

Guyton 循环系统数学模型及计算机分析方法

马永沂 秦家楠

(上海第二医学院生物物理教研室)

朱鼎良

(上海高血压研究所)

一、为何在人体血压控制系统中提出系统分析方法

七十年代以前,在人体血压控制和高血压机理的研究中,大多采用直观分析方法,只是搜集实验数据,以及寻找单个机制的作用规律。在这基础上提出了一些看起来简单明了但不全面的观点。这些观点是:1)总外周阻力原发性增加;2)心肌收缩原发性增强;3)血管容量的减少,都会引起高血压。而这些观点赖以成立的前提是:a)将血压的改变仅仅看作是总外周阻力变化的结果,忽略了心输出量的变化;b)当有过量的回心血流时,心肌力量增强总是可以泵出更多的血流;c)挤压静脉会永久性地增加心输出量和血压。Guyton 认为这样的模型过于简单,特别是它忽略了肾脏在压力控制中所起的重要作用。他更不同意采用直观分析研究方法,而提出了他自己的系统分析方法。他把循环系统看成一个包括多个子系统的大系统,在这个大系统中,他几乎把前人和他本人在循环生理方面所做过的所有的研究成果都汇总在里面,提出了一个完整的循环系统模型。从而使研究人员可以从整体水平,从多变量系统的角度对循环系统进行全面分析和定量的研究。

二、Guyton 数学模型的简史

早在五十年代, Guyton 已注意到肾和液体容量在动脉压的长期控制中起着非常强的支配作用。与此同时, Dr. Douglas Drury 也已获得类似的结论^[10],即高血压主要是由负荷容量引起的,并且体内有自调节机制参与作用,而总外周阻力增加只是继发性的结果。其次, Dr.

Edward Freis (1960) 也提出存在这种机制的看法。

Borst(1963) 通过对病人的研究,给出了上述机制存在的证据。Ledingham (1963) 所做的鼠的实验也证实了关于液体滞留和自调节是 Goldblatt 型高血压发生的基本原因^[11]。

最近几年,有大量的临床资料和实验数据与 Guyton 在压力控制机制方面所提出的基本观点相符合^[10]。

三、循环系统数学模型和控制论在人体血压调节中的应用

1. 人体动脉压调节的任务

任何数学模型都受其建立目的的约束。Guyton 所建立的模型就是用来研究人体长期血压调节的课题。

人体调节动脉压,使之不过低也不过高,总的目的是向每个器官提供适量的血流,而动脉压调节是达到这一目的基础。具体地说:1)为人体组织局部血流控制提供稳定的血压。2)防止人体的一部份组织因血流的剧增而影响另一部份对血流的正常需要。3)满足人体在不同条件下对血流的需求,例如剧烈运动时,短时间内使血压升得很高,从而使工作的肌肉群能获得大量的血液。4)持久地提供一个对循环系统不会造成损害的压力,即使人体在任何环境下都能获得 100mmHg 左右的基础动脉压。

动脉压的上述作用使机体在遇到各种急性循环紧张因子的作用时,既能适时作出响应,又能防止动脉压有过大的变化。这儿指的循环紧张因子是:大量出血、严重的心肌梗塞、总外周阻力急剧下跌等。顺便指出,当我们在用数

字计算机模拟人体循环系统的生理或病理过程时,循环紧张因子就是系统的输入激励。

2. 人体组织中的自调节机制

这是 Guyton 数学模型中最重要反馈系统之一。

在血压控制中二个最主要的参量是总外周阻力和心输出量。众所周知,动脉压 = 心输出量 $\times$ 总外周阻力 + 右心房压力,在正常情况下,右心房压力几乎接近于零。而心输出量与总外周阻力之间有密切的关系,例如当动静脉瘘被打通后,总外周阻力显著下降,而心输出量增加很多,其增加的程度足以补偿因总外周阻力减少而造成对血压影响的 80%^[2],因此,正是由于人体自调节机制的作用,仅使动脉压发生较小的变化。

自调节是一种靠人体每个组织按其自身需要来控制血流的机制。在大多数情况下,组织对养料的需要在局部组织的血流控制中起着支配的作用。例如骨骼肌中,血流增加速率几乎直接与肌肉活动速率成正比。在少数组织中,还有其它因素控制着血流。例如在肾脏中,血流同所要排泄的代谢物和电介质有关。在脑中,则主要取决于 CO_2 和 O_2 的浓度。由于所有组织的局部血流的总和等于心输出量,所以任何有关心输出量和动脉压控制的问题都离不开自调节机制。任何时候,只要心输出量偏离正常值(大约每分钟 5 升),总外周阻力就会发生相应的改变,一直到心输出量重新达到正常值为止,而达到正常值程度,则用自调节反馈机制的增益来表示,而达到新值所需要的时间则由反馈机制的时间常数所规定。

在 Guyton 的数学模型中,有多个反馈机制,也有不同的时间常数,例如神经反射活动时间常数为 10 秒,组织局部血流自调节有 1 分钟、20 分钟、8 天三种,而心室肥大反馈系统时间常数长达 40 天等。在我们实际做数字模拟时,要使模拟的生理过程与实际生理过程尽可能接近,时间常数是一个关键的参数。特别是在模拟非线性的大系统时,更应该注意。

3. Guyton 模型中其它一些主要的反馈机

制

如上所述,压力控制主要任务是: 1) 在遇到急性循环紧张因子作用时,动脉压不能有太大的变化。 2) 为人体提供一个长期的基础压力水平值。在控制论中,常把前者称为“阻尼”(在生理学中常称之为“缓冲”),常把后者称为“控制”。

在提供动脉压力的短期的阻尼和长期的压力控制中,人体形成了一套压力控制优先等级。在压力偏离正常值后,首先起作用的是瞬时作用的机制,其次是中等速度机制,最后才是极强的长期压力控制机制。

最快的压力控制是神经系统传递的心血管反射。例如颈动脉内壁上的颈动脉窦和主动脉弓都有压力感受器^[3],感受到的压力变化信号被送到后脑的血管运动中枢,中枢又把信号送回循环系统的有关部分,从而提供了动脉压的反馈控制。

其它快速反应的神经压力控制还有化学感受器反射,中枢神经系统的缺血反应以及心房、肺动脉与骨骼肌的反射。可是没有一个动脉压的神经控制能使已上升或降低了的动脉压完全回到原来的正常值。所以神经反射控制在动脉压调节中仅起缓冲的作用。

中等速度压力控制机制有循环系统与组织间隙之间液量转移以及激素反馈系统(包括血管紧张素、醛固酮和抗利尿激素)。例如,当动脉压升高时,外周毛细血管压力也跟着提高,结果就有更多液体渗出毛细血管壁转移到组织间隙,借此动脉压又返回到正常值^[4]。激素反馈的例子如:当动脉压下跌后,肾脏就分泌肾素,肾素又促使产生血管紧张素 II,血管紧张素 II 能使外周血管收缩,从而使动脉压回到正常值^[1]。中等速度压力控制也像神经控制一样,不能把变化了的压力完全调回到原来的水平,仅起缓冲作用,不能确定人体压力的长期基础水平。

能确定人体长期动脉压基础水平值的机制是人体体液的控制系统^[5-7]。这一系统中起主要作用的是肾脏和帮助肾脏处理水和电介质的其它器官。该机制基本原理是当动脉压升得过

高时，肾脏就增加水和盐的排泄以减少体液容量，从而使体循环平均压、静脉回流相应减少，于是动脉压就下降了。

对肾脏功能有较大影响的因素，有下列几种：1) 醛固酮分泌的速率，它能确定肾小管对水和盐的重吸收。2) 肾脏生成肾素和血管紧张素的速率。3) 电介质，特别是钠和钾摄入速率。4) 抗利尿激素分泌率。5) 肾病变或肾功能改变。

4. 人体压力控制的定量分析

为了对循环系统进行定量分析，就需要把系统内输入-输出关系、反馈控制等都用数学方程式表示出来，而 Guyton 把这些关系式以框图形式表示出，使人们更容易理解一个大系统内各个组成部分之间相互联系，又便于计算机编制程序。为了有助于了解数学模型建立和使用的方法，下面介绍一些有关的基础知识。

1) 反馈增益定义：

反馈增益 = $\frac{\text{压力朝正常值方向被调整的差值}}{\text{残留下未被调整的压力差值}}$

2) 图 1 所示是定量分析中常用符号和记号

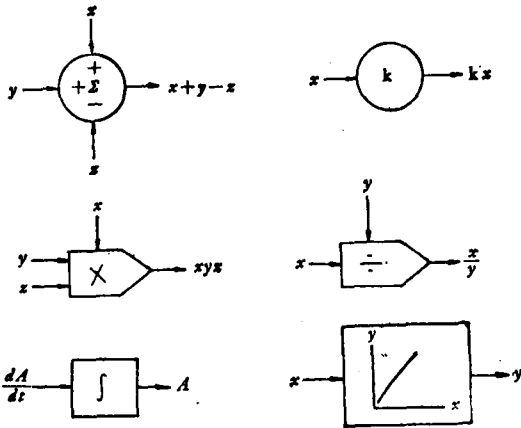


图 1

线表示变量，框图表示要执行的数学运算

3) 几种常见的控制机制：

a. 比例控制 如图 2 所示。当动脉压突然上升到 180mmHg 时，由于减压反射，在 15 秒钟里即返回到 131mmHg。

$$\text{反馈增益} = \frac{180 - 131}{131 - 100} \approx 1.6$$

b. 积分控制 如图 3 所示，当动脉压在 $t = 0$ 时，有一个初始偏差值 80mmHg。但在 2 个小时以后，偏差值就减小到 40mmHg。4 小时后，20mmHg。当 $t \rightarrow \infty$ 时，偏差值就接近零值。即具有把压力完全调整到原来值的能力。在循环系统模型中，肾脏-血容量-压力系统就是一个积分反馈控制系统。

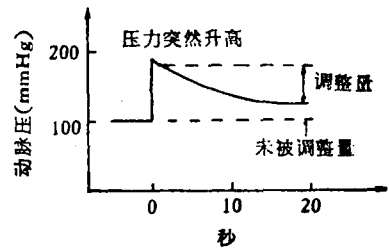


图 2

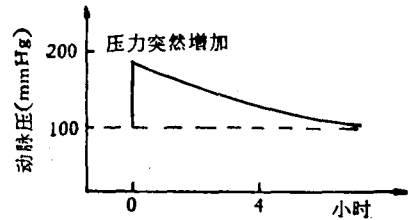


图 3

c. 前馈控制 它在血压控制也起着重要作用。

例 1: 当人饮用多量的水后，人的体液容量即增加，动脉压提高，但水稀释血液又同时引出二个前向反馈效应，它们的作用却是抑制血压的升高。一个是水的增加降低了抗利尿激素的含量，从肾脏排出更多的水分。另一个是肾脏血液被稀释，增加了肾脏排水速率。

例 2: 当一个动物的钠耗尽时，动脉压会发生似应降低反而升高的现象。这是由于在肾小球渗透率开始减少后，其近旁细胞分泌大量的肾素，肾素又产生过多的血管紧张素，从而造成动脉压升高。尽管排钠的血流动力学直接作用常常是降低血压，但肾的前馈作用大于直接作用，故结果血压实际上是升高。

前馈型压力控制器具有 100% 校正异常压力的能力以及过校正能力(>100%),由于它过高增益,可使控制变得很不稳定^[13]。

D. 伺服控制器: 人体动脉压伺服控制系统包括二个部分,一个是可调的压力置定点,即是前述的影响肾脏功能的那些因素,它们确定了人的基础动脉压的水平。二是系统的伺服部件,它总是自动地把动脉压调整到压力置定点所指定的那个压力值。人体中肾脏-血容量-压力伺服控制系统的定量表示可用图 4 说明。

框图 1、2、3 表示伺服成分。框图 4 表示变

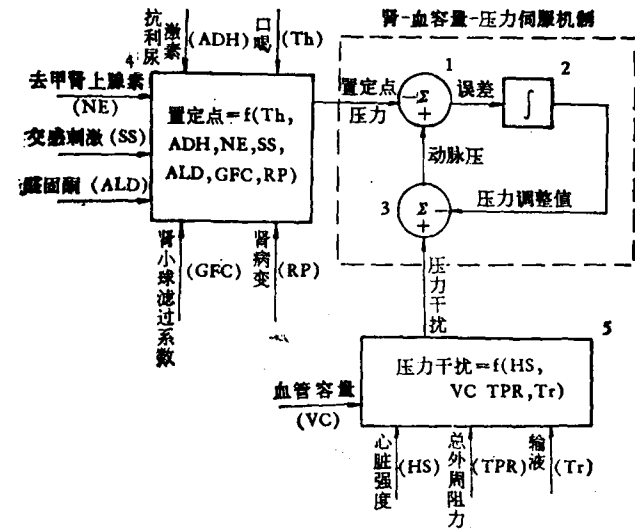


图 4

更压力置定点的各种方法,框图 5 表示对系统的各种干扰。例如发生心肌梗塞时,血压就会下跌,只要心脏损伤还不非常严重,血压仍会恢复到正常值。但此时心力储备可能已被耗尽。

四、循环系统的数字模拟

Guyton 的数学模型是从循环系统功能这个角度考虑,并作了某些简化后建立的。该系统是一个大系统,就每个具体成分而言,输入-输出关系可以看成是静态的(这是因为 Guyton 模型是研究长期血压控制),但大系统本身是个动态过程,模型内还包含多个非线性环节,故涉及非线性系统求解问题。

Guyton 提出的最有代表性的循环系统的数学模型有 2 个,一个是中等程度循环系统模

型^[6]。该模型内包括 20 多个生理变量,近 30 个“功能块”。另一个是循环系统总调节模型^[8],由于模型很大,关系复杂,在这里只能作一个简单介绍,总调节模型包含 400 多个生理变量,354 个“功能块”。其中许多功能块都是几十年来许多循环生理学研究人员的研究成果。共包括 18 个系统,它们是循环动力学、肺动力学、肾动力学、毛细血管膜动力学、组织压力和胶体、电介质和水、激素控制、神经系统控制和局部血流控制。原文中有模型总图还附较详细的注释,并给出了各个系统全部变量的初始状态值(即正常生理值),非线性环节中曲线的几个主要结点,物理的,生化的和生理的常数,变量值的上、下限,各个调节系统的时间常数等,各个变量和各个系统之间关系,在控制论的帮助下,由人体生理学知识把它们十分清楚而又逻辑地连贯成一体。

Guyton 及其同事在 PDP-9 计算机上,用 FORTRAN 语言,用 16K 内存字节把总调节模型编制成程序。他们在计算机上作数字模拟,又在狗身上做同样内容实验,模拟了充血性心力衰竭,容量性高血压,交感神经切除等生理过程,两者结果是相当符合的。

系统分析方法在解释血压控制机制方面也是很有价值的,例如当时一些研究高血压人认为外周阻力升高一定会引起高血压,而从事心输出量研究的人认为回到心脏方向静脉的收缩会极大减少静脉回流、心输出量和动脉压,然后,静脉收缩会引起总外周阻力升高。显然这二种观点是矛盾的, Guyton 通过计算机分析,成功地把这两种似乎是矛盾的观点统一起来,作了合理的解释。

对于这样一个多变量,非线性系统,目前只能在计算机上求其数值解。我们结合人工心脏科研工作开展了循环动力学基础理论方面的研究,曾有过一些报道^[12]。我们是在 Gromenco-II 型的小型计算机上,用 8K 内存字节把一个中等程度模型编制成程序,模拟了高血压与心力衰竭,取得了与国外近乎一致的结果。

我们认为当前要使计算机在医学科学中发

挥更有效的作用,其中关键是要有足够多的优良的数学模型。Guyton 的循环系统数学模型是比较成功的一个。

但 Guyton 的循环系统模型是七十年代初提出的,今天看来,其有关压力控制基本观点未必全面。当今有不少学者不同意甚至反对他的基本观点。因此我们用 Guyton 模型时,应十分注意 Guyton 建立模型的目的以及模型赖以成立的条件。与我们目的一致方面可以完全借用,不一致的地方就要修改、扩充和建立新的模型。

随着科学的发展,目前对问题的研究正朝着越来越精细的方向发展,然而不应该忽视综合分析或者说系统分析方法,后者正是从总体上把握事物的特性。应该有更多的医学科学研究人员使用系统分析方法。Guyton 在人体血压控制研究所提供的方法堪称是一个典范。

参 考 文 献

[1] Ledinham, J. M. et al.: *Can. Med. Assoc. J.*,

90, 292, 1964.

[2] Dobbs, W. a. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 27, 507, 1971.

[3] Heymans, C. et al.: *Reflexogenic Area of the Cardiovascular System*, Little, Brown, Boston, 1958.

[4] Guyton, A. C. et al.: *Am. J. Physiol.*, 164, 351, 1951,

[5] Guyton, A. C. et al.: *Physical Bases of Circulatory, Transport Regulation and Exchange*, W. B. Saunder Co., Philadelphia, 1967.

[6] Guyton, A. C. et al.: *Circ. Res.*, 24 (suppl. 1), 1, 1969.

[7] Guyton, A. C. et al.: *Ann. Biomed. Engin.*, 1, 245, 1972.

[8] Guyton, A. C. et al.: *Rev. Physiol.*, 34, 13, 1972.

[9] Guyton, A. C. et al.: *Circ. Res.*, 35, 159, 1974.

[10] Guyton, A. C.: *Circulatory Physiology*, III, 511, W. B. Saunders company, 1980.

[11] Brough, R. B. et al.: *Cardiovasc. Res.*, 9, 722, 1975.

[12] 马永沂 秦家楠: 《中国生物医学工程学报》, 2(1), 54, 1983.

[13] Coleman, T. G. et al.: *Clin. Sci.*, 48, 458, 1975.

[本文于 1983 年 5 月 11 日收到]

科技消息

真核生物 RNA 剪辑方式

真核生物 RNA 在转录后的剪辑过程中,通过断裂与再接反应删除原初转录产物中无编码功能的内隐子(Intron)序列将外显子(Exon)连接为成熟 RNA。近年来的研究表明断裂基因可根据内隐子序列的剪切方式分为三类:

1. 真核 mRNA 剪切位置由内隐子与外显子的交界序列确定。由核内小 RNA 与蛋白质的复合物 SnRNP 识别此交界序列并参与剪接反应,确切反应机理尚不清楚。

2. 真核 tRNA 内隐子序列嵌在成熟 tRNA 序列中,反密码子 3'侧一个碱基的后面,不干扰成熟分子中保守的二级或三级结构。剪切位置由外显子的结构域确定。剪接反应包括断裂和再接两个步骤,先由内切酶同时切断内隐子与两侧外显子连接的两个磷酸二酯键,形成带 3'-P 末端的 5'-半分子、带 5'-OH 和 3'-P 的内隐子序列,和带 5'-OH 的 3'-半分子三个段落。然后在连接反应中将 5'-半分子与 3'-半分子连接成完整的 tRNA 分子,同时内隐子序列自身环化被删除。剪接反应需 ATP 提供能量。

3. 真核 rRNA 和线粒体 RNA 四膜虫 rRNA 和多种酵母线粒体 mRNA 的研究表明这两类 RNA 的内隐子序列可形成类似二级结构,两端切点以 U/G 为界,交界序列为 5'.....U ↓ X...内隐子.....G ↓ X...3'。剪切位置由内隐子结构决定,自催化完成剪接反应。以四膜虫 rRNA 为例,剪接过程包括一系列转酯化反应,无需蛋白质参与,仅需一个鸟苷辅因子引发反应。由鸟苷的自由 3'-OH 在转酯化反应中与内隐子 5'-P 端共价连接,形成 G_pX...3', 5' 磷酸二酯键,释出内隐子 5' 侧外显子的 3'-OH 端,在下一个转酯化反应中与内隐子 3' 侧的外显子 5'-P 端共价连接,获得成熟 rRNA。被删除的内隐子再通过转酯化反应环化。线粒体 RNA 的剪辑也由内隐子序列自催化,或许涉及类似机理。值得注意的是就核内基因而言,三类 RNA 的转录和剪辑体系各不相同,其中内隐子功能与剪辑机理的关系有待进一步阐明。

刘 蓉 供稿