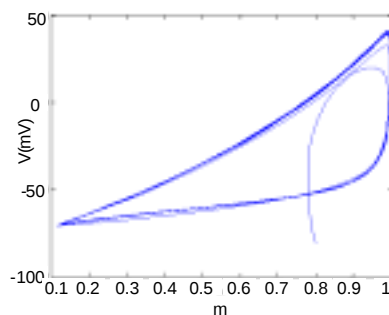


图 3 产生连续动作电位波形时 V - m 平面内的相轨迹

4 结论

综上所述, 对肌肉中的 HH 模型中的钠离子通道反电势 V_{Na} 进行单参数分岔分析, 发现当参数异变至分岔值时系统结构失稳出现周期解, 对应的生理过程符合医学实验的观察结果, 说明钠离子通道反电势的参数异变可能是肌肉疾病的诱因, 从而为疾病治疗提供了机理解释, 也为医药研制提供了线索。文中详细介绍的利用代数判据进行单参数分岔分析的研究方法也可推广到对肌肉中的 HH 模型中其他生理参数的分析。

参考文献:

- [1] Hodgkin A L, Huxley A F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo [J]. J.Pjysiol. 1952, 116: 449-472.
- [2] Hodgkin A L, Huxley A F. The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo [J]. J.Pjysiol. 1952, 116: 473-496.
- [3] Hodgkin A L, Huxley A F. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo [J]. J.Pjysiol. 1952, 116: 497-506.
- [4] Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane and its application to conduction and excitation in nerve [J]. J. Pjysiol. 1952, 117: 500-544.
- [5] FitzHugh R. Mathematical models of excitation and propagation in nerve [M]. In Biological Engineering. H.P. Schwan, ed. Chap.1. New York: McGraw-Hill.

(下转第 2284 页)

实验 MC 02 而进行的 JFCOM 靶场集成活动实现了一个 TENA 逻辑靶场,成功地演示了 TENA 通过保密的网际协议路由器网络 (SIPRNET) 和租借的广域网通信运行的能力。

参与 MC02 演练的试验/训练靶场包括暮古角/海上靶场、中国湖陆地靶场、中国湖电子作战靶场、国家训练中心、内利斯空军基地、南加利福尼亚近海靶场 (SCORE) 等。演练中,已有的靶场仪器仪表系统 (传感器) 探测各种真实的活动目标并将探测到的各种真实目标的“时间空间位置信息 (TSPI)”数据以靶场系统的格式提供给靶场 TENA 网关,这些靶场网关跟靶场仪器仪表数据接口,并将靶场数据格式转换成 MC02 的 TENA 对象模型,然后将 TENA 状态分布对象 (SDO) 分发给订购这些对象的其它靶场网关或靶场显示应用。其中,有一个靶场网关将 TENA 对象数据提供给跟全球指挥与控制系统 (GCCS) 的接口,该接口再将 TENA SDO 属性转换成 GCCS 标准的 OTH 消息格式,OTH 消息再经串口提供给 GCCS 工作站,从而将来自靶场的真实信息报告给 MC02 中的演练管理控制方 (白方);此外,演练管理控制方还通过 GCCS 工作站接收来自真实作战传感器感知的实验战场信息,通过 GCCS 工作站接收由仿真兵力生成并转换成 GCCS 消息格式的信息。这样,MC02 中的演练管理控制方能将来自真实作战传感器 (通过数据链通信) 的信息、来自靶场的信息 (通过 TENA IKE2 通信) 以及来自仿真 (基于 HLA) 生成的信息同时显示在公共作战画面 (COP) 上,实时显示对整个实验战场的态势感知。这些显示信息还可区分各自的来源,从而演练管理控制方可以对它们进行对照分析。实验表明,通过逻辑靶场报告给演练管理控制方分析人员的靶场 TSPI 数据是及时的,而且比实验中使用的来自真实作战战术来源的数据具有更高的分辨率。

4 结论

伴随着我军向信息化迈进进程的加快,我军试验与训练界将面临越来越大的挑战。由于 TENA 最终将成为美军靶场指挥官委员会 (RCC) 的标准,要想它完全为国内试验与训

练界所用,必须自主开发 TENA 所定义的公共基础设施及其产品线所定义的核心软件产品。但是,TENA 的思想对于解决我国试验训练界所面临的挑战、促进综合试验/训练水平的提高应该具有重要的借鉴意义;同时,由于 TENA 充分借鉴了建模与仿真高层体系结构 (HLA) 的诸多优点,而且 HLA 本身也可应用试验与训练领域,能将分布在各地的构造的、虚拟的和真实的 (CVL) 仿真集成起来互操作,因此 TENA 的思想应该可以基于 HLA 并通过扩展加以实现,从而更好的促进我国试验与训练界各种资源的互操作、重用和可组合。

参考文献:

- [1] IEEE STD 610.12-1990. IEEE Standard Glossary of Software Engineering Terminology [S]. standards.ieee.org
- [2] IEEE STD 1471-2000. Recommended Practice for Architectural Description of Software-Intensive systems [S]. standards.ieee.org
- [3] Philippe Kruchten. Architectural Blueprints—The “4+1” View Model of Software Architecture [M]. Rational Software Corp.
- [4] Architecture Description Markup Language [EB/OL]. www.opengroup.org
- [5] U.S. DoD. C4ISR Architecture Framework, V2.0[R]. C4ISR AWG
- [6] Edward T. Powell, etc. Synthetic Range Study Overview [EB/OL]. www.sisostds.org/siw
- [7] Edward P. Dunn, III, George Rumford. TENA: A Domain-Specific Architecture for Live Participants [EB/OL]. www.sisostds.org/siw
- [8] TENA Architecture Reference Document [EB/OL]. Please contact tena-feedback@fi2010.org
- [9] Synthetic Environment Data Representation and Interchange Specification (SEDRIS) [EB/OL]. www.sedris.org
- [10] J. Russell Noseworthy. IKE 2—Implementing the Stateful Distributed Object Paradigm [R]. Object Sciences Corporation
- [11] George J. Rumford, Minh Vuong. Foundation Initiative 2010: The Design of the Second TENA Middleware Prototype [EB/OL]. www.sisostds.org/siw
- [12] Gerald Santos, Glenn Conrad, Using TENA to Enable Ranges Participation in Joint Experimentation, www.sisostds.org/siw
- [13] Bedrov Y A, Akoev GN, Dick OE. Partition of the Hodgkin-Huxley type model parameter space in to the region of qualitatively different solutions [J]. Biol. Cybern. 1992, 66: 413-418.
- [14] Bedrov Y A, Akoev GN, Dick OE. On the relationship between the number of negative slope regions in the voltage-current curve of the Hodgkin-Huxley model and its parameter values [J]. Biol. Cybern. 1995, 73: 149-154.
- [15] Barchi R L. Ion channel mutation and diseases of skeletal muscle [J]. Neurobiology of Diseases. 1997, 4: 254-264.
- [16] Duval A, Leoty C. Ionic currents in mammalian fast skeletal muscle [J]. J. Physiol. 1978, 278: 403-423.
- [17] Adrian R H, Marshall M W. Sodium currents in mammalian muscle [J]. J. Physiol. 1977, 268: 223-250.
- [18] Pappone P A. Voltage-clamp experiments in normal and denervated mammalian skeletal muscle fibers [J]. J. Physiol. 1980, 280: 377-410.
- [19] 曹建福, 韩崇昭, 方洋旺. 非线性系统理论及应用[M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2001.
- [6] Troy W C. Oscillation phenomena in the Hodgkin-Huxley equations [J]. Proc. Roy. Soc. Edinburgh, 1985, 74A: 299-310.
- [7] Hassard B. Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model for the squid giant axon. J. Theor [J]. Biol. 1978, 71: 401-420.
- [8] Rinzel J. One repetitive activity in nerve [J]. Fed Proc 1978, 37: 2793-2802.
- [9] Troy W C. The bifurcation in the Hodgkin-Huxley equations [J]. Q. Appl. Math. 1978, 36: 73-83.
- [10] Rinzel J, Miller RN. Numerical calculation of stable and unstable solutions to the Hodgkin-Huxley equations [J]. Math. Biosci. 1980, 49: 27-59.
- [11] Guckenheimer J, Labouriau IS. Bifurcation of the Hodgkin and Huxley equations: a new twist [J]. Bull Math. Biol. 1993, 55: 937-952.
- [12] Guckenheimer J, Gueron S, Harris-warric RM. mapping the dynamics of a bursting neuron [J]. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 1993, 341: 345-359.

(上接第 2279 页)