



# Cooling reverses pathological bifurcations to spontaneous firing caused by mild traumatic injury <sup>EP</sup>

Chaos 28, 106328 (2018); <https://doi.org/10.1063/1.5040288>

B. M. Barlow, B. Joos, A. K. Trinh, and A. Longtin

[View Affiliations](#) [View Contributors](#)



PDF

ABSTRACT

FULL TEXT

FIGURES

CITED BY

TOOLS

METRICS



## 冷却将病理性分岔逆转为由轻度外伤引起的自发性放电

### Cooling reverses pathological bifurcations to spontaneous firing caused by mild traumatic injury

作者: B. M. Barlow, B. Joos, A. K. Trinh, A. Longtin

组织:

Department of Physics, Centre for Neural Dynamics, University of Ottawa, 150 Louis Pasteur Priv., Ottawa, Ontario K1N6N5, Canada.

时间: Received 16 May 2018; accepted 23 August 2018; published online 25 October 2018

Translated by Ke He, School of Mathematics, SCUT.

Link to the Journal: <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.5040288>

# 文章结构大纲

第 I 章 引言	1
第 II 章 模型	3
A 节点损伤的耦合左移 (CLS) 模型	3
B 结合温度依赖性	5
第 III 章 结果	6
第 IV 章 讨论	9
第 V 章 致谢	12

## 摘要

轻度创伤可改变神经元兴奋性的关键钠 ( $\text{Na}^+$ ) 电流。它使电流的激活和失活特性转移到更负的跨膜电压。这种所谓的耦合左移 (CLS) 导致  $\text{Na}^+$  长期涌入细胞, 最终导致沿着轴突自发或“异位”放电, 即使在没有刺激的情况下也是如此。这种增强的兴奋性背后的分支已经在这种效应的完整离子模型中得到了解决。在这里, 我们提出了计算证据, 升高的温度  $T$  可以加剧这种病理状态。相反, 也许与临床相关的是, 轻度冷却被证明可以使自然静止的细胞远离异位行为的阈值。通过一次敲入和敲出一个被认为与  $t$  相关的各种过程来分析这种冷却稳定效应的起源。 $\text{Na}^+$  电流的  $T$  依赖性 (用其  $Q_{10-\text{Na}}$  因子量化) 对阈值的影响最大, 其次是钠-钾交换器的  $Q_{10-\text{pump}}$ 。在异位边界以下, 门控变量和静息电位的稳态不受温度的影响, 因为我们的模型分别计算了  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  离子, 包括它们通过泵的单独泄漏。当只考虑门控动力学时, 冷却是有害的, 但在完全依赖于  $T$  的模型中, 它是有益的, 因为其他过程占主导地位。冷却降低了泵的活性, 由于泵超极化, 越少的超极化应该导致更多的兴奋性和异位行为。但实际上, 在完整的模型中, 情况恰恰相反, 因为泵活性的降低导致  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  的梯度变小, 这反过来又降低了  $\text{Na}^+$  电流的驱动力。

<https://doi.org/10.1063/1.5040288>

实验研究表明, 物理压力或化学刺激等形式的轻微创伤可以改变负责电压波动或神经元“放电”的主电流 (钠) 的性质。这导致即使在细胞应该处于静止状态时也会持续放电。这种病理性放电干扰了细胞通常的输入整合特性, 特别是与病理性疼痛的发生有关, 即使在产生伤害的刺激被移除后, 病理性疼痛仍然存在。从动力学的角度来看, 这种轻微的创伤降低了放电的阈值。本文探讨了利用温度通过提高放电阈值来抵消这种影响的可能性。我们的建模研究预测, 只要把神经元冷却几度——这是可能的, 例如周围神经细胞——就可以抵消这种病理状态。钠电流对温度的敏感性是这种效应的关键决定因素。

神经膜轻度拉伸的损伤已被证明会引起钠通道 [1] 激活和失活门控特性的电压依赖性的同步转移。这种所谓的“耦合左移” (CLS) 导致细胞变得更“漏”, 这意味着细胞静息电位周围的小  $\text{Na}$  电流现在更强了 [2]。当左移足够强烈时, 它会导致来自轴突受损部分的动作电位 (APs 或“峰值”或“放电”) 的重复放电。这部分在正常情况下不会产生 APs, 也就是说, 它表现出“异位”放电。轴突的作用是将产生于胞体外轴突起始段的动作电位传播到目标神经元, 而不是产生它自己的 APs。然后, 靶细胞在它们的突触上不断地接收来自这种病态放电细胞的电流。CLS 还可以直接影响体细胞, 干扰其整合特性。

在标准的 Hodgkin-Huxley (HH) [2, 3] 方程的形式中, 通过对钠电流的激活门 ( $m$ ) 和失活门 ( $h$ ) 的电压简单地添加左移 (LS) 来对 CLS 进行数学建模。在相当一般的条件下, 随着 LS 的增加, 分岔首先发生在从静息到爆发放电模式, 其中 APs 排列成由静相分离的簇。爆炸包括一个快速发射阶段, 接着是一个静止阶段, 整个模式重复。当 LS 进一步增加时, 另一个分支发生, 这一次从爆发到持续放电。在这个转变过程中, 脉冲簇之间的静止间隔缩短了, 只剩下快速放电的“强化”阶段。这些分支在图 1 中得到了总结, 我们将在下面给出更详细的 HH 模型。它实际上是一个相图, 说明了在 LS 参数和 AC 参数所跨越的二维子空间中, 激发态解和激发态解的位置, 该子空间量化了受 CLS 影响的通道的比例。

文献 [4] 分析了这些解的动力学特征及其在单个朗

---

## 第 I 章 引言

温度是可激发行为的一个重要决定因素, 因为它对每一个化学反应的动力学都有直接影响。这包括离子通道 [1] 蛋白的开放和封闭状态之间的跃迁速率, 以及离子交换器和通道电导。在中枢神经系统 (CNS) 中, 温度是被严格控制的, 以保证正常的细胞功能。在周围神经系统中, 特别是在靠近皮肤表面的神经中, 温度可以根据外界温度变化在更大的范围内变化, 兴奋性用于适应一系列功能。事实上, 皮肤和其他部位被称为热感受器的特殊神经元不断向中枢神经系统报告大范围的局部温度。

维叶 (Ranvier) 节点上的分岔。其中使用了数值分岔工具以及快-慢动力学分析: 在爆发的活跃阶段, 快速子系统产生与峰值相关的快速极限环, 而能斯特 (Nernst) 电位的动力学形成了慢极限环 (见第二节)。在沿轴突传输的背景下, CLS 对信息传输有负面影响, 尤其是在低频时 [5]。爆发还与阈下振荡的存在有关, 这与神经性疼痛有关, 即疼痛信号持续时间超过损伤的时间 [6, 7, 8]。事实上, 这种振荡和噪声的联合作用, 加上通道传导波动和其他细胞随机性的来源, 产生的放电模式与神经性疼痛的放电模式非常相似。

这些“受伤”异位动力学为研究温度在受伤细胞中所起的作用奠定了基础。温度 (T) 是原始 HH 形式的一部分 [3], 在三个门控变量的方程中包含一个温度因子: 电压门控的  $\text{Na}^+$  通道 (或 Nav) 的  $m$  和  $h$ , 电压门控的  $\text{K}^+$  通道 (或 Kv) 的  $n$  (见下文)。但是温度的影响不仅仅是加速动力学。一般认为, 温度的升高也会导致更高的电导和更强的离子泵活性 [9]

如果 T 值过高, 标准 HH 轴突将完全丧失产生 APs 的能力, 即会发生传导阻滞 (参见参考文献 [10])。在治疗应用中, 我们也知道, 神经元对高频双相刺激的反应能力与温度有关 [11]。超过一定的频率阈值, 神经传导就会受阻, 但这个阈值会随着温度的升高而升高。在某一时刻, 在较高的温度 T 下, 较小的不可控期失去失活和复极力。但在达到这一点之前, T 的变化可以显著改变放电模式。在中枢神经系统 CNS 的大多数细胞中, 这是一个坏消息, 但对于中枢神经系统的外围和特殊区域 (下丘脑) 的非有害的热感受器来说, 放电模式的变化编码了关于 T 变化的信息, 身体可以通过出汗排出热量或颤抖产生热量来适应。

研究表明, 当神经冷却后, 它的轴突传导速度会变慢。考虑到由于轴突直径的不均匀性, 已经有了传播速度的分布, 正如模型研究中预测的那样 [12], 冷却将导致沿着神经传播的时间延迟更大的“分散”。这种增强的时间分散的一个后果被认为是突触后靶点激活的同步性丧失, 可能有临床表现。

众所周知, 升高的 T 有利于中枢脱髓鞘轴突的传导阻断 [13], 这是温度升高时多发性硬化症状恶化的原因之一 (以及温度降低时症状改善的原因之一——有关该主题的早期文献综述, 请参阅参考文献 [14])。事实上, 神经传导研究使用温度作为一个参数, 以帮助消除与传导阻滞有关的问题和与色散变化有关的问题之间的混淆 [10]。轻度冷却大脑, 例如  $3^\circ$  到  $4^\circ$ , 也被用作神经保护措施, 在中风和创伤性脑损伤之后, 因为它可以减少

新陈代谢、发烧、兴奋性毒性 (谷氨酸受体过度激活) 和颅内压 [15]。最近另一项关于温度对人类运动轴突兴奋性参数影响的研究揭示了可预测的影响 [16], 如冷却后不应期的延长。但其他的影响, 尤其是对感觉轴突的影响, 则更加模糊, 而且由于某些电流的瞬态特性而变得复杂, 例如由变暖引起的瞬态超极化 (Transient hyperpolarization); 后者增加了  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  电泵的活性, 其净效应是在每个周期中 (包括在我们下面的模型中) 将一个正电荷推出细胞。

在本文中, 我们探讨了以下问题: 鉴于轻度损伤可导致从静止到病理性放电的过渡, 以及温度调节兴奋性, 是否有办法通过温度变化逆转 CLS 的负面影响, 至少在定性意义上? 我们下面的模型为从生物物理、计算和非线性动力学的角度阐述这个问题奠定了基础, 并提供了一些答案。我们的依赖于 T 和 CLS 的异位模型 (简称 T-cls) 是受冷受体模型的启发。这些神经元的任务是报告身体不同部位环境温度的静态和随时间变化, 主要是皮肤, 包括眼睛和舌头。它们是自由的神经末梢, 从有髓的轴突分支出来, 轴突体位于脊髓的背根神经节。冷感受器在冷却时增加其发射速率; 热感受器的作用正好相反, 尽管它们有充分的记录, 但它们的动力学还没有被建模。冷热感受器实际上是通过噪声阈下振荡工作的, 其振幅和频率与 T 有关。这已在实验 [17, 18, 19] 以及计算模型 [20, 21] 中得到描述。冷感受器的活动模式从爆发到强化 (即, 周期性的, 没有刺簇), 然后到一种形式的强化放电, 刺簇从周期性序列中随机删除。Braun、Hensel 和 Schäfer 以及他们在马尔堡的同事很早就记录了这些现象 [18, 19]。

因此, 我们的模型利用了几十年来对温度诱导的热感受器放电模式变化的研究所获得的知识。本文组织如下。在第二节中, 我们回顾了 CLS 模型并讨论了如何实现温度敏感性。然后给出解决上述问题的结果, 首先在 CLS 上, 然后在 T-CLS 上, 最后在只涉及 T 和 LS 的相图中结束。对这种温度修正对 CLS 效应的不同组成部分进行了分析。文章最后对未来的问题进行了讨论和展望。

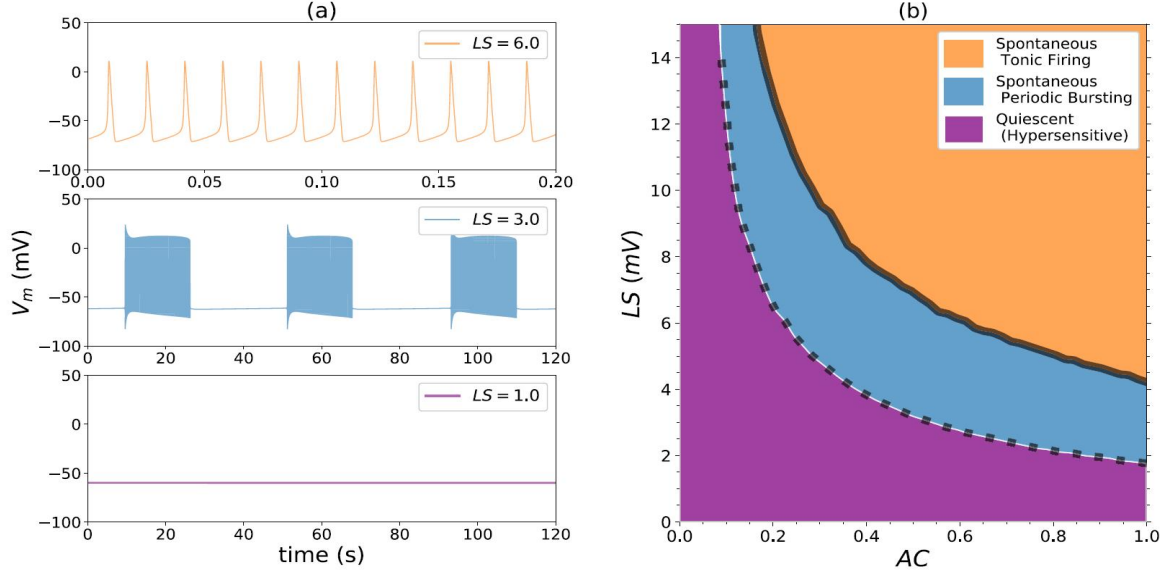


图 1: 随着左移 (LS) 电压的增加, 系统会发生异位。在 (a) 中, 膜电位的时间序列显示了所有通道的左移量; 换句话说, 受影响通道的比例 (AC) 等于 1。伤害从底部向上增加。状态图 (b) 有两个边界。下限 (黑线虚线) 是爆发阈值。在它下面, 节点保持稳定 (静止状态)。在这个阈值以上, 节点会发生异位: 首先自发爆发, 然后在上边界以上有张力地放电。

## 第 II 章 模型

### A 节点损伤的耦合左移 (CLS) 模型

本文提出的模型以前曾用于描述有髓神经轴突中单个朗维叶 (Ranvier) 节点上跨膜电压的动态变化 [2, 4]。这种节点, 大约一微米长, 沿着轴突的长度间隔大约一毫米。我们严格关注一个节点的行为; CLS 引起的对传播动作电位和信息处理的破坏最近已经被讨论过 [5], 这些影响的 T 依赖特性超出了我们的研究范围。使用参考文献 [2] 中的值 (与参考文献 [4, 5, 22] 中的值相似), 用 Hodgkin-Huxley (HH) 模型在 Ranvier 的单个节点上建模轴突电压偏移。参数值及其含义见表 1。我们从膜电位的基本方程 (为简便起见, 将  $V_m$  写成  $V$ ) 开始,

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Pump} - I_{Naleak} - I_{Kleak} - I_{leak}, \quad (1)$$

式中,  $C$  为节膜比电容。通过  $Nav$  通道的总电流密度  $I_{Na}$  为  $I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na})$ , 其中  $g_{Na} = \bar{g}_{Na}m^3h$  (和  $h$  为门控变量, 前者度量激活, 后者度量失活, 但也被称为可用性)。同理, 通过  $Kv$  通道的总电流密度  $I_K$  为  $I_K = g_K(V - E_K)$ , 其中,  $g_K = \bar{g}_Kn^4$ 。这里  $\bar{g}_{Na}$  和  $\bar{g}_K$  分别为  $Nav$  和  $Kv$  通道的最大电导;  $E_{Na}$  和  $E_K$  分别是

钠和钾的 Nernst 反转电位;  $n^4$  给出了钾离子通道的打开概率。在 HH 方程的形式中, 变量  $m, h, n$  的通道如下定义:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (4)$$

正向 ( $\alpha_m$  和  $\alpha_h$ ) 和反向速率函数 ( $\beta_m$  和  $\beta_h$ ) 描述了 (4) 和 (5) 式中激活 ( $m$ ) 和失活 ( $h$ ) 过程之间的一阶跃迁, 它们均为膜电压  $V$  的函数:

$$\alpha_m = 0.1 \frac{(V + 40)}{1 - \exp[-(V + 40)/10]}, \quad (5)$$

$$\beta_m = 4 \exp[-(V + 65)/18], \quad (6)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp[-(V + 65)/20], \quad (7)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp[-(V + 35)/10]}. \quad (8)$$

式 (4) 中钾门控变量  $n$  的速率函数  $\alpha_n$  和  $\beta_n$  也取决

于  $V$ , 为:

$$\alpha_n = 0.01 \frac{(V + 55)}{1 - \exp[-\frac{(V+35)}{10}]}, \quad (9)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-\frac{V + 65}{80}). \quad (10)$$

对来自节点型 Nav1.6 通道 [1] 的重组  $I_{Na}$  的实验结果表明, 机械损伤导致不可逆的超极化 (“左”移) 到钠激活和失活变量。激活和非激活的稳态积  $m^3h(V)_{t \rightarrow \infty}$ , 即窗口电导, 也是左移的。通过将膜电压  $V$  用 (VLS) 替换为  $m$  和  $h$  的动力学, 可以对该 CLS 进行建模 [2, 4]。

然而, 轴突损伤在空间上是不均匀的 [23], 因此很可能导致空间上不均匀的 CLS。我们在这里不考虑这种情况: 当 LS 被应用时, 它会均匀地对所有 Nav 通道进行应用。

为了讨论异位放电的相关问题, 我们必须跟踪参与兴奋性的两个离子的运动, 并引入  $Na^+/K^+$  ATPase 泵。这是一个合理的假设, 细胞处于 “健康” 的兴奋状态,  $Na^+$  和  $K^+$  的净流量随着时间的推移平均为零。有许多细胞成分参与维持内稳态, 而所有这些成分相互作用的精确方式是复杂的, 并没有被完全了解。我们的模型不能考虑到所有这些因素。因此, 我们只添加  $Na^+/K^+$  泵和  $Na^+$  和  $K^+$  特定的泄漏电流。注意, 得到的形式超越了标准的 Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) 方程, 明确地包括了维持离子梯度的主要假定过程。

我们的策略是将系统建立在健康节点的内稳态状态, 以更好地解决离子资源可用性的额外需求的后果, 特别是在维持梯度方面, 这决定了 Nernst 电位。这需要跟踪  $Na^+$  和  $K^+$  离子的运动。这个设置在我们之前的工作 [2, 4, 5] 中使用过, 而当前的研究基于此。CLS 就是这样一个增加的需求。当 CLS 较小时, 系统平衡到一种梯度减小的新的静止状态, 反映在 Nernst 电位的偏移上。当 CLS 增加到某一点以上时, 稳态  $Na^+$  电流 (称为 “窗口电流”) 足以触发动作电位。在这种情况下, 有一个新的稳态, 其中的 Nernst 电位是根据时间变化的。

钠-钾交换器或  $Na^+$  和  $K^+$  泵产生电流:

$$I_{\text{pump}} = I_{\text{maxpump}} \left(1 + \frac{K_{M_K}}{[K^+]_o}\right)^{-2} \times \left(1 + \frac{K_{M_{Na}}}{[Na^+]_i}\right)^{-3} \quad (11)$$

其中  $I_{\text{maxpump}}$  是由泵产生的最大电流,  $K_{M_{Na}}$  和  $K_{M_K}$  是 Michaelis-Menten 动力学常数,  $Na^+$  和  $K^+$  通过泵的电流为  $I_{Na\text{pump}} = 3I_{\text{pump}}$  及  $I_{K\text{pump}} = -2I_{\text{pump}}$ , 因为泵每循环排出 3 个  $Na^+$  离子, 同时引入 2 个  $K^+$  离子 (其净效应是使细胞内部超极化)。

泵不停地工作。它的速率是由内部和外部离子浓度  $[Na^+]_i$  和  $[K^+]_o$  决定的, Michaelis-Menten 常数给出了泵对给定离子的捕获速率达到一半最大值时的浓度值。然而, 这些常数并不决定  $Na^+$  和  $K^+$  离子的平衡浓度, 而是由总电荷 [式 (1)] 和与离子种类  $Na^+$  和  $K^+$  相关的电流的平衡决定的。

最后, 该模型包括以下泄漏电流, 通常由如下式子决定:

$$\begin{aligned} I_{Na\text{leak}} &= g_{Na\text{leak}}(V - E_{Na}); \\ I_{K\text{leak}} &= g_{K\text{leak}}(V - E_K); \\ I_{\text{leak}} &= g_{\text{leak}}(V - E_{\text{leak}}); \end{aligned} \quad (12)$$

$Na^+$  和  $K^+$  在细胞内外的浓度由以下式子所决定:

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = -\frac{(I_{Na} + I_{Na\text{pump}} + I_{\text{leak}})A}{F\text{Vol}_i}, \quad (13)$$

$$\frac{d[Na^+]_o}{dt} = \frac{(I_{Na} + I_{Na\text{pump}} + I_{Na\text{leak}})A}{F\text{Vol}_o}, \quad (14)$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = -\frac{(I_K + I_{K\text{pump}} + I_{K\text{leak}})A}{F\text{Vol}_i}, \quad (15)$$

$$\frac{d[K^+]_o}{dt} = \frac{(I_K + I_{K\text{pump}} + I_{K\text{leak}})A}{F\text{Vol}_o}, \quad (16)$$

其中  $F$  是法拉第常数,  $A$  是节点的面积,  $\text{Vol}_i$  和  $\text{Vol}_o$  是节点的内外体积。为了简单起见, 我们使细胞外体积等于细胞内体积。当外部体积相对于内部体积变化时, 其行为没有发生质变。(见参考文献 [2] 里的图 11)。特别提示, 细胞体积被选择为相当小的, 以观察现象在相对短的时间尺度。

最后给出了 Nav 和 Kv 电流的 Nernst 势:

$$E_{Na} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_i}{[Na^+]_o}, \quad (17)$$

$$E_K = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}, \quad (18)$$

如果  $T$  发生变化, 或者遵循任何改变每种离子的浓度比的东西, 它们就会发生变化。我们记得, 神经元的兴奋性是基于低  $[Na^+]_i$  和高  $[Na^+]_o$  (或正  $E_{Na}$ ) 与高  $[K^+]_i$  和低  $[K^+]_o$  (或负  $E_k$ ) 共同作用的。

该模型的相图如图 1 所示, 以及静态、爆发和加速放电模式的例子。在标准的四维 HH 系统中不会发生爆裂。相反, 需要一个额外的慢速子系统, 这增加了系统的维数。在我们的体系中, 爆发是由于  $Na^+$  和  $K^+$  离子浓度的缓慢变化, 进而影响能电位; 它们首先为产生动作电位提供电池能量 [2, 4]。在爆炸的主动发射阶段,

Membrane capacitance	$C = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$
Maximum Nav conductance	$\bar{g}_{\text{Na}} = 120\text{mS}/\text{cm}^2$
Maximum Kv conductance	$\bar{g}_{\text{K}} = 36\text{mS}/\text{cm}^2$
Constant	$R=8.3144598\text{ CV}/(\text{mol K})$
Temperature	$T_0 = 293.15\text{K}$
Volume of inside compartment	$\text{Vol}_i = 3\mu\text{m}^3$
Volume of outside compartment	$\text{Vol}_o = 3\mu\text{m}^3$
Surface area of node	$A = 6 \times 10^{-8}\text{cm}^2$
Initial inside $\text{Na}^+$ concentration	$[\text{Na}^+]_i = 20\text{nM}$
Initial outside $\text{Na}^+$ concentration	$[\text{Na}^+]_o = 154\text{nM}$
Initial inside $\text{K}^+$ concentration	$[\text{K}^+]_i = 150\text{nM}$
Initial outside $\text{K}^+$ concentration	$[\text{K}^+]_o = 6\text{nM}$
Initial $\text{Na}^+$ Nernst potential	$E_{\text{Na}} = 51.5\text{mV}$
Initial $\text{K}^+$ Nernst potential	$E_{\text{K}} = -81.3\text{mV}$
Pump $\text{K}^+$ leak conductance	$g_{\text{Kleak}} = 0.1\text{mS}/\text{cm}^2$
Pump $\text{Na}^+$ leak conductance	$g_{\text{Naleak}} = 0.25\text{mS}/\text{cm}^2$
Leak conductance	$g_{\text{leak}} = 0.5\text{mS}/\text{cm}^2$
Leak reversal potential	$E_{\text{leak}} = -59.9\text{mV}$
Maximum pump current	$I_{\text{maxpump}} = 90.9\mu\text{A}/\text{cm}^2$
Pump $\text{K}^+$ -dissociation constant	$K_{\text{MK}} = 3.5\text{mM}$
Pump $\text{Na}^+$ -dissociation constant	$K_{\text{MNa}} = 10\text{mM}$
$Q_{10}$ for the kinetic constants	$Q_{\text{gate}} = 3.0$
$Q_{10}$ for the Nav constants	$Q_{\text{Na}} = 1.4$
$Q_{10}$ for the Kv constants	$Q_{\text{K}} = 1.1$
$Q_{10}$ for the $\text{Na}^+/\text{K}^+$ pump	$Q_{\text{pump}} = 1.9$

表 1: 参数及单个腔室的典型值

离子梯度被耗尽, 能电位趋近于零 ( $E_{\text{Na}}$  从上往下,  $E_{\text{K}}$  从下), 这是一个结果。一旦它们消耗殆尽, 发射就会停止, 而体内平衡的力量, 即  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  泵, 会给电池充电, 直到再次启动发射。在健康的情况下, 这种消耗是由泵控制的; 然而, CLS 引起的泄漏增加对泵是一个额外的负荷, 最终它不能跟上, 异位破裂随之而来。在高 LS 值时, 可以发生从静射直接到强射的分岔 [24]。

在静态下, 爆发是围绕亚临界 Hopf 分岔组织的。缓慢的动力学将状态点移过这个分岔, 解被拉到一个稳定的快速峰值极限环。Nernst 势开始耗尽, 在某一时刻, 解从快速极限环跌落到亚临界 Hopf 点的下不动点分支上。由于它的复杂性, 它发生在一个倍周期级联附近, 因此它发生到静止相的精确机制还没有被完全详细地研究出来。在某些情况下, 爆发的最后尖峰反映了级联的存在, 而爆发解似乎是混沌的, 而不是严格周期性的 [4]。在任何情况下, Hopf 的存在都会在爆发相末端和静止相末端产生电压衰减振荡。这解释了这种阈下振荡爆发的形式与神经性疼痛的观察的相关性 [2, 4, 6, 7, 8]。下面报道的温度效应保留了这些阈下振荡, 尽管彻底的分岔分析超出了我们的论文范围。

## B 结合温度依赖性

我们希望研究温度对 CLS 模型病理行为的影响。理想情况下, 我们希望看到温度是如何与 LS 因子相互抵消的。我们关于温度对神经元影响的许多知识来自对细胞起搏器的研究。事实上, Willis 等人 [25] 以及 Wiederhold 和 Carpenter [26] 都主张使用起搏器作为热感受器的模型系统。直到最近, 人们还认为热感受器的工作原理是基于其兴奋性的基本过程的温度依赖性。换句话说, 似乎没有任何“专门的”温度感受器。自从 TRP 受体被发现以来, 这种情况已经改变了十多年。它们被认为是寒冷和温暖敏感性的基础, 特别是在蛇和吸血蝙蝠中看到的极端温暖敏感性。在许多冷受体中存在的 TRP 通道, 如 TRPM8, 实际上已经被纳入最近的冷热接收模型中 [27]。这是一个有趣且快速发展的领域, 我们将远离它, 因为我们考虑的是温度对一般神经细胞的影响, 而不是带有氨基酸通道的特定补充的热感受器。

已知温度会影响最大钠钾电导的比值, 分子比分母增加得快 [9, 28, 29]。如上所述, T 通过一个实质性的因素增加了激活和失活门的动力学。量化温度依赖性的标

准方法是通过  $Q_{10}$  因子,该因子量化了当温度升高  $10^{\circ}\text{C}$  时动力学速率的变化。例如,门控动力学在 HH 加速一个因素  $\phi = 3.0^{(T-T_0)/10}$ ,其中  $T_0$  为测量因子的参考温度。这个因素  $\phi$  将所有门控变量导数的右边相乘,从而增加它们在升温时的变化率,就像其他化学反应因升温而加速一样。在这个例子中,动力学常数的  $Q_{10}$  因子是 3.0,在我们的论文中也是如此。最大导电性的  $Q_{10}$  是 1.4[28, 29],而  $K_v$  的  $Q_{10}$  是 1.1(参见表 1)[28]。这些  $Q_{10}$  都在这些过程的生理范围内 [20, 28, 29, 30, 31]。

注意,对于泵的  $Q_{10}$ ,我们使用的是普遍接受的模型,即酶的反应速率随温度的微小变化呈指数变化。在实践中,我们为泵  $Q_{10}$  选择了 1.9 的值,它位于导率的  $Q_{10}$  值和栅极动力学之间——尽管我们将研究后一个值的影响。我们的目标是获得  $T$  变化对 CLS 模型基本分岔图影响的一般图像。此外,正如我们将在下面展示的,在以固定的  $T$  扫描  $Q_{pump}$  时,没有什么令人惊讶的:有一个从静止到爆发的过渡。不同的  $Q_{pump}$  值只会定量地改变分岔图。

请注意,这些  $Q_{10}$  的精确值并不重要,重要的是剖析它们的个别影响,更一般地说,重要的是提供一个框架,在其中理解  $T$  和其他参数的动态相互作用。事实上,下面报告的每个  $T$  相关过程的结果可以简单地根据它们相关  $Q_{10}$  的大小进行分级。我们选择  $20^{\circ}\text{C}$  作为参考温度,与文献 [2, 4, 5, 24] 中的模拟一致。这个参考温度没有什么特别的,也可以选取其他值进行实验。例如,我们可以决定将我们的模型校准在  $37^{\circ}\text{C}$ 。考虑到 Nernst 电位对绝对温度的依赖性,这仅仅意味着我们一直在研究内部和外部浓度的比例略有不同的情况。通过增加/降低  $5^{\circ}\text{C}$  的温度,我们可以预期与图 2(b) 在质量上相似的结果。

正如我们在上面的定义中看到的, Nernst 电位与  $T$  成正比。它们随  $T$  的增加表示离子消散其梯度的扩散强度也随  $T$  的增加。然而,为简单起见,较弱的泄漏电流(主要由氯离子组成)的 Nernst 电位被赋予一个与  $T$  无关的值。对于(弱)最大泄漏电导  $g_{leak}$  也是一样的。这些选择的结果将在讨论部分中突出显示。请注意,能斯特势的大小与温度成正比,尽管温度以开尔文为单位,但这对  $5^{\circ}$ - $10^{\circ}$  的变化影响有限。然而,由于泵的作用,它们依赖于  $T$  对离子浓度比的影响,我们将在下面看到这一点。

如上所述,我们的 CLS 模型和构建温度分析的冷感受器模型之间有更密切的联系:两者都涉及爆发振荡及其相关的阈下振荡(参见参考文献 [20, 21, 26, 29])。

然而,两者之间存在一些重要的动力学差异。冷感受器的模型爆发的原因与上面的 CLS 模型不同。它们通常具有内生的慢波振荡,导致抛物线式的爆发。即使峰值不存在,慢波也会继续,这是对整个动力学的一个明显的慢-快分解。冷感受器模型的爆发是由于一个缓慢的子系统,其中包括一个内向电流(如持续的  $Na^+$ ) 和一个缓慢的阈下外向电流。后者,虽然通常被认为与  $K^+$  有关,但被赋予了一种更通用的激活机制(见参考文献 [26] 和其中的参考文献),或者被赋予了一种特定的钙依赖性和伴随的钙缓冲动力学 [20, 32]。相比之下,在 CLS 模型中,泄漏的  $Nav$  通道会引发异位发射。这可能导致爆发,因为在异位发射的主动发射阶段,  $Na^+/K^+$  泵的缓慢动力学难以恢复离子梯度。因此,在活动阶段, Nernst 电位耗尽,放电在某个点停止;在这一静止阶段,由泵恢复梯度。这种 CLS 脉冲振荡在没有放电的情况下不会持续。

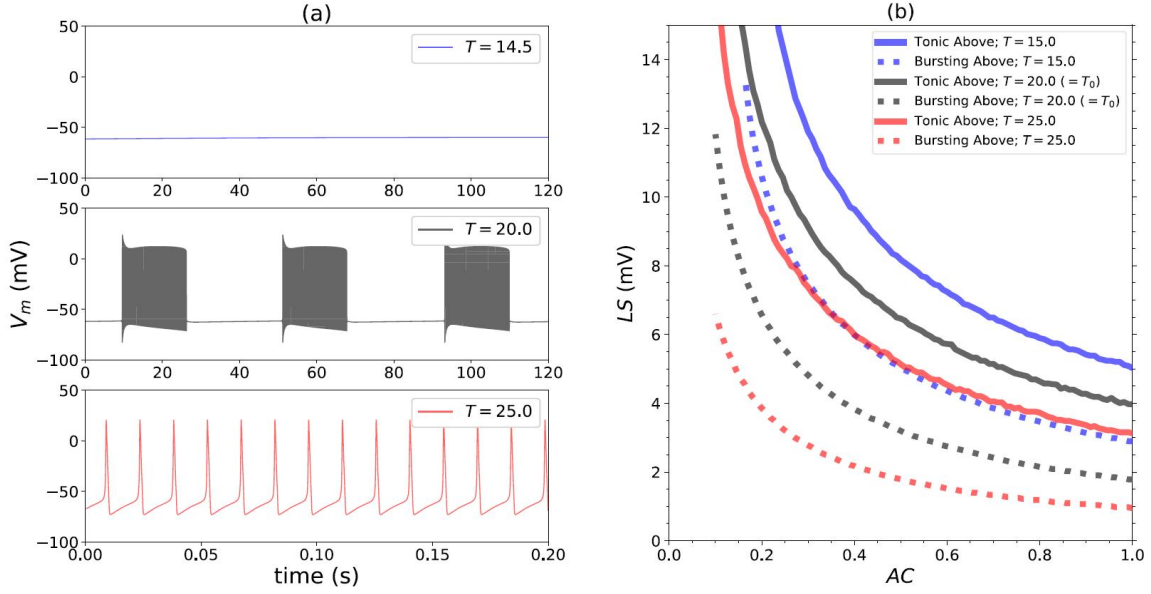
所有的数值积分都是使用在苹果笔记本电脑上运行的 NEURON 模拟环境([www.neuron.yale.edu](http://www.neuron.yale.edu))进行的。该代码基于存储在 ModelDB (<http://modeldb.yale.edu/234111>)[24] 中的 Python 脚本。这段代码允许用户通过选择 (AC, LS) 坐标并运行模拟来探索图 1(b) 中的相图。采用神经元内建的自适应时间步长方法 (CVode)。

## 第 III 章 结果

我们将根据原耦合左移 (CLS) 模型的相图来讨论温度的影响。图 1(a) 显示了在所有  $Nav$  左移的节点上伤害增加时观察到的行为。节点在小损伤时保持静止,直到一个临界值,然后随着 LS 进一步增加,流入的  $Na^+$  电流触发 APs 爆发,持续有限的时间。在这一阶段, APs 会自发产生,直到离子梯度耗尽,无法用刺激的  $I_{Na}$  电流继续放电。随着 LS 的进一步增大,猝发间隔时间逐渐缩短,直至与猝发 APs 的周期相当。然后该系统连续或有张力地发射。不同区域的边界如图 1(b) 所示。这种 Hodgkin- Huxley 模型 (HH) 的变体对温度不敏感,除了由于能斯特电位  $E_K$  和  $E_{Na}$  中的绝对温度前因子引起的兴奋性的微小变化外。

为了研究温度对 cls 诱导自燃的影响,在模型中加入了  $Q_{10}$  的一组温度因子:  $Q_{pump}$ ,  $Q_{Na}$ ,  $Q_K$  及  $Q_{gate}$ (值见表 1)。图 2 总结了加入  $Q_{10}$  的这些参数后,系统行为随温度的变化。在图 2(a) 中,我们将 LS 固定为  $3.0\text{ mV}$ ,并使用温度将系统从静止移动到爆发,再到加速点





**图 2: T-CLS:**(a) 随着温度的变化, 在固定的左移 (这里  $LS = 3.0$  mV,  $AC = 1$ ) 情况下系统从静止, 到爆发, 再到加速燃烧。这种效应可以通过区域图来理解: 温度移动异位边界。(b) 虚线和实线的含义与图 1(b) 相同。温度从上往下升高。

火。温度推动系统进出异位。在图 2(b) 中, 我们再现了图 1(b) 在三种温度下的异位边界。在参考温度 ( $T = T_0 = 20.0^\circ\text{C}$ ) 下, 边界不变, 这与原始 CLS 模型等价。加热到  $T = 25.0^\circ\text{C}$  降低了异位边界 (即自燃开始时的损伤小于参考温度)。冷却到  $T = 15.0^\circ\text{C}$  提高了边界——在参考温度下异位的边界附近的点在适度冷却下可以保持静止。因此, 温度通过改变异位边界来改变相图, 但在定性上特征是不变的。

加热强化左移, 冷却抵消左移。受伤的神经元对温度更敏感, 而冷冻的神经元可以在较大的左移时保持静止。图 3 以新的相图的形式总结了左移和温度的综合效应, 类似于图 1(b), 但在  $T$ - $LS$  空间中。我们关注第一个转变 (静止到爆发), 因为我们的目标是讨论将异位放电节点恢复到静止的治疗策略。

在引入温度敏感性之前, 我们的扩展 HH 模型有大量的活动部件。为了理解各种  $Q_{10}$  的影响, 我们运行“敲入”模拟, 其中单个  $Q_{10}$  (如  $Q_{Na}$ ) 是活跃的, 其余设置为统一。这些模拟图一起绘制在图 4 中, 我们看到  $Q_{Na}$  都明显比其他任何一个都移动异位边界。 $Q_{Na}$  的优势不足为奇: 钠电流决定兴奋性, 因此决定异位性。温度影响每一种细胞机制, 但它对电压门控钠通道的影响在这里占主导地位, 其次是电致泵 (分别通过  $Q_{Na}$  和  $Q_{pump}$ )。在图 4(b) 中, 我们将四个输入模拟与参考曲线的偏差相加, 观察到结果 (大致) 再现了完整的温度敏感模型。

为了解释温度和左移的影响, 我们检查了电压门控

钠电流  $I_{Na}$  在  $V_{rest}$  的绝对值。(取绝对值可以简化讨论。例如, 当  $V_{rest}$  是负的, 而  $E_{Na}$  是正的, 驱动力 ( $V_{rest} - E_{Na}$ ) 比  $E_{Na}$  增强时更大)。记  $\Delta T = T - T_0$ ,  $Nav$  导流电流的幅度为:

$$|I_{Na}(V_{rest})| = \overline{g_{Na}} m_{\infty}^3 h_{\infty} Q_{Na}^{\Delta T/10} (|V_{rest}| + E_{Na}). \quad (19)$$

从左到右展开式 (19): 激活  $m$  和非激活 (可用性)  $h$  变量是膜电压的函数, 但当损坏时, 它们对  $V$  的响应就像健康的膜在  $\tilde{V} = V + LS$  一样。也就是说,  $m = m(V + LS)$ ,  $h = h(V + LS)$ 。这意味着  $LS$  导致更大的稳态  $Nav$  电流。温度参数  $Q_{Na}$  用于将整个电压门控钠电导乘以一个因子  $Q_{Na}^{\Delta T/10}$ , 在任何给定电压下产生更大的电流。 $T$  在驱动力  $|(V - E_{Na})|$  中出现两次。首先, 绝对温度乘以能斯特势  $E_{Na}$  [见式 (17)]。其次,  $Q_{pimp}$  驱动浓度  $[Na^+]_i$  和  $[Na^+]_o$ , 它们的比值构成了  $E_{Na}$  中对数的实参。

静息电位不受左移和温度的影响: 当存在静息解时, 我们的模型中  $Na^+$  和  $K^+$  离子的守恒导致  $V_{rest} = E_{leak}$ 。静息电位是由  $E_{leak}$  决定的, 因此与  $LS$  和  $T$  无关, 正如我们现在所展示的。在  $V = V_{rest}$  处, 电流平衡方程为:

$$0 = C \frac{dV}{dt} = - \sum I = - [I_{Na, total} + I_{K, total} + I_{leak}], \quad (20)$$

其中每个总电流包括电压门控通道, 泵和泄漏。该模型的显式离子守恒 (通过电致  $Na^+/K^+$  泵) 是一个有用的约束。由于在平衡状态下, 每个离子的总电流分别为零,

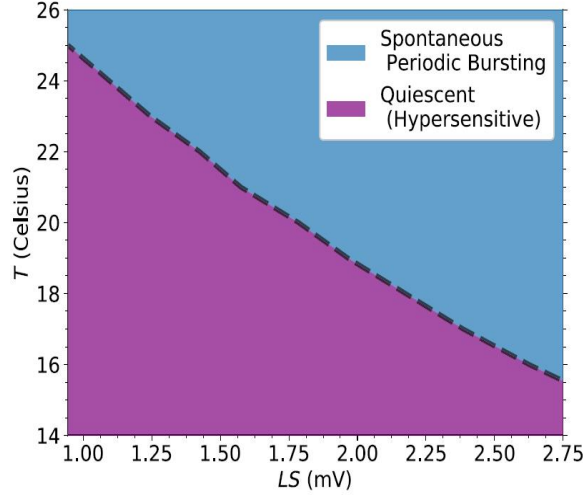


图 3: 另一个状态图:  $AC = 1$  时温度与左移的关系。温度和 CLS 是相互作用的——一个的降低会导致另一个的增加。损伤的神经元对温度更敏感, 冷冻的神经元对 CLS 损伤更能保持稳定 [cf. 图 1(b) 和图 2(b)]。

式 (20) 变成了三个独立的方程:

$$\begin{cases} 0 = I_{Na, total} = [g_{Na} + g_{Na, leak}](V - E_{Na}) + 3I_{pump}, \\ 0 = I_{K, total} = [g_K + g_{K, leak}](V - E_K) + 2I_{pump}, \\ 0 = I_{leak} = g_{leak}(V - E_{leak}). \end{cases} \quad (21)$$

式 (21) 表示, 为了达到平衡, 模型必须调整钠和钾的浓度——使用泵和电压门控通道——使  $V = E_{leak}$ 。

泵  $I_{pump}$  的作用是恢复  $Na^+$  和  $K^+$  离子梯度。如式 (21) 所示, 当向外 ( $Na^+$ ) 和向内 ( $K^+$ ) 泵浦电流分别被与这些离子相关的电导和泄漏电流平衡时, 就会发生平衡。泵的作用是维持离子梯度或在放电耗尽时恢复离子梯度。

随着泵电流的增加, 例如增加  $Q_{pump}$  (见下图 5), 必须通过增加稳态  $Na^+$  和  $K^+$  电流来平衡。由于在我们的模型中,  $V_{rest}$  是由  $E_{leak}$  设定的, 因此, 只有当  $E_{leak}$  改变时,  $V_{rest}$  才会改变 (在整个研究中,  $E_{leak}$  是固定的), 这种增加的电流只能通过更大的驱动力 ( $V - E_X$ ) (其中  $X$  是  $Na^+$  和  $K^+$ ) 来实现, 即, 正  $E_{Na}$  的上移和负  $E_K$  的降低。这就是水泵的作用。通过泵出  $Na^+$  和泵入  $K^+$ , 增加了  $Na^+$  和  $K^+$  的梯度, 导致  $E_{Na}$  的正值较大,  $E_K$  的负值较大。值得注意的是,  $E_{Na}$  的增加通过驱动力  $|(V - E_{Na})|$  来增加  $I_{Na}$  [见式 (21)]。这导致异位阈值随着  $T$  的增加而降低, 即使  $I_{pump}$  是唯一依赖于  $T$  的过程。在完全依赖  $T$  的模型中,  $g_{Na}$  电导的增加进一步降低了异位阈值。

图 5 的目的正是为了显示泵的这种令人惊讶的效果。在该图中, 我们展示了当泵电流的大小缓慢增加时, 不同的电流是如何表现的, 同时保持  $T=25^\circ C$  的工作温

度, 并且对于一个轻微损坏的节点, 所有其他  $Q_{10}$  等于 1 ( $LS=1.5mV$ ;  $AC = 1.0$ ); 这可以解释为在  $Q_{pump}$  值的坡道。可以看到, Nernst 势的绝对值变大了。此外, 在某一时刻, 阈值下振荡出现, 最终爆发解发生, 活动相之间的时间间隔非常长, 因为我们接近爆发/紧张边界。阈值下振荡的存在是斜坡保持瞬态响应存活的结果。事实上, 由于平衡附近动力学的线性化具有在突发开始前实部为负的复特征值, 因此斜面表示振荡的频率等于特征值的虚分量。总的来说, 产生净流出正电荷的泵如何使系统更容易被激发的悖论, 通过注意到浓度比  $[Na^+]_i/[Na^+]_o$  决定了钠电流的驱动力。

我们选择了一个驱动系统从静止到爆发的分岔的  $Q_{pump}$  斜坡, 因为增加  $Q_{pump}$  的效果可能与直觉相反。给出了一个双曲切线斜坡, 其渐近值刚好在爆发起始点上方。根据所选温度的不同, 分岔将发生在不同的  $Q_{pump}$  值处。在图 5 中, 温度为  $25^\circ C$ 。

对冷却如何使静爆发分岔边界向更高的  $LS$  值移动的分析演示超出了我们的工作范围, 但我们在这个方向上做了一些评论。我们的八维动力学模型在系统静止时有一个不动点。实际上, 它只是六维的, 因为  $Na^+$  和  $K^+$  离子的总数是守恒的。这个固定点的电压分量对应于静息电位。以前的分岔分析 (见参考文献 4 中的图 2) 表明, 随着  $LS$  的增加, 固定点逐渐失去稳定性, 并在超过静爆阈值后变得不稳定。这是静息时钠窗电流增加的结果。持续发射的分岔方法是增加可励磁系统的净内向电流的一般结果。增温还通过增加泵的活性和电导以及能斯特电位来增加钠窗电流, 既可以直接增加, 也可以通过强泵引起的更高的浓度梯度增加 [见图 5(b)]。这种增加的钠离子电流覆盖了增加的动力学速率的相反影

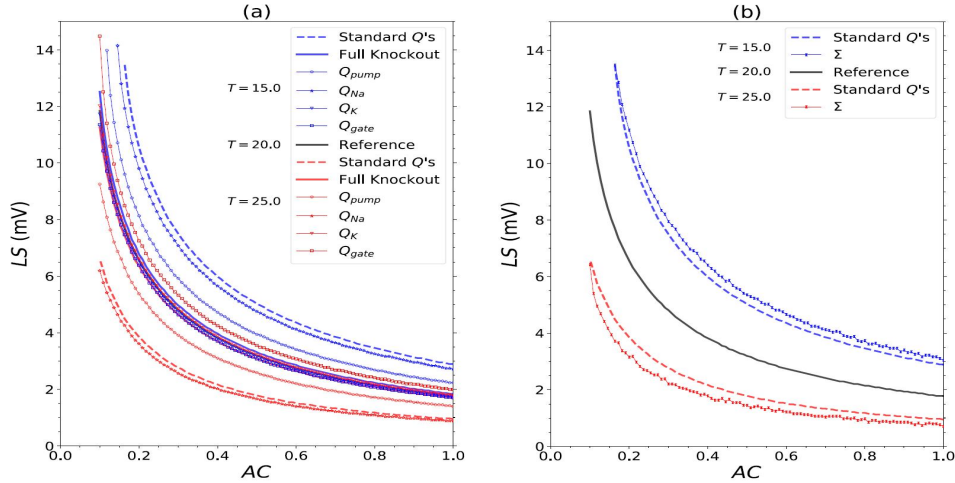


图 4: (a) 为了分离四个  $Q_{10}$  的影响,  $Q_{pump}$ ,  $Q_{Na}$ ,  $Q_K$  和  $Q_{gate}$  (列于表 I), 我们绘制了改变的异位边界“一次一个  $Q_{10}$ ”, 以及完全敲除和完全敲除的参考情况。也就是说, 一个单独的  $Q_{10}$  是打开的, 而其他设置为统一。从图中可以看出,  $Q_{Na}$  和  $Q_{pump}$  在温度对异位的调节中起主导作用。在 (b) 中, 通过将每个  $Q_{10}$  各自的效应相加, 大致恢复了  $Q_{10}$  的综合效应。

响 [图 4(a)], 并进一步使给定 LS 的固定点不稳定; 冷却稳定了这一点, 因此可以抵消 LS 的一些影响。

最后, 为了测试冷却效应的鲁棒性, 使用 Euler-Maruyama algorithm(未显示) 对电流平衡方程添加 (电流) 噪声进行了包含和集成。图 2(a) 所示的冷却节点在噪声驱动下保持了阈值下振荡的静止状态, 并且非常罕见的峰值。当系统接近阈值时, 噪声会诱导持续时间不同的脉冲, 如 Yu[4] 等。因此, 对电流噪声对 T-CLS 影响的初步分析表明, 电流噪声会像在 CLS 情况下一样改变动力学。

## 第 IV 章 讨论

我们考虑了两个伴随参数变化的标准 HH 方程的动力学:(1)Nav 激活和失活的中点电压, 由于 CLS 现象适当地转移到一个更低 (更负) 的值;(2) 温度变化。从动力学的角度来看, 前者显然更微妙, 因为它使细胞在没有任何输入的情况下开始放电。具体地说, 在  $Na^+$  渗漏增强的情况下, 泵不能保持离子平衡行为, 在持续放电过程中, 能电位开始崩溃, 因此在轻度损伤的细胞中, 静息后出现的行为是放电。随着左移的增加, 在静音、爆发电和强音之间连续过渡的分岔已经被详细地研究 [4]。

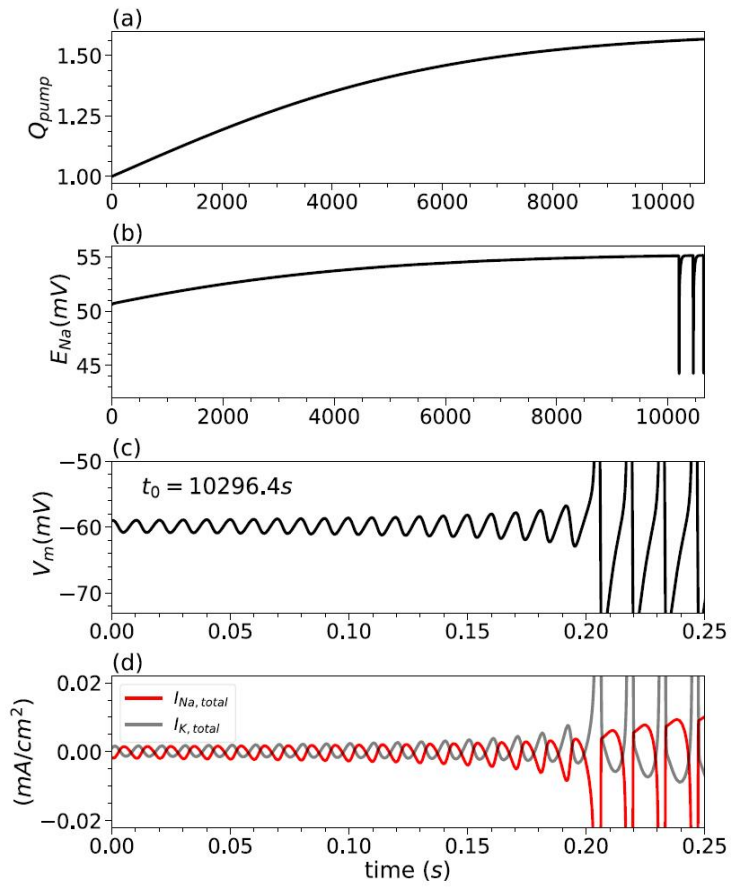
有趣的是, 温度并没有从定性上改变这种状态, 而只是从定量上改变我们所探究的参数范围。换句话说, 改变栅极和泵的最大电导和动力学速率仍然会导致从静息到爆发再到增强的情况, 尽管当 T 降低时 LS 值

会更高。在一些尚未被探索的参数空间中, 温度的变化可能对分叉产生更剧烈的影响, 导致破裂和张力极限环解。无论如何, 从干预的角度来看, 阈值只是随着温度的变化而变化, 这一事实具有潜在的吸引力: 人们可以预期, 冷却损伤神经会产生相当直接的效果。

在没有任何  $Q_{10}$  的情况下, 我们的模型唯一的温度依赖性来自于能斯特势与绝对温度的正比关系。正如我们在图 4 中所看到的, 这只轻微地改变了异位行为的边界, 但方向是相同的: 冷却提高了阈值, 而升温降低了阈值。通过一次只允许一种温度依赖性起作用, 我们发现 [图 4(a)] 钠电流  $I_{Na}$  是移动边界的主要参与者;  $Na^+/K^+$  泵排在第二位, 贡献的阈值位移约为  $Q_{Na}$  的三分之一。相比之下,  $K^+$  的影响是非常小的, 尽管在相反的方向; 这并不奇怪, 因为它的  $Q_{10}$  最小。有趣的是, 只有门控动力学具有与这里考虑的所有其他因素相反的显著影响 [图 4(a)]。

我们的模拟还表明, 作为一个很好的近似, 温度对静爆边界的总影响是由这些影响的代数和给出的 [图 4(b)]。我们还进行了单个敲除模拟, 其中一次只有一个  $Q_{10}$  (对于泵、Nav、Kv 或闸) 设置为 1。这些结果支持来自敲打和相加模拟的结论, 因此没有显示。

T 的影响在于总 Nav 电流由一个依赖于 LS 但不依赖于 T 的门控因子 ( $m^3h$ ) 乘以一个依赖于 LS 但不依赖于 T 的电池项组成。同样有趣的是, 静息势对 LS 或 T 的值不敏感。事实上, 通过构造, 在我们的模型中,  $V_{rest}$  总是等于  $V_{leak}$ 。这是我们更详细的 HH 动力学公式的结果, 它记录了每一个穿过膜的  $Na^+$  或的  $K^+$  离子, 并根据需要包括  $Na^+/K^+$  交换器。事实上, 离子种类的



**图 5:** 在固定温度和两个时间尺度下, 系统对斜坡  $Q_{pump}$  的响应。(a) 这里  $Q_{pump}$  单独被激活 (敲入)。初始状态为  $LS=1.5mV$ ,  $AC=1.0$ ,  $T=25^\circ C$ 。  $Q_{pump}$  在  $t \rightarrow +\infty$  渐近线略高于 1.5 的平移  $\tanh$  之后从 1.0 值缓慢倾斜。(b)  $E_{Na}$  在爬坡过程中的响应。当  $Q_{pump}$  约为 1.5 时, 在 10000s 左右发生了发射分岔 [见 (a)]。由于时间尺度很长, 这里  $E_{Na}$  中的一个峰值对应的是持续约 6 秒的整个爆发, 而爆发之间的持续时间为 140 秒。破裂时的速率约为 54 赫兹。短时间尺度:(c) 爆发点附近的膜电压;(d) 放电开始附近的钠和钾总电流。

电流是单独平衡的,并且在静息状态下总和为零,也就是不发生放电的静止状态。这是必要的,以避免离子物种在膜的一边或另一边的持续积累。因此,在静息状态下,总  $Na^+$  和  $K^+$  电流分别为零;由流动平衡方程可知,  $V_{rest} = E_{leak}$ 。

这个值与众所周知的标准 HH 系统形成对比, HH 系统有四个状态变量(电压, Nav 激活和失活门, Kv 激活日期)。在这个系统中,  $V_{rest}$  不一定是  $E_{leak}$ , 而是一组更复杂的非线性方程的根,它包含所有的电导和能斯特势。在标准 HH 中,  $V_{rest}$  依赖于 T 和 LS, 尽管在实验中鱿鱼轴突的静息电位不明显依赖于 T。

与此相关,我们假设,旨在保持跨膜氯离子梯度恒定的机制受轻度损伤的影响最小。这意味着氯化物的能斯特电位不受轻微损伤的影响。然而,像所有的能电位一样,  $E_{leak}$  的大小将与绝对 T 成正比。此外,可以合理地假设最大泄漏电导  $g_{leak}$ , 即通过泵泄漏的较小的  $Na^+$  和  $K^+$  的泄漏,将有一个  $Q_{10}$ 。对于泵泄漏,这种影响可能相当小。至于  $g_{leak}$ ,它可能有一个  $Q_{10}$ ,其顺序与  $Na^+$  和  $K^+$  的电导相同。但泄漏电导往往比那些快速峰值的 Nav 和 Kv 电导小一个数量级,电池周期在静息电位附近很小。合并这些额外的 T 依赖可能会导致随着 T 的增加,静态状态的稳定性增加,因为随着 T 的增加,由于两个因素进入  $I_{leak}$ (即电导和电池期限),  $V_{rest}$  应该略有下降。在一个给定的实验系统中,它自己的补充离子组成泄漏电流和它们相关的温度依赖关系,将会看到这是如何发挥作用的。但至少,使泄漏术语对温度敏感似乎可以“抵消抵消”一点,也就是说,抵消冷却对逆转轻度创伤的潜在好处。

我们的工作集中在一个单一的朗维叶节点上,发现 CLS 带来的异位可以通过冷却来抵消。虽然结果是在一个节点的特定环境中获得的,但该模型围绕一个具有合理  $Q_{10}$  值的扩展 HH 系统的事实表明,它一般适用于任何系统,只要该模型能很好地描述常温下的无损伤动力学。

虽然我们的研究表明降温可以缓解 CLS 的症状和相关的神经性疼痛,但它也预测,降温会通过降低异位活动的阈值而加剧损伤。在疼痛文献中,异位痛描述的是正常情况下没有疼痛感的轻微刺激(机械刺激、温度刺激等)变得疼痛的情况。从这个意义上说,我们的模型中由变暖引起的异位活性增强可能是临床所见的“热异位痛”的部分原因。目前尚不清楚在我们的 CLS 模型中温度变化能有多大,该模型的实验基础是在固定的参考温度下确定的。这就需要对模型和 CLS 实验之间

的温度进行更好的校准,从而开始进行定量预测,也需要在不同的温度下进行 CLS 实验,以确定耦合左移是否总是正确的图像,至少对于钠来说是这样。

人们必须认识到,这是理解温度对正常和受伤或患病状态的影响的一个简化但必要的初步步骤。有很多因素在起作用,我们的模型捕捉到了其中的一小部分。例如,最近的一项研究 [33] 报告说,冷却引起了与去极化一致的运动轴突的不良变化;但对感觉轴突的影响相对而言“更为复杂”,因为它可能涉及到不同水平的超极化激活通道的表达。此外,除了这里考虑的简单的通用参数外 [34],还有许多不同的参数变化可以在详细的模型系统中进行研究,如 *Aplysia*。进一步考虑的是电动泵的建模。经典研究表明,鱿鱼轴突的膜电位与 t 无关;我们的模型重现了这一发现。然而,这种特性在不同神经元之间是不同的;例如,在哺乳动物视神经中,膜电位随着温度升高而增加 [35],这一特性归因于这里所模拟的电致泵以及钠离子进入的其他电中性机制的结合。显然,一个可以研究许多效应的特定模型系统是一个有价值的工具,必须谨慎地进行概括。

我们注意到,目前最先进的热接收模型实际上避免了泵的  $Q_{10}$  问题,完全忽略了泵 [27, 31]。willis 等 [25] 和 Wiederhold 和 Carpenter [26] 特别注意了  $Na^+/K^+$  电生泵,指出其活性随温度增加而增加,由于其净效应是超极化的,温度增加应该会使膜电位超极化。这一效应被纳入我们的模型,假定泵的每个循环产生一个净流出正电荷。奇怪的是,当假设只有  $Na^+/K^+$  泵依赖于 T 时(即敲入:见图 4(a)),温度升高会导致阈值降低,这意味着系统实际上是去极化的。发生这种情况的原因是由于  $Na^+$  的 Nernst 电位的间接影响:由于内部和外部  $Na^+$  浓度之间的差异增加,泵活动的增加使  $E_{Na}$  更正。假设电池项  $(V - E_{Na})$  是  $I_{Na}$  的主要组成部分,泵活性增加的净效应是去极化。这种影响的大小当然取决于  $Q_{pump}$  的精确值,在我们的研究中,它介于最大电导 (1.1 和 1.4) 和栅极动力学 (3) 之间。

未来的工作将考虑这里提出的建议的传播方面,就像对 CLS 效应所做的那样。特别是,当 CLS 可能局限于神经的某一区域时,仅改变这些区域的温度可能是具有挑战性的。这样一来,患者可能会在受损区域产生预期的效果,同时也会在受损区域附近产生潜在的不良影响,因为那里的健康神经被冷却,会阻碍其正常的兴奋性。最终,温度的确切的有益影响(如果有的话)将取决于 CLS 模型在最初如何很好地捕捉到轻微的创伤,以及损伤是否确实是轻微的。其他与温度相关的过程也可能

起作用。还有一些特定的神经性疼痛与温度感有关，比如冷异位痛。这里描述的模型是否与具体情况相关还有待观察。另一个因素是瞬态可能起作用，因为我们知道只有当神经元试图传播动作电位时，CLS的效应才会被“表达”出来。因此，可能存在一些有趣的神经使用依赖效应，人们可以尝试通过温度来减轻这种效应。这里提出的结果表明，冷却也应该减轻这种刺激诱导的异位。

## 第 V 章 致谢

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council (Canada).

## 参考文献

### Bibliography

- [1] J. A. Wang, W. Lin, T. Morris, U. Banderali, P. F. Juranka, and C. E. Morris, “Membrane trauma and Na<sup>+</sup> leak from Nav1.6 channels,” *Am. J. Physiol.* 297, C823–C834 (2009).
- [2] P. A. Boucher, B. Joós, and C. E. Morris, “Coupled left-shift of Nav channels: Modeling Na<sup>+</sup> loading and dysfunctional excitability of damaged axons,” *J. Comput. Neurosci.* 33, 301–319 (2012).
- [3] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *J. Physiol.* 117, 500–544 (1952).
- [4] N. Yu, C. E. Morris, B. Joos, and A. Longtin, “Spontaneous excitation patterns computed for myelinated axons with injury-like impairments of nodal Na/K pumps and sodium channels,” *PLoS Comput. Biol.* 8(9), e1002664 (2012).
- [5] M. Lachance, A. Longtin, C. E. Morris, N. Yu, and B. Joos, “Leak/pump dynamics in a model of mild axonal injury yield neuropathic input/output abnormalities in saltatory propagation,” *J. Comput. Neurosci.* 37, 523–531 (2014).
- [6] R. Amir, M. Michaelis, and M. Devor, “Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: Role in normal electrogenesis and neuropathic pain,” *J. Neurosci.* 19, 8589 (1999).
- [7] Y. Kovalsky, R. Amir, and M. Devor, “Simulation in sensory neurons reveals a key role for delayed Na current in subthreshold oscillations and ectopic discharge: Implications for neuropathic pain,” *J. Neurophysiol.* 102, 1430–1442 (2009).
- [8] J. S. Choi and S. G. Waxman, “Physiological interactions between Na(v)1.7 and Na(v)1.8 sodium channels: A computer simulation study,” *J. Neurophysiol.* 106, 3173–3184 (2011).
- [9] D. O. Carpenter, “Ionic and metabolic bases of neuronal thermosensitivity,” *Fed. Proc.* 40, 2808–2813 (1981).
- [10] H. Franssen, G. H. Wieneke, and J. H. J. Wokke, “The influence of temperature on conduction block,” *Muscle Nerve* 22, 166–173 (1999).
- [11] C. Tai, J. Wang, J. R. Roppolo, and W. C. de Groat, “Relationship between temperature and stimulation frequency in conduction block of amphibian myelinated axon,” *J. Comput. Neurosci.* 26, 331–338 (2009).
- [12] G. J. M. Rutten, R. D. A. Gaasbeek, and H. Franssen, “Decrease in nerve temperature: A model for increased temporal dispersion,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109, 15–23 (1998).
- [13] M. Rasminsky, “The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers,” *Arch. Neurol.* 28, 287–292 (1973).
- [14] K. J. Smith, “Conduction properties of central demyelinated and remyelinated axons, and their relation to symptom production in demyelinating disorders,” *Eye* 8, 224–237 (1994).
- [15] H. A. Choi, N. Badjatia, and S. A. Mayer, “Hypothermia for acute brain injury—Mechanisms and practical aspects,” *Nat. Rev. Neurol.* 8, 214–222 (2012).
- [16] M. C. Kiernan, K. Cikurel, and H. Bostock, “Effects of temperature on the excitability properties of human motor axons,” *Brain* 124(Pt 4), 816–825 (2001).
- [17] H. Bade, H. A. Braun, and H. Hensel, “Parameters of the static burst discharge of lingual cold receptors in the cat,” *Pfluegers Arch.* 382, 1–5 (1979).
- [18] H. A. Braun, H. Bade, and H. Hensel, “Static and dynamic discharge patterns of bursting cold fibers related to hypothetical receptor mechanisms,” *Pfluegers Arch.* 386, 1–9 (1980).

- [19] H. A. Braun, K. Schäfer, H. Wissing, and H. Hensel, "Periodic transduction processes in thermosensitive receptors," in *Sensory Receptor Mechanisms*, edited by W. Hamann and A. Iggo (World Scientific, Singapore, 1984), pp. 147–156.
- [20] A. Longtin and K. Hinzer, "Encoding with bursting, subthreshold oscillations and noise in mammalian cold receptors," *Neural Comput.* 8, 215–255 (1996).
- [21] H. A. Braun, M. T. Huber, M. Dewald, K. Schäfer, and K. Voigt, "Computer simulations of neuronal signal transduction: The role of nonlinear dynamics and noise," *Int. J. Bifurc. Chaos* 8, 881–889 (1998).
- [22] W. L. Maxwell, "Histopathological changes at central nodes of Ranvier after stretch injury," *Microsc. Res. Tech.* 34, 522–535 (1996).
- [23] A. Ochab-Marcinek, G. Schmid, I. Goychuk, and P. Hänggi, "Noiseassisted spike propagation in myelinated neurons," *Phys. Rev. E* 79, 011904 (2009).
- [24] B. Joos, B. M. Barlow, and C. E. Morris, "Calculating the consequences of left-shifted Nav channel activity in sick excitable cells," in *Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function and Channelopathies. Handbook of Experimental Pharmacology*, edited by M. Chahine (Springer, Cham), Vol. 246.
- [25] J. A. Willis, G. L. Gaubatz, and D. O. Carpenter, "The role of the electrogenic sodium pump in modulation of pacemaker discharge of Aplysia neurons," *J. Cell. Physiol.* 84, 463–471 (1974).
- [26] M. L. Wiederhold and D. O. Carpenter, in *Cellular Pacemakers, Vol. 2: Function in Normal and Diseased States*, edited by D. O. Carpenter (Wiley-Interscience, New York, 1982), pp. 27–58.
- [27] E. Olivares, S. Salgado, J. P. Maidana, G. Herrera, M. Campos, R. Madrid, and P. Orio, "TRPM8-dependent dynamic response in a mathematical model of cold thermoreceptor," *PLoS One* 10(10), e0139314 (2015).
- [28] A. L. Hodgkin and R. D. Keynes, "Active transport of cations in giant axons from Sepia and Loligo," *J. Physiol.* 128, 2840 (1955).
- [29] J. R. Schwarz, "The effect of temperature on Na currents in rat myelinated nerve fibres," *Pflugers Arch.* 406, 397 (1986).
- [30] B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. (Sinauer, Sunderland, MA, 1992); 3rd ed. (2001); for Q10 values, see p. 51.
- [31] M. T. Huber and H. A. Braun, "Stimulus-response curves of a neuronal model for noisy subthreshold oscillations and related spike generation," *Phys. Rev. E* 73, 041929 (2006).
- [32] K. Schafer, H. A. Braun, and H. Hensel, "Static and dynamic activity of cold receptors at various calcium levels," *J. Neurophysiol.* 47, 1017–1028 (1982).
- [33] M. O. Kovalchuk, H. Franssen, L. J. Van Schelven, and B. T. H. M. Sleutjes, "Comparing excitability at 37°C versus at 20°C differences between motor and sensory axons," *Muscle Nerve* 57, 574–580 (2018).
- [34] N. G. Hyun, K. H. Hyun, K. Lee, and B. K. Kaang, "Temperature dependence of action potential parameters in Aplysia neurons," *Neurosignals* 20, 252–264 (2012).
- [35] T. A. Coates, O. Woolnough, J. M. Masters, G. Asadova, C. Chandrakumar, and M. D. Baker, "Acute temperature sensitivity in optic nerve axons explained by an electrogenic membrane potential," *Pflugers Arch.* 467, 2337–2349 (2015).