

心血管变异性的中枢调节数学模型

吴国强, 赵耐青, 沈霖霖, 汤火侃

(复旦大学基础医学院, 上海 200032)

摘要:通过建立心血管变异性的数学模型,讨论心血管中枢对心血管调节的作用。由血流动力学公式、心交感和心迷走对心率的控制、压力感受器反射以及心血管中枢的活动性构成闭环的拍一拍心血管变异性数学模型。获得如下结果:模型仿真了,1)心血管变异性的三个主要的频率成分;2)传出神经活动也具有与心血管变异性相同的频谱特性;3)压力反射的S形曲线及其受心血管中枢的影响;4)心血管变异性的昼夜节律现象。本模型成功地仿真了心血管变异性的主要特征,尤其提示了心血管中枢的活动对心血管变异性 and 压力反射敏感性有极大的影响。

关键词:心血管变异性; 数学模型; 心血管中枢

中图分类号:Q811.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-6737(2001)03-0504-09

自从 Akselrod^[1]于1981年提出心率变异性(Heart rate variability, HRV)的频谱反映了自主神经系统对心血管的调节以后,人们对心率变异性、血压变异性(Blood pressure variability, BPV)、压力反射敏感性(Baroreflex sensitivity, BRS)以及神经活动变异性(neural discharge variability, NDV)等进行了大量的基础和临床研究^[2-4]。现在很多研究者用心血管变异性这个词来统一描述在自主神经系统调节下的血流动力学参数的波动。

除了基础和临床研究外,为了阐明心血管系统的自主神经调节机理,人们还曾建立了多个数学模型。DeBoer^[5]构建了一个递推方程来描述交感神经的慢传导,该方程是中心频率为0.1Hz的带通滤波器,因而解释了HRV和BPV的频谱上有低频峰(low frequency, LF)。Madwed^[6]将心交感的延迟设为2.5s延迟,外周交感延迟设为5s延迟,模拟了HRV和BPV时域波形,但是没有给出频谱。Baselli^[7,8]提出了HRV和BPV的闭环控制识别模型。以上这些模型强调交感神经的延迟使心血管调节系统的共振频率为0.1Hz附近,心血管变异性的LF频率是外界激励噪声在共振频率处的响应。Cavalcanti^[9]讨论了延迟时间对非线性压力反射模型的影响,认为当延迟时间大于1.2s时,系统产生复杂的振荡,但是没有讨论LF。

这些模型都没有突出心血管中枢在自主神经调节中的作用,因而只讨论了心血管变异性的频谱成分,而没有讨论心血管自主神经调节中的其他一些为生理学所熟知的现象,如压力感受器反射的静态特征,即人们熟知的S形曲线,以及心血管变异性的昼夜节律^[10,11]等现象。

本文建立了一个考虑中枢神经系统的心血管变异性数学模型。仿真计算的结果能显示HRV和BPV的三个主要频率峰,并与临床测试的人体心血管变异性的曲线相似。同时模型

收稿日期:2000-11-21

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39570182)

作者简介:吴国强,1946年生,副教授,硕士,电话:(021)64041900-2320, E-mail:gqwu@shmu.edu.cn.

还仿真了心血管变异性的昼夜节律，静态的压力感受器反射曲线及其受交感和迷走中枢紧张性的影响。

1 模型与方法

本模型的框图如图 1 所示。心脏起搏细胞受心交感和心迷走神经控制从而改变心率。心输出量和外周阻力共同形成血压，并作用于颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器。压力感受器的神经传入冲动经过中枢整合后经交感和副交感神经传出调节心率和外周阻力。从而形成闭环控制系统。另一方面，胸腔的呼吸压也会作用于血压，同时经过化学感受器作用于副交感神经系统，并经中枢整合而影响 HRV 和 BPV。

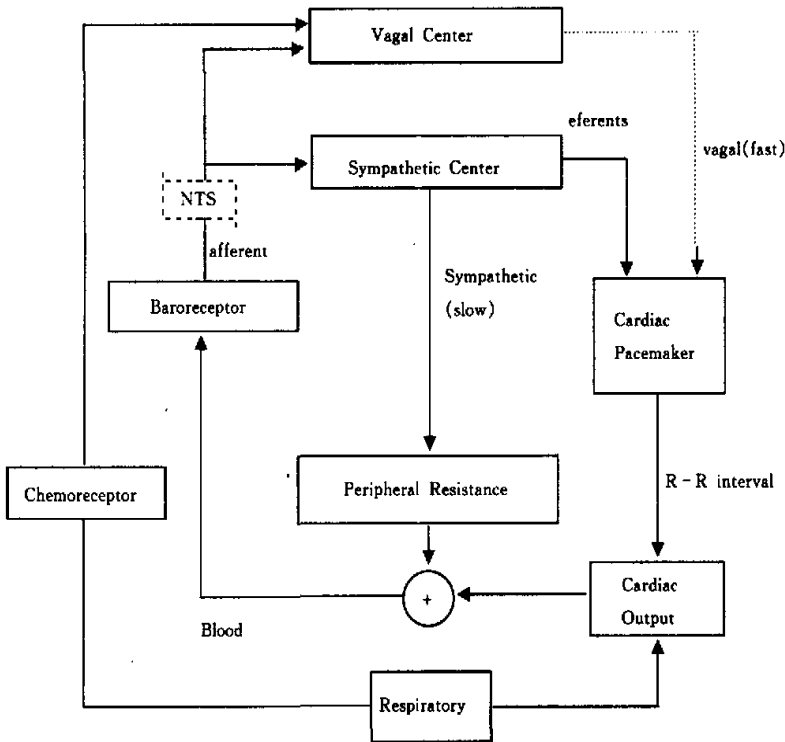


Fig.1 A diagram of cardiovascular regulation

本文采用拍-拍模型，即当前一拍的心率、血压、外周阻力等参数取决于上一拍的参数。虽然心血管系统可以用微分方程（如 Windkessel 模型）来描述，但是，由于心脏起搏细胞有不定期，心交感和心迷走对心率只能进行逐拍调节，因此，本文采用最简单的血流动力学公式。

1) 动脉平均压 (P_m) 由心脏每搏输出量 (SV)、外周阻力 (R_i) 和心动周期 (RR 间期 I_i) 决定 (下标 i 表示第 i 拍心跳, 以下同):

$$P_{m,i} = \frac{SV \cdot R_i}{I_i} \tag{1}$$

2) 根据 Warner^[12] 的实验和理论结果, 我们构建一个递推方程描述心交感 (f_s : 交感神经电

活动频率,单位 spikes/s)和心迷走(f_v :心迷走神经电活动频率,单位 spikes/s)共同作用时心率的变化,心迷走兴奋使心率减慢,心交感兴奋使心率加快,但是共同作用不满足可加性:

$$HR_i = HR_{i-1} \cdot e^{-\frac{t_i-1}{\tau_1}} + HR_0 \left[1 - \frac{f_{v,i-1}}{HR_0(k_{v1} + k_{v2}f_{v,i-1})} \right] \left[1 + \frac{f_{s,i-1}}{HR_0(k_{s1} + k_{s2}f_{s,i-1})} \right] (1 - e^{-\frac{t_i-1}{\tau_1}}) + e_1(t) \quad (2)$$

式中 HR_0 为起搏细胞固有心率, τ_1 为心交感神经传递的延迟时间常数, k_{s1} , k_{s2} , k_{v1} , k_{v2} 为根据 Warner 的实验拟合的系数。 $e_1(t)$ 为激励白噪声。

3) 压力感受器的传入冲动 (f_{sc}) 对血压的响应是具有阈值和饱和值的 S 形曲线:

$$f_{sc,i} = \frac{f_{min} + f_{max} \cdot e^{(P_{m,i-1} - P_m)/e}}{1 + e^{(P_{m,i-1} - P_m)/e}} \quad (3)$$

f_{min} 和 f_{max} 分别为传入冲动的阈值和饱和值频率, P_m 为 S 形曲线最大斜率所对应的血压, a 为该点的斜率

4) 心交感传出冲动由心血管交感中枢延髓头端腹外侧区 (RVLM) 控制。根据 Spyer^[13] 等人的实验结果, RVLM 区神经元的电活动可由下式表示:

$$f_{s,i} = k_2 - k_3 f_{sc,i} + e_2(t) \quad (4)$$

其中, k_2 表示神经元的基础电活动, 正常时约为 20-30 spikes/s。受压力感受器传入冲动影响时, RVLM 区的电活动受到抑制, 由上式第二项表示。 $e_2(t)$ 为激励白噪声。

5) 交感传出冲动同时调节外周阻力, 由下式表示:

$$R_i = R_{i-1} \cdot e^{-\frac{t_i-1}{\tau_2}} + R_0 \left[1 + \frac{f_{s,i-1}}{HR_0(k_{r1} + k_{r2}f_{s,i-1})} \right] (1 - e^{-\frac{t_i-1}{\tau_2}}) \quad (5)$$

R_0 为没有交感神经控制时的外周阻力, τ_2 为交感神经控制外周阻力的延迟时间常数。

6) 心迷走传出冲动由心血管迷走中枢疑核控制。根据 Cerati^[14] 的实验结果, 心迷走的活动用下式表示:

$$f_{v,i} = k_4 + k_5 P_{m,i-1} + k_6 \sin(2\pi \frac{F_r}{HR} t) \quad (6)$$

在血压作用下, 心迷走兴奋。上式第三项表示呼吸的作用, F_r 为呼吸频率。

7) 由 DeBoer 的假设, 脉压与心动周期呈线性关系, 代表心脏 Starling 定律。

$$P_{s,i} = k_7 d_i + k_8 + k_9 \sin(2\pi \frac{F_r}{HR} t) \quad (7)$$

8) 动脉收缩压 (P_s)、舒张压 (P_d)、平均压 (P_m) 和脉压 (P_p) 的关系由第 8、9 两式表示:

$$P_{p,i} = P_{s,i} - P_{d,i} \quad (8)$$

$$P_{d,i} = P_{m,i} - \frac{1}{3} P_{p,i} \quad (9)$$

确定初值后, 上述闭环递推方程组可以求解。计算中所取的参数如表 1 所示。

2 结 果

2.1 心血管变异性的频谱

由于是仅含负反馈的系统, 若没有呼吸项, 其稳定解为常数。当加上呼吸项, 并在方程 2 和 4 右边加上正态分布的白噪声项 ($\bar{x} \pm SD$ 分别为 0 ± 0.7 1/min 和 1 ± 0.1 spikes/s), 得到如图 2 所示的心血管变异性的时域解和频谱。模型计算的结果较好地仿真了实际的心血管变异

Table 1 Parameters in simulation

R_0	1100 (dyn s/cm ²)	k_2	20 (spikes/s)
SV	80 (cm ³)	k_3	0.9
HR_0	100 (1/min)	k_4	2 (spikes/s)
k_{s1}	0.06	k_7	0.06
k_{s2}	0.005(spikes/s) ⁻¹	τ_1	4000 (ms)
k_{s3}	0.05	τ_2	6000 (ms)
k_{s4}	0.01(spikes/s) ⁻¹	k_5	10.0 (mmHg)
P_s	$k_2 + 80$	α	1.0 (mmHg)
f_{min}	4 (spikes/s)	f_{max}	0.7k ₂
k_{r1}	0.1	k_{r2}	0.02(spikes/s) ⁻¹
k_8	0.3 (spikes/s)	k_9	0.3 (mmHg)
k_4	0.05 (mmHg/ms)	F_r/HR	0.27

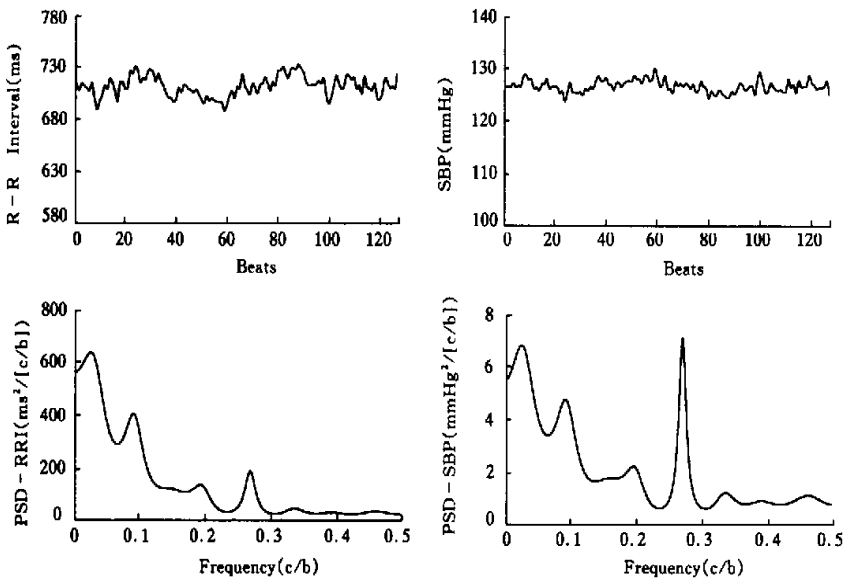


Fig.2 Simulating result of HRV and SBPV. There are three peaks in both spectrum. c/b: cycle/beat

性特征,频谱上清晰地存在3个谱峰。HF的频率值为呼吸频率与心率的比值,当改变呼吸频率时,HF的位置可以移动。LF谱峰在0.1 cycle/beat左右,代表了10秒节律的Mayer波。VLF的频率 <0.04 cycle/beat。

由于心交感与心迷走对心率的调节不具有可加性,LF的频率值和幅度并不保持始终一致,图3为连续计算50个频谱的阵列,可见HF谱峰几乎有确定的频率,但是LF的谱峰频率在0.1 cycle/beat附近左右移动,且峰高也有变化。

2. 2 交感神经和副交感神经电活动的变异性

Malliani^[3] 等人的实验结果显示交感和副交感传出神经电活动具有与心率变异性和血压变异性相似的频谱。在本模型中, 由方程 4 和 6 可计算神经电活动变异性, 结果如图 4 所示。图中可见, 副交感传出神经活动的 HF 谱峰较高, 而交感传出神经活动的 LF 和 VLF 成分占主导。但是交感和副交感神经活动具有 3 个谱峰的事实说明在心血管自主神经调节中, 交感和副交感存在相互作用, 并不相互独立。

2. 3 静态压力感受器反射曲线及其受防御反应的影响

压力感受器反射是具有阈值和饱和值

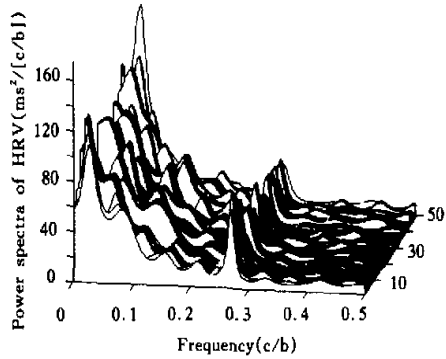


Fig.3 A simulated spectral array showed that both frequency and power density of LF component was not a constant. The reason may be the non-additivity of sympathetic and parasympathetic influence on heart rate

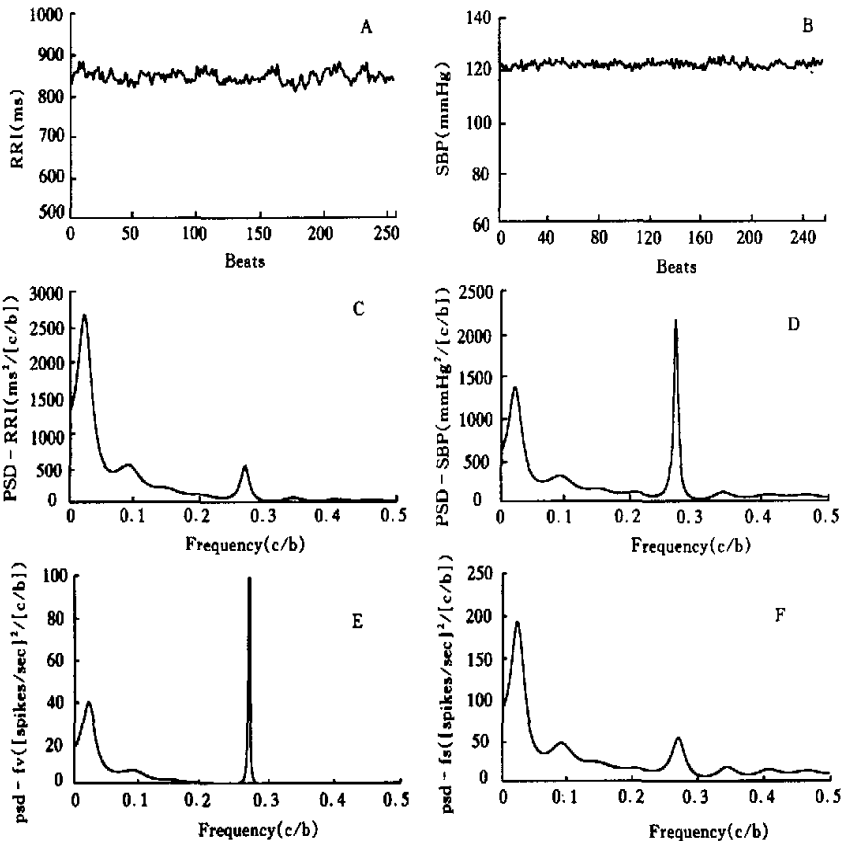


Fig.4 The simulation showed that the spectra of both sympathetic (F) and parasympathetic (E) efferents have similar characteristics with that of HRV (C) and BPV (D)

的 S 形曲线。测定压力反射敏感性的经典方法是 Smyth^[15] 于 1969 年提出的。通过注射血管活性药物使血压上升或下降 20~30mmHg, 将每拍的平均血压和反射性心率或心动周期的改变作图, 可获得压力反射的曲线。其斜率称为压力反射敏感性。由于血管活性药物主要改变外周阻力, 我们使本模型中的外周阻力初值 R_0 从 600 dyn s/cm⁵ 逐拍变化到 1800 dyn s/cm⁵, 计算逐拍平均血压和 RR 间期。可得到典型的压力感受器 S 形曲线。方程 4 中的 k_2 表示 RVLM 区神经元的基础电活动。若刺激中脑防御反应区 dPAG, 可引起心率加快, 血压升高。此时 RVLM 区的基础电活动频率增高^[16,17]。我们设定两个 k_2 值计算静态压力感受器反射特性, 如图 5 所示。当 RVLM 区基础电活动频率较高时, 压力反射曲线右移, 敏感性降低。说明防御应对压力感受器反射有抑制作用。

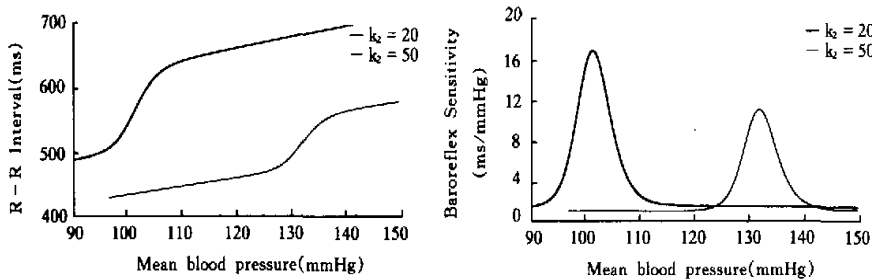


Fig.5 The interaction of defence reaction and baroreceptor reflex. When the base-line discharge frequency in RVLM increases, the sigmoid curve of baroreflex moves to lower-right, and the sensitivity decreases

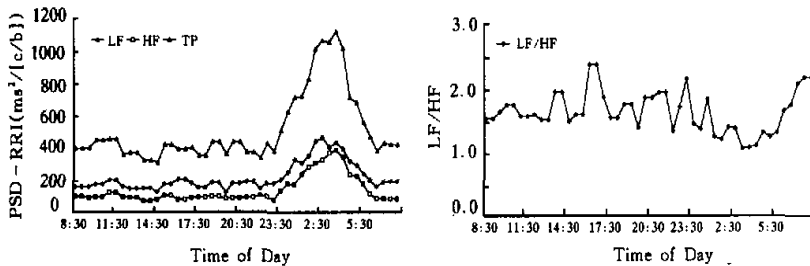


Fig.6 Simulation of circadian of cardiovascular variability. Central sympathetic tone and activity is higher at daytime (8:30~23:00) and lower at night (23:00~8:30) by changing the value of k_2 and k_3 in equation (4). In opposition, central parasympathetic tone and activity is lower at daytime and higher at night

2.4 心血管变异性的昼夜节律

心率变异性具有昼夜节律已为很多研究证实。我们改变方程 4 和 6 中的参数仿真了这种昼夜节律。白天交感紧张性水平较高, 而夜间较低。相反, 白天副交感紧张性较低而夜间较高。取 8:30~23:00 期间 $k_2 = 15, k_3 = 0.6, k_4 = 8, k_7 = 0.15$, 而夜间为 $k_2 = 10, k_3 = 0.7, k_4 = 10, k_7 = 0.2$, 昼夜交接时逐步过渡, 仿真结果如图 6 所示。夜间心率变异性的 LF, HF 和 TP 均显著增高, LF/HF 降低。仿真结果与人体实测结果吻合得较好(见文献^[12], 图 1)。

3 讨 论

心血管变异性的高频成分 (high frequency, HF) 又称为呼吸性窦性心律不齐 (Respiratory Sinus Arrhythmia, RSA), HF 的频率与呼吸有关已受到公认。我们也曾通过改变通气频率的方法获得 HF 频率的相应变化^[18]。LF 的原因还在讨论。DeBoer 构建一个中心频率为 0.1 cycle/beat 的带通滤波器作为交感神经系统的特性,但是缺乏有力的实验证据。现在大多数研究者相信, LF 是由于自主神经系统的滤波特性引起的,激励源是外界的各种扰动(以白噪声形式含于方程中)。本文并未刻意构建带通滤波器,只引入交感神经传导的延迟,就可得到 0.1 cycle/beat 的 Mayer 波。说明 LF 的原因可能有两方面。一方面,交感系统的慢传导起了低通滤波的作用。另一方面,交感和副交感传出冲动调节心率是非线性的,其相互作用项为 Mayer 波的产生创造了条件。

交感和副交感神经的相互作用还表现在神经活动的变异性上。Milliani^[3]等人的实验证明了传出神经电活动的变异性同样具有三个谱峰,我们的实验也曾发现 RVLM 神经元的电活动不仅与血压波形相干,而且其变异性具有与心率变异性相干的 HF 谱峰^[17],说明中枢神经元对心血管和呼吸信号的整合。本模型仿真了交感和副交感传出神经的频谱,结果与心率和血压变异性的频谱类似,都具有三个相同的频谱成分。这一结果与上述实验结果吻合。本模型仅考虑了交感和副交感对心率控制的相互作用,所以传出神经电活动的频谱可能由于整个自主神经系统的闭环控制所致。虽然 Montano^[19]的实验显示去大脑和去神经猫的 RVLM 和 CVLM 区神经元的电活动含有 LF 和 HF 成分,说明神经活动的变异性并非一定由闭环控制引起,还可能心血管中枢本身具有节律性。但是由于还缺少大量的实验数据,我们还不能将中枢振子包含到本模型中。

以前的模型(如 DeBoer)在考虑压力反射时,将血压影响心率只用一个方程描述,因而无法研究心血管中枢在调节中的作用。我们将交感和副交感中枢从压力反射中分离出来(方程 4 和 6),得到中枢整合作用对压力反射的影响。由 RVLM 的基础放电频率所决定的中枢的交感活动对压力反射起了很大的作用,基础放电频率的提高使压力反射敏感性降低(图 6)。Nosaka^[20]等人的实验证明刺激中脑 dPAG 抑制压力反射。由于 RVLM 的基础放电频率受到高位中枢如防御应激反应区的影响,因此本结果还可以用于解释心血管变异性的昼夜节律现象。虽然防御应激反应原先只用于描述动物临敌时的反应,但是现在已大大放宽了其定义,许多使交感兴奋的行为特征,譬如心算,白天的活动等也被包含进防御反应的范畴^[21]。当然,如 Di Rienzo^[10]所讨论的,心率变异性的昼夜节律可能还与呼吸有关,夜间的呼吸深而慢,呼吸对血压的机械性作用可使血压变异性增高,从而反射性地使心率变异性也增大。但是,我们的结果显示昼夜节律的主要原因可能还是交感和副交感中枢的活动性。

由于心血管变异性与高血压、糖尿病、心肌梗死等多种疾病有关,而且是敏感的诊断和预后指标,所以二十年来国内外进行了大量的研究。本文构建的数学模型成功地仿真了心血管变异性的主要特征,包括交感和副交感传出神经活动的变异性。对压力反射敏感性和昼夜节律的仿真说明心血管中枢活动在心血管变异性的调节中起了重要的作用。这些结果有助于阐明社会、心理因素对心血管系统的影响。而且对中枢性抗高血压药物的研究有潜在的指导意义(实验结果将于近期另文发表)。

参考文献:

- [1] Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control[J]. *Science*, 1981,213:220-222.
- [2] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability, Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use[J]. *Circ*, 1996,93(5):1043-1065.
- [3] Maliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain[J]. *Circ*, 1991,84(2):482-492.
- [4] Lombardi F, Montano N, Finocchiaro ML, et al. Spectral analysis of Sympathetic Discharge in Decerebrate Cats[J]. *J Auton Nerv Syst*, 1990,30:S97-S100.
- [5] DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model[J]. *Am J Physiol*, 1987,253:H680-689.
- [6] Madwed JB, Albrecht P, Mark RG, et al. Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: a simple computer model[J]. *Am J Physiol*, 1989,256:H1573-H1579.
- [7] Baselli G, Cerutti S, Badilini F, et al. Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences[J]. *Med & Biol Eng & Comput*, 1994,32:143-152.
- [8] Baselli G, Cerutti S, Civardi S, et al. Cardiovascular variability signals: Towards the identification of a close-loop model of the neural control mechanisms[J]. *IEEE Trans BME*, 1988,35(12):1033-1045.
- [9] Cavalcanti S, Belardinelli E. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation[J]. *IEEE Trans BME*, 1996,43(10):982-989.
- [10] Di Renzo M, Castiglioni P, Mancia G, et al. 24h sequential spectral analysis of arterial blood pressure and pulse interval in free-moving subjects[J]. *IEEE Trans BME*, 1989,36(11):1066-1075.
- [11] 赵耐青, 陈德, 范维虎, 等. 严重冠心病患者的24小时心率变异性分析[J]. 中国学术期刊文摘(科技快报), 1997,3(8):1001-1003.
- [12] Warner HR, Russell RO. Effect of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog[J]. *Circ Res*, 1969,24:567-573.
- [13] Spyer KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control[J]. *J Physiol*, 1994,474(1):1-10.
- [14] Cerati D, Schwartz RJ. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death[J]. *Circ Res*, 1991,69:1389-1491.
- [15] Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity[J]. *Circ Res*, 1969,24:109-121.
- [16] Brown DL, Guyenet PG. Electrophysiological study of cardiovascular neurons in the rostral ventrolateral medulla in the rats[J]. *Circ Res*, 1985,56(3):359-369.
- [17] 沈霖霖, 彭应杰, 吴国强, 等. 延髓头端腹外侧区神经元电活动与心血管活动相干性的研究[J]. 生理学报, 1999,51(2):168-174.
- [18] 沈霖霖, 曹银祥, 吴国强, 等. 大鼠心率变异性频谱中高频成分的中枢机理分析[J]. 生理学报, 1998,50(4):392-400.
- [19] Montano N, Gnechi-Ruscione T, Porta A, et al. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system[J]. *J Auton Nerv*, 1996,57:116-122.
- [20] Nosaka S, Murata K, Inui K, et al. Arterial baroreflex inhibition by midbrain periaqueductal grey in anaesthetized rats[J]. *Eur J Physiol*, 1993,424:266-275.
- [21] Schenberg LC, Vasquez EC, Costa MB. Cardiac baroreflex dynamics during the defence reaction in freely moving rats[J]. *Brain Res*, 1993,621:50-58.

A MODEL OF CENTRAL REGULATION IN CARDIOVASCULAR VARIABILITY

WU Guo-qiang, ZHAO Nai-qing, SHEN Lin-lin, TANG Da-kan

(School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: A mathematical model of cardiovascular variability was developed to evaluate the influence of central regulation on cardiovascular variability in this paper. The model includes 1) the simplest hemodynamic formula, 2) the regulation of heart rate by sympathetic and parasympathetic efferents, 3) baroreceptor reflex, and 4) the central cardiovascular activity influenced by baroreflex and relayed signals from higher level of central nervous system. The simulation of the model showed as follows: 1) the three main spectral components of cardiovascular variability which are coincident with clinical measurement, 2) the same spectral peaks existed in the spectra of both sympathetic and parasympathetic efferents, 3) the sigmoid curve of baroreceptor reflex and its relationship with central nervous activity, and 4) the circadian of cardiovascular variability. The model simulated the main characteristic of cardiovascular variability successfully. The results indicate that the central nervous activity plays an important role in the regulation of cardiovascular variability.

Key Words: Cardiovascular variability; Mathematical model; Cardiovascular center