

nsduction. The luminol-enhanced CL was dependent on the presence of calcium and hydroxyl radicals were involved.

Key words polymorphonuclear leukocytes, chemiluminescence, membrane, antibody, active oxygen species

一个改进的下丘脑-垂体-甲状腺轴的数学模型

刘亦未

刘秉正

(白求恩医科大学三系, 长春 130021)

(东北师范大学物理系, 长春 130024)

提 要

提出一个改进的下丘脑-垂体-甲状腺轴的数学模型。该模型既考虑了此分泌调节系统各激素之间的激活和反馈作用, 也考虑了甲状腺激素与蛋白质结合的动力学过程。由该模型推导的结果与实验结果符合得很好。

关键词 下丘脑-垂体-甲状腺轴, 甲状腺激素, 模型

50 年代到 80 年代初, 有些人提出过几种关于甲状腺激素分泌的数学模型^[1-4], 但是这些模型都存在严重缺陷。刘秉正等^[5]在考虑了下丘脑-垂体-甲状腺轴这一内分泌系统各激素之间相互作用以及甲状腺激素与蛋白质的结合作用后, 曾提出一个较全面且合理的模型。经适当确定其中系数后, 其方程为:

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{1.94}{1 + 6.13x_3 + 2.9x_4} - 0.15x_1 \quad (1a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{0.072 + 0.00968x_1}{1 + 610x_3 + 179x_4 + 0.0106x_1 - 0.0174x_2} \quad (1b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} = & 3.41 \times 10^{-5} + 4.16 \times 10^{-5}x_2 \\ & + 0.0195x_4 + 8.87 \times 10^{-7}x_3' \\ & - 0.183x_3 \end{aligned} \quad (1c)$$

$$\frac{dx_3'}{dt} = 0.00495x_3 - 1.16 \times 10^{-5}x_3' \quad (1d)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_4}{dt} = & 0.0019 + 0.00232x_2 + 3.50 \\ & \times 10^{-6}x_4' - 0.285x_4 \end{aligned} \quad (1e)$$

$$\frac{dx_4'}{dt} = 0.0228x_4 - 5.99 \times 10^{-6}x_4' \quad (1f)$$

式中 x_1, x_2, x_3, x_3', x_4 和 x_4' 分别表示促甲状腺释放激素 (TRH)、促甲状腺素 (TSH)、自由态三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、结合态三碘甲状腺原氨酸 (BT_3)、自由态甲状腺素 (FT_4) 和结合态甲状腺素 (BT_4) 的血浆浓度, x_1 的单位是 pg/ml, x_2 的单位是 μ U/ml, T_3 和 T_4 的单位都是 ng/ml, 时间的单位是 min。

上述模型能较好地说明一些实验结果, 但它存在一些缺点。在此基础上我们提出一个改进的模型, 得到了更好的结果。

1 改进的模型

模型(1)的主要缺点是: 虽然(1)中考虑了 TRH 对 TSH 分泌有不成比例增加的饱和效应(减敏作用)^[6], 但是(1c)和(1e)却没有考虑 TSH 对 T_3 和 T_4 分泌有类似的饱和效应, 而这也已为实验所证实^[7]。此外, 与大量实验曲线

比较, (1) 中确定系数所依据的 TSH 实验曲线^[4]很不典型。因此模型(1)推出的结果与实验不尽相符也是很自然的。我们现在提出的改进模型方程为:

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{a_1}{1 + a_2x_3 + a_3x_4} - b_1x_1 \quad (2a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{a_4 + a_5x_1}{1 + a_6x_3 + a_7x_4 + a_8x_1} - b_2x_2 \quad (2b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} = & a_9 + \frac{a_{10}x_2}{1 + a_{11}x_2} + a_{12}x_4 + a_{13}x'_3 \\ & - a_{14}x_3 - b_3x_3 \end{aligned} \quad (2c)$$

$$\frac{dx'_3}{dt} = a_{14}x_3 - a_{13}x'_3 - b'_3x'_3 \quad (2d)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_4}{dt} = & a_{15} + \frac{a_{16}x_2}{1 + a_{17}x_2} + a_{18}x'_4 - a_{19}x_4 \\ & - b_4x_4 \end{aligned} \quad (2e)$$

$$\frac{dx'_4}{dt} = a_{19}x_4 - a_{18}x'_4 - b'_4x'_4 \quad (2f)$$

式中各变量的意义同(1), a_i 和 b_i 都是常系数, 其中 b_i 是代谢清除系数 ($b = \text{MCR}/V$, V 是激素的分布体积)。

上式多处与(1)相似, 如(2a)和(2b)右边第一项都分别表示 TRH 和 TSH 的分泌率(除以分布体积), 分母中含 x_3 和 x_4 的项分别表示 FT_3 和 FT_4 对 TRH 和 TSH 分泌的负反馈。(2b)中 a_4 表示 TSH 不依赖于 TRH 的自主分泌(下丘脑受损或门脉阻断, TSH 分泌不会降至零)。(2b)分母中出现 x_1 的项表示 TRH 对垂体激活作用具有饱和性, 这也表示在激素分泌的复杂酶促反应过程中, FT_3 和 FT_4 可能对 TRH 的作用存在着竞争, 类似于竞争型的 Michaelis-Menten 定律。

(2c) 右边第二项是 TSH 激活下 FT_3 的分泌率, 取分数形式即表示 TSH 激活作用具有饱和性。第一项(a_9)表示 FT_3 的自主分泌。第三项表示 FT_4 转化为 FT_3 , 第四项表示 BT_3 转化为 FT_3 , 第五项则是 FT_3 转化为 BT_3 , 最后一项(b_3x_3)表示 FT_3 的代谢清除。(2d)右边第一、二两项仍表示 BT_3 和 FT_3 之间的转化, 第三项是 BT_3 的代谢清除。(2e)和(2f)分别同(2c)和(2d)相似。

把(2c) — (2f)类似项归并后, 方程(2)简化为:

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{a_1}{1 + a_2x_3 + a_3x_4} - b_1x_1 \quad (3a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{a_4 + a_5x_1}{1 + a_6x_3 + a_7x_4 + a_8x_1} - b_2x_2 \quad (3b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} = & a_9 + \frac{a_{10}x_2}{1 + a_{11}x_2} + a_{12}x_4 \\ & + a_{13}x'_3 - B_3x_3 \end{aligned} \quad (3c)$$

$$\frac{dx'_3}{dt} = a_{14}x_3 - B'_3x'_3 \quad (3d)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_4}{dt} = & a_{15} + \frac{a_{16}x_2}{1 + a_{17}x_2} + a_{18}x'_4 - B_4x_4 \\ & - b_4x_4 \end{aligned} \quad (3e)$$

$$\frac{dx'_4}{dt} = a_{19}x_4 - B'_4x'_4 \quad (3f)$$

其中

$$\begin{aligned} B_3 &= b_3 + a_{14}; \quad B'_3 = b'_3 + a_{13}; \\ B_4 &= b_4 + a_{17}; \quad B'_4 = b'_4 + a_{18} \end{aligned} \quad (4)$$

方程(2)或(3)中都有 25 个待定系数。不存在一套完整的实验数据或实验曲线可据以用常规方法(最小二乘法或回归法等)把这样多的未知数定出来。我们只能选取这些系数值使得方程(3)能很好地拟合注入 TRH 后的 TRH 和 TSH 变化曲线^[5](图 1)并能推导出符合实验的结果。参考文献 [5] 给出的结果 [见方程 (1)], 经过上百次的对这些系数值的选择, 得到一组较好的系数值, 把这些系数值代入(3)便使我们的模型方程最后取下面的形式:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} = & \frac{0.0035}{1 + 0.082x_3 + 0.0070x_4} \\ & - 0.14x_1 \end{aligned} \quad (5a)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_2}{dt} = & \frac{0.30 + 3.5x_1}{1 + 1400x_3 + 250x_4 + 3.4x_1} \\ & - 0.014x_2 \end{aligned} \quad (5b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} = & 2.7 \times 10^{-5} + \frac{3.0 \times 10^{-5}x_2}{1 + 2.9 \times 10^{-5}x_2} \\ & + 0.019x_4 + 9.0 \times 10^{-7}x'_3 \\ & - 0.182x_3 \end{aligned} \quad (5c)$$

$$\frac{dx'_3}{dt} = 0.0050x_3 - 1.2 \times 10^{-5}x'_3 \quad (5d)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = 0.0018 + \frac{0.0015x_2}{1 + 0.0011x_2} + 4.0 \times 10^{-7}x_4' - 0.28x_4 \quad (5e)$$

$$\frac{dx_4'}{dt} = 0.020x_4 - 6.2 \times 10^{-6}x_4' \quad (5f)$$

$$b_3' = 1.11 \times 10^{-5} \text{min}^{-1}; b_4 = 0.26 \text{min}^{-1}; \\ b_4' = 5.8 \times 10^{-6} \text{min}^{-1}.$$

2 分析讨论

式(5)中各量的单位同(1)。根据上式和式(4)，各激素的代谢清除系数分别为：

$$b_1 = 0.14 \text{min}^{-1}; b_2 = 0.014 \text{min}^{-1}; \\ b_3 = 0.177 \text{min}^{-1};$$

由上面的模型方程(5)，可以推出一些与实验符合得很好的结果：

2.1 由(4)可算出激素的一些特征量，现将计算结果与实验结果^[10-14]列于表 1。关于计算方法和过程可说明如下：

表 1 激素一些特征量的实验值与计算值

Table 1 Experimental and calculated values of some characteristic quantities of hormones

激素 Hormone		TRH	TSH	FT ₃	BT ₃	TT ₃	FT ₄	BT ₄	TT ₄
血浆浓度 Plasma concentration	实验值 Experimental values	0.005— 0.06 (ng/ml)	0.2—10 (μU/ml)	0.0028 (ng/ml)	1.0—1.5 (ng/ml)	1.0—1.5 (ng/ml)	0.021 (ng/ml)	80 (ng/ml)	80 (ng/ml)
	计算值 Calculated values	0.025	2.7	0.00279	1.2	1.2	0.021	80	80
代谢清除系数 Metabolic clearance coefficient (min ⁻¹)		0.14	0.014	0.177	1.11 × 10 ⁻⁵	4.2 × 10 ⁻⁶	0.26	5.8 × 10 ⁻⁶	7.4 × 10 ⁻⁶
分布体积 Distribution volume (l)		15.7	5.8% body weight ≈ 4	35—40 (38)	35—40 (38)	35—40 (38)	10—12 (10)	10—12 (10)	10—12 (10)
半衰期 Half life	实验值 Experimental values	4—5 (min)	39—69 (min)			1—2 (d)			6—8 (d)
	计算值 Calculated values	4.95	49.5	3.9 (min)	43 (d)	1.14	2.67 (min)	83 (d)	6.5
MCR (l/d)	实验值 Experimental values	3500(m) 2600(f)	51			22—25			1.1
	计算值 Calculated values	3165	80	9685	0.607	23	3744	0.0835	1.1
产生率 Production rate	实验值 Experimental values	~70 (μg/d)	100—200 (μU/d)	28—30 (μg/d)		28—30 (μg/d)	60—114 (μg/d)		60—114 (μg/d)
	计算值 Calculated values	79	218	28		28	84		84

a. 激素的基础浓度。这就是方程(5)的定态解，即令 $\frac{dx_i}{dt} = 0$ 解方程(5)得到的诸 x_i 的值 x_i^0 。

b. 激素的产生率 P_i 。等于(3)或(5)各式右边前面诸正的项乘以各自的分布体积。如

FT₃ 的 (也就是总的三碘甲腺原氨酸 TT₃ 的) 产生率为：

$$P_3 = \left[2.7 \times 10^{-5} + \frac{3.0 \times 10^{-5}x_2^0}{1 + 2.9 \times 10^{-5}x_2^0} + 0.019x_4^0 \right] \times 38000(\text{ml})$$

$$= 19.3 \text{ ng/min} = 28 \mu\text{g/d}$$

c. 激素的代谢清除率 MCR. 由下式计算:

$$\text{MCR} = \text{代谢清除系数} \times \text{分布体积} = b_i V_i$$

对于 TT_3 , 因为它是由 FT_3 和 BT_3 两部分组成, 其 MCR 应根据下式计算:

$$\text{MCR} = \frac{\text{MCR}_F \cdot x_3^0 + \text{MCR}_B \cdot x_3^0}{x_3^0 + x_3^0}$$

式中下标 F 和 B 分别表自由态和结合态. TT_4 的 MCR 也应按同样的公式计算.

d. 激素的半衰期 τ . 由代谢清除系数算得:

$$\tau = \ln 2 / b$$

对于 TT_3 和 TT_4 , 它们的代谢清除系数是由 MCR/V 算得.

从表 1 可见, 各量的计算值与实验值符合得很好. 其中只有 TSH 的 MCR 和产生率出入稍大. 我们估计, 这可能是由于其分布体积之值不准; 此外, 我们采用文献[9]的结果(图 1)做参考标准, 其 TSH 的基础值 ($2.7 \mu\text{U/ml}$) 比一般给出的值 ($< 2.5 \mu\text{U/ml}$) 也稍偏高.

2.2 注入 TRH 实验

图 1 的实验点是对正常成年人注入 $400 \mu\text{g}$ TRH 后测得的结果^[9], 曲线是用龙格-库塔法解(5)得到的(取 TRH 的初始值为 40 ng/ml , 其余的都取基础值作初始值). 可以看出, TRH 和 TSH 曲线自然与实验点符合得很好. TSH, FT_4 和 FT_3 的曲线都有一峰, 其出现的时间依次推后. 这是合理的, 因注入 TRH 后, 首先要激活 TSH 使之增大, 随后又随之减小. TSH 的增加又激活 FT_4 和 FT_3 使它们也增大, 但 FT_3 的大部分是由 FT_4 转换来的, 故 FT_3 的峰出现要晚于 FT_4 的. BT_3 、 TT_3 、 BT_4 和 TT_4 的变化都极小(图 1 中未画出), 与一些实验结果^[15]一致. 这也是合理的, 因结合态占 T_3 和 T_4 的绝大部分, 它们又不直接受 TRH 和 TSH 的作用, 故在注入 TRH 时不会有显著变化.

2.3 关于 T_3 和 T_4 的负反馈

在(5a)和(5b)中都有 $\text{FT}_3(x_3)$ 和 $\text{FT}_4(x_4)$ 的作用, 这表示 FT_3 和 FT_4 既作用于垂体也

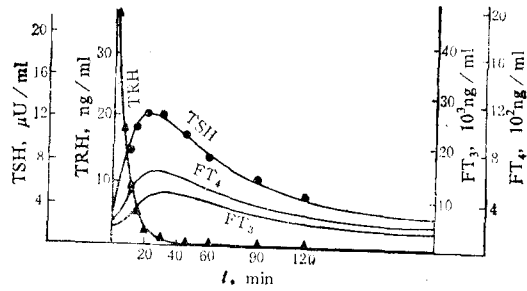


图 1 注入 $400 \mu\text{g}$ TRH 后 TRH, TSH, FT_3 和 FT_4 的变化

Fig. 1 Changes of TRH, TSH, FT_3 and FT_4 after $400 \mu\text{g}$ TRH administration in normal adults

▲: TRH experimental data;
●: TSH experimental data

作用于下丘脑^[16]. 当然, (5a) 中 x_3 和 x_4 的系数远小于(5b)中的, 这表示 FT_3 和 FT_4 对下丘脑的作用远小于其对垂体的. 这可能就是通常忽略了 FT_3 和 FT_4 对下丘脑作用的原因. 又在两式中, x_3 的系数远大于 x_4 的, 这表明 FT_3 的负反馈强于 FT_4 的^[10].

在(3b)的分母中, 同时含有 FT_3 、 FT_4 和 TRH 的项. 当 TRH 很小时, FT_3 和 FT_4 的作用便很显著; 当 TRH 很大时, FT_3 和 FT_4 的作用相对地减弱. 当 TRH 极大时, 分式变为

$$\lim_{x_1 \rightarrow \infty} \frac{a_4 + a_5 x_1}{1 + a_6 x_3 + a_7 x_4 + a_8 x_1} = \frac{a_5}{a_8} = \text{常数}$$

即此时 FT_3 和 FT_4 的负反馈作用变得很不明显, 这都与实验结果^[17]相符.

2.4 甲状腺激素的分泌

(3c) 和 (3e) 右边第一项表示甲状腺不受 TSH 作用的自主分泌. 由(3c)和(5e)得 T_4 的自主分泌与其总分泌之比为:

$$a_{15} / \left(a_{15} + \frac{a_{16} x_2^0}{1 + a_{17} x_2^0} \right) = 0.31 = 31\%$$

关于 T_3 的结果也相似(比值是 25%). 这与实验得到的切除垂体后甲状腺激素浓度减至不到原来的三分之一的结果^[18]一致.

(5c) 右边前两项是甲状腺分泌的 T_3 , 第三项来自 T_4 的转化. 由 T_4 转化产生的 T_3 与 T_3 的总产生率之比为:

$$0.019x_4^0 / \left(0.000027 + \frac{3.0 \times 10^{-5}x_2^0}{1 + 2.9 \times 10^{-5}x_2^0} + 0.019x_4^0 \right) = 0.79 = 79\%$$

即 T_3 的约 80% 来自 T_4 的转化,这也与实验^[11]符合。

类似以上的推论和比较还可以再举出一些,此处不赘述了。这些都表明,与以往的模型比较,本模型更合理些,与实验结果符合得更好些。当然,随着对激素分泌和相互作用规律的进一步了解、实验的进一步完善和进一步提高结果的准确性,有关激素的动力学模型也会得到进一步完善。而且,还可以用来分析许多生理现象和病理问题。这些都是需要进一步研究的课题。

参 考 文 献

1 Danziger L, Elmergreen G L, Bull Math Biophys, 1956; 18: 1

2 Distephano J J III *et al.* *Automatica*, 1975; 11: 149
 3 Saratchandran P, Carson E R, Reeve J. *Clin Endocr*, 1976; 5: 473
 4 Distephano J J III, Malone T K, Jang M. *Endocrinology*, 1982; 110: 198
 5 刘秉正,彭建华. *生物物理学报*, 1990; 6(4): 431
 6 Burger H G, Patel Y C. In: Matini L *et al.* eds, *Clinical neuroendocrinology*. New York: Academic Press, 1977: 93
 7 Ollis C A *et al.* *J Endocr*, 1985; 104: 285
 8 Mitsuma T, Nogimori T. *Acta Endocr*, 1984; 107: 207
 9 Bassiri R M, Utiger R D. *J Clin Invest*, 1973; 52: 1616
 10 程治平主编. *内分泌生理学*. 北京: 人民卫生出版社, 1984; 41, 74
 11 Pittman C S. In: DeGroot L J *et al.* eds, *Endocrinology*, New York: Grune & Stratton, 1979: 365—368
 12 Wilson J D, Foster D W. *Williams textbook of endocrinology*. 7th ed, Philadelphia: W B Saunders, 1985: 694
 13 Dillon R S. *Handbook of endocrinology* 2nd ed, New York: Lea & Febiger, 1980: 303, 312, 314.
 14 Jackson I *et al.* *Clinical Research*, 1975; 23: 238A
 15 Snyder P J, Utiger R D. *J Clin Invest*, 1973; 52: 2305
 16 Yamada M, Rogers D, Wilber J F. *Neuroendocrinology*, 1989; 50: 560
 17 Burger H G, Patel Y C. In: Matini L *et al.* eds, *Clinical neuroendocrinology*, New York: Academic Press, 1977: 87
 18 邝安堃 陈家伦编. *临床内分泌学(上)*. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 94

AN IMPROVED MATHEMATICAL MODEL OF THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-THYROID AXIS

Liu Yiwei

(3rd Dept., Normen Bethune Univ. of Medical Sciences Changchun, 130021)

Liu Bingzheng

(Dept. of Physics, Northeast Normal University Changchun, 130024)

ABSTRACT

The authors propose an improved mathematical model for the secretion system of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis, which takes into account both the activation and feedback effects within the axis and the binding of thyroid hormone with proteins. The agreement of the deductions obtained from this model with experimental results is better than any other model appeared.

Key words model, hypothalamo-pituitary-thyroid axis, thyroid hormone