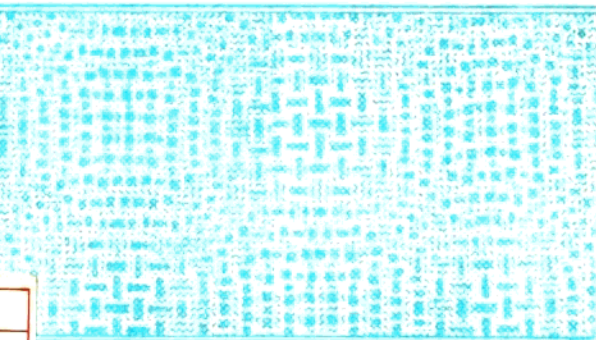




生物医学工程与仪器丛书

生理系统的仿真与建模

白 净 著



清华大学出版社

现代生物医学工程丛书

《现代生物医学工程丛书》编委会

主 编 杨福生

副主编 杨子彬

编 委 (按姓氏笔划)

白 净 刘元元 杨子彬

杨福生 容观澳

本书为由清华大学
学术专著出版基金资助
出版的专著之一

丛 书 序

生物医学工程(Biomedical Engineering)是一门涉及多个学科的新兴边缘学科。该学科近几十年来发展十分迅速。生物医学工程学的前身是医用电子学。随着电子技术、信息科学、计算机技术、材料科学等的迅速发展,它们的应用不断渗入到生命科学领域。同时,生理学、生物化学和生物物理学等的发展也加强了生命科学的基础,于是逐渐形成生物医学工程这门学科。目前,一般认为运用自然科学和工程技术的原理和方法研究人的生理、病理过程、揭示人体的生命现象,并从工程角度解决防病治病问题,是生物医学工程的主要任务。它的研究内容包括医学仪器与传感器、医学成像、生物医学信号处理、生物电磁学、生理系统的仿真、建模与控制、医学专家系统与模式识别、临床工程、生物力学等多个方面。

生物医学工程在我国是一门比较年青的学科,1978年全国科技大会才正式列为独立学科。但十几年来发展却很迅猛,目前已有十余所高等院校设置了这一专业,从事生物医学工程研究及医学仪器开发的科研单位与公私企业更如雨后春笋。为了使社会对这门新学科有进一步了解,也为了反映国内在这一领域的科学研究与教学研究成果,我们决定出版这套“现代生物医学工程丛书”,着重介绍这一新兴学科近年来发展较快的一些前沿方向,如生理系统的仿真与建模、医学成像系统、医学图象的分析与处理、各种生理信号的动态提取及模式分类,以及一些新型的医学电子仪器等。我们将根据科研工作与教学工作的发展情况陆续出版。要求每本专著既要反映这个专题领域内的研究现状和发展前景,也要反映作者本人在这一领域内的研究成果;对本专题的基本理论也要有

系统的叙述,以适应本专业研究生的教学需要。

丛书的读者对象为生物医学工程专业的高年级学生、研究生和教师,以及广大从事生物医学工程工作的科学工作者和工程技术人员。同时也希望这套丛书能对有志进入这一学科的朋友们起一些向导作用。

组编和出版这套丛书是一次尝试,我们热忱期待读者们的批评和建议。

编委会

1993年5月

前 言

随着计算机技术的飞速发展,其应用也渗透到各个领域。其中,应用计算机程序进行模拟和仿真研究,给人们带来了极大的效益,使一些原来不可能实现的工作得以完成。例如,电力系统的动态模拟和仿真,可以指导电力规划,预测电力故障后果;宇航系统的仿真可以为真实系统的设计和制造提供有价值的信息;地震的模拟实验可提供建筑物地震耐力和防护措施的数据和思路。模拟和仿真的方法不仅提供了省时、省钱的研究途径,而且,更重要的是不受各种极限指标和设备条件的限制。因此,在生理系统研究中,模拟和仿真的方法也已成为一个普遍采用的手段,在每年的跨国电气电子工程师学会生物医学工程学年会上,都有相当数量的论文是报告这种方法的研究工作的。

受现有实验手段的限制,许多人体实验是难于实现的,因此,尽管人类对大自然已积累了相当丰富的知识,但在人体自身的许多方面,至今仍有许多未解开的谜。所以,模拟和仿真手段无疑为揭开这些不解之谜开辟了道路。

要进行模拟和仿真,首先要建立一个可描述和反映被模拟对象的模型。例如,对于研究心脏病来说,就要建立一个心血管系统的模型;对于研究糖尿病来说,则需要建立一个血糖代谢模型。这里的模型,不是简单的形体相似的静态模型,而是指那种可以反映事物内在规律及其与外部相互作用规律的动态模型。因此,要建立生理系统的模型,往往单靠生理和医学知识还不够,还需要在生理知识的基础上,用系统的观点,从工程的角度并采用工程学的方法

来分析和构造。正因为如此,人们把这一工作划分到一个新的交叉学科领域,维纳为之命名为“生物控制论”。

在生物医学工程领域中,我们研究的不外乎生命系统与外部装置的信息传递和相互作用,因此建模与仿真的方法已成为实现这一研究的有力工具。到目前为止,人体的五脏六腑都有其相应的仿真模型,作为这一领域的研究工作者非常有必要学习和掌握这一重要的研究方法。

本书旨在通过介绍生理和生物控制系统的理论、基本概念和一些现有模型的建模思想和方法,使读者了解应该如何从系统的观点和工程的角度对待生理系统;如何运用已掌握的工程知识去分析和解释以及解决生理系统的问题。为了强调建立生理系统模型及进行生理仿真的思想方法,本书在叙述中尽量避免过多的数学推导,而是以人体几个主要生理系统为主线,结合大量实例介绍该领域已有的部分工作,其中亦包括作者本人的研究工作的成果。

本书在编写过程中,得到了清华大学杨福生教授、中国医学科学院基础部杨子彬教授的指导和帮助,谨在此表示由衷的谢意。

由于编者水平有限,书中难免有许多不足之处,恳请读者批评指正。

白 净

1993 年 3 月于清华园

目 录

第一章 绪论	1
1.1 模型和仿真的概念	1
1.2 生理系统建模与仿真的发展状况	4
第二章 生理反馈和控制	6
2.1 交换、控制和调节	6
2.2 体内稳态、连续和反馈	9
2.3 建模和仿真的方法	13
2.4 生理反馈和控制的特性及数学描述	17
2.5 生物反馈	32
第三章 药物动力学模型	39
3.1 药物动力学的特点和研究方法	39
3.2 房室模型的概念和分类	40
3.3 几种简单的组分模型	45
3.4 多组分模型	53
3.5 模型参数的确定方法	55
第四章 内分泌和代谢控制系统模型	61
4.1 甲状腺素和碘代谢的生理机理	61
4.2 甲状腺素和碘代谢模型	63
4.3 血糖代谢模型	69
4.4 人工肾透析系统模型	77
第五章 血液循环系统模型	85
5.1 心血管循环系统生理机理	85
5.2 血管中血流的流体动力学模型	87
5.3 心脏模型	97
5.4 生理调节和控制机制	104

5.5 循环系统动态模型	109
第六章 体温调节系统模型	116
6.1 体温调节系统的生理机制	116
6.2 体温控制系统的黑箱模型	117
6.3 热交换模型	120
6.4 热分布的组分模型	128
第七章 呼吸系统模型	132
7.1 呼吸系统的生理机制	132
7.2 呼吸控制系统模型	134
7.3 肺气体交换模型	137
7.4 呼吸力学模型	140
第八章 神经系统模型	149
8.1 神经系统的生理梗概	149
8.2 神经细胞膜模型	153
8.3 神经元模型	162
8.4 神经回路网模型	169
第九章 感觉系统模型	187
9.1 感觉系统的生理梗概	187
9.2 瞳孔尺度控制模型	191
9.3 视细胞模型	194
9.4 侧抑制模型	196
9.5 感受野模型	200
9.6 视觉计算模型	206
第十章 系统辨识	211
10.1 概述	211
10.2 生理模型的可辨识性	214
10.3 线性模型的辨识举例	219
10.4 非线性模型的辨识举例	226
10.5 模型的合理性验证	232
参考文献	237

第一章 绪 论

1.1 模型和仿真的概念

自古以来,通过建立模型的方法研究客观世界就是人类认识自然的一个基本方法。比如地理中用的地图、地球仪以及战争中用的沙盘,都可称为形象的模型。而自从人类有了数字的概念后,则用数学的方式来描述事物,又构成了许多抽象的模型。因此,广义而言,建立模型的方法是我们无所不用的一种工具。在电子技术还不发达的过去,模型的概念常常与一些实体的、形象的、与所描述事物具有相似性的事物联系在一起;随着电子技术的飞速发展,模型的概念也有了新的寓意,并逐步形成了自己的方法论。

在我们生活的世界上,动是永恒的,静是相对的,因此,作为事物的描述,我们更关心的是其动态特性。能够描述事物动态的模型也就称之为动态模型。用模型动态地表现所描述事物的动态过程就称之为仿真或模拟。所以,就动态模型而言,建模与仿真是不可分割的两个组成部分。动态模型可分为三种:(1) 物理仿真模型,又称之为实体模型;(2) 图示仿真模型,即用画面的动态变化描述事物;(3) 计算机仿真模型。如果一个模型是用数学方式表述的,则其动态运行往往是采用数字计算机来实现的,并称之为计算机仿真。与前两者相比,计算机仿真起着更为重要的作用,因此,在本书中,主要阐述计算机仿真模型。

正如 Prahofer 所指出的,一个动态模型的建立往往有如下三个方面的内容:(1) 理想化;(2) 抽象化;(3) 简单化。这三点精辟地指出了建模与仿真方法的特点。从某种意义上说,在建立某一

事物的模型时并不苛求模型与其原型——所描述事物——的完全等同性,而往往根据研究的目的将实际条件理想化,将具体事物抽象化;同时也常常对一个复杂的系统进行一系列简化以适应建模与仿真的需要。例如,在研究药物动力学的房室模型中,就将血液及血液含量丰富的器官抽象和简化为一个药物均匀分布的容器腔室,而不计及循环系统的管路分布和走向等等细节。从另一个角度来说,对于许多实际系统,试图建立其完满的仿真模型往往是不可能的或不值得的。我们研究的对象往往是我们尚未完全了解的事物,因此,我们也就不具备充分的知识去建立有关这一事物的完满的模型;同时,在许多情况下,我们所感兴趣的往往是有关这一事物的某一方面,也没有必要追求所有方面都完满的模型。

正是由于在建立模型过程中所采用的是理想化、抽象化、简化等手段,即使是动态仿真模型一般也难于全面地反映其所描述的客观事物,而仅仅能在有限的方面反映事物的特征。因此,我们称通过建模与仿真方法对事物的表述为模型空间。因为模型是基于真实系统而建立起来的,因而模型空间所得出的问题的解就与真实空间的同一问题的解有必然的联系。这种真实空间与模型空间的相互关系可用图 1.1 来表示。真实系统既可以是自然系统,亦可以是人工系统;既可以是现存的系统,亦可以是将要建立的系统。

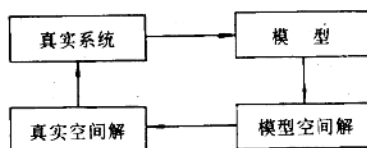


图 1.1

对于模型空间来说,真实系统可视为含有无限多可观测信息

的源,而在有限的时间内,我们只能从中获取其有限部分而远非全部。既然我们不可能利用真实系统的全部信息,又不可能建立一个完满的模型,那么,作为建模者就总要面临如何论证所建模型对其特定问题的有效性这一问题。事实上,任何模型都是根据某一特殊目的而建立起来的,因而,其有效性的评判标准也不可能一样,而是与其特定的使命联系在一起的。例如,一个心脏电活动模型对于描述心脏电活动是有效的,但却不可能反映心脏的力学特性。

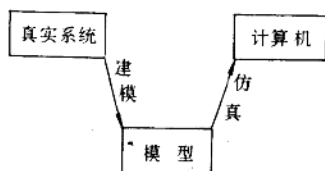


图 1.2

一个计算机仿真模型一般由三个部分组成:真实系统、模型、计算机,如图 1.2 所示。这里,真实系统仅仅起着信息源的作用;模型则是具有产生这些信息的能力的指令集合;而计算机则是执行这

些指令并产生信息的一个工具。在真实系统与模型之间存在的直接关系被统称为建模。而在模型和计算机之间存在的直接关系则用仿真一词表达。

动态仿真可以应用于以下四大范畴:(1) 用于了解系统的工作状况和原理。例如 Hodgkin 和 Huxley 建立的神经细胞膜模型就帮助人们认识了神经系统电活动的生理机理。(2) 用于预报系统的未来状况。例如气象预报和宇宙模型就属于这一类。(3) 用于改进现存系统。此时,模型用于分析现存系统的工作方式并研究各种可能的其它方式下的系统的状况,从中选出最优方案并用之于改进原有系统。因此,这属于优化问题。(4) 用于设计新系统。此时,所模拟的系统并不存在,而要通过建立一个模型来设计出新系统的蓝图,并进一步通过仿真来确定该系统的动态性能和可行性。例如新型汽车的设计现在就采用计算机仿真的方法。

1.2 生理系统建模与仿真的发展状况

可以说,生理系统是最复杂的系统之一,因而,直至科学高度发达的今天,人们对生理系统仍知之甚少,对许多生理问题亦缺少有效的手段进行研究。正是由于生命系统的高度复杂性以及研究的困难程度,生理系统也是较早地应用了建模与仿真方法的领域之一。在早期工作中,较为著名的要属 50 年代初期 Hodgkin 和 Huxley 两人建立的神经细胞膜产生动作电位时膜电导变化的模型了。这一模型揭示了神经电生理的内在机制,并可通过仿真预测神经电一切基本现象,如动作电位的全或无原则、不应期、阈值以及动作电位的传播等等。正是由于这一建模与仿真工作对神经电生理方面的卓越贡献,Hodgkin 和 Huxley 两人在 1963 年获得了诺贝尔奖。

如果说在 19 世纪,数学在生物中的应用还等于零的话,那么,在一百多年后的今天,采用建立数学模型并进行计算机仿真的方法来研究生命系统已积累了丰富的经验,并已经成为一个通用手段。现在,几乎所有的生理系统都已有了或简或繁,种类繁多的模型。在本书中,我们将介绍其中的一部分,意在抛砖引玉,并不追求全面。但仅从本书内容,关于建模与仿真方法在生理系统方面的应用就可见一斑。同时,我们也将看到,在这一领域的应用中,既包括在加深对生理系统的了解和预测其动态趋势方面的应用,也包括在对各种人工脏器和生命辅助系统的优化和设计方面的工作。

在生理系统的建模与仿真过程中,生理系统(如人体)就是提供给模型空间的信息源。然而,由于受到现有观测手段的限制,系统的许多信息是隐含在观测信号中的,尚无法提取出来。我们知道,任何有关人体的深层次信息的取得,无疑将对了解生命现象有重要意义。在现有检测手段尚无能为力的情况下,采用建模和仿真

的方法就为提取生命系统内的深层次信息提供了一个有效的手段。例如,可通过建模与仿真找出各种异常心电信号与心脏电传导状态间的内在联系;可获得各种脉象与循环系统参数间的关系等等。在这方面的工作还刚刚起步,待做的工作还很多。

传统的生理学研究方法都从形态、生化、局部以及孤立的角度去对待人体系统。事实上,人体内部各组织和器官都有着千丝万缕的联系,体内的生理活动以及相互关联都是动态过程。因此,很有必要从系统的角度将人视为一个相互关联又相互作用的复合系统来研究。这一任务亦可以采用建模与仿真的方法来完成。如果将各器官和生理系统的模型间用适当的反馈与控制模型联系起来,则将形成一个动态的整体模型。在这方面,已有人做了初步的尝试。例如,70年代末美国密西西比大学医学中心生理及生物物理系推出的叫做“Human”的人体系统计算机数学模型。这样一种从系统控制的角度研究生命系统的方法又称之为生物控制论。生理系统建模与仿真的工作与许多科学工作一样,都是无止境的,尽管有许多前期的工作已经完成,但随着人们对生理系统认识的深化,将提出更多的问题等待我们去解决,包括本书中所介绍的工作,也都有待于进一步完善和深入。总之,要解决这一领域的问题,需要多学科的知识,也需要不懈的努力。

第二章 生理反馈和控制

2.1 交换、控制和调节

“活的”在不同生物领域中有不同的含义,它可能意味着一息尚存;或繁殖;或对某种刺激的反应;或典型生物化学反应的出现;也可能表现为具有某种特征的生物物理状态或过程的存在。除此而外,也可用交换现象来表征。因为,任何活的生物体无时不在与外界进行能量和物质交换,因此,可以说交换是生命存在的最基本活动。

最典型,同时也是最重要的交换是能量交换。许多物质交换也可纳入能量交换的范畴。人类的食物就是从体外摄入的能源,并被转变为热量和做功等形式。尽管热也是能量的一种存在形式,但却有其独特之处,因为,一旦体内的能量转变为热量就不可能转变成其它形式的能量了。我们知道,热量多了,人体的温度就升高,因此,人类作为恒温动物就要对其自身的热交换加以调节和控制,即体温调节。对于体温调节的研究已成为一个专门的领域,现有的物理原理和实验技术为测定人体生成热量速率和散发热量速率提供了条件,因为这种交换都是通过人体表面进行的,所以较之研究其它形式的交换要容易些。

其它形式的交换,如氧和二氧化碳以及水的交换等也是众所周知的基本生理交换形式。对应于这些交换,也有相应的生理机制来控制其摄入和耗散速率。推而广之,体内许多微量元素的交换也是如此。尽管人们没有特别控制其摄入食物中这些元素的含量,但却可以根据其耗散速率调节存入体内的量。当然,对于人体内的许

多物质的交换调节机理至今还不十分清楚。

前面,将人体作为一个整体与外界进行交换,事实上,人体的各个部分、各个器官也以特定的方式进行交换。例如对肢体来讲,血液将食物中的养分作为能源传送过去,并被转变为功、热和肌蛋白等形式。人体的各个部分或各个器官不仅进行着特定的交换,同时也在调节和控制这种交换的速率。例如血液循环系统,大动脉获得的血量是由心脏输出量控制的。事实上,血液还有机械能,这由血压来反映,而血压的调节与控制也一直是生理系统的重要课题。

在不同条件下,人体的血压总是设法保持相对恒定。例如,当由外伤引起失血时,血压会下降,此时,心脏将尽量增加其输出量,外周循环将收缩,从而使血压不至于下降。同样,当由于输液等原因血压趋于升高时,心脏则会减少输出,外周血管也将扩张,从而保持血压恒定。这样一种使生理系统参量维持相对恒定的生理机制就称之为调节。有时似乎控制一词可以与调节一词交替使用,但在生理系统的研究中它们的意义是有区别的。控制指的是掌管其变化率。对于生理交换则控制的对象为交换速率。在血压的调节过程中,则需要对心搏动速率和每搏输出血量以及外周循环血流进行控制。在体温调节中,则要控制产生热和散热的速率。也就是说,对某一生理变量要用调节,如体温调节、血压调节等,而对变量的变化速率则要用控制,因此,在实现某一调节过程中,要控制其中各参量的变化速率。

那么一个生理系统的调节是如何实现的呢?一般是通过神经中枢系统与被调节系统间的相互作用实现的。如图 2.1 所示,一个中枢调节的生理系统可视为三部分组成:(1) 输入,可理解为摄入的物质或获得的能量。(2) 输出,可理解为排泄的物质或耗散的能量。(3) 内容,即体内的含量或数值,如体温的高低、血压的高低等。这一生理系统的调节是通过检测信息传递给中枢神经系统并由其控制系统的输入与输出速率来实现的。

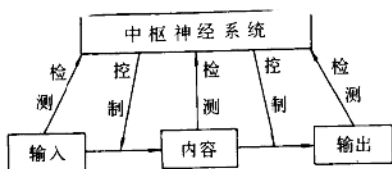


图 2.1

当某一生理系统的调节是使其内容维持恒定,则该系统的输入与输出关系将是一条直线。以血中二氧化碳含量为例,若人为地增加气体交换时二氧化碳的含量,则肺泡的通透性也成比例增大,多余的二氧化碳将迅速地由肺部排出,从而维持血中二氧化碳含量不变。由动物实验发现,该调节系统的输入与输出关系为一直线。反过来,当某一生理系统的输入与输出关系为直线关系,则可能存在该系统的调节机制。

由图 2.1 可知,要实现神经中枢的调节作用,首先要完成对输入、输出和内容的检测,在生物体中,这个任务是由一些对压力、张力等特殊量敏感的细胞来完成的。具有这种特殊功能的细胞被称为传感器。例如,在血液循环系统中,压力传感器附着在动脉血管管壁上,特别是在颈总动脉的内外分支分界处。当压力变化时,传感器细胞就会发出神经脉冲。这一脉冲将经由颈动脉窦神经传入脑干,由神经中枢做出控制心率的反应。

人体的物质交换主要是通过下述器官实现的:(1) 皮肤;(2) 肺;(3) 胃肠道;(4) 肾。当然,如果考虑到体内的交换,则还应包括血管系统等。因为我们这里所感兴趣的不是这些器官本身,而是这些器官进行交换时的控制机理,下面我们以能量交换为例考虑一下输入和输出的控制机理。

作为能量的输入,食物的摄入速率是完全由神经系统所控制