

学校代码: 10200
分 类 号: O41

研究生学号: 102002014101898
密 级: 无 _



东北师范大学

硕士学位论文

人体肺呼吸非线性动力学模型的构建及求解

The Modeling and Solving of the Nonlinear Dynamics of the Respiratory System of Human

作者: 闫 妍

指导教师: 孙迎春 教授
一级学科: 物理学
二级学科: 理论物理
研究方向: 非线性系统复杂性研究
学位类型: 学术硕士

东北师范大学学位评定委员会

2017 年 5 月

摘 要

呼吸系统是人体重要的氧气储运循环通道,依据人体生理结构可划分出近似相对独立、相对封闭的循环系统。此系统中各参量之间存在着相互作用并且处于非常复杂的正负反馈调节状态,由此促成由吸入空气而获得进入血液的氧气,到呼出二氧化碳使得肺泡内部产生负压,进而促成下一循环的吸气这样周而复始的呼吸循环运动,以维持人的生存。

正常成年人平静状态下的呼吸是具有一定节律的过程,参与呼吸各参量之间正负反馈的调节控制具有非线性特征。因此可以采用探讨非线性问题的理论和方法研究其各参量之间的相互作用变化行为。已有很多的研究表明,对人体生理中相对独立的循环系统建立非线性动力学模拟,可以较好地解释其内在参量的作用规律,并与已有的实验结果相吻合。因此,根据生理系统运行机理建立相应的非线性动力学模型,来分析所研究系统的生理功能是一个新的研究热点,受到了研究人员的普遍的关注与研究,并已取得了显著的成果。

正常成年人的呼吸是一种生理上自动调节运动节律的近周期过程,目前认为,呼吸过程中决定气流进出和强弱(用单位时间内肺泡体积变化率的通气量 \dot{V} 表示)的主要影响来源于两种:(1)机械作用,其包含:①大气压 p_0 与肺泡内气压 p 之差 $\Delta p=p_0-p$ 引起的气体流动;②肺泡(和气道)形变对气压差的影响;(2)化学反馈作用:主要是血液中的 CO_2 和 O_2 的浓度变化作用在相关感受器,后经迷走神经反馈到脑的呼吸中枢,再反过来作用在相关的呼吸肌上影响通气量 \dot{V} 的变化。本文基于人体生理结构及对临床实验结果的分析,全面地考虑呼吸系统中各参量调节控制作用及其机理,首次建立了一个人体肺呼吸系统的非线性动力学模型,并借助 MATLAB 计算平台求解出了此模型的周期振荡解、倍周期解和混沌解,并且在周期振荡解的合理参数基础上,通过设定特定通道参量的改变,以模拟出部分呼吸疾病的情况,得到了较为切合临床已有实验数据的模拟结果。结果表明:由所建立的人体肺呼吸系统非线性动力学模型模拟所得的各参量数值及其变化与实验研究结果一致,因此,模型是合理的。

关键词: 呼吸系统; 非线性; 动力学模型; 周期; 倍周期; 混沌

Abstract

The respiratory system is an important recircle channel for oxygen storage and transportation, it is a relatively independent and closed circulatory human physiological system. In the positive and negative feedback regulation, there are complex interactions among the parameters which are in a very complex coordination state in this system, this leads to the passage of oxygen into the blood and exhale carbon dioxide to produce negative pressure inside the alveolar, and thus contribute to such a cycle of respiratory movement, to sustain human existence.

Breathing of normal adults in a quiet state is a process with a certain rhythm, and the control of positive and negative feedback in the respiratory parameters is nonlinear. So, the theory and method of nonlinear problems can be used to study the interaction among the parameters. A lot of studies have shown that the nonlinear dynamics simulation of a relatively independent circulatory system in human physiology can explain the law of the intrinsic parameter better and coincide with the existing experimental results. Therefore, according to the physiological mechanism system to build the nonlinear dynamic model, to analyze the physiological function of this system is a new research focus, which has received extensive attention and research from researchers, and has made remarkable achievements.

The normal adult respiratory rhythm is automatically adjusted in a physiological cycle, and the air flow in and out in the process of respiration intensity (it is shown by ventilation volume \dot{V} , which is the volume change rate of alveolar per unit of time.) are mainly influenced by two factors: (1) Mechanical action, which contains: ①air flowing caused by the difference between Gas pressure p_0 and the alveoli pressure p ($\Delta p = p_0 - p$); ② the effect of the difference air pressure caused by deformation of alveolar (and airway). (2) Chemical feedback: Mainly the concentration changing of CO_2 and O_2 in the blood impact on related receptors, then through vagus feedback to the respiratory center of the brain, in the end turn back to the related respiratory muscle to influent of ventilation \dot{V} . Base on the physiological structure of the human and the analysis of clinical trials results, this paper builds a nonlinear dynamic model of a human respiratory system, in comprehensive consideration of the interactions and mechanism of parameters in the respiratory system for the first time. Then using the MATLAB computing platform to solve the periodic oscillation solution, multiplied periodic solution and chaotic solution of this model. And then, base on the reasonable parameters of periodic oscillatory solution, change the setting of specific channel parameters to simulate some respiratory diseases. The simulation results are

consistent with the experimental data. The results show that the numerical values of the parameters which obtained from the nonlinear dynamic model of the human pulmonary respiratory system are consistent with the experimental results, so the model is reasonable.

Key words: respiratory system; nonlinear; dynamical model; period; Chaos

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
目 录.....	IV
第一章 引 言.....	1
1.1 非线性动力学发展及应用.....	1
1.1.1 分形理论的发展及应用.....	1
1.1.2 分岔理论的发展及应用.....	2
1.1.3 混沌理论的发展及应用.....	2
1.2 非线性动力学在生物医学领域的应用.....	3
1.2.1 非线性动力学在内分泌系统中的应用.....	3
1.2.2 非线性动力学在神经网络系统中的应用.....	3
1.2.3 非线性动力学在中医药理论及当代医疗系统中的应用.....	4
1.3 酶促反应动力学简述.....	4
1.3.1 酶促反应基本动力学.....	4
1.3.2 米氏方程 (Michaelis-Menten equation).....	4
1.4 本文研究背景、现状.....	5
第二章 肺呼吸机理.....	6
2.1 人体肺组织生理结构.....	6
2.2 肺换气与组织换气.....	6
2.2.1 气体交换的原理.....	6
2.2.2 肺换气过程.....	7
2.2.3 组织换气过程.....	7
2.3 呼吸的调节机制.....	7
2.3.1 呼吸的生理节律.....	7
2.3.2 呼吸节律的起源及呼吸量.....	7
2.3.3 呼吸的反馈调节.....	8
第三章 肺呼吸的非线性动力学模型的构建.....	10
3.1 参与肺呼吸过程的各参量调节框图的构建.....	10
3.2 肺呼吸非线性动力学模型方程组的建立.....	11
第四章 肺呼吸模型的求解与分析.....	13
4.1 均匀周期振荡解.....	13
4.2 呼吸疾病的模拟.....	15
4.2.1 肺泡疾病的模拟.....	16

4.2.2 呼吸道疾病的模拟.....	17
4.2.3 外周化学感受器受损的模拟.....	18
4.2.4 脑中枢化学感受器受损的模拟.....	19
4.3 倍周期分岔解.....	20
4.3.1 二倍周期解.....	21
4.3.2 四倍周期解.....	22
4.3.3 八倍周期解.....	23
4.4 混沌解.....	24
4.5 结果与讨论.....	26
第五章 总结与展望.....	29
5.1 总结.....	29
5.2 展望.....	29
参考文献.....	31
致 谢.....	34
硕士期间公开发表论文及参加会议情况.....	35

第一章 引言

1.1 非线性动力学发展及应用

非线性动力学兴起于 19 世纪 70 年代以后,随着科学技术的不断发展,非线性科学发展的越来越迅速,研究非线性动力学中分形、分岔和混沌现象早已成为当今热门的科研方向之一^[1-4]。混沌是非线性系统所特有的现象,混沌现象存在于现代物质世界的每个角落,大到宇宙,小到微观基本粒子,它是不受学科局限的一门新兴交叉学科^[5]。非线性系统从非混沌态到混沌态的演化过程有多种形式,倍周期分岔过程即是其中比较典型的一类。

非线性科学称得上是继量子力学和相对论后的第三次科学大革命,纷繁的世界中非线性现象才是普遍存在的,有了混沌理论,才能对非线性系统的复杂性进行分析,从而认识其发生、发展及演化过程。正所谓世界原本就是非线性的,研究线性理论,只是对非线性世界的一种近似而已^[6]。

通常建立非线性动力学模型是解决对事物控制问题的常用方法,模型中各参量的动力学关系要求充分准确,从而形成了控制理论的发展。控制理论是多方面知识(边际学说)与产业的融合,随着科技的进步,在人类历史中扮演越来越重要的角色。

1.1.1 分形理论的发展及应用

分形是具有自相似性(self-similarity)层次结构的逐级延伸的一类形状,可以理解为,分形形状的每一部分放大之后都与其整体形状看起来近似一样,就像缩小的复制品。分形几何学又称大自然几何学,是以非规则几何形态为研究对象的新兴学科。早在 19 世纪 70 年代就已经有分形几何理论的雏形,但没有提出确定的理论。比如 K.Wieerstarss 提出的连续但不可微函数、G.Canotr 构造的康托集、H.VonKcoh 设计的形似岛屿和雪花边缘的一类曲线、w.iSeriPnsi 设计的类似海绵和地毯一样的几何图形^[7]、Gaston Julia 和 Pierre Fetou 的具有迭代性质朱丽亚集(Julia Set)等,直到 20 世纪 70 年代末到 80 年代初,在这些思想理论的基础上,贝努瓦·曼德布罗特(Benoit Mandelbrot, 1924—2010)才创立了分形几何学,被誉为“分形之父”。曼德布罗特在分形几何学上取得的进展是混沌理论诞生的关键,他先后出版的《分形:形式、机遇和维数》(Fractals: Forms, Chance and Dimensions)、《大自然的分形几何学》(The Fractal Geometry of Nature)两本书中,系统阐述了分形理论,引起了科学界的广泛关注。

分形现象在自然界中普遍存在,比如弯曲的海岸线、连绵起伏的山脉、形态各异的云彩、稍纵即逝的闪电、树叶的筋脉、错综复杂的血管、人体肺脏、大脑等组织器官都是分形的形态。如今分形理论已在各个学科领域广泛应用,涉及自然科学、工程技

术、社会经济和艺术设计等各个领域。分形理论不仅在理论上引起了学者的高度关注，而且具有重要的实用价值^[8,9]。2003 年，王峰等人应用分形理论对混凝机理、絮体结构进行了分形动力学的模拟和深入的研究^[10]；2011 年，张华兵等人运用分形理论测算了江苏沿海农村经济发展水平关联维数，并且提出了协调发展、缩小差异的途径^[11]；2016 年，郑殿春等人根据气体放电的整体结构具有自相似性的特点，借助分形理论印证了尖-板电极短空气隙放电复杂现象的可测性^[12]；邓羽松等人根据土壤粒径的特点，利用分形理论对土壤水分特征进行模拟，验证了分形方法适用于估算土壤水分特征曲线^[13]等。

1.1.2 分岔理论的发展及应用

“分岔”原是微分方程理论中的一个名词，起初意为一分为二，后来经过推广，人们以此泛指在一个动力学系统中，改变控制参量时，其相图发生拓扑结构的突然变化。系统失稳是发生分岔的物理前提，分岔以后，系统不同状态间产生不连续的过度即突变，再经历不断的分岔，最终系统就达到混沌状态，早在 18 世纪就有人提出分岔是非线性系统中所特有的现象。1729 年荷兰物理学家穆森布洛克在对压杆失稳实验的调查中发现了分岔现象，但直到 1844 年，瑞士的自然科学家莱昂哈德·欧拉才对分岔进行了理论分析，一直到本世纪 70 年代，分岔理论才汇入非线性动力学主流之中^[14]。分岔现象有着深刻的应用领域和背景，在自然科学和工程技术以及社会科学中影响重大。2002 年，赵以贵等人对范德玻耳方程的自激振荡进行研究，他利用霍夫分岔理论得到了振荡进入混沌状态的控制参数的范围^[15]；2006 年，吴隼等人将分岔理论应用到社科领域，根据目前企业供应链管理所存在的问题，提出了供应链管理系统的再造方案^[16]；2012 年，冉政等人对湍流旋涡分岔机制进行了研究，验证了旋涡非线性分岔的过程对各向同性的湍流能量级串的作用，并且呈现 Feigenbaum 倍周期分岔的途径^[17]；2016 年，Kozłowska E 与 Puszynski K 为了研究如何利用电离辐射恢复受损的 p53 信号通路来治疗细胞适当的响应，提出了一个基于分岔理论和基于 siRNA 的控制信号干扰的一种通用数学框架^[18]，等等。

1.1.3 混沌理论的发展及应用

混沌现象是一种似规整而不严格，像周期又不尽重复的貌似随机现象，在科学和技术领域，混沌状态域通常用以表示无规则的运动。混沌理论解释了简单性与复杂性、规律性与随机性之间的微妙关系，揭示了世界既是稳定的、遵循着一定基本物理法则的，同时也包含着复杂性、无序性和不可预测性的特征性质。

混沌现象是非线性动力学系统特有的一种运动形式。中国古代对混沌最初的认识即指宇宙在形成之前是元气未分，模糊一团，混乱无序的形状或状态；随着科学的发展，近代康德提出有序的宇宙是从混沌之中发展起来的；19 世纪中期，科学家们在研究热力学问题时，发现热平衡态本质上就是传统意义上的混沌态，到了 20 世纪初，庞加莱发现三体问题无法求出精确解，于是提出猜想，即在一定范围内其解是随机的，这即

为保守系统中的混沌现象，成为了获得混沌存在的史上第一人^[19]；气象学家爱德华·洛仑兹（Edward Lorenz）1963年在数值实验中首次发现混沌现象，并发表了《确定的非周期流》一文，讨论了大气湍流和天气预报的困难^[20]；本世纪60年代，KAM定理和洛仑兹方程分别从不同角度阐述了两系统随时间演化的过程以及如何产生混沌状态，这使得混沌理论研究步入了崭新阶段；1977年第一次国际混沌会议的召开标志着混沌学正式诞生。

如今，混沌理论已经普遍应用于各个学科领域，诸如物理、数学、生物、医学、信息学、气象学等自然科学领域，还在经济学、政治学、哲学等社会科学领域，甚至文学、音乐、美术等文化艺术领域得到了广泛的应用。宁正福等人研究渗流系统时引入了混沌理论，深入研究了渗流力学^[21]；于传宗把混沌理论应用于草原地区的经济系统，为草原地区经济发展拓宽了思路^[22]；段汉玉基于混沌理论，对一类混沌金融系统提出和证实了广义投影同步稳定性判据，验证了控制策略和理论分析的有效性^[23,24]；张红阐述了混沌加密的原理、方法以及密码学上的应用^[25]；肖东亮等人利用 Henon 混沌模型，应用于现代信道编码技术，构造出了较好的 Turbo 码和 LD-PC 码^[26]；肖炜煌将混沌理论应用到了高校教育质量保障与管理创新中，倡导做好二者的协调统一^[27]；朱梦丽研究了我国宏观经济的混沌性，结果表示，近30年的经济系统总体表现出混沌的特征^[28]等等。

1.2 非线性动力学在生物医学领域的应用

生理系统复杂性的好坏会影响人体健康^[29]。目前，在生物和医学中应用非线性科学、酶促反应动力学以及人体生理学等理论对生理系统中相对封闭的循环系统建立非线性动力学模型，将复杂的生理现象用方程组的形式呈现，并且使用数学手段和计算机的高运算能力对建立的模型方程组进行求解，以此来模拟人体生理行为成为了一个新的研究热点。

1.2.1 非线性动力学在内分泌系统中的应用

刘秉正及其合作者早在1991年建立下丘脑—垂体—性腺轴内分泌系统的非线性动力学模型，经过不断优化模型，最终求解出周期、倍周期以及混沌解，证明了性激素的分泌随时间演化规律具有混沌特性^[30-32]；1994年，他们又建立了下丘脑—垂体—甲状腺轴内分泌系统的非线性动力学模型，较好地解释了甲状腺激素分泌规律的昼夜节律现象^[33]；随后他们又在1998年，建立下丘脑—垂体—肾上腺轴激素分泌非线性动力学模型，也同样得到了贴合实验数据的脉冲分泌解以及混沌解^[34,35]；2012年，又建立了神经内分泌生长轴的非线性动力学模型，得到了与生理实验测定结果相符合的生长激素释放的周期解、倍周期解和混沌解^[36]，阐明了生长激素的释放规律。

1.2.2 非线性动力学在神经网络系统中的应用

1995年，顾凡及等人基于非线性动力学理论，对神经网络、嗅觉系统进行研究，

并综述了这方面研究的最新进展^[37]；1998年，徐健学等人对神经网络系统的非线性动力学行为进行了全面的综述，并且介绍了其在科学和工程中的应用^[38]；2006年，石志标等人通过研究仿生鼻证明了混沌优化神经网络算法的实用性^[39]，2016年，王森基于量子细胞神经网络混沌系统，提出一种投影同步方案，增强了保密性能^[40]；同年刘剑钊基于 IF 模型通过人工神经网络系统构造了生物脉冲模拟神经元放电行为，模拟出了接近真实的生物神经网络^[41]。

1.2.3 非线性动力学在中医药理论及当代医疗系统中的应用

张治国从混沌学的角度，阐释了中医脉象及脉学理论中包涵的混沌现象，并根据混沌现象对初始值敏感这一特性，提出在一定条件下，一段时程的脉象是可预测的观点^[42]；李学超根据慢性乙肝的病因特征，在混沌理论的指导下，提出了针对慢性乙肝的中医药混沌新疗法^[43]；刘国利将非线性理论迁移至当今医疗系统，提出了当今医疗系统是典型的非线性系统的观点，并倡导思维动态化，拓展混沌医学观理念，为当代医学发展铺好路的前瞻性思想^[44]。

1.3 酶促反应动力学简述

酶促反应动力学（kinetics of enzyme-catalyzed reaction）研究的是酶促反应速度及其影响因素。化学反应的速度与反应物的浓度有着重要的关系，反应物浓度升高，化学反应的速度也随之升高，几乎所有的生物化学反应都是在酶的催化下发生的。

1.3.1 酶促反应基本动力学

酶作为催化剂，必须与先反应物（即底物）结合，因此影响酶促反应速率的最基本因素是底物浓度。酶促反应由两个基本反应组成，第一步是底物与酶形成一种中间物，第二步是这种中间物转变成产物并释放出酶，一般以产物的生成速度代表整个酶促反应的进行速度，而中间物的浓度决定了产物的生成，因此整个反应的速度取决于中间物浓度^[45]：



上式中，E、S、ES 和 P 分别代表酶、底物，酶—底物中间物和产物， k_1 、 k_{-1} 、 k_2 表示对应反应过程的速度常数。中间物的产生改变了原反应途径，使反映活化能大大降低从而加快了反应速率。但是当底物浓度高到足以使所有酶转变成中间物时，第二部反应开始限速，因为所有的酶被底物饱和，故总反应对底物浓度的升高就不敏感了。

1.3.2 米氏方程 (Michaelis-Menten equation)

1913年，L.Michaelis 和 M.L.Menten 根据以上中间物学说进行数学推导，将酶促反应速度表达为：

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

ES 形成的总速率是它形成的速率与它消失的速度之间差值：

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_1[ES] - k_2[ES]$$

反应达稳态时，有： $\frac{d[ES]}{dt} = 0$ ，定义米氏常数 K_m 为： $K_m = \frac{k_{-1} - k_2}{k_1}$ ，则在此基础上经过计算推导，L.Michaelis 和 M.L.Menten 提出了酶促反应速度与底物浓度关系的数学方程式，即著名的米-曼方程式，简称米氏方程^[46]：

$$V = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]}$$

其中 V_{\max} 为最大反应速度； $[S]$ 为底物浓度； K_m 为米氏常数； V 是不同 $[S]$ 时的反应速度。当 S 浓度很低即 $[S] \ll K_m$ 时， $V \cong \frac{V_{\max}}{K_m}[S]$ ，反应速率与 S 浓度成正比，反之，当 $[S] \gg K_m$ 时， $V \cong V_{\max}$ ，反应达到最大速率，底物浓度再升高也不影响反应速率。

1.4 本文研究背景、现状

近年来由于空气、环境、水源的污染，人体健康受到多方面威胁，尤其呼吸道疾病、肺脏疾病患者数量呈爆发式增长状态，肺癌发病率增长速度空前绝后，令人咋舌。对于肺病的研究一直视为医学领域的重点，因此分析肺呼吸机理，建立动力学模型进行肺呼吸过程的模拟，进而进行肺呼吸疾病的病态模拟，对于预防和治疗肺部疾病有着相当重要的意义和价值。

目前已有一些关于呼吸系统的理论模型，但是这些模型都存在这样或那样的问题，不能全面模拟肺脏生理的动力学过程。比如，近几年中，Eldridge 的 North Carolina 建立的肺呼吸模型^[47]，仅是把呼吸系统的周期过程归于应用于神经系统的 Fitzhugh-Bonhoeffer-Van-der-Pol 方程的极限环型周期解，其理由欠充分且考虑很不全面；而 Small 和 Judd 提出的肺呼吸非线性模型^[48]是用一些非线性基本函数拟合婴儿的呼吸节律，而不是通过建立动力学模型，进而求解去获得婴儿呼吸的理论模拟。Qiu 和 Bai（白净）较全面地考虑了肺部、血管、体组织以至脑等部位 CO_2 和 O_2 浓度和分压的不同，以及心血管循环系统对呼吸系统的相互作用，建立了一个缺氧状态下过于复杂的呼吸动力学模型^[49]，不适合于正常状态下的成人。Saker Agarwal 的模型^[50]仅考虑了 CO_2 的作用，且过分强调外界周期因素的影响。

基于以上情况，本研究依据人体解剖生理结构以及调控呼吸的相关因素，建立了一个较为全面的肺呼吸非线性动力学模型，并利用计算机软件平台对该动力学模型进行了求解，获得了与临床结论一致的结果，同时，还通过所建立模型中特定通道的参数变换，模拟出患病状态下各调控参量变化的趋势走向，得到了较为切合临床实验数据的结果。反之，预期此研究也可以通过按病症特点去对应查找模拟结果中通路参量，进而给予临床诊断提供有价值的参考数据，具有重要意义。

第二章 肺呼吸机理

2.1 人体肺组织生理结构

肺脏在人体担负着内外气体交换的功能。其结构具有分形的特征：气管与鼻和口腔相连与外界大气相通，进而分叉形成两个主支气管，进入胸腔内的肺组织，随着从主支气管不断逐级分叉而形成的支气管树的增加，分支支气管则越来越细小，直到进入肺泡，在外观上肺形态由三维变得接近二维。研究结果表明，成人肺泡数量约有 $3\sim 4$ 亿个，每个肺泡直径大小为 $\sim 0.2\text{ mm}$ ，所有肺泡总面积将近 $70\sim 100\text{ m}^2$ [51]。

内外气体交换发生在毛细血管和肺泡共同组成的稠密的网络中，这也被称为肺泡—毛细血管网络 (alveolar-capillary network) [52]。肺组织毛细血管网在人体静息时并不全都开通，随着运动的逐渐加剧，毛细血管网的开通面积将逐渐增大，使得肺泡膜的面积增大以便于更多地参与内外气体交换，以供应运动时肌肉耗氧量的增加。由此可见，健康人的肺脏对于一定范围内变化的外界环境有较强的适应能力，并且在各种运动条件下都可以满足人对氧的需求，具有很强的气体交换能力。

由于肺脏的结构及功能的特殊性，长期以来人们对气管与肺泡几何形态与功能等进行了各个方面的研究探讨。1988 年冯元桢提出肺泡是以二阶 14 面体为基本单元的能充满空间的稳定结构 [53]，并从分形几何学的观点将一阶和二阶肺泡的多个基本结构单元进行了有机的组合，并加以一系列的数学变换生成图形，同时对图形边界进行模糊运算以及对肺泡的表面图形夹角进行钝化处理，获得了运算产生的肺小叶和肺泡图形与真实的肺泡形状特征 [54] 相接近的结果，以此便可用于深入研究人体肺实体的气体扩散与气体交换的机理。

2.2 肺换气与组织换气

2.2.1 气体交换的原理

肺组织内部的气体交换方式是单纯扩散，遵循物理学气体扩散定律。肺内外气体交换的动力是膜两侧的气体分压差，气体从分压高处流向分压低处，直至无气压差，达到稳定为止。气体扩散速率（即单位时间内气体分子扩散的量）会受到诸多因素的影响，比如：环境温度、气体的分压差、气体分子量和溶解度、气体扩散距离和扩散面积等等。

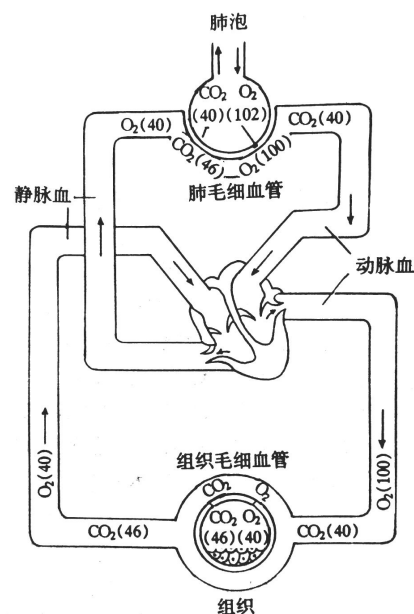


图 1 气体交换示意图

2.2.2 肺换气过程

由于肺通气的不断进行,维持了肺泡中气体成分的相对稳定,使肺泡中气体的氧分压(PO_2)总是高于静脉血中的 PO_2 ,而二氧化碳分压(PCO_2)则总是低于静脉血中的 PCO_2 。在气体分压差的作用下,氧气(O_2)经由肺泡扩散入肺毛细血管的静脉血液中,而 CO_2 则由静脉血扩散至肺泡中,进而形成肺泡内外 O_2 和 CO_2 经扩散的进出,周而复始地完成肺换气过程(见图1),最终令静脉血含氧量增多、二氧化碳量降低,变成动脉血,给人体提供生物化学循环所需反应的必要条件^[55]。

2.2.3 组织换气过程

机体内环境稳态的维持是通过新陈代谢实现的。组织细胞的代谢过程不断消耗 O_2 并产生 CO_2 ,使得组织内的氧分压(PO_2)总是低于动脉血中氧分压(PO_2),而 PCO_2 总是高于动脉血。在气体分压差的推动下, O_2 由动脉血向组织细胞中扩散,而 CO_2 则由组织细胞向动脉血中扩散,进而形成组织内外 O_2 和 CO_2 经扩散的进出,周而复始地完成组织换气过程,最终使动脉血 O_2 含量减少、 CO_2 含量增多变成了静脉血^[56]。

2.3 呼吸的调节机制

2.3.1 呼吸的生理节律

生理节律(physiological rhythms)是生命的一种基本特质,对机体正常运转起着至关重要的作用。有些生理节律贯穿在整个生命进程中,一旦中断就会导致死亡,比如心脏跳动、呼吸运动的节律等;此外还有一些生理节律是周期性或者阶段性的出现在生命之中调节生命活动的。机体内部不同器官的节律以及这些节律与外界环境之间都存在着内在的联系和相互作用。如果机体某一器官生理节律的变化不在正常范围内,则会呈现出疾病状态,可以通过建立非线性动力学模型的方法研究生理节律,进而分析病因,为疾病治疗提供有效依据^[57]。

2.3.2 呼吸节律的起源及呼吸量

呼吸运动有两个特点:一是节律性,二是不间断性。呼吸肌都是骨骼肌,不能自发的做节律性运动,呼吸节律是由广泛存在于大脑皮层、间脑、脑桥、延髓和脊髓等部位的呼吸中枢产生的节律性运动引起的(见图2),近年研究表明,延髓中的前包钦格复合体(Pre-Bötzinger complex,PBC)是产生呼吸节律的关键部位^[58]。各个部位的

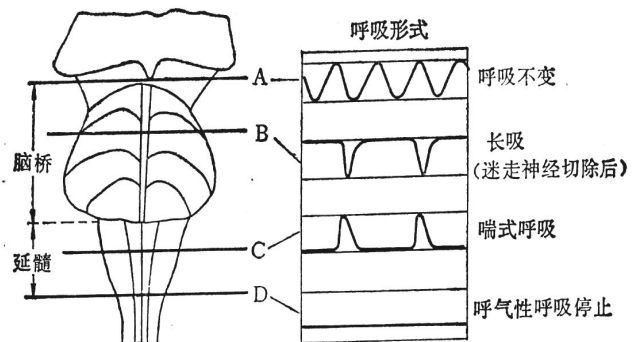


图2 脑干(腹面观)不同高度切断实验的作用

呼吸中枢对呼吸节律的产生和调节所起的作用也是不尽相同,各级呼吸中枢的相互作用、相互配合才能实现节律正常的呼吸运动,从而调节呼吸的幅度和频率能使肺泡通

气量适应机体新陈代谢的需要以保证动脉血中 O_2 , CO_2 , H^+ 浓度恒定。当呼吸节律的变化超出正常范围, 或者出现以前根本不存在的新节律, 表明可能存在呼吸系统疾病。例如: 急性呼吸窘迫综合症 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)、慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)。

成年人的呼吸频率在静息条件下平均为 10-18 次/min; 儿童期的呼吸频率较高 20-30 次/min, 幼儿 (30-40 次/min) 和新生儿 (40-50 次/min) 更高。如果以每次呼吸容积为 ~ 0.5 L, 呼吸频率为 14 次/分为基础计算, 成年人平静呼吸时每分钟通气量 (\dot{V}_E) 为 ~ 7 L/min, 其中达到肺泡并能在其中参与气体交换的部分是起决定性作用的, 每分钟的通气量称为肺泡通气量 (\dot{V}_A), 占单次通气量的 70%, 为 ~ 5 L/min, 此量决定了通气效率^[59]; 剩余的部分叫做无效腔通气量 (\dot{V}_D), 占单次通气量的 30%, 为 ~ 2 L/min, 即,

$$\dot{V}_E = \dot{V}_A + \dot{V}_D \quad [60]。$$

2.3.3 呼吸的反馈调节

呼吸的反馈调节, 也称为呼吸的反射性调节, 是各类感受器接受刺激后产生的神经冲动经迷走神经传入呼吸中枢神经系统, 再反作用于呼吸肌, 从而实现对呼吸运动的调节的过程^[61]。反馈机制对于生理过程的控制是十分重要的, 生理系统通过形成负反馈调节, 使各状态参量在机体代谢过程中趋向调节态势, 从而维持系统的稳态。呼吸中枢的活动受内外各种感受器传入信息的反馈调节, 以下简单介绍几种主要的呼吸反馈调节。

1) 机械感受器的反馈调节

肺牵张反射: 这是由肺扩张或缩小而引起的吸气抑制或兴奋的反射, 又称为黑-伯反射 (Hering-Breuer's reflex)。肺牵张感受器位于从气管管道支气管的平滑肌内, 其反馈调节主要是阻止吸气过度, 且促进由吸气转为呼气。肺牵张反射与位于脑桥中的呼吸调整中枢共同作用, 实现对呼吸频率与深度的调节^[62]。

呼吸肌本体感受性反射: 是由呼吸肌本体感受器传入冲动所引起的反射性呼吸变化, 也被称为呼吸肌本体感受性反射。呼吸肌通过本体感受器的反射, 可使呼吸增强, 但在平静呼吸时, 当气道阻力增加^[63], 刺激呼吸肌本体感受性反射致使呼吸肌收缩力量增强, 以克服气道阻力。这一反射活动虽然表现不明显, 但是对于保持恒定的肺通气具有一定意义^[64]。

防御性呼吸反射: 由呼吸道粘膜受刺激而引起, 是以清除刺激物为目的的反射性呼吸变化, 此过程对人体具有保护作用, 其感受器分布于整个呼吸道粘膜上皮的迷走传入末梢, 当受到刺激时, 有冲动经迷走神经传入延髓中枢后, 再经迷走神经传出, 引起一系列咳嗽等激烈的呼吸反射效应^[65]。

2) 化学感受器的反馈调节

机体通过呼吸调节动脉血或脑脊液中的 O_2 、 CO_2 和 H^+ 水平，而动脉血中 O_2 、 CO_2 和 H^+ 水平的变化又经体液及动脉血管的化学感受器反馈至呼吸中枢，从而调节呼吸运动，维持稳定生长代谢过程^[66]。

化学感受器又分为外周化学感受器和中枢化学感受器：①外周化学感受器：主要是颈动脉体和主动脉体。动脉血中的氧分压 (PO_2) 降低、二氧化碳 (PCO_2) 或 H^+ 浓度上升时，会刺激延髓中外周化学感受器形成负反馈，引起呼吸加深加快；②中枢化学感受器（见图 3）：位于延髓腹外侧的浅表部位（也有可能位于深部），脑脊液中的 H^+ 浓度（而不是 CO_2 本身）升高，引起中枢化学感受器兴奋，从而调节脑脊液中的 H^+ 浓度，使其降低，从而保持中枢神经系统的 pH 环境处于稳态。中枢化学感受器不感受缺 O_2 刺激。

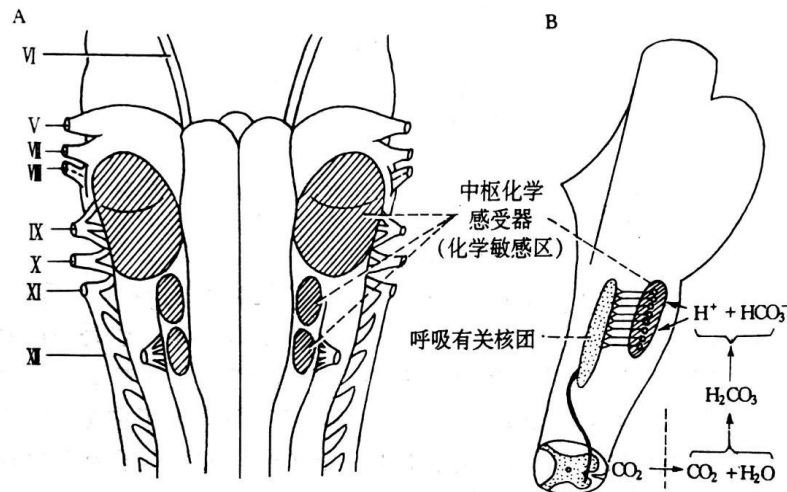


图 3 延髓腹外侧中枢化学感受器示意图

A: 示延髓腹外侧的三个化学敏感区；B: 示血液或脑脊液 PCO_2 升高时，刺激呼吸的中枢

第三章 肺呼吸的非线性动力学模型的构建

根据以上肺脏生理及肺呼吸调节规律，通过分析影响呼吸节律的主要因素及各因素之间的相关性，依照酶促反应动力学原理，建立了一个明了的呼吸节律非线性动力学模型方程，并在 MATLAB 平台上使用变步长四阶龙格-库塔法进行模拟计算，得出结果。以下内容就是本文的重点和难点问题，即主体部分：肺呼吸的非线性动力学模型的构建以及对所建立的非线性动力学模型微分方程进行求解。求解过程中需要对微分方程组的 24 个系数不断赋值，直到求解出符合实验结果的周期解、倍周期分岔解和混沌解，这需要经历无数次的试验，比较耗时。

3.1 参与肺呼吸过程各参量调节框图的构建

在呼吸过程中，决定通气量 \dot{V} 的主要是两种作用：(1)机械作用：即大气压 p_0 与肺泡内气压 p 之差 $\Delta p = p_0 - p$ 引起的气体流动和肺泡（和气道）形变对气压差的影响两种作用；(2)化学反馈作用：主要是血液中的 CO_2 和 O_2 的浓度变化作用在相关感受器上，然后经迷走神经反馈到脑的呼吸中枢，再反过来作用在相关的呼吸肌上影响通气量 \dot{V} 的变化。由此，可构建出肺呼吸过程各参量之间相互关联的框图，以此直观的描述呼吸系统各个参量之间的相互协调作用（见图 4）。

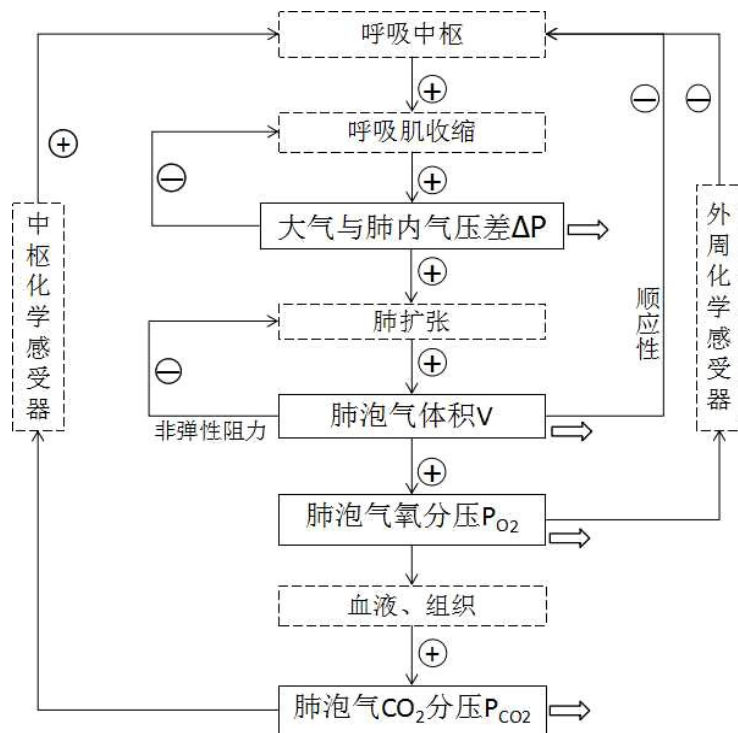


图 4 肺呼吸过程生理调节框图

其中：表示各环节之间的相互作用以及作用方向，表示促进作用，表示抑制作用，表示随体液等产生的代谢清除。

3.2 肺呼吸非线性动力学模型方程组的建立

令 x_1 代表大气压与肺内压之差 Δp ； x_2 代表肺泡内潮气量 V ； x_3 代表肺泡中氧分压 PO_2 ； x_4 代表肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 ，在这个相对封闭的系统中，考虑到正负反馈调节作用，各个量的值具有一定的饱和性而不是能无限增大的客观规律，根据酶促反应动力学米氏方程（Michaelis-Menten equation）^[67]，则建立如下非线性微分方程组：

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_1 + \frac{a_2 x_4}{a_3 x_1 + a_4 x_2 + a_5 x_3} - \lambda_1 x_1 & (1a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{a_6 x_1 + a_7 x_4}{a_8 x_2 + a_9 x_3} - \lambda_2 x_2 & (1b) \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{a_{10} x_1 + a_{11} x_2 + a_{12} x_4}{a_{13} x_2 + a_{14} x_3} - \lambda_3 x_2 & (1c) \\ \frac{dx_4}{dt} = \frac{a_{15} x_1 + a_{16} x_2 + a_{17} x_3 + a_{18} x_4}{a_{19} x_2 + a_{20} x_3} - \lambda_4 x_2 & (1d) \end{cases}$$

方程组(1)中共出现 24 个待定系数（ a_i 和 λ_i ），其中每个方程都是待定系数较多的多维一阶微分方程。由于调节呼吸过程的各个参量在负反馈和代谢清除的作用下，是不可能无限增大的，都具有饱和性，因此，用分式形式表示各参量的产生与变化及饱和性。

在方程组（1）中，处于分式分子位置的各变量 x_i 代表其对此通路有促进作用；而处于分母位置的各变量 x_i 代表其对此通路有抑制作用；但当分子、分母中同时出现某变量 x_i 时，则代表其作用具有饱和性，而不能无限的促进或反馈，这充分体现了机体调节功能的协同性。各个变量前的系数 a_i 表示其作用强度， λ_i 代表该变量的代谢清除系数。代谢清除项是指机体通过体液等方式排除体外的参量， $\lambda_i x_i$ 致使各变量产生衰减趋势，但由于机体不断的吸收外界营养物质，各变量会经新陈代谢而增加新的量，因此，新陈代谢的增加与衰减同时并存，确保持机体稳定。

例如：在方程(1a)中，第一项 a_1 表示基础气压差，分子中出现的 x_4 表示其对 x_1 起促进作用，分母中的 x_1 、 x_2 、 x_3 项分别表示 x_1 自身的饱和性和 x_2 、 x_3 对 x_1 的抑制作用，即

体现出的负反馈作用。对方程组（1）中其余的方程均有类似的解释说明。

在此非线性动力学模型随时间演化过程中，由于方程组各个方程中的代谢清除项的存在，这是在暂态中起主导地位的，且分式本身就具有非线性的特征，代谢清除项和分式二者一直处于此消彼长的竞争状态，可以维持系统处于振动状态或者混沌状态。

第四章 肺呼吸模型的求解与分析

方程组 (1) 是一个多维的非线性微分方程组，其中每个方程都是具有多个待定系数的多维一阶微分方程，用通常求解微分方程的方法难以获得其解析解，并且，临床上或实验上没有一组可以用来确定这些未知系数的完整的数据。现代计算机的强大功能及其应用，成为了对这类问题求解的强有力手段。因此，利用计算机软件，进行拟合，来确定此微分方程组的数值解。

现在在科研或实用领域普遍利用计算机来解决物理、数学、化学、工程等出现的高难度问题，获得了手工计算无法达到的结果，发现或解释了很多新的现象。因此，对于复杂的方程组 (1)，借助于 MATLAB 计算软件平台，使用 ode45 函数（即四阶变步长龙格-库塔法）对方程组 (1) 进行编程和求数值解，依据生理学已有的实验数据，给定各个参量初始值为： $x_{10} = -1 \text{ mmHg}$ ， $x_{20} = 2.52 \text{ L}$ ， $x_{30} = 98.5 \text{ mmHg}$ ， $x_{40} = 40 \text{ mmHg}$ ，对微分方程组 (1) 中的 24 个系数不断赋值调节，经过大量的尝试计算，获得了以下一系列结果。

4.1 均匀周期振荡解

当给定方程组(1)中的 24 个待定常系数 a_i 为以下数值时，可获得其周期振荡解，即获得了方程组 (2)：

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -2.5 + \frac{0.7x_4}{0.095x_1 + 0.00862x_2 + 0.139x_3} - 0.052x_1 & (2a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{0.7x_1 + 0.23x_4}{2x_2 + 0.04x_3} - 0.35x_2 & (2b) \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{150x_1 + 8x_2 + 0.1x_4}{0.007x_2 + 0.03x_3} - 0.09x_2 & (2c) \\ \frac{dx_4}{dt} = \frac{3.1x_1 + 45x_2 + 0.03x_3 + 0.1x_4}{0.8x_2 + 0.035x_3} - 0.64x_2 & (2d) \end{cases}$$

可采用图示形式，将方程组 (2) 中的各参量随时间的变化显示出来，这即为各参量随时间变化规律的时域图（见图 5）。其中，图(a)、(b)、(c) 和(d)分别显示大气压与肺内压之差 Δp 随时间的变化规律、肺泡内潮气量 V 随时间的变化规律、肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化规律和肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化规律。

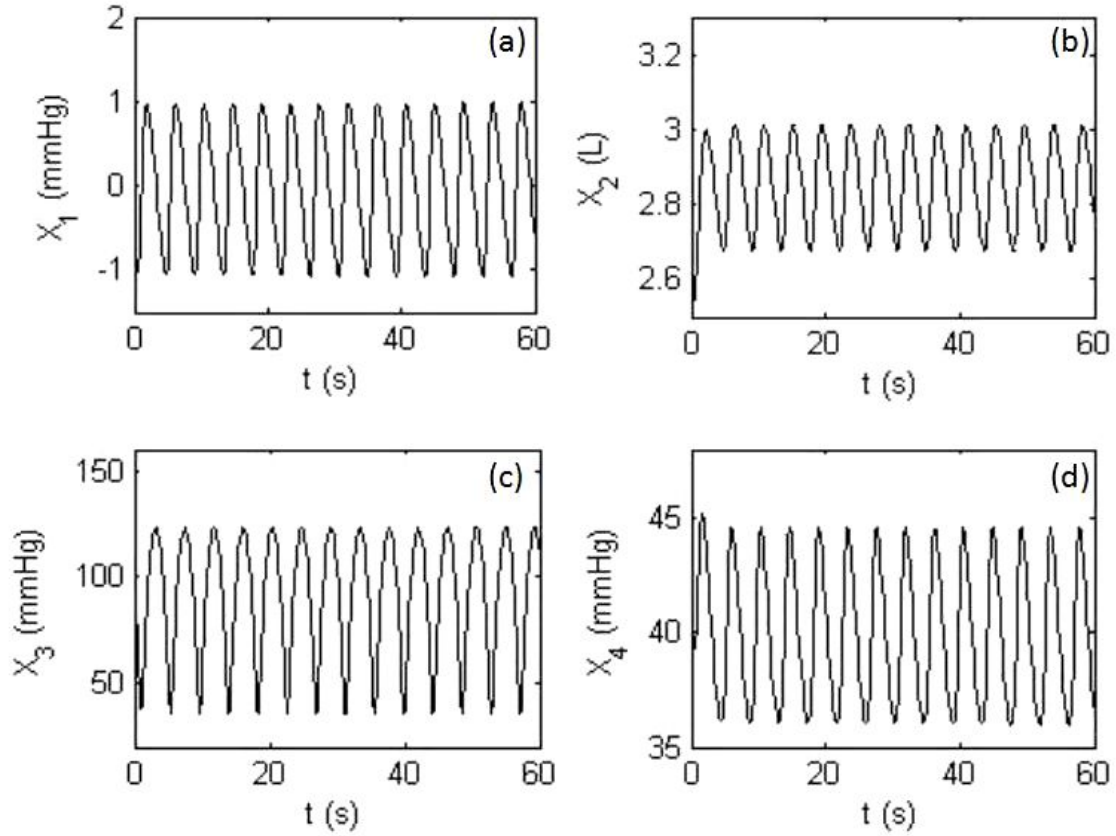


图 5 肺呼吸模型各参量随时间变化进行周期振荡的时域图

其中：(a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化；(b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化；(c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化；(d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

由图(5)可见，在 40 s 内，经过很短的暂态后，系统显现周期振荡模式，共出现 9 个振荡峰值，振荡周期为 ~ 4 s，这与正常成年人平静呼吸时的实验测试结果一致。

x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 四个变量从最低点到最高点的幅值范围分别为：-1.138 \sim 1.06 mmHg、2.646 \sim 2.999 L、31.4 \sim 126.2 mmHg、35.51 \sim 44.49 mmHg，变化趋势皆是经过一个暂态过程，达到稳定的均匀周期振荡形式，峰值、幅值范围都与实验测试值（见表 1）相符合。这充分说明了化学反馈和机械反馈是呼吸节律控制和调节的最主要的两种负反馈调节因素。

当系数 $a_1 > 0$ 时，无论如何调节系数，都不会出现周期振荡， x_1 的时域图最小值无限趋近于 0，但不小于等于 0，只有 $a_1 < 0$ 时，才会出现符合实验结果和实际情况的时域图，这说明基础气压差值小于 0（即肺内压 $p >$ 大气压 p_0 ）是启动正常呼吸的前提条件。

表 1 肺呼吸过程各参量的模拟值与实验值^[68, 69]

肺呼吸过程中参量	肺内外气压差 Δp (mmHg)	肺泡通气量 \dot{V} (L/min)	肺泡气氧分压 PO_2 (mmHg)	肺泡气二氧化碳分 压 PCO_2 (mmHg)
临床实验值	-2~2	3.5~6.3	30~130	35~50
理论模拟值	-1~1	4.592	31.45~123.2	36.81~44.49

将两两参量的相互作用影响进行计算模拟，就获得了周期解的相图表示（见图 6）：

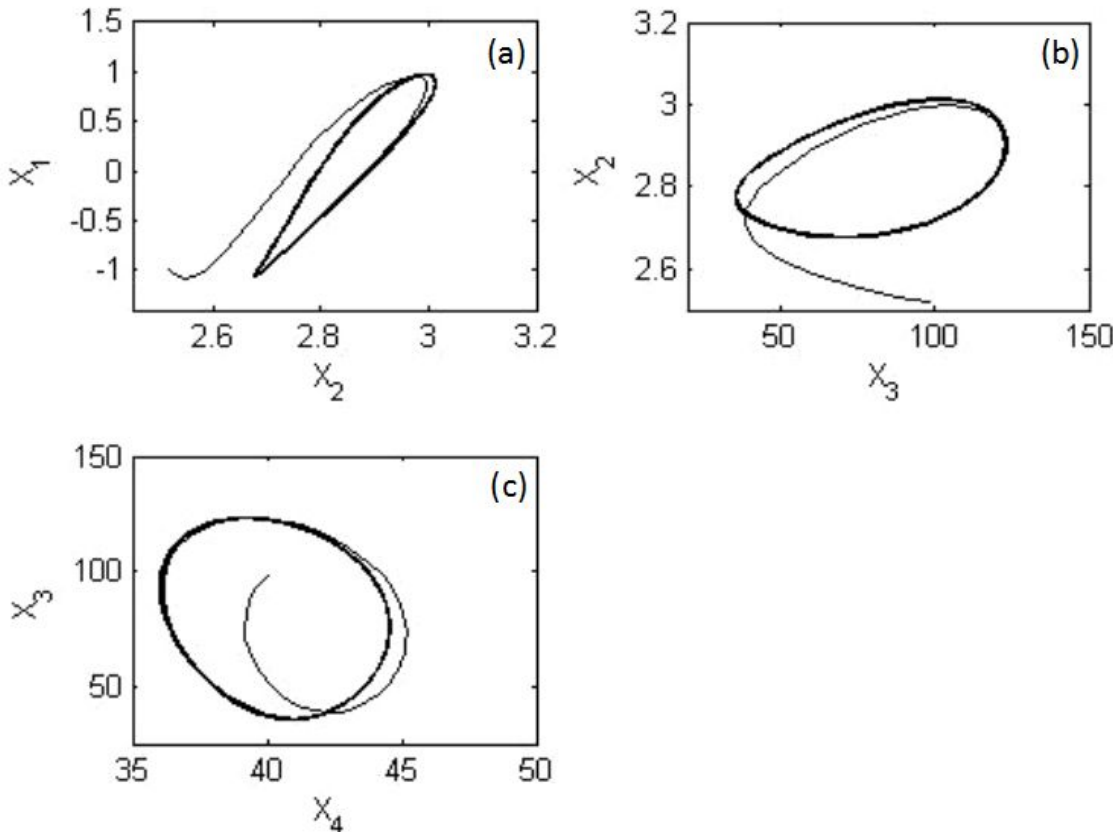


图 6 肺呼吸模型周期振荡解各参量之间的相图

其中：(a) 为 Δp 与 V 之间的相图；(b) 为 V 与 PO_2 之间的相图；(c) 为 PO_2 与 PCO_2 之间的相图。

由图（6）可知，经过将近两个周期的暂态过程后，图像呈现出一圈闭合的曲线，即出现一个极限环，这表明系统达到了稳定的往复循环的均匀周期运动状态。

4.2 呼吸疾病的模拟

从图（1）肺呼吸系统各参量正负反馈调节框图可见，假如通路中某个参量的作用增强或减弱，则体现在方程组（2）中即是对应的常系数 a_i 变大或变小，因此，变换方程组（2）中相应通路变量前的常系数后，获得各参量随时间变化的时域图，就可显而易见的得知各参量的走向趋势，模拟出成年人的病态呼吸状况，此结果与与临床病症

相贴合。

4.2.1 肺泡疾病的模拟

将周期振荡解的方程组 (2) 中代表大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 的变量 x_1 前的系数全部减小到原来的 1/10 和 1/20 时, 可获得各参量随时间变化的时域图变成如下形式 (见图 7, 图 8) :

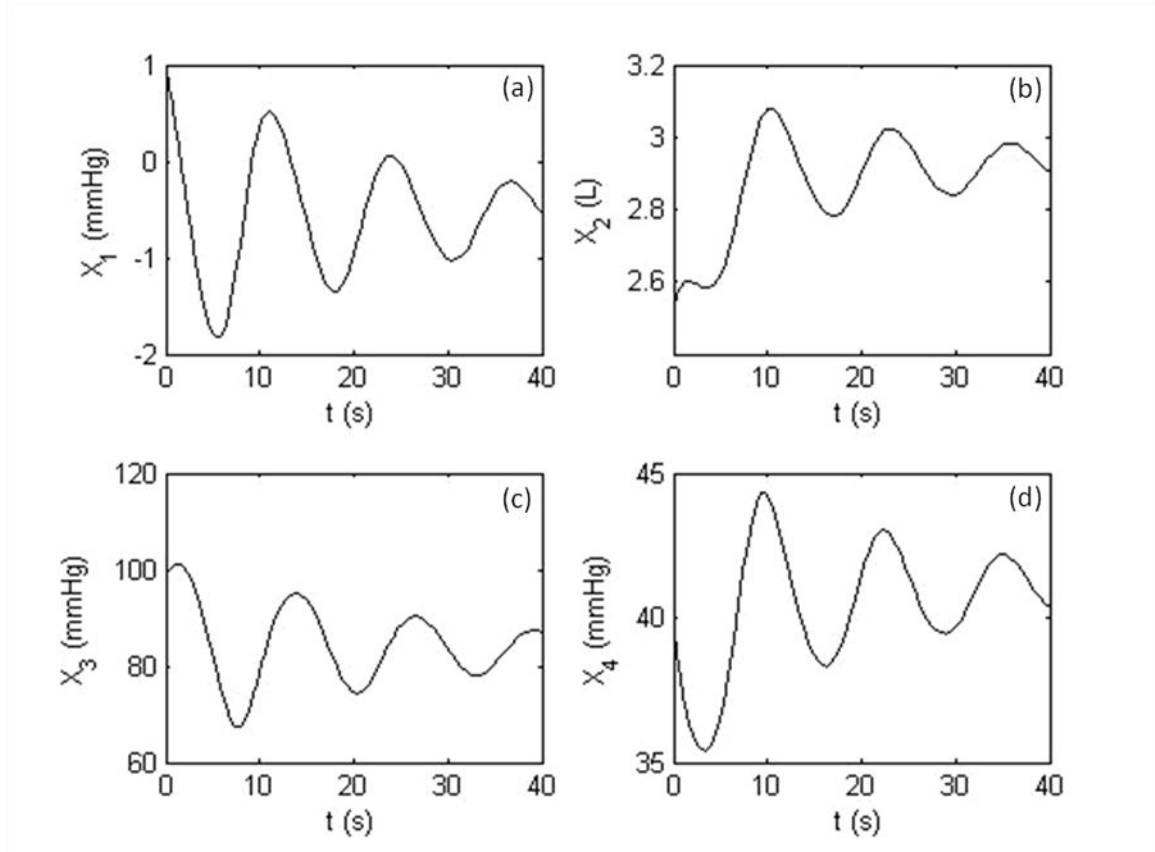


图 7 x_1 前系数减小至周期振荡解系数 1/10 后各参量时域图

其中: (a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化; (b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化; (c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化; (d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

由图 7 可见, 呼吸模型各参量的峰值比图 5 要小, 周期为 ~ 10 s 将近图中周期得 2 倍, 并且图线有明显的衰减趋势。由此可认为当肺泡产生疾病时, 会引起大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 比正常呼吸的值小, 会导致呼吸困难, 肺泡萎陷致使呼吸周期拉长, 病症表现为大口的喘气, 以克服不能自主正常呼吸导致的缺氧状况。

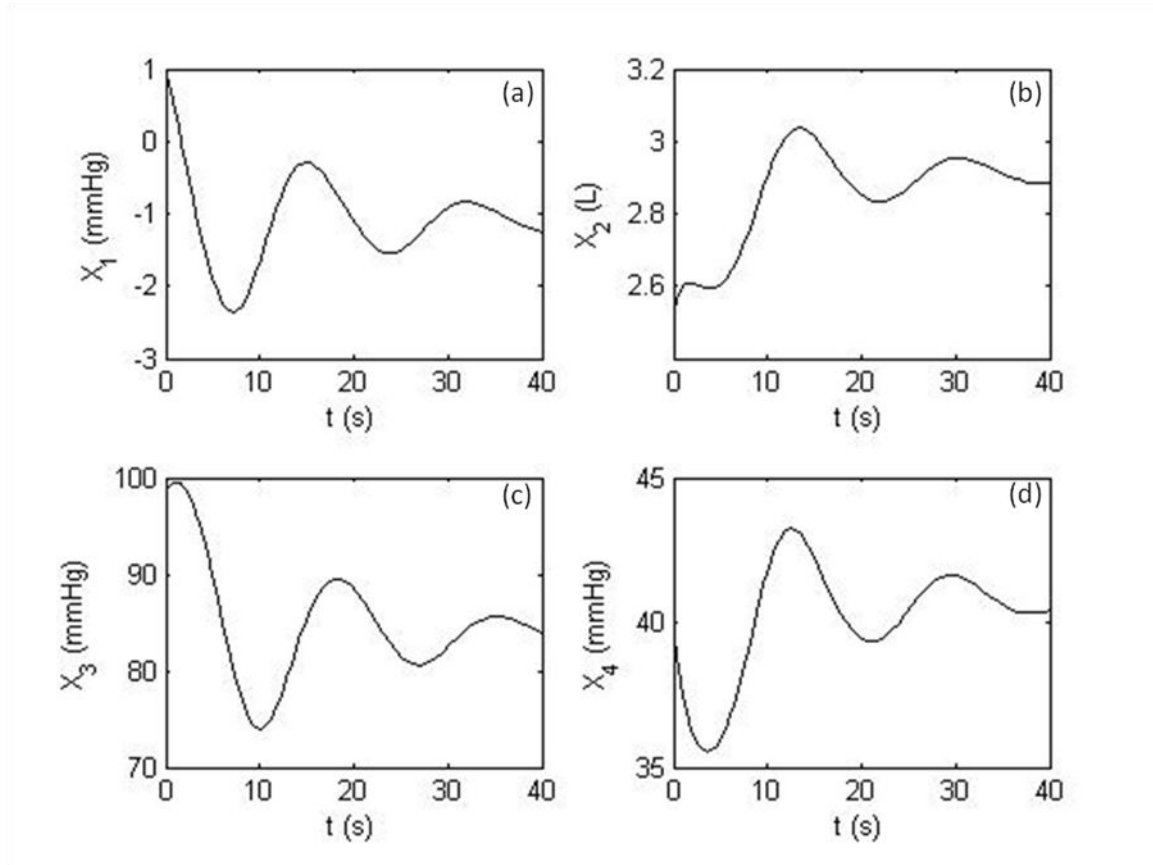


图 8 x_1 前系数减小至周期振荡解系数 1/20 之后各参量时域图

其中：(a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化；(b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化；(c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化；(d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

由图 8 可见，呼吸模型各参量的峰值比图 7 中更小，呼吸周期更长为 ~ 16 s，在相同时长 40 s 内，出现了 2 个完整波形，比图 7 少 1 个，并且图线衰减趋势更加明显。由此可认为这是由肺泡萎陷严重或者肺叶坏死（或切除）导致的呼吸困难的症状。与临床的 ARDS（急性呼吸窘迫综合症）病症相似，大量肺泡萎陷或者肺叶坏死（或切除）致使呼气末肺内气体容量、肺顺应性^[70]降低。

4.2.2 呼吸道疾病的模拟

将周期振荡解的方程组 (2) 中表示气道阻力（弹性阻力、非弹性阻力）的负反馈通路作用增强，即将 x_2 前的常系数全部适当增大，则各参量的时域图呈现如下状态（见图 9）：

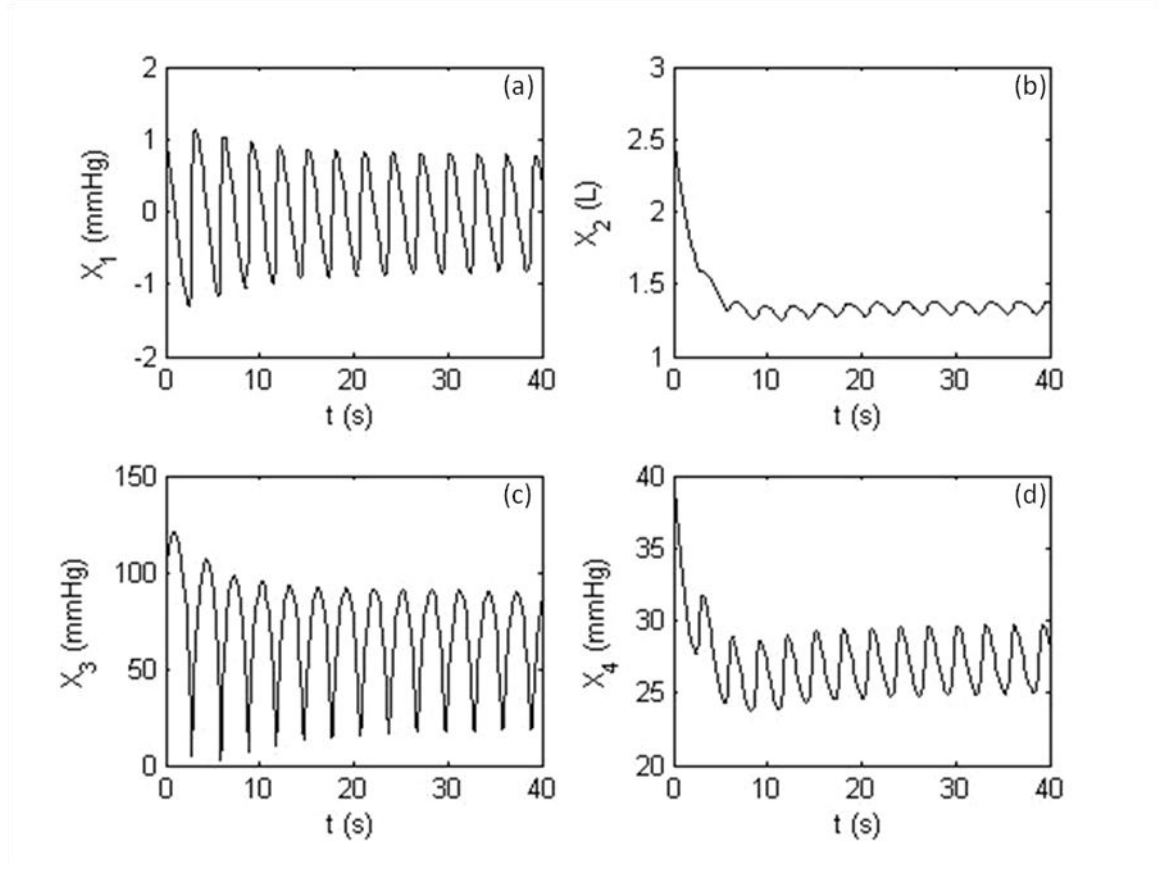


图 9 增加周期振荡解 x_2 前系数后各参量的时域图

其中：(a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化；(b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化；(c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化；(d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

由图 9 与图 5 比较可知，与均匀周期振荡情况相比较，在相同时间内，振荡的峰值个数由 9 个变到了 12 个，增加了 3 个，说明呼吸变得急促，四个变量的振荡的幅值也均减小，说明呼吸的潮气量减少。因为呼吸气道的变化致使通气阻力增加，大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 达不到正常值范围，致使呼吸过程受阻，潮气量减少，肺泡气中氧分压降低，继而血液中的氧分压也减少，呼吸节律相关调节机制发挥作用，促使呼吸频率增大，以阻碍进气量和肺泡气、血液氧分压的流失，体现出呼吸变浅且急促的体征。此模拟结果与 COPD（慢性阻塞性肺疾病）病症相似，患者气道阻力增加和肺弹性回缩力下降，致使呼吸气流受限，出现呼吸困难的病症。

4.2.3 外周化学感受器受损的模拟

将周期振荡解的方程组 (2) 中表示外周化学感受器的负反馈通路作用减弱，即适当减小方程组 (2) 中 x_3 前的常系数，则表示外周化学感受器受损，不能正常行使其功

能，模拟出的各参量随时间变化的时域图如下（见图 10）：

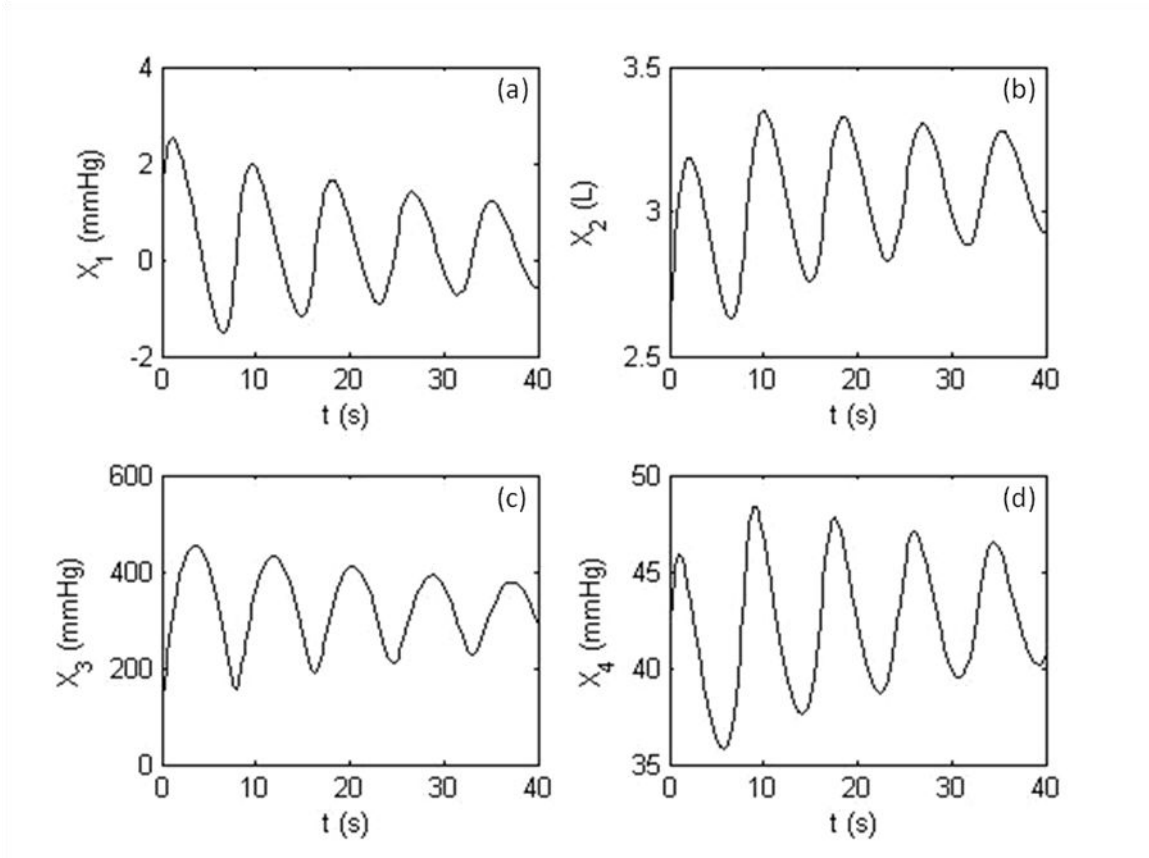


图 10 模拟外周化学感受器受损之后各参量的时域图

其中：(a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化；(b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化；(c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化；(d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

由图 10 与图 5 比较可知，与均匀周期振荡情况相比较，在相同时间内，振荡的峰值个数由 9 个变到了 5 个，减少了 4 个，说明呼吸变得缓慢；四个变量的振荡的幅值也均增加，尤其(c)图中的峰值更是由 $\sim 126.2 \text{ mmHg}$ 上升到了 $\sim 461.8 \text{ mmHg}$ ，说明这种情况下，会导致肺泡气中氧分压 PO_2 急剧增大。由此可分析出，肺泡气中氧分压与血液中二氧化碳分压是正相关关系，血液中氧分压变化会刺激外周化学感受器形成负反馈经迷走神经作用在呼吸中枢上，从而对呼吸节律进行调节。如果外周化学感受器受到损伤，肺泡气中氧分压将超出正常值的范围，将会牵制其他相关调节机制共同作用，导致呼吸频率减缓，出现呼吸困难的症状。

4.2.4 脑中枢化学感受器受损的模拟

将周期振荡解的方程组 (2) 中表示中枢化学感受器的正反馈通路作用减弱，即适当减小方程组 (2) 中 x_4 前的常系数，表示中枢化学感受器受损伤，不能正常接收迷走神经的刺激信号的情况，因此得出肺呼吸过程的各参量随时间演化的时域图如下（见

图 11) :

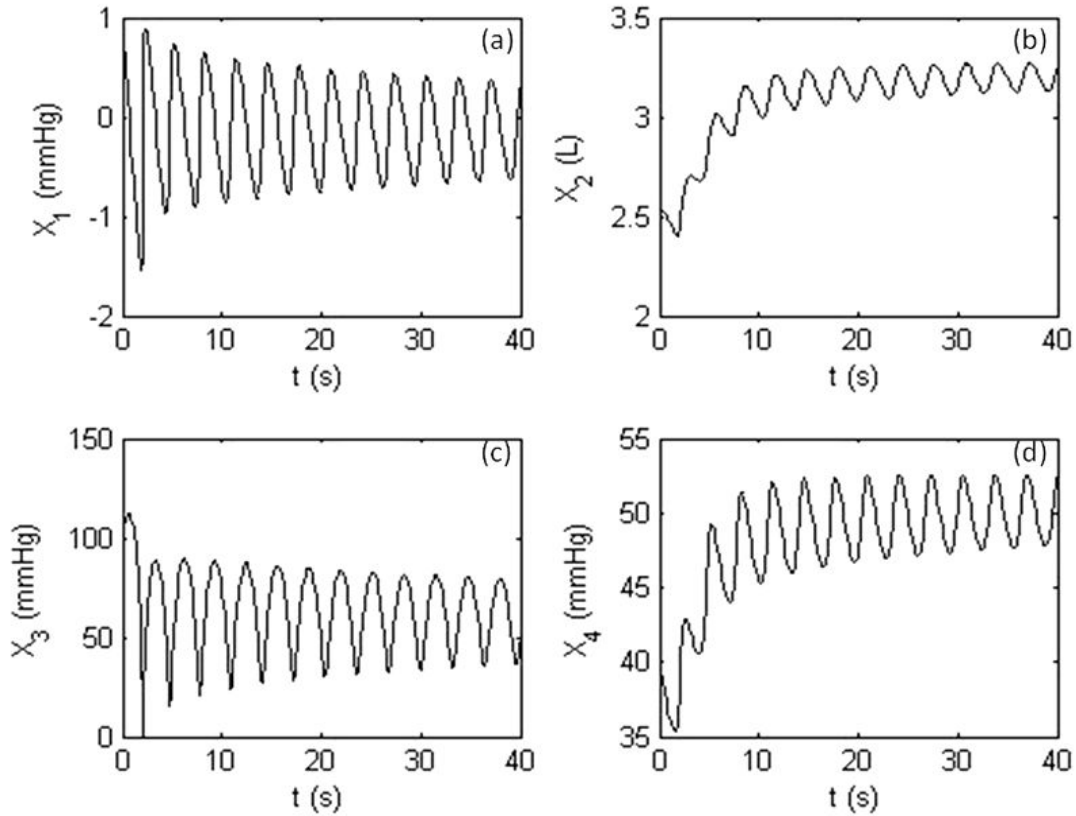


图 11 模拟中枢化学感受器受损后各参量的时域图

其中：(a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化； (b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化； (c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化； (d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

由图 10 与图 5 比较可知，与均匀周期振荡情况相比较，在相同时间内，振荡的峰值个数由 9 个变到了 12 个，增加了 3 个，说明呼吸变得急促； 其中，(d)图中的上下幅值由 35.51~44.49 mmHg 上升到了 47.6~52.7 mmHg，说明这种情况下，会导致肺泡气中氧分压 PCO_2 高于正常值。由此可分析出，肺泡气中二氧化碳分压与血液中二氧化碳分压是正相关关系，血液中二氧化碳分压变化会刺激中枢化学感受器，经迷走神经反馈到呼吸中枢，从而调节呼吸节律。如果中枢化学感受器受到损伤，将会导致二氧化碳分压对呼吸节律调节的正反馈作用减弱，阻碍了呼吸中枢的吸气促进作用，将导致吸气过程不通畅、不及时，肺泡气和血液中的氧分压降低，不能为各个组织器官提供充足的氧分，迫使呼吸节律的调节机制通过增加呼吸频率来增进肺泡中氧分压，产生浅而急的呼吸状态。

4.3 倍周期分岔解

在周期振荡解的方程组 (2) 的基础上，继续对肺呼吸方程组各个参量的系数重新

赋值进行调节，得到一组具有倍周期分岔特征的优化参数，代入方程可得出各参量都在做非周期振荡，呈现出倍周期分岔特征。

4.3.1 二倍周期解

调节方程组（1）中参数为以下数值时，则出现二倍周期状态。

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -4.3 + \frac{1.1x_4}{0.195x_1 + 0.00862x_2 + 0.139x_3} - 0.048x_1 & (3a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{0.6x_1 + 0.21x_4}{4x_2 + 0.14x_3} - 1.55x_2 & (3b) \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{39x_1 + 6x_2 + 0.1x_4}{1.3x_2 + 0.05x_3} - 0.09x_2 & (3c) \\ \frac{dx_4}{dt} = \frac{3.6x_1 + 45x_2 + 0.03x_3 + 0.1x_4}{0.8x_2 + 0.035x_3} - 0.64x_2 & (3d) \end{cases}$$

将方程组（3）中的各参量随时间的变化以图显示，则为各参量随时间变化规律的时域图（见图 12）以及各参量之间的相图（见图 13）。

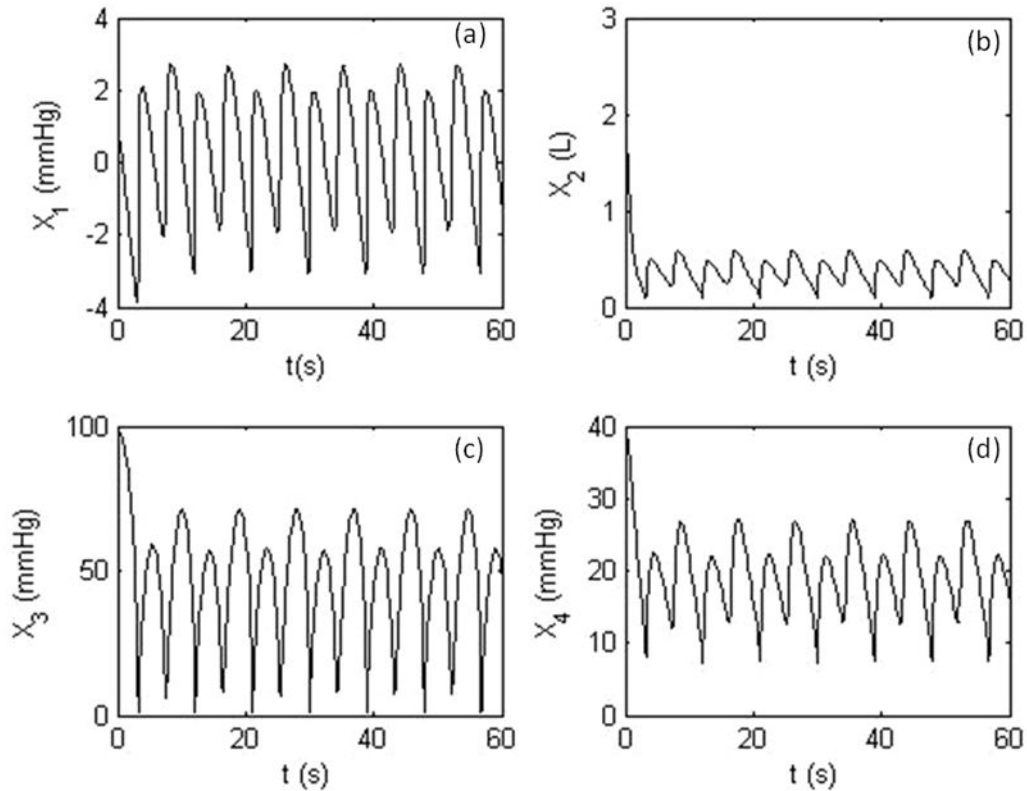


图 12 肺呼吸模型二倍周期解时域图

其中：(a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化；(b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化；(c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化；(d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

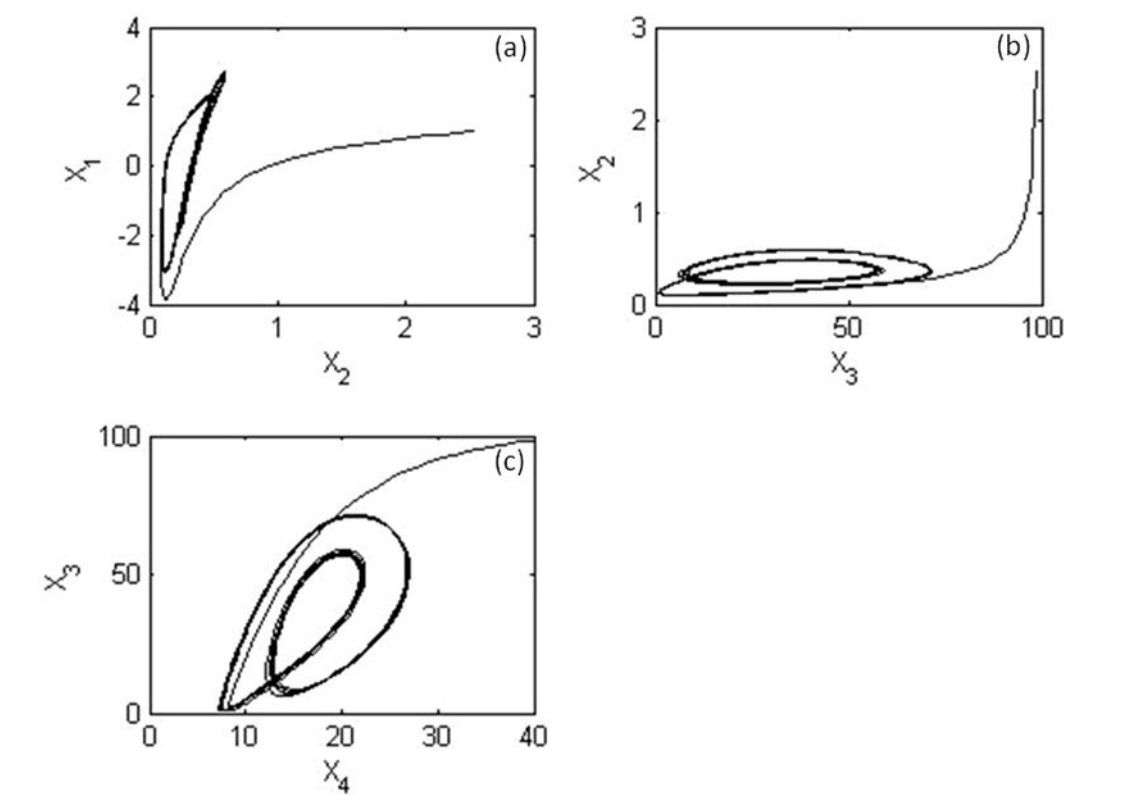


图 13 肺呼吸模型二倍周期解相图

其中：(a)为 Δp 与 V 之间的相图；(b)为 V 与 PO_2 之间的相图；

(c)为 PO_2 与 PCO_2 之间的相图。

从图 12 可以看出经过短暂的暂态，系统出现二倍周期的振荡情况，由相图（见图 13）可分析出，图线是两条有交点的闭合曲线，表明整个系统在做循环往复的二倍周期运动。

4.3.2 四倍周期解

5 在二倍周期解的方程组（3）的基础上，继续对肺呼吸方程组各个参量的系数重新赋值进行调节，得到一组四倍周期解优化参数，对应四倍周期解方程组（4）如下：

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -4.3 + \frac{1.1x_4}{0.095x_1 + 0.00962x_2 + 0.13x_3} - 0.048x_1 & (4a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{0.6x_1 + 0.21x_4}{7x_2 + 0.04x_3} - 2.35x_2 & (4b) \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{89x_1 + 45x_2 + 0.3x_4}{0.05x_2 + 0.05x_3} - 0.09x_2 & (4c) \\ \frac{dx_4}{dt} = \frac{3.6x_1 + 89x_2 + 0.03x_3 + 0.1x_4}{0.8x_2 + 0.035x_3} - 0.64x_2 & (4d) \end{cases}$$

将方程组（4）中的各参量之间的关系表示出来，即为此模型中各个参量之间的相图（见图 14）。

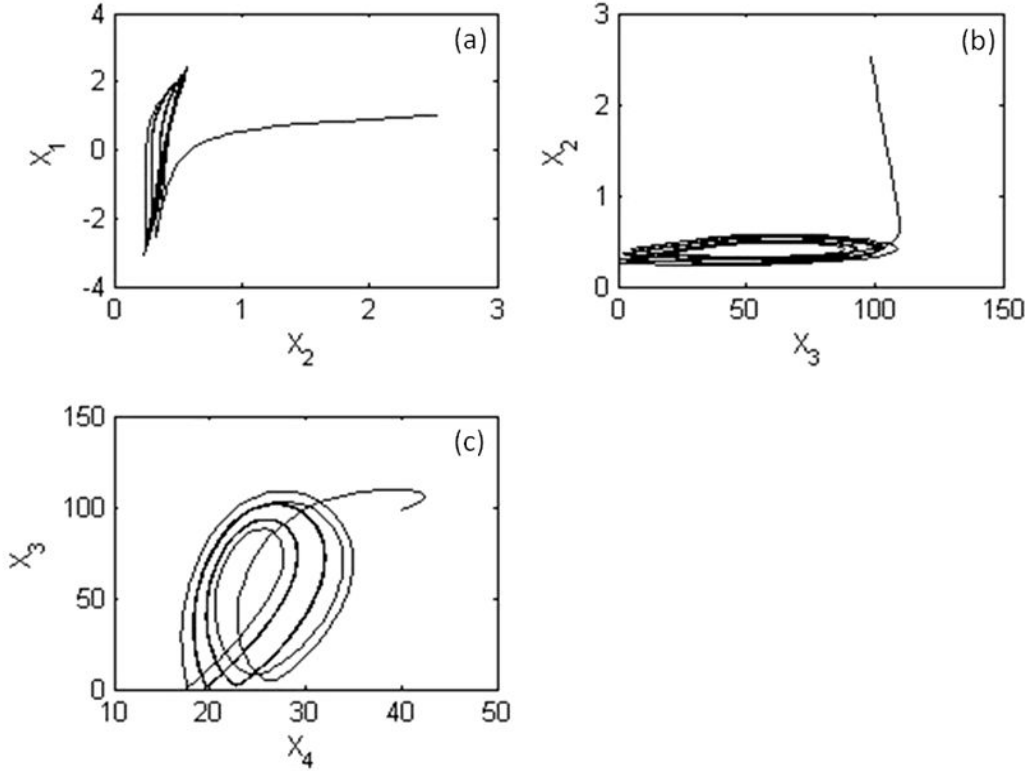


图 14 肺呼吸模型的四倍周期解相图

其中：(a)为 Δp 与 V 之间的相图；(b)为 V 与 PO_2 之间的相图；

(c)为 PO_2 与 PCO_2 之间的相图

从以上相图（图 14）可看出，经过一个暂态达到四倍周期分叉状态，图线是四条有交点的闭合曲线，表明整个系统在做循环往复的四倍周期运动。

4.3.3 八倍周期解

在四倍周期解的方程组（4）的基础上，继续对肺呼吸方程组各个参量的系数重新赋值进行调节，也比较容易地得到一组八倍周期解优化参数，将参数带入获得方程组（5）如下：

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -4.3 + \frac{1.1x_4}{0.195x_1 + 0.00862x_2 + 0.13x_3} - 0.048x_1 \end{cases} \quad (5a)$$

$$\begin{cases} \frac{dx_2}{dt} = \frac{0.6x_1 + 0.21x_4}{2x_2 + 0.04x_3} - 2.35x_2 \end{cases} \quad (5b)$$

$$\begin{cases} \frac{dx_3}{dt} = \frac{89x_1 + 27x_2 + 0.3x_4}{0.1x_2 + 0.05x_3} - 0.09x_2 \end{cases} \quad (5c)$$

$$\begin{cases} \frac{dx_4}{dt} = \frac{3.6x_1 + 89x_2 + 0.03x_3 + 0.1x_4}{0.8x_2 + 0.035x_3} - 0.64x_2 \end{cases} \quad (5d)$$

将方程组（5）中的各参量之间的关系表示出来，即为此模型中各个参量之间的相图（见图 15）。从以下相图可看出，经过一个暂态达到八倍周期分叉状态，图中明显有八个极限环。

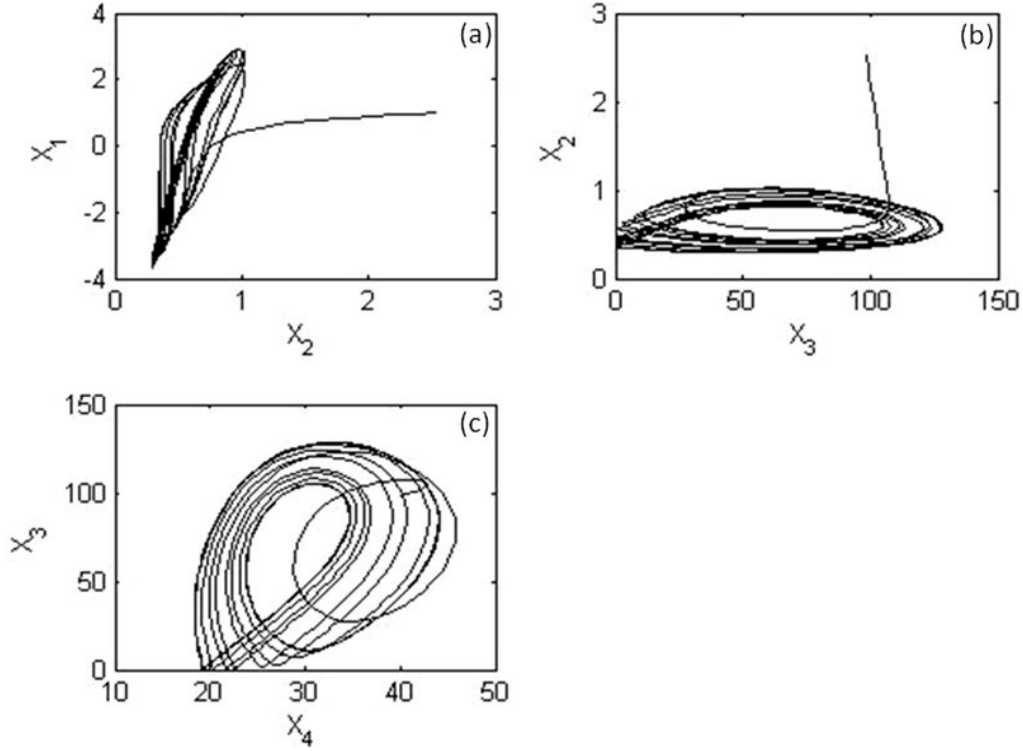


图 15 肺呼吸模型八倍周期解相图

其中：(a)为 Δp 与 V 之间的相图；(b)为 V 与 PO_2 之间的相图；

(c)为 PO_2 与 PCO_2 之间的相图

4.4 混沌解

呼吸节律具有混沌特性。在均匀振荡解和倍周期分岔解的基础上，继续调节此动力学模型微分方程组的各个参量的待定系数，得到一组具有混沌特征的优化参数，将优化参数代入，得到如下方程组（6）：

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -4.3 + \frac{1.1x_4}{0.095x_1 + 0.02x_2 + 0.139x_3} - 0.048x_1 & (6a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{9.8x_1 + 1.51x_4}{2.5x_2 + 0.32x_3} - 0.8x_2 & (6b) \\ \frac{dx_3}{dt} = \frac{118x_1 + 24x_2 + 0.2x_4}{0.45x_2 + 0.05x_3} - 0.1x_2 & (6c) \\ \frac{dx_4}{dt} = \frac{25.6x_1 + 40x_2 + 0.03x_3 + 0.5x_4}{0.8x_2 + 0.035x_3} - 0.64x_2 & (6d) \end{cases}$$

将方程组 (6) 中的各参量随时间的变化显示出来, 这即为各参量随时间变化规律的时域图 (见图 16) 以及各参量之间的相图 (见图 17)。从以下图像可看出, 此过程为非周期不均匀振荡, 且幅值都限制在一定范围内, 后一时刻与前一时刻的状态不能完全重复, 这一点从相图 (图 17) 显现的更为明显, 此模型呼吸过程个参量之间的相图是无限多个闭合曲线, 此现象即为混沌现象。

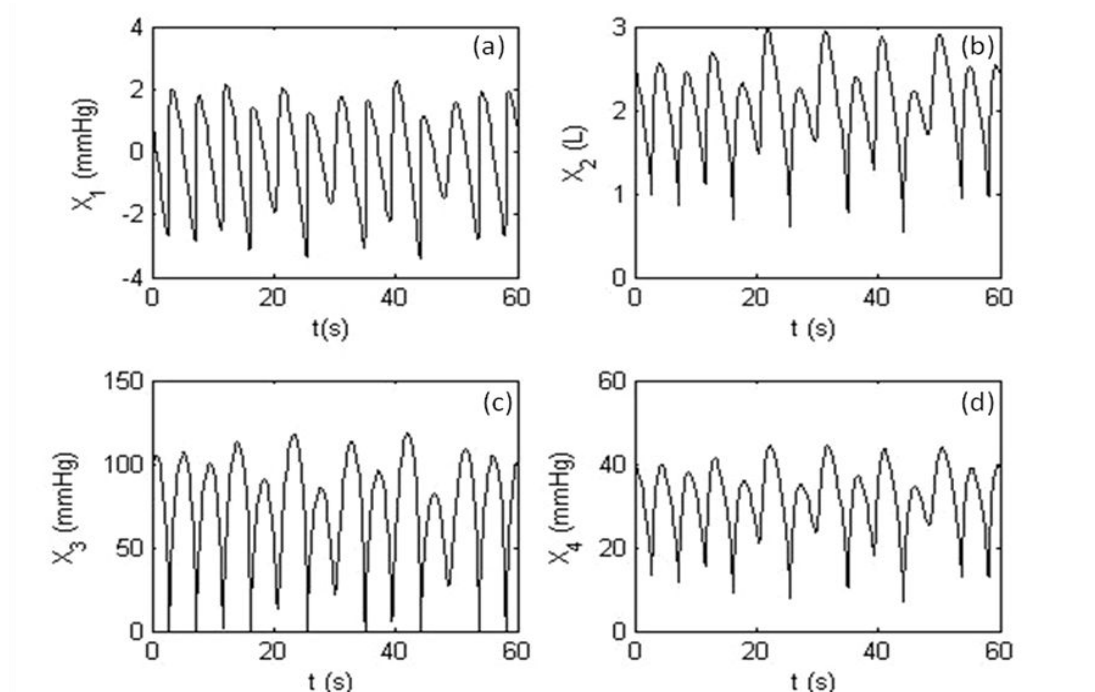


图 16 肺呼吸模型混沌解时域图

其中: (a)为大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp 随时间的变化; (b)为肺泡内潮气量 V 随时间的变化; (c)为肺泡中氧分压 PO_2 随时间的变化; (d)为肺泡中二氧化碳分压 PCO_2 随时间的变化。

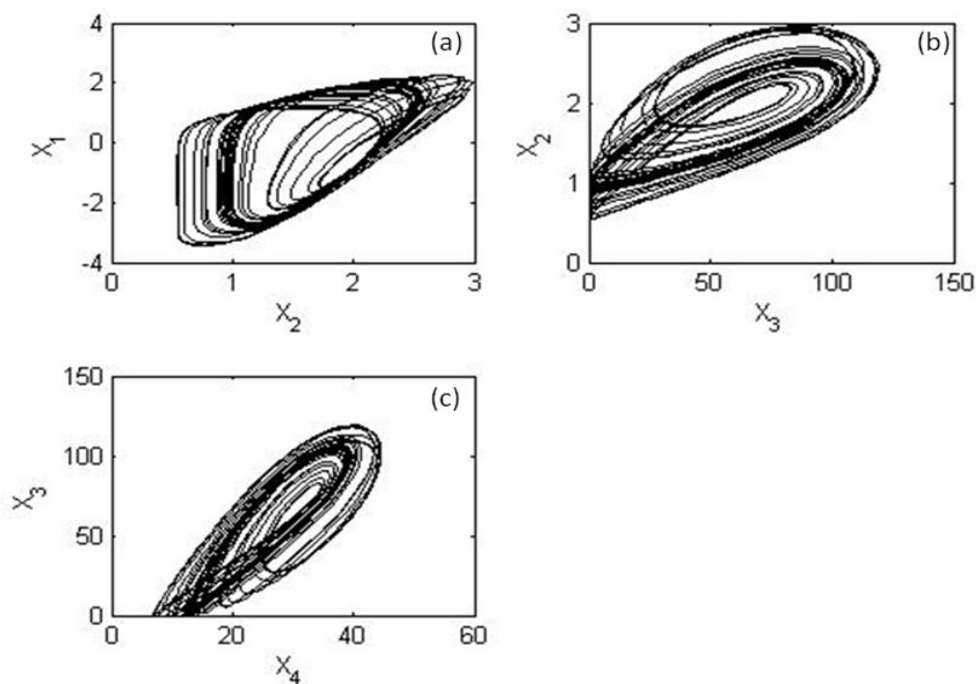


图 17 肺呼吸模型混沌解相图

其中: (a) 为 Δp 与 V 之间的相图; (b)为 V 与 PO_2 之间的相图; (c)为 PO_2 与 PCO_2 之间的相图。

在调节过程中,发现从周期到倍周期过程中,系数 a_1 、 a_7 、 λ_2 对于倍周期现象出现的影响很大;从倍周期到混沌过程,系数 a_6 的影响很大,当 a_6 的值由原来 0.6 左右增大至 9 左右时,就会出现混沌特性。

非线性系统从非混沌态到混沌态的演化过程有多种形式,上述倍周期分岔过程即是其中比较典型的一类。事实上,进入混沌状态的具有倍周期分岔演化过程的非线性系统,其控制参数在一定范围以内,对应的是一个具有混沌特性的混沌态区域,但混沌区内不是每个参数都对应一个混沌态^[71]。

4.5 结果与讨论

本章根据肺呼吸的机理,充分考虑了控制呼吸运动的各参量之间的正负反馈协调作用,构建出了肺呼吸过程中各参量之间相互关联的流程框图,进而根据酶促反应动力学和米氏方程列出了各个量相互作用的多维一阶动力学微分方程组,以此模拟人体的肺呼吸运动过程和呼吸节律的调节控制。并且在正常呼吸模型(周期振荡解)的基础上,通过调节表示通路中某个参量的作用强度的常系数 a_i 的大小,获得了各参量随时间变化的走向趋势,模拟出成年人的病态呼吸状况。最终在 MATLAB 计算软件辅助下,使用四阶变步长龙格-库塔法对方程组进行编程,对方程的 24 个待定系数进行赋值拟合,经过大量的尝试计算,最终获得了与实验数据和呼吸疾病临床症状相符合的较为理想的模拟结果。

本文主要做了以下工作:

(1) 在周期振荡解的基础上,减小全部 x_1 (大气压 p_0 与肺内压 p 之差 Δp)的系数,以此模拟肺泡产生疾病的肺呼吸状态。结果表明,呼吸过程的各个参量的数值随时间变化有明显的衰减趋势,表示当肺泡产生疾病时,会引起 Δp (大气压 p_0 与肺内压 p 之差)比正常呼吸的值小,致使呼吸困难,肺泡萎陷致使呼吸周期拉长,病症表现为大口的喘气,以克服不能正常自主呼吸导致的缺氧状况。此结果与肺泡(或肺小叶)疾病,例如 ARDS(急性呼吸窘迫综合症)的临床病症相符合。

(2) 在周期振荡解的基础上,增大全部 x_2 (表示气道阻力负反馈通路作用)前的系数,以此模拟呼吸道产生疾病时的肺呼吸状态。结果显示,呼吸过程的各个参量随时间变化的振荡频率有所增大,而振荡的幅值却相应减小,说明因为呼吸气道的变化

致使通气阻力增加, Δp (大气压 p_0 与肺内压 p) 之差达不到正常值范围, 致使呼吸过程受阻, 潮气量减少, 肺泡气中氧分压降低, 继而血液中的氧分压也减少, 呼吸节律相关调节机制发挥作用, 促使呼吸频率增大, 以阻碍进气量和肺泡气、血液氧分压的流失, 体现出呼吸变浅且急促的体征。此模拟结果与 COPD (慢性阻塞性肺疾病) 病症相似, 患此病的患者气道阻力增加和肺弹性回缩力会下降, 致使呼吸气流受限, 出现呼吸困难的病症。

(3) 在周期振荡解的基础上, 减小 x_3 (表示外周化学感受器的负反馈通路作用) 的系数, 以此模拟外周化学感受器受损, 不能正常行使其功能。结果表明, 各参量随时间变化的振荡幅值均增加, 振荡周期变长, 尤其以肺泡气中的氧分压 PO_2 的幅值增大的最为明显。此结果可以充分说明, 肺泡气中氧分压与血液中二氧化碳分压是正相关关系, 血液中氧分压变化会刺激外周化学感受器形成负反馈经迷走神经作用在呼吸中枢上, 从而对呼吸节律进行调节。如果外周化学感受器受到损伤, 肺泡气中氧分压将超出正常值的范围, 将会牵制其他相关调节机制共同作用, 导致呼吸频率减缓, 出现呼吸困难的状况。

(3) 在周期振荡解的基础上, 减小 x_4 (表示中枢化学感受器的正反馈通路作用) 前的常系数, 以此模拟中枢化学感受器受损伤不能正常接收刺激信号的情况。结果表明, 呼吸过程各参量的振荡频率增加, 说明呼吸变得急促; 表示肺泡气中 PCO_2 的参量的幅值增大的最为明显, 说明此状况会导致肺泡气中氧分压 PCO_2 高于正常值。此结果充分说明了肺泡气中二氧化碳分压与血液中二氧化碳分压是正相关关系, 血液中二氧化碳分压变化会刺激中枢化学感受器经迷走神经反馈到呼吸中枢从而调节呼吸节律。如果中枢化学感受器受到损伤, 将会导致二氧化碳分压对呼吸节律调节的正反馈作用减弱, 阻碍了呼吸中枢的吸气促进作用, 将导致吸气过程不通畅、不及时, 肺泡气和血液中的氧分压降低, 迫使呼吸节律的调节机制通过增加呼吸频率来增进肺泡中氧分压, 产生浅而急的呼吸状态。

(4) 在周期振荡解的基础上, 继续对肺呼吸方程组各个参量的系数重新赋值进行调节, 得到了一组具有倍周期分岔特征的优化参数, 代入对应方程组, 可得出各参量都在做非周期振荡, 呈现出二倍、四倍、八倍周期的倍周期分岔特征, 此现象预示着混沌的出现。

(5) 在倍周期解的基础上, 继续调节此动力学模型微分方程组的各个参量的特定系数, 得到一组具有混沌特征的优化参数, 带入对应方程组, 得到非周期不均匀振荡的具有混沌特征的呼吸节一组混沌解时域图和相图。

在求解的过程中, 分析出只有当 $a_1 < 0$ 时, 才会出现符合实验结果和实际情况的时域图, 表示基础气压差值小于 0 (即肺内压 $p >$ 大气压 p_0) 才能启动正常呼吸。并且找

出了影响倍周期和混沌特性的关键参数 a_1 、 a_6 、 a_7 、 λ_2 ，当他们在各自一定范围内时就会出现倍周期和混沌特征。

在本章建立的这个肺呼吸非线性动力学模型从均匀周期振荡、倍周期分岔直到混沌状态的演变过程中，充分体现倍周期分岔现象是非线性系统从非混沌态到混沌态的演化过程的窗口。在刘秉正教授的《非线性动力学》中，已经指出“出现倍周期分岔即预示着混沌的存在”，本模型中周期取 $2^n T$ 形式即倍周期分岔，其周期增长的过程在 n 趋于无穷时就呈现出混沌现象，倍周期分岔组成一连串的级联过程。这在本文的模型中的相图中体现的很充分，也是由此，基本可以认为本文得到的就是肺呼吸非线性动力学模型的混沌解，由此也见证了倍周期分岔过程是周期振荡通向混沌的必要途径。

第五章 总结与展望

5.1 总结

肺通气是指外界与肺泡之间的气体交换。即从外界吸入空气进入肺泡,继而呼出肺泡内的气体,就是通常所说的呼吸。大家熟知健康人的正常平静呼吸是一种自动调节的周期过程,其周期约为 4 秒。研究此过程的本质,过程的调节控制系统(呼吸系统)服从一定的动力学规律。本文根据肺呼吸的机理,考虑呼吸过程中决定气流进出和强弱(即单位时间内肺泡体积变化率的通气量 \dot{V})的主要作用,忽略次要影响因素,建立了一个简单的非线性动力学模型,获得了与实验数据比较符合的结果,并且模拟了肺部疾病的病态呼吸过程,得到的结果与实验数据相吻合。

第一章非线性动力学概念及肺呼吸机理,概述了非线性动力学的相关概念以及肺呼吸的相关原理。在第一章内容中粗略的介绍了非线性现象中的分岔现象、分形现象和混沌现象。分析了人体肺呼吸节律的起源、呼吸节律的调节机制以及器官的结构特征。为本文建立肺呼吸的非线性动力学模型的构建提供理论基础和现实依据。

第二章肺呼吸的非线性动力学模型的构建,本章是我所研究的重点内容,在理论上,本文根据以上肺呼吸规律,考虑影响肺呼吸节律的主要因素,忽略次要因素,分析影响各因素之间的相关性,依照酶促反应动力学原理、米氏方程等,建立了模型框图,进而组建一个简单明了的呼吸节律非线性动力学模型方程组。

第三章模型分析及求解,本章是本文的难点及核心内容,对所建立的非线性动力学模型微分方程进行求解,即确定微分方程组的 24 个系数的数值,本文选择在 MATLAB 平台上使用变步长四阶龙格-库塔法进行模拟计算,从而求解出符合实验结果的周期解、倍周期分岔解和混沌解,这需要经历无数次的试验,比较耗时。在模拟出正常成年人呼吸的周期解的基础上,进行了多方面有关呼吸疾病的模拟,得出了较为理想的模拟结果。在周期解的基础上继续调节参数,得到了二倍周期解,其各参量随时间演化的过程,从周期到倍周期分岔现象,最终得到混沌解,说明呼吸系统是非线性系统,具有非线性特征:呼吸节律具有内禀的随机性;其对初始状态具有敏感性;最终呈现出混沌状态^[72]。

5.2 展望

建立非线性动力学模型,其表现越接近越现实就越有可信度,首先列入尽可能多的能够对系统发生影响的有关因素,将其他因素归于不显著的动力,然后确定足够准确的模型总体方程,从而找出影响系统过程的关键因素是什么。

当然,本文的工作还是初步的。比如,本文比较多的运用了实验结果加以拟合,特别是实验结果已隐含了 4 秒的周期;拟合式以及各常系数数值的选取是否与实验结

果符合的很好，还有待证实；没有单独考虑血液中氢离子（pH 值）的影响，而是把它合并到 CO_2 的影响中； CO_2 和 O_2 反馈的传导时间（延迟量）是否相等并准确；未考虑肺的顺应性随呼吸运动而产生的变化；本文还只是根据健康的成年人的实验数据进行分析而没有分析有呼吸疾病人的数据，等等。因此，本模型还能只算初步的，还须进一步加工和精确化。

参考文献

- [1]陈立群, 刘延柱. 非线性动力学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 1999. 50-150.
- [2] Hao Bai-Lin. Chaos II [M]. Singapore: World Scentific. 1984. 430-540.
- [3] Cvitanovic P. University in Chaos[M], 2nd ed. Bristol: Adam Hilger, 1989. 35-70.
- [4] Abraham R, Marsden JE. Foundations of Mechanics[M]. Massachusetts: Benjamin, 1978. 90-120.
- [5]黄润生, 黄浩. 混沌及其应用[M]. 武汉大学出版社, 2005. 1-50.
- [6]贺晨. 21 世纪文学批评研究动态:混沌理论的发展[J]. 浙江工商职业技术学院学报, 2013, 12(2):44-48.
- [7]李后强, 汪富泉. 分形理论及其发展历程[J]. 自然辩证法研究, 1992(11):20-23.
- [8]Mandelbrot B B. The fractal geometry of nature.[M]. Birkh auser Verlag, 1983. 100-300
- [9]董连科. 分形理论及其应用[M]. 辽宁科学技术, 1991. 1-60.
- [10]王峰, 李义久, 倪亚明. 分形理论发展及在混凝过程中的应用[J]. 同济大学学报自然科学版, 2003, 31(5):614-618.
- [11]张华兵. 基于分形理论的江苏沿海农村经济发展差异研究[J]. 国土与自然资源研究, 2011(6):12-14.
- [12]郑殿春, 丁宁, 沈湘东,等. 基于分形理论的尖-板电极短空气隙放电现象[J]. 物理学报, 2016, 65(2):241-247.
- [13]邓羽松, 夏栋, 蔡崇法,等. 基于分形理论模拟花岗岩崩岗剖面土壤水分特征曲线[J]. 中国水土保持科学, 2016, 14(2):1-8.
- [14]Kuznetsov Y A. Elements of applied bifurcation theory[M]. Springer, 1995. 50-300.
- [15]赵以贵. 霍夫分岔理论的研究[J]. 安徽水利水电职业技术学院学报, 2002, 2(1):45-48.
- [16]吴隽, 贺宁, 胡冠月. 基于分岔理论的企业供应链管理系统再造[J]. 物流科技, 2006, 29(10):103-105.
- [17]冉政. 各向同性湍流能量级串中的旋涡分岔机制[J]. 北京航空航天大学学报, 2012, 38(7):891-894.
- [18] Kozłowska E, Puszynski K. Application of bifurcation theory and siRNA-based control signal to restore the proper response of cancer cells to DNA damage[J]. Journal of Theoretical Biology, 2016, 408:213-221.
- [19]齐亚乌丁·萨达尔, 萨达尔, 艾布拉姆斯,等. 混沌学[M]. 当代中国出版社, 2014.87-89.
- [20] Loranž E N. Deterministic nonperiodic flow.[J]. Atoms, Sci, 1963, (20):130-141.
- [21]宁正福, 姚约东, 李国珍,等. 混沌理论及其在流体力学中的应用[J]. 新疆石油地质, 2002, 23(2):170-172.
- [22]于传宗. 混沌理论对草原地区生态经济发展的启示[J]. 畜牧与饲料科学, 2013, 34(1):52-53.

- [23]段汉玉, 贾诺*, 王涛. 带有不确定参数的一类混沌金融系统的广义投影同步[J]. 数学的实践与认识, 2017, 47(1):161-167.
- [24]Ma J H, Chen Y S. Study for the bifurcation topological structure and the global complicated character of a kind of nonlinear finance system(II)[J]. Applied Mathematics and Mechanics, 2001, 22(12):1240-1251.
- [25]张红, 周尚波. 混沌理论在密码学中的应用[J]. 重庆大学学报, 2004, 27(4):39-43.
- [26]肖东亮, 焦秉立, 林春蕾,等. 混沌理论在现代信道编码技术中的应用[J]. 电子学报, 2007, 35(10):1961-1967.
- [27]肖炜煌. 高校内部教育质量保障系统与过程管理创新研究——基于系统混沌理论的视角[J]. 贵州师范学院学报, 2016, 32(7):85-88.
- [28]朱梦丽. 我国宏观经济混沌性及混沌可视化问题研究[J]. 统计与决策, 2017, 03(031):130-133.
- [29]Davidson S N. Healthy chaos[J]. Healthcare Forum Journal, 1998, 41(2):64, 66.
- [30]刘秉正, 杨林. 下丘脑-垂体-性腺(男)轴内分泌调节控制的数理模型[J]. 生物数学学报, 1990(2):148-155.
- [31]杨林, 刘秉正, 叶治家. 下丘脑、腺垂体、性腺轴内分泌调节控制系统的数理模型[J]. 生物医学工程学杂志, 1991(2):143-148.
- [32]张竹, 刘秉正, 彭建华. 一个新的下丘脑-垂体-性腺轴(男)脉冲分泌的动力学模型[J]. 东北师大学报(自然科学), 1997(2):27-32.
- [33]李国庆, 刘秉正. 关于下丘脑—垂体—甲状腺轴内分泌系统节律的动力学模型[J]. 生物物理学报, 1993, 9(4):587-592.
- [34]孙迎春, 刘秉正, 刘亦未. 关于下丘脑-垂体-肾上腺轴脉冲分泌的动力学模型[J]. 东北师大学报(自然科学), 1995(2):43-48.
- [35]佟倜, 巴合提古丽·阿斯里别克, 孙迎春. 下丘脑-垂体-肾上腺轴激素分泌的周期振荡及混沌现象[J]. 东北师大学报(自然科学), 2011, 43(4):76-80.
- [36]巴合提古丽·阿斯里别克. 神经内分泌生长轴非线性动力学模型及其解[D]. 东北师范大学, 2012.
- [37]顾凡及, 章惠明, 汪云九,等. 神经系统中的非线性动力学问题[J]. 国际生物医学工程杂志, 1995(4):187-194.
- [38]徐健学, 陈永红, 蒋耀林. 人工神经网络非线性动力学及应用[J]. 力学进展, 1998, 28(2):145-162.
- [39]石志标, 左春桢, 栗立刚. 基于混沌神经网络的仿生鼻的研究及其应用[J]. 哈尔滨工业大学学报, 2006, 38(11):1850-1853.
- [40]王森, 蔡理, 张斌,等. 量子细胞神经网络的混沌函数投影同步[J]. 微纳电子技术, 2016, 53(1):7-12.
- [41]刘剑钊, 董朝轶, 冯丽斐. 生物神经网络的建模与仿真[J]. 生物学杂志, 2016, 33(3):104-106.
- [42]张治国, 牛欣, 杨学智,等. 中医脉象的混沌内涵[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11):757-761.

- [43]李学超, 张再康. 中医药混沌疗法治疗慢性乙型肝炎的初步体会[J]. 河北中医药学报, 2008, 23(2):15-16.
- [44]刘国利, 张锦英. 医学中的混沌与混沌中的医学[J]. 医学与哲学, 2016, 37(17):21-24.
- [45] 张楚富. 生物化学原理(第2版)[M]. 高等教育出版社, 2011. 96-102.
- [46] 万福生, 揭克敏, 黄春洪,等. 医学生物化学[M]. 科学出版社, 2010. 65-80.
- [47]Eldridge F L. The North Carolina Respiratory Model[M]// Bioengineering Approaches to Pulmonary Physiology and Medicine. Springer US, 1996. 25-49.
- [48]Small M, Judd K. Comparisons of new nonlinear modeling techniques with applications to infant respiration[J]. Physica D Nonlinear Phenomena, 1998, 12(2):283-298.
- [49]Qiu A, Bai J. Multiple modeling in the study of interaction of hemodynamics and gas exchange[J]. Computers in Biology & Medicine, 2001, 31(1):59-72.
- [50]Saker S H, Agarwal S. Oscillation and global attractivity in a nonlinear delay periodic model of respiratory dynamics[J]. Computers & Mathematics with Applications, 2002, 44(5-6):623-632.
- [51]真炳攸, 张云鹏. 成人肺微血管研究[J]. 解剖学报, 1990(3):233-238.
- [52] Weibel E R. Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange[J]. Physiological Reviews, 1973, 53(2):419-495.
- [53]冯元桢, 龙勉. 生物力学的未来研究领域(III)[J]. 生物医学工程学杂志, 1987(4):77-81.
- [54]黄秀义, 彭胜华. 肺泡和肺泡管树三维图形的模拟[J]. 临床医学工程, 2006(6):28-30.
- [55] Hlastala M P, Berger A J, Physiology[M]. New York: Oxford University Press, 1996. 64-87.
- [56]付霞. GEM3000 血气分析仪与雅培 I-STAT 血气分析仪检测 PH,PCO₂,PO₂ 的结果分析[J]. 健康必读旬刊, 2013, 12(12):33-36.
- [57]利昂·格拉斯, 迈克尔·C.麦基. 从摆钟到混沌:生命的节律[M]. 上海远东出版社, 1994.1-19.
- [58]张承武, 郑煜. 前包钦格复合体:产生呼吸节律的关键部位[J]. 生理科学进展, 2002, 33(2):179-181.
- [59]施密特. 人体生理学[M]. 科学出版社, 1991.501-530.
- [60]朱思明. 医学生理学[M]. 人民卫生出版社, 1998.137-163.
- [61]辛继春. 呼吸的调节[J]. 生物学通报, 1989(10):11-12.
- [62]吴晓燕, 黄英姿, 杨毅,等. 肺牵张反射对急性呼吸窘迫综合征的肺保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(2):137-142.
- [63] Nunn J F. Nunn's Applied Respiratory Physiology. New York: Butterworth, 1993.113-134.
- [64]何镇陆, 张三才. 呼吸系统调节的分析[J]. 华中科技大学学报(自然科学版), 1979(4):203-209+15.
- [65]应志国,袁惠萍. 对手术病人进行有效咳嗽训练的尝试[J]. 医学理论与实践, 2003, 16(9):1094-1095.
- [66]C.Heymans, 沈霁春. 化学感受器与呼吸的调节[J]. 生理科学进展, 1959(1):60-64.

- [67]朱康民. 米氏方程及奈氏方程的意义及其在生理学中的应用[J]. 四川生理科学杂志, 1986(1):21-23.
- [68]王庭槐. 生理学[M]. 高等教育出版社, 2015, 139-161.
- [69] Nunn J F. Nunn's Applied Respiratory Physiology[M]. New York: Butterworth, 1993. 100-112.
- [70] Mines A H. Respiratory Physiology(third edition). New York: Raven Press, 1993.10-42.
- [71]邓绍江, 李传东. 混沌理论及其在密码学的应用[J]. 土木建筑与环境工程, 2003, 25(5):123-127.
- [72]刘秉正, 彭建华. 非线性动力学[M]. 高等教育出版社, 2004.98-232.

致 谢

在东北师范大学就读已经将近三载，依稀记得当年和朋友同学一起肩并肩奋战考研的日子，经过数月努力，最终如愿以偿来到东北师大，初来师大就强烈感受到强烈的学术氛围，无微不至的人文关怀，清幽素雅的自然环境，丰富多彩的课余活动。深切感受到一切从学生出发，关爱师生，无处不体现出创新的教育，尊重的教育。

这将近三年的光景，有幸在孙迎春教授门下学习研究，每当学习中遇到困惑不解总是能得到孙老师的耐心教导与提点，帮助我一点点进步，一点点提高。本论文是由孙老师给定课题，本人研究撰写完成，期间经历很多困惑与难题，比如给系数赋值解方程组这个难点耗费了相当多的时间和精力，每次出现问题，孙老师都会一语中的帮我指明方向和所存在的不足，我也是在这种不断自我调整的过程中将此文撰写成稿，在此，我要感谢孙老师对我的培养，感谢她在研究生期间无论是学习科研，还是日常生活上的帮助！

感谢研究生期间各专业课、公共课老师们给我带来的一节节精彩的课程，让我能进一步丰富理论知识，拓宽视野；感谢物理学院办公室的各位老师给我的工作、学习、生活提供了各种帮助，使我的研究生生活有层次、有规划。还要感谢周围相伴多年的同窗好友在此期间也一直给我鼓励，给我帮助。我享受这种集体生活，我喜欢和大家在一起的感觉，不论遇到什么问题都一起克服，一起完成，不是亲人，胜似亲人，我为有她们在身边而感到生活的温暖。当然，我的家人也在背后默默地支持着我，每当我情绪波动时，给家人打个电话，听到他们的声音，就能重新平静下来，专心撰写论文。感谢大家对我的帮助，我会牢记在心！感谢引用文献的前辈们，给我提供了有力的科学依据，拓宽了我的视野，使得我的论文能够顺利进行，由于本人能力有限，论文仍然存在很多不足，希望大家批评指正！

硕士期间公开发表论文及参加会议情况

	文章名称	刊物(会议)名称	刊发时间	刊物级别	第几作者
1	水流冲不走乒乓球现象的研究	《物理实验》	已接收	核心期刊	2
2	量子系统的非线性及非线性 的应用	2017 量子信息光学杭 州论坛	2017.4	学术会议	1
3	呼吸系统周期震荡及混沌运 动的建立与模拟	《东北师大学报-自然 科学版》	已接收	核心期刊	1