

β 细胞的 Phantom 模型

Flowers for Tuesday

December 12, 2025

β 细胞的建模有许多工作，但上世纪的建模（如 CK 模型）都略显粗糙，我们也没有慢慢了解历史发展的需求。Phantom 模型在 2000 年被提出，我们依此作为基础开始介绍单个 β 细胞的特殊动力学性质。

1 Phantom 模型简介

1.1 这玩意咋来的？

从研究者的视角出发，我们先来观察一下 β 细胞的放电信号，提取一下关键的动力学性质，再根据这些来构建我们模型。

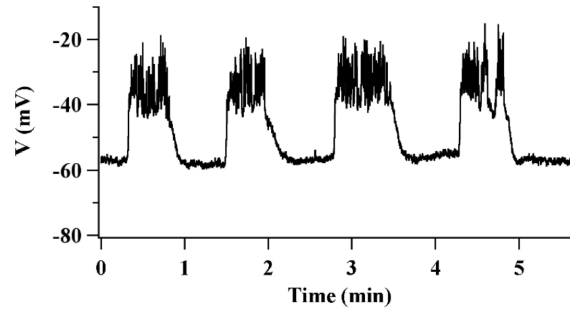


Figure 1: β 细胞的典型电信号

第一个我们观察到的非常显眼的现象就是短时间内的多次放电，也就是 Bursting 现象。这个现象可以通过在 HH 模型中再加入一个慢变量调控得到，一开始人们认为这个慢变量来源于 Ca^{2+} 离子调控的 K 通道，也就是加入一项电流，这就是 Chay-Keizer 模型。

$$C \frac{dV}{dt} = -I_K - I_{Ca} - I_{K,Ca} - I_L \quad (1)$$

这里没有外加电流 I_{ext} 是因为我们一般测量的都是单个 β 细胞的自发放电，钙离子浓度是一个与 ATP 相关的变量，在高糖环境下确实可以观测到自发放电。 $I_{K,Ca}$ 的形式我们就不写出来了，核心的思想就是通过引入一个新的变量来实现这样一种 Bursting，数值模拟结果如下图。

不过对比真实数据可以看出还是有不少细节值得改进，一个关键就是 CK 模型的爆发周期是一致的，而真实数据的爆发周期就有长短的差异。为了修正这一点，没错，我们可以再引入一个慢变量来调节，具体构造方式肯定是没办法一时半会概括的，我们可以直接给出结论，也就是今

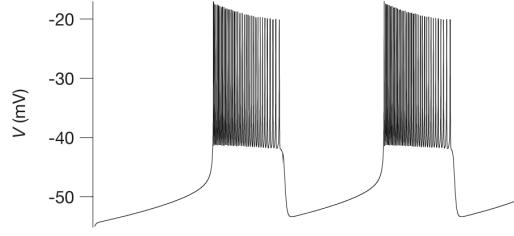


Figure 2: CK 模型数值模拟

天的主角 Phantom 模型。

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_K + I_{Ca} + I_{s_1} + I_{s_2} + I_L) \quad (2)$$

s_1, s_2 就是我们引入的两个慢变量用以形成我们想要的动力学机制，不同的离子电流形式如下

$$\begin{cases} I_{Ca} = g_{Ca} m_\infty(V)(V - V_{Ca}) \\ I_K = g_K n(V - V_K) \\ I_{s_1} = g_{s_1} s_1(V - V_{s_1}) \\ I_{s_2} = g_{s_2} s_2(V - V_{s_2}) \\ I_L = g_L(V - V_L) \end{cases} \quad (3)$$

先不看 s_1 和 s_2 ，除了外加电流，会发现这里 I_{Ca} 和 I_K 的形式也和 HH 模型不一样。这里钙离子电流的相应被直接设置成了瞬时相应，而且 m 和 n 都直接代表概率，而不是原先的幂函数的形式。这里给一个我个人的理解，因为大部分 gating 变量采用 sigmoid 函数拟合，而 sigmoid 的高次幂函数可以用另一个更陡峭的 sigmoid 来很好地拟合，所以模型作者直接用一个 sigmoid 来代表整个激活过程。

对于剩下三个快慢变量，其动力学方程被设计成相似的形式。

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \\ \frac{ds_1}{dt} = \frac{s_{1,\infty}(V) - s_1}{\tau_{s_1}} \\ \frac{ds_2}{dt} = \frac{s_{2,\infty}(V) - s_2}{\tau_{s_2}} \end{cases} \quad (4)$$

$m_\infty(V)$ $n_\infty(V)$ $s_{1,\infty}(V)$ $s_{2,\infty}(V)$ $\tau_n(V)$ 的激活曲线是用玻尔兹曼函数 (sigmoid) 拟合，这里我就不列出具体形式了。但可以绘制一下图片展示一下其陡峭程度，这对之后的分析很重要。如图3，可以清晰地看见变量快慢的差异应该是 $V > n > s_1 > s_2$ 。

这里需要注意 n 的时间常数是电压相关的，因为它代表的机制是电压门控蛋白，而 s_1, s_2 代表的机制是代谢和离子浓度相关，因此对应的时间常数简单地视作常数。（合理性其实也有待考量，应该说在放电的特征时间尺度内近似不变？）

1.2 这玩意能干嘛？

这么多公式有点乱，我们简单来捋一捋这些变量是怎么实现我们关心的核心动力学机制的。和 HH 模型一样，我们从快慢变量耦合的角度来考虑这个问题，我们先看一个 bursting 过程下

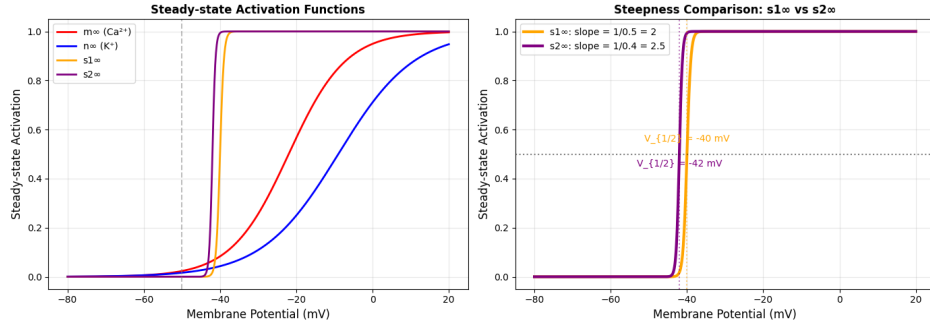


Figure 3: 不同变量激活函数的比较

Phantom 模型四个变量的变化情况。

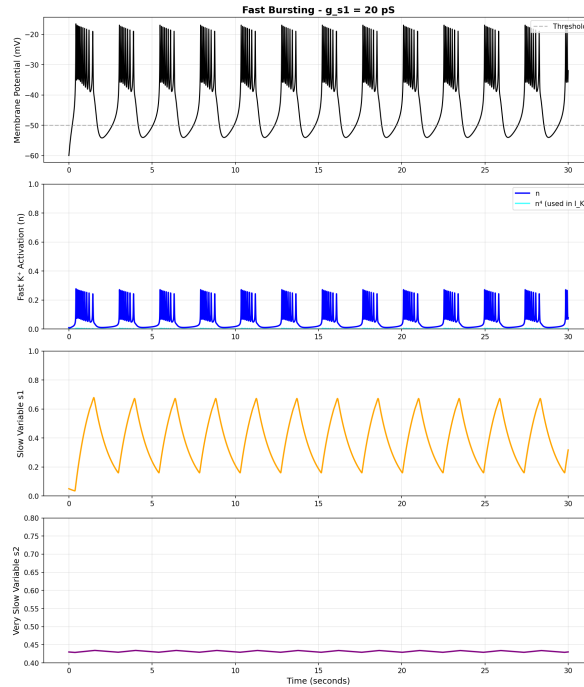


Figure 4: Bursting 过程中的四个快慢变量

首先，葡萄糖刺激导致代谢变化，使内向电流增加， V 开始上升，超过阈值（约-50mV），钙通道对应变量快速激活（方程中体现为瞬时激活），产生动作电位尖峰。随后钾通道变量 n 的延迟响应产生钾外向电流，形成了 bursting 的一个尖峰。 n 的快速失活使 V 能再次上升，产生下一个尖峰。

在这个过程中，每个动作电位都让 s_1 缓慢增加一点， s_1 的增加是累积性的，需要多个尖峰才能显著增加，这使得细胞能在终止前产生一串尖峰。以上就是 bursting 的机制。会发现主要有三个变量参与（不包括 s_2 ）。

那么 s_2 的引入是干什么用的呢，简单说就是使得 bursting 能产生不同的时间尺度耦合，进而产生不同振荡模式。

2 三种爆发模式的模拟

虽然通过调节 s_1 的方程也可以实现不同时间尺度的爆发，但局限性很大，而且 s_1 低于某个阈值，会失去调控能力，系统转为连续放电，能产生爆发的参数范围很小。因此 Phantom 模型很大的优越之处就在于通过引入新的变量实现了这种多时间尺度的振荡模式。以下关键的变化参数是 g_{s_1} ，这个变量的生物对应应该与代谢以及离子浓度有关，由此作为细胞异质性的代表参数是合理的。 g_{s_2} 理论上也可以变化，但由于其控制的是最慢的变量 s_2 ，对下面的分析没有显著的影响。

2.1 Fast Bursting($g_{s_1} = 20ps$)

如图4所示，此时 s_1 足够大，以至于 s_1 单独就能驱动快速的爆发振荡。 s_1 的时间常数是 1 秒，因此爆发周期在几秒内。 s_2 的变化非常缓慢（时间常数 120 秒），在快速爆发的时间尺度内， s_2 几乎没有变化（还没怎么升上去电压就被 s_1 压下去了）。

2.2 Slow Bursting($g_{s_1} = 3ps$)

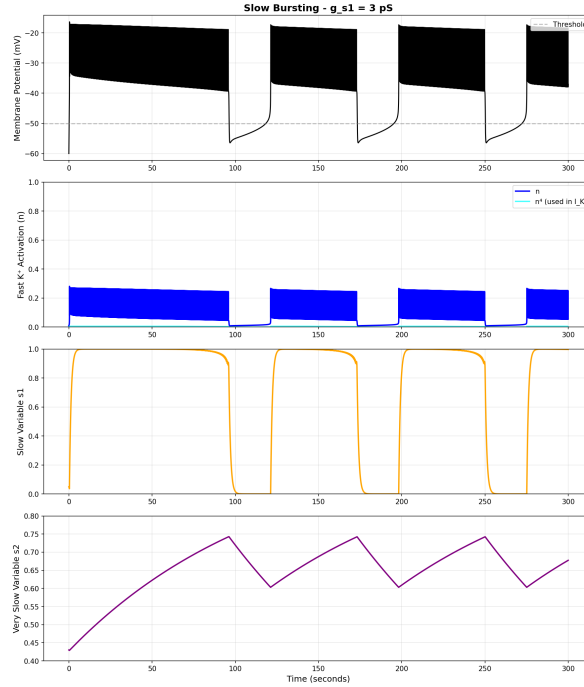


Figure 5: Slow Bursting

如图5所示，此时 s_1 太弱小了，没有力量，虽然能快速响应（形状几乎为方波），但无力对电压进行调节，电压的静息状态完全由 s_2 调节。

2.3 Medium Bursting($g_{s_1} = 7ps$)

如图6所示，爆发期（约 5 秒） s_1 快速增加，从低值到高值，提供大部分刹车力，但还不足以使得电压回到静息， s_2 缓慢增加，从基础值（0.43）慢慢增加到约 0.55。静息期（约 10 秒） s_1 快速下降，迅速回到低值， s_2 缓慢下降，手刹慢慢松开，需要较长时间，但由于 s_2 没有上升得太多，由此恢复时间比慢爆发要短。

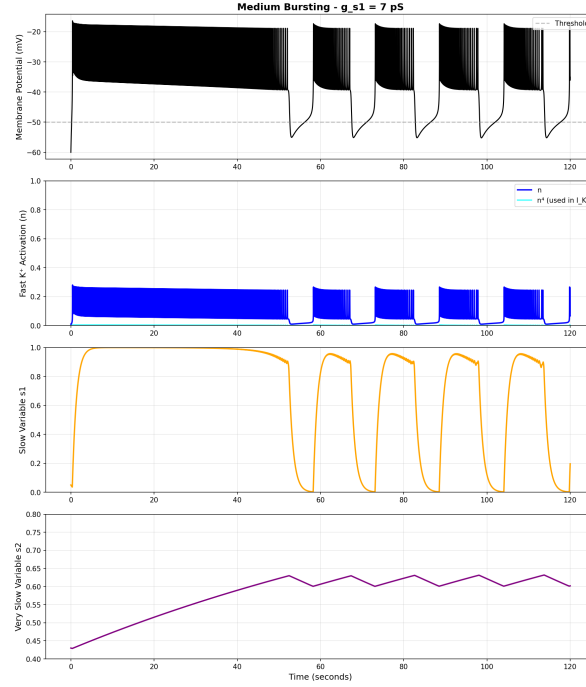


Figure 6: Medium Bursting

论文中试图解释的一个问题是为什么胰岛中的 β 细胞能显示中等时间的爆发 (10-60 秒)，而分离的单个细胞主要显示快速爆发 (2-5 秒) 或慢速爆发 (1-6 分钟)，只有极少细胞显示中等爆发？这正是因为中等爆发 s_1 调节范围窄（即参数敏感性高），因此在没有外加电流的情况下难以观测到，而如果在胰岛中，快速和慢速细胞耦合产生中等节奏的爆发，在直觉上似乎也是不难理解的。不过这具体的研究还涉及到胰岛细胞间 gap junction 的具体形式，只是一个较为合理的猜测，还需要进一步验证。

另外我大胆猜测真实数据中长短周期的变化其实就是因为代谢状态的波动导致 g_{s_1} 和 g_{s_2} 的波动。但是代谢的机制要写进方程就有点太复杂了，定性了解一下就 ok。