

# Hodgkin-Huxley 模型的数值模拟

钮博恒<sup>\*1)</sup>

<sup>\*</sup> (兰州大学物理科学与技术学院, 兰州 730000)

**摘要** 可激发系统/介质是一种具有“可激励性”的介质, 也叫激励介质。神经细胞的膜也是一种可激发系统, Hodgkin 和 Huxley 建立了乌贼轴突细胞电位应激性的数学模型, 使得我们可以利用数值方法进行实验和模拟。

**关键词** H-H 模型, 激励系统, 离子数目, 应激反应, 计算机模拟

## Hodgkin-Huxley Model and the Numerical Simulation

Niu Boheng<sup>\*1)</sup>

<sup>\*</sup> (School of Physical Science and Technology Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract** Hodgkin and Huxley published four papers describing experiments and models of nerve conduction. They used voltage clamping technology to obtain a large number of experimental data of squid axon electrophysiological activity, and based on these data, derived a mathematical model described by four-dimensional nonlinear differential equation, called Hodgkin-Huxley model, the model It can accurately explain the experimental results and quantitatively describe the changes of voltage and current on the cell membrane of neurons. The research on HH model is mainly divided into two directions: one is experimental research, and the experimental data is used to obtain accurate data, and some aspects of HH model are given mathematical expressions that are more suitable for experimental phenomena; or outside the neurons. Other tissues and organs were tested to derive the forms and parameters of HH models in different cells such as myocardium. On the other hand, it is a mathematical analysis of the H-H model itself. At present, the research on the bifurcation phenomenon of H-H model mainly adopts numerical calculation method, and selects different physiological parameters to explore the dynamic influence of its changes on the system, and has achieved certain results. Have a further understanding of the pathogenesis of some diseases.

**Key words** H-H model, chaos, bifurcation, nonlinearity, computational simulation

## 引言

1953 年 Hodgkin 和 Huxley 连续发表了四篇描述神经传导实验与模型的论文。他们利用电压钳位技术获得了乌贼轴突电生理活动的大量实验数据, 并在这些数据的基础上推导出了一个采用四维非线性微分方程描述的数学模型, 称为 Hodgkin-Huxley 模型, 该模型能够准确解释实验结果, 量化描述了神经元

细胞膜上电压与电流的变化过程。对 H-H 模型的研究主要分为两个方向：一方面是实验研究，通过改进实验手段获取精确数据，对 H-H 模型中的某些环节赋予更切合实验现象的数学表达形式；或是对神经元以外的其他组织器官进行实验，推导出心肌等不同细胞中 H-H 模型的形式与参数。另一方面则是对 H-H 模型本身的数学分析。当前对 H-H 模型的分叉现象研究主要采用数值计算方法，选取不同的生理参数探寻其变化对系统的动态影响，取得了一定的成果。对一些疾病的致病原理有了进一步的认识。

## 1 Hodgkin-Huxley 模型的建立

神经系统具有可激发性，当给细胞膜一个小的电位刺激时，膜电位可以很快恢复到静息电位，而当刺激超出了一定的限度，膜电位便会出现尖锐的响应，也就体现出它的激励性质。Hodgkin 和 Huxley 用电路模拟细胞膜的电位变化行为，其中电容模拟细胞膜的电容性质，内部的电源模拟膜两侧的电化学势，从而建立起一个四维微分方程组。

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - \overline{g_{Na}}m^3h(V - E_{Na}) - \overline{g_K}n^4(V - E_K) + I_{app}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$

其中的  $\alpha_n = \varphi \times \frac{0.01(V+55)}{1-e^{-(V+55)/10}}$ ,  $\alpha_m = \varphi \times \frac{0.1(V+40)}{1-e^{-(V+40)/10}}$ ,  $\alpha_h = \varphi \times 0.07 \times e^{-(V+65)/20}$ ,  $\beta_n = \varphi \times 0.125 \times e^{-(V+65)/80}$ ,  $\beta_m = \varphi \times 4 \times e^{-(V+5)/B}$ ,  $\beta_h = \varphi \times \frac{1}{1+e^{-(V+35)/10}}$ 。

## 2 微分方程组的数值解

MATLAB 中写出这些函数如下：

```
function ah = alpha_h(V)
ah = 0.07.*exp(-(V+65)./20);
end

function am = alpha_m(V)
am = 0.1.*(V+40)./(1-exp(-(V+40)./10));
end

function an = alpha_n(V)
an = 0.01.*(V+55)./(1-exp(-(V+55)./10));
end

function bh = beta_h(V)
bh = 1./(1+exp(-(V+35)./10));
end

function bm = beta_m(V)
```

```
bm = 4.*exp(-(V+65)./18);
end
```

```
function bn = beta_n(V)
bn = 0.125.*exp(-(V+65)./80);
end
```

并且定义微分方程组中 $V$ ,  $m$ ,  $h$ ,  $n$ 对时间一阶导数的函数:

```
function dh = dht(V,h)
dh = alpha_h(V) .* (1-h) - beta_h(V) .* h;
end
```

```
function dm = dmt(V,m)
dm = alpha_m(V) .* (1-m) - beta_m(V) .* m;
end
```

```
function dn = dnt(V,n)
dn = alpha_n(V) .* (1-n) - beta_n(V) .* n;
end
```

```
function dV = dVt(V,m,h,n,Iapp)
Cm = 1;
gNa = 120;
gK = 36;
gL = 0.3;
EK = -77;
ENa = 50;
EL = -54.4;
%Iapp = 40;
dV = (1./Cm).*(-gL.*(V-EL) - gNa.*m^3.*h.*(V-ENa)-...
        gK.*n.^4.*(V-EK) + Iapp);
end
```

利用四阶龙格库塔法，解上述四维微分方程代码如下。

```
function [Vs] = main2(Iapp)
%clear all;
%constant
t = 100; %ms
dt = 0.01;
%store variables
Vs = zeros(1,t/dt);
%init variables
V = -60;
m = 0.1;
n = 0.1;
h = 0.1;
%main loop
for i = 1 : t/dt
```

```

k_m1 = dt * dmt(V,m);
k_h1 = dt * dht(V,h);
k_n1 = dt * dnt(V,n);
k_v1 = dt * dVt(V,m,h,n,Iapp);

k_m2 = dt * dmt(V,m+0.5*k_m1);
k_h2 = dt * dht(V,h+0.5*k_h1);
k_n2 = dt * dnt(V,n+0.5*k_n1);
k_v2 = dt * dVt(V+0.5*k_v1,m,h,n,Iapp);

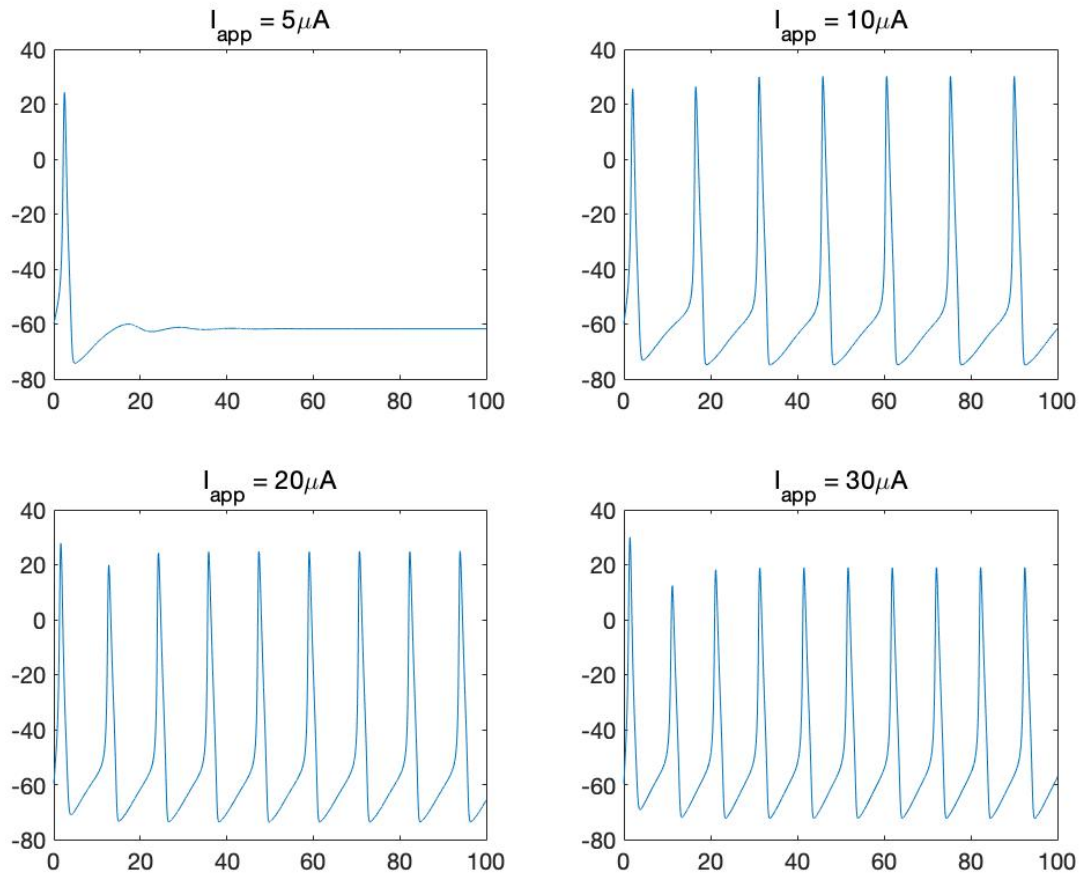
k_m3 = dt * dmt(V,m+0.5*k_m2);
k_h3 = dt * dht(V,h+0.5*k_h2);
k_n3 = dt * dnt(V,n+0.5*k_n2);
k_v3 = dt * dVt(V+0.5*k_v2,m,h,n,Iapp);

k_m4 = dt * dmt(V,m+k_m3);
k_h4 = dt * dht(V,h+k_h3);
k_n4 = dt * dnt(V,n+k_n3);
k_v4 = dt * dVt(V+k_v3,m,h,n,Iapp);

m = m + (1/6) * (k_m1 + 2*k_m2 + 2*k_m3 + k_m4);
h = h + (1/6) * (k_h1 + 2*k_h2 + 2*k_h3 + k_h4);
n = n + (1/6) * (k_n1 + 2*k_n2 + 2*k_n3 + k_n4);
V = V + (1/6) * (k_v1 + 2*k_v2 + 2*k_v3 + k_v4);
Vs(i) = V;
end
plot(dt:dt:t,Vs);
xlabel('t/ms');
ylabel('V/mv');
% title(['I_{app} = ',num2str(Iapp),' \mu A']);
% hold on;
end

```

为了后续的调用方便，将解方程的程序亦写成函数，输入变量为外界的刺激强度 $I_{app}$ ，返回膜电位的数组 $V_s$ ，这样我们就可以改变外界刺激强度，得到不同的膜电位 $V_s$ 用于分析。当刺激强度分别为 $5\mu A, 10\mu A, 20\mu A, 30\mu A$ 时，初步观察膜电位随时间的变化规律如图一。可以发现，随着刺激强度增大，膜电位响应的频率也会增大。



图表 1

### 3 直流刺激的研究

如果在不同的时间，给予不同强度的直流刺激，只需要将以上代码稍作改写，将其中的 $I_{app}$ 写成按时间分隔的数组，不同时间区间内赋不同的数值，而每次计算的循环内，使用对应的第 $i$ 个 $I_{app}$ 的数值，则得到对应于该强度下，该时刻的电位值 $V_s$ 。

```
%constant
t = 1000; %ms
dt = 0.01;
Iapp = zeros(1,t/dt);
Iapp(1,10000:30000) = 10;
Iapp(1,40000:60000) = 50;
Iapp(1,70000:100000) = 90;

%store variables
Vs = zeros(1,t/dt);
%init variables
V = -60;
m = 0.1;
n = 0.1;
h = 0.1;
```

```

%main loop
for i = 1 : t/dt
    k_m1 = dt * dmt(V,m);
    k_h1 = dt * dht(V,h);
    k_n1 = dt * dnt(V,n);
    k_v1 = dt * dVt(V,m,h,n,Iapp(i));

    k_m2 = dt * dmt(V,m+0.5*k_m1);
    k_h2 = dt * dht(V,h+0.5*k_h1);
    k_n2 = dt * dnt(V,n+0.5*k_n1);
    k_v2 = dt * dVt(V+0.5*k_v1,m,h,n,Iapp(i));

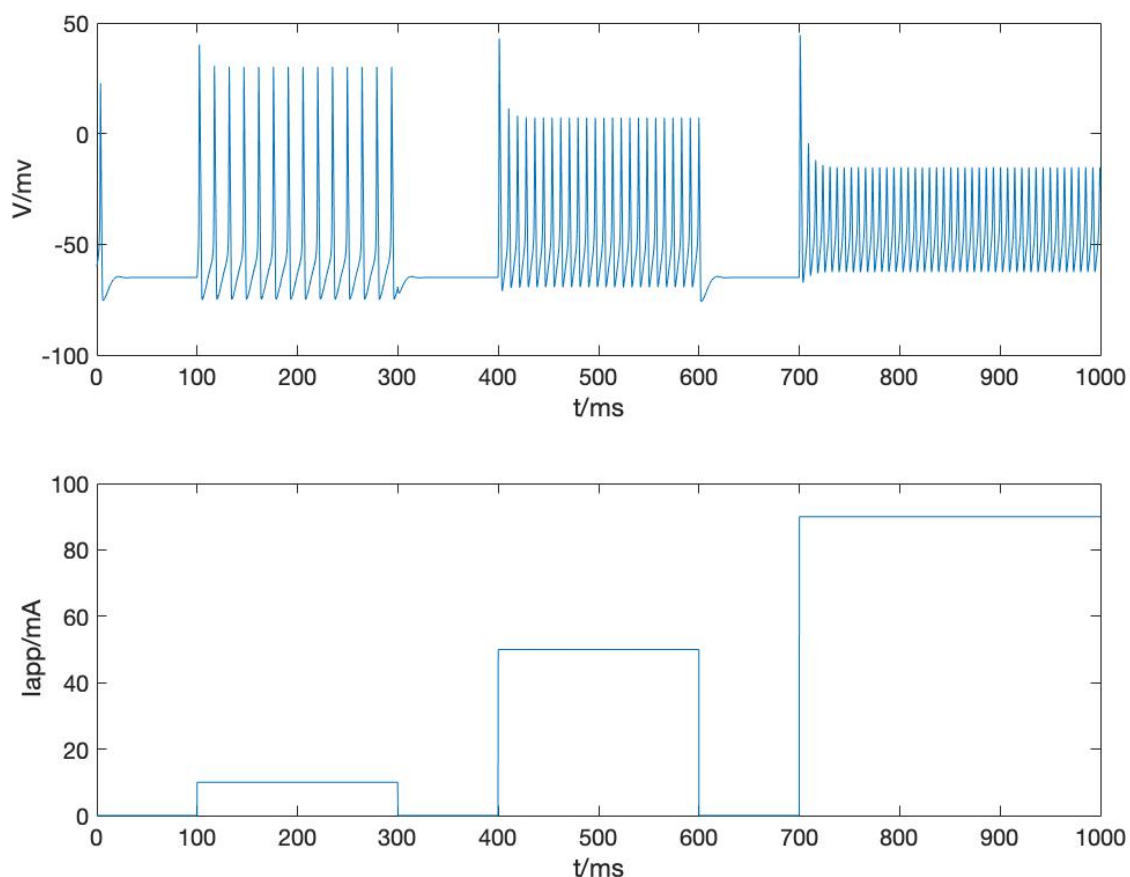
    k_m3 = dt * dmt(V,m+0.5*k_m2);
    k_h3 = dt * dht(V,h+0.5*k_h2);
    k_n3 = dt * dnt(V,n+0.5*k_n2);
    k_v3 = dt * dVt(V+0.5*k_v2,m,h,n,Iapp(i));

    k_m4 = dt * dmt(V,m+k_m3);
    k_h4 = dt * dht(V,h+k_h3);
    k_n4 = dt * dnt(V,n+k_n3);
    k_v4 = dt * dVt(V+k_v3,m,h,n,Iapp(i));

    m = m + (1/6) * (k_m1 + 2*k_m2 + 2*k_m3 + k_m4);
    h = h + (1/6) * (k_h1 + 2*k_h2 + 2*k_h3 + k_h4);
    n = n + (1/6) * (k_n1 + 2*k_n2 + 2*k_n3 + k_n4);
    V = V + (1/6) * (k_v1 + 2*k_v2 + 2*k_v3 + k_v4);
    Vs(i) = V;
end
subplot(2,1,1);
plot(dt:dt:t,Vs);
xlabel('t/ms');
ylabel('V/mv');
subplot(2,1,2);
plot(dt:dt:t,Iapp);
xlabel('t/ms');
ylabel('Iapp/mA');

```

绘制出刺激-电位-时间图：



图表 2

从图二可以看出直流刺激强度 $I_{app}$ 越大，膜电位响应的频率越高，同时震荡的均值越低，而每次改变刺激强度初始时刻，膜电位都会有一个尖锐的峰出现，猜测是可激发系统的响应特征。

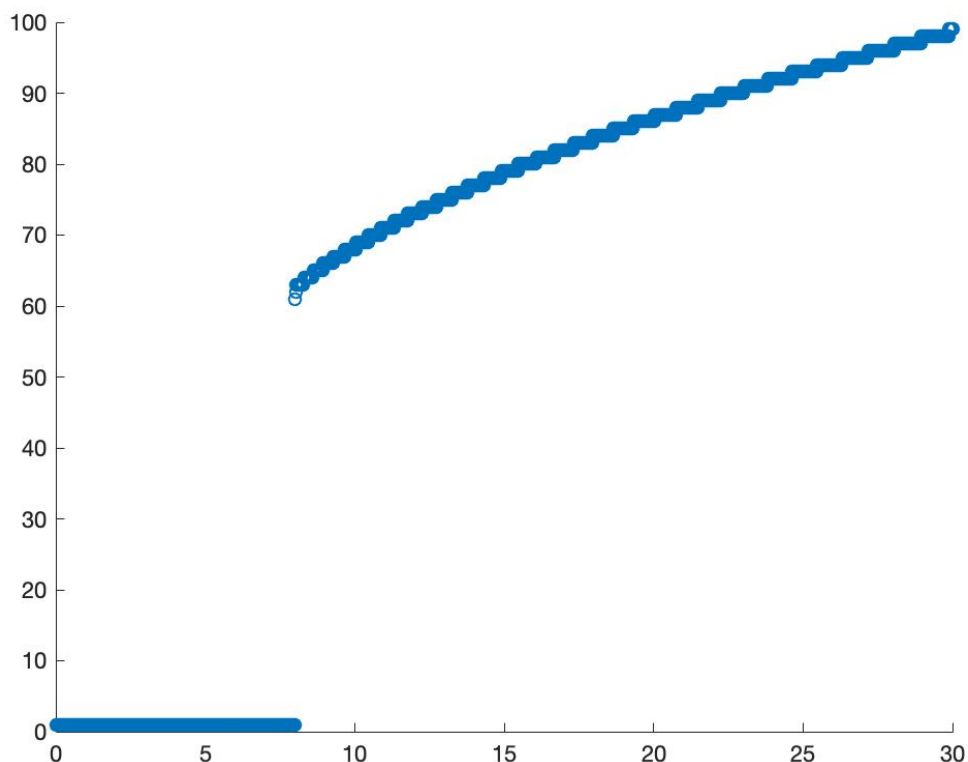
#### 4 刺激强度与频率的图像

为了研究刺激强度与响应频率的关系，需要将 $I_{app}$ 写为一个线性递增的数组，而不同于绘制刺激-电位-时间图像的是，对应于每一个强度值，都要完整地计算整个时间区间内的 $V_s$ ，这样才能统计在该强度下的频率值。统计频率的方法是，插入一个“标识电位”，一旦第 $i$ 个电位值小于标识电位，而第 $i+1$ 个电位值大于标识电位，则计为一次。我们研究刺激时间持续在100ms时的行为，代码如下下。

```
Iapp = 0:0.01:30;
t = 100;
dt = 0.01;
frequency = zeros(1,length(Iapp));
for i = 1:length(Iapp)
    Vs = main2(Iapp(i));
    count = 0;
    for j = 1:t/dt-1
        if Vs(j)<-40 && Vs(j+1)>-40
            count = count + 1;
        end
    end
    frequency(i) = count;
```

```
end
scatter(Iapp,frequency);
```

绘制出频率-刺激强度图像：



图表 3

该图像基本符合实验规律：当刺激强度低于一定的数值时，系统很快恢复到静息电位，不会有尖锐的响应，从图中看，该临界强度约为 $8\mu A$ 。而一旦超过临界强度。膜电位会有周期性的震荡，随着刺激强度增大，震荡频率非线性地增大，表现出一种“信号”的特性。如果刺激强度过大，可以预见，将会毁坏细胞膜，故只做 $I_{app} \in [0,30]\mu A$ 的研究。

## 5 一个动作电位中的 $Na^+$ 数

从方程组中的第一个

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - \overline{g_{Na}}m^3h(V - E_{Na}) - \overline{g_K}n^4(V - E_K) + I_{app}$$

得到关于 $Na^+$ 电流的项： $I_{Na^+} = \overline{g_{Na}}m^3h(V - E_{Na})$ 。也就是说需要同时保留 $m, h, V$ 的数值，才能给出钠离子电流的值。改写原先解方程的函数，增加数组 $m, h$ ，带入到钠离子电流表达式，则可以得到电流随时间变化的数组 $I_{Na^+}$ 。

```
function [INa] = I_Na()
%%constant
t = 4.5;
dt = 0.01;%ms
Iapp = 20;%uA
ENa = 50;
gNa = 120;
%%store variables
```



```

hs = zeros(1,t/dt);
Vs = zeros(1,t/dt);
ms = zeros(1,t/dt);
%%init variables
V = -60;
m = 0.1;
n = 0.1;
h = 0.1;
%%main loop
for i = 1 : t/dt
    k_m1 = dt * dmt(V,m);
    k_h1 = dt * dht(V,h);
    k_n1 = dt * dnt(V,n);
    k_v1 = dt * dVt(V,m,h,n,Iapp);

    k_m2 = dt * dmt(V,m+0.5*k_m1);
    k_h2 = dt * dht(V,h+0.5*k_h1);
    k_n2 = dt * dnt(V,n+0.5*k_n1);
    k_v2 = dt * dVt(V+0.5*k_v1,m,h,n,Iapp);

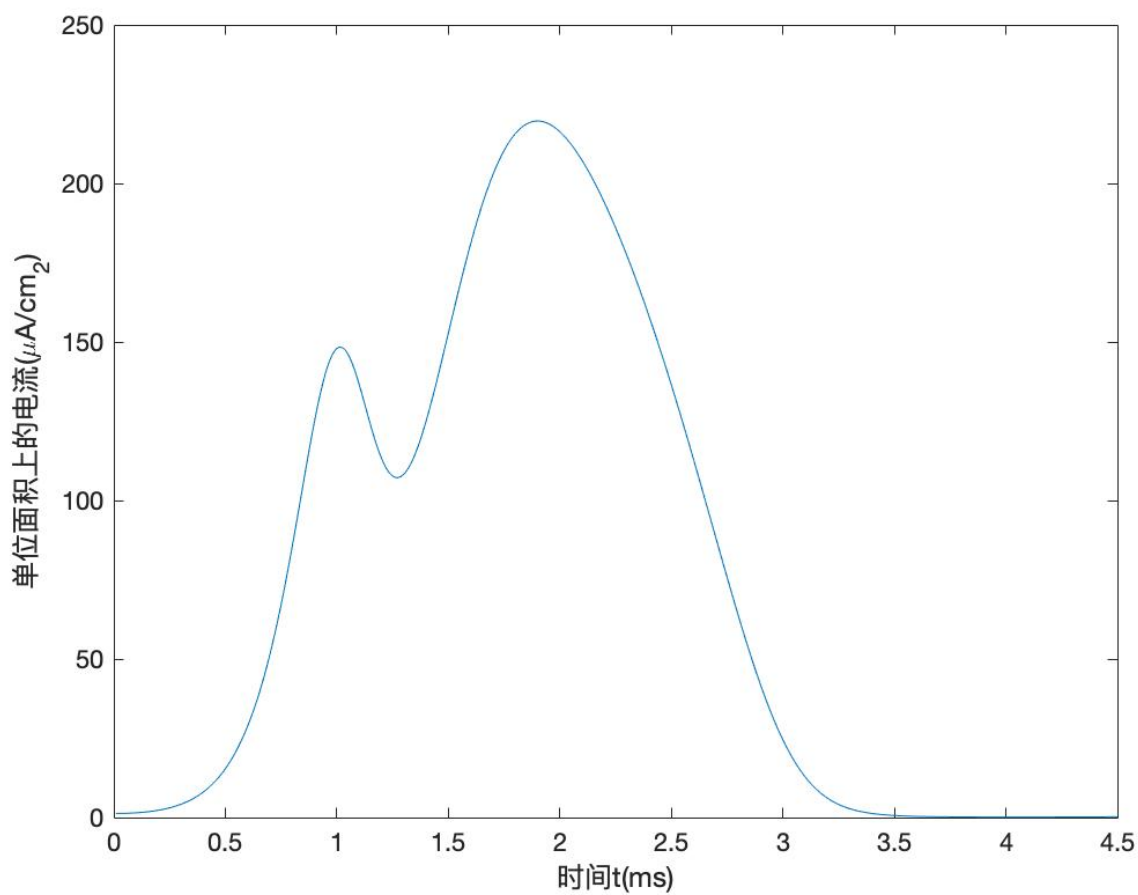
    k_m3 = dt * dmt(V,m+0.5*k_m2);
    k_h3 = dt * dht(V,h+0.5*k_h2);
    k_n3 = dt * dnt(V,n+0.5*k_n2);
    k_v3 = dt * dVt(V+0.5*k_v2,m,h,n,Iapp);

    k_m4 = dt * dmt(V,m+k_m3);
    k_h4 = dt * dht(V,h+k_h3);
    k_n4 = dt * dnt(V,n+k_n3);
    k_v4 = dt * dVt(V+k_v3,m,h,n,Iapp);

    m = m + (1/6) * (k_m1 + 2*k_m2 + 2*k_m3 + k_m4);
    h = h + (1/6) * (k_h1 + 2*k_h2 + 2*k_h3 + k_h4);
    n = n + (1/6) * (k_n1 + 2*k_n2 + 2*k_n3 + k_n4);
    V = V + (1/6) * (k_v1 + 2*k_v2 + 2*k_v3 + k_v4);
    hs(i) = h;
    Vs(i) = V;
    ms(i) = m;
end
INa = -(gNa.*ms.^3.*hs.*(Vs-ENa))*10^-6;%A
plot(dt:dt:t,INa);
end

```

绘制电流-时间图像:



图表 4

由电荷量等于电流 $I(t)$ 对时间的积分，再除以元电荷的电量，则可以计算一个动作电位中通过钠离子通道的钠离子数目。使用辛普森法做数值积分，需要被积函数的表达式或存储函数值的数组，而之前绘制钠离子电流的程序中，我们已经将其写为函数，并返回了钠离子电流的数组，可以直接调用。

```
t = 4.5*10^-3;%s
dt = 0.01*10^-3;%s
e = 1.6*10^-19;%c
INa = I_Na();%A
QNa = 0;

c=2;
for i = 1 : t/dt
    if(c==2)
        c=4;
    else
        c=2;
    end
    QNa=QNa+c.*INa(i);
end
QNa=(QNa+(INa(1)+INa(end))).*dt./3;
N = QNa/e;
disp(N);
```

得到最终的结果为，在刺激强度为 $I_{app} = 20\mu A$ 下，一个动作电位中通过钠离子通道的钠离子数目为 $2.2918 \times 10^{12}$ 。

## 6 结论

Hodgkin-Huxley 模型是生物学中重要的模型，它的建立为人类研究细胞神经细胞的电位行为提供了强有力的工具。数值模拟的普及，又大大简化了实验的繁琐，能够更高效地研究神经细胞的工作机制。

## 参考文献

- 1 赵明烨, Hodgkin-Huxley 神经元系统的随机动力学研究[J], 兰州, 兰州大学报, 2003, 39(6):37-36
- 2 彭芳麟, 计算物理基础, 北京, 高等教育出版社, 2010

