

用钙离子通道激动剂抑制心脏组织中的螺旋波和时空混沌*

钟 敏 唐国宁[†]

(广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2009 年 8 月 23 日收到; 2009 年 9 月 21 日收到修改稿)

本文以 LuoRudy91 模型为基础, 研究心脏组织中的螺旋波和时空混沌的抑制. 提出应用钙离子通道激动剂来提高慢速内行钙离子流的最大电导率 \bar{G}_{si} , 达到抑制螺旋波和时空混沌的目的. 研究表明: 该方法可以有效抑制心脏组织中的螺旋波和时空混沌, 即使系统出现含时外行钾离子流的最大电导率 \bar{G}_k 分布不均匀, 该控制方法仍然有效. 对控制机理进行了分析.

关键词: 螺旋波, 时空混沌, 钙离子流

PACC: 0545, 8730C, 8790

1. 引 言

心脏是人体循环系统的重要部分, 文献[1]指出: 当心脏电信号中出现螺旋波时, 心脏将出现心室心动过速(室速)现象, 而当螺旋波破碎形成螺旋波时空混沌后, 心室心动过速将发展为心室纤维性颤动(室颤), 威胁到生命安全. 因此, 如何抑制螺旋波和时空混沌吸引了众多学者的研究兴趣^[2-8]. 许多学者在用离子通道阻滞剂抑制螺旋波和时空混沌方面取得了积极结果^[9-13]. 但是迄今发现: 仅通过阻滞钙离子通道(即减小钙离子电流最大电导率 \bar{G}_{si})并不能有效抑制心脏组织中的螺旋波和时空混沌. 因此, 能否通过提高钙离子通道最大电导率来抑制心律失常值得探讨.

本文以 LuoRudy91 模型^[14]为基础, 研究通过应用钙离子通道激动剂来提高钙离子内流的方法去抑制螺旋波和时空混沌(即抑制室速和室颤). 因为在临床上可用黄连素(Berberine, BR)^[15]等钙离子通道激动剂来提高钙离子内流, 特别是钙离子通道对黄连素比较敏感, 只要黄连素浓度达到 10^{-5} mol/L 就能使钙离子流增大近一倍, 如果此后加入异搏

定, BR 使钙离子通道开放的作用会立即消失^[15]. 因此我们提出的控制方法是可以操作的. 通常提高钙离子通道最大电导率, 使得 $\bar{G}_{si} > 0.043$ mS/cm² 时, 将导致螺旋波的破碎而使系统进入混沌状态, 但是我们的研究表明, 当钙离子通道最大电导率提高到足够大时, 该方法能有效抑制螺旋波和时空混沌, 即使介质中存在外行钾离子电流的最大电导率 \bar{G}_k 不均匀情况也不影响抑制效果. 下面介绍本文使用的模型和控制方法, 然后给出数值模拟结果和关于控制机理的讨论, 最后是我们的结论.

2. 模 型

LuoRudy91 模型的动力学方程形式如下^[14]:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{ion}}{C_m} + D \nabla^2 V. \quad (1)$$

其中 V 表示动作电位(单位: mV); $C_m = 1.0$ μ F/cm² 是理想化的膜间电容, $D = 0.001$ cm²/ms 是扩散系数; $I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_k + I_{kl} + I_{kp} + I_b$ 是所有跨膜离子电流的总和(单位: μ A/cm²), 其中各离子电流的具体形式参照文献[14], I_{Na} 为快速内行钠离子电流、 I_{si} 为慢速内行钙离子电流、 I_k 为含时外行钾离子电

* 国家自然科学基金(批准号: 10765002)资助的课题.

[†] 通讯联系人. E-mail: tangguoning@sohu.com

流、 I_{K1} 为不含时外行钾离子电流、 I_{Kp} 为饱和钾离子电流、 I_b 为背景电流. 除了 \bar{G}_K 和 \bar{G}_{si} 之外, 本文采用的系统参数与文献[14]相同. 在本文的研究中 \bar{G}_K 和 \bar{G}_{si} 设为可调参数, 一般取 $\bar{G}_K = 0.705 \text{ mS/cm}^2$, 但限制 \bar{G}_{si} 的最大值不超过文献[14]中的 $\bar{G}_{si} = 0.09 \text{ mS/cm}^2$. 当 $0.0 \leq \bar{G}_{si} \leq 0.043 \text{ mS/cm}^2$, 系统可存在螺旋波, 当 $\bar{G}_{si} > 0.043 \text{ mS/cm}^2$ 时, 系统中的螺旋波将由于失稳破碎而形成时空混沌.

在数值解方程(1)中, 时间求导使用一阶欧拉向前差分法、空间求导采用中心差分方法, 在 $8.4 \times 8.4 \text{ cm}^2$ 的二维平面上将其离散化成 $N \times N = 300 \times 300$ 个格点, 即空间步长取 $\Delta x = \Delta y = 0.028 \text{ cm}$, 取时间步长 $\Delta t = 0.02 \text{ ms}$, 使用无流边界条件. 在数值研究中, 我们首先适当选择 \bar{G}_{si} 的值得到螺旋波或时空混沌的初态, 然后通过提高 \bar{G}_{si} 来抑制螺旋波和时空混沌.

为了评估控制效果, 在这里我们使用一个全局的偏导数变量 σ :

$$\sigma = \frac{1}{N_x \times N_y} \sum_{x=1}^{N_x} \sum_{y=1}^{N_y} \left(\left| \frac{\partial V(x,y)}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial V(x,y)}{\partial y} \right| \right). \quad (2)$$

全局变量 σ 用于表征系统的均匀程度, 当 σ 的值较大时, 表明系统内部的不均匀性较高, 螺旋波和时空混沌没有被抑制; 当螺旋波和时空混沌被抑制后, 系统回到静息态, σ 的值较小或为零时. 在本文中, 当 $\sigma < 0.6$ 时, 则认为系统中的螺旋波和时

空混沌已经被抑制了.

3. 数值模拟结果

我们首先取 $\bar{G}_{si} = 0.035 \text{ mS/cm}^2$ 和 $\bar{G}_K = 0.705 \text{ mS/cm}^2$, 在系统中得到螺旋波初态, 研究通过应用钙离子通道激动剂提高内行钙离子流的最大电导率 \bar{G}_{si} 来抑制螺旋波的可能性. 假设 $t = 0$ 时刻系统处于螺旋波态, $t = t_0$ 开始加控制, 即通过钙离子通道激动剂使 \bar{G}_{si} 从 $\bar{G}_{si} = 0.035 \text{ mS/cm}^2$ 增大到 \bar{G}'_{si} .

数值模拟结果表明: 增大 \bar{G}_{si} 将延长动作电位的持续时间 (action potential duration, APD) 和有效不应期 (effective refractory period, ERP). 当 \bar{G}'_{si} 在 $(0.035, 0.069) \text{ mS/cm}^2$ 范围时, 增大 \bar{G}_{si} 后并不能抑制系统中的螺旋波. 当 \bar{G}'_{si} 在 $[0.069, 0.08) \text{ mS/cm}^2$ 范围内时, 在增大 \bar{G}_{si} 后有时可以抑制螺旋波, 有时候则不能. 图 1 给出了取 $\bar{G}'_{si} = 0.07 \text{ mS/cm}^2$ 和在不同时刻加控制时得到的 σ 随时间 t 的变化曲线, 相应的控制效果分别如图 2 和图 3 所示, 他们给出了不同时刻的三维电压等高线斑图. 结果表明控制效果与控制时机有关. 但是当 \bar{G}'_{si} 在 $[0.08, 0.09) \text{ mS/cm}^2$ 范围内时, 该方法能有效抑制系统中的螺旋波, 与控制时机无关. 图 4 给出取 $\bar{G}'_{si} = 0.08 \text{ mS/cm}^2$, 在不同时刻加控制得到的 σ 随时间 t 的变化曲线, 其控制效果与图 3 类似, 螺旋波被抑制.

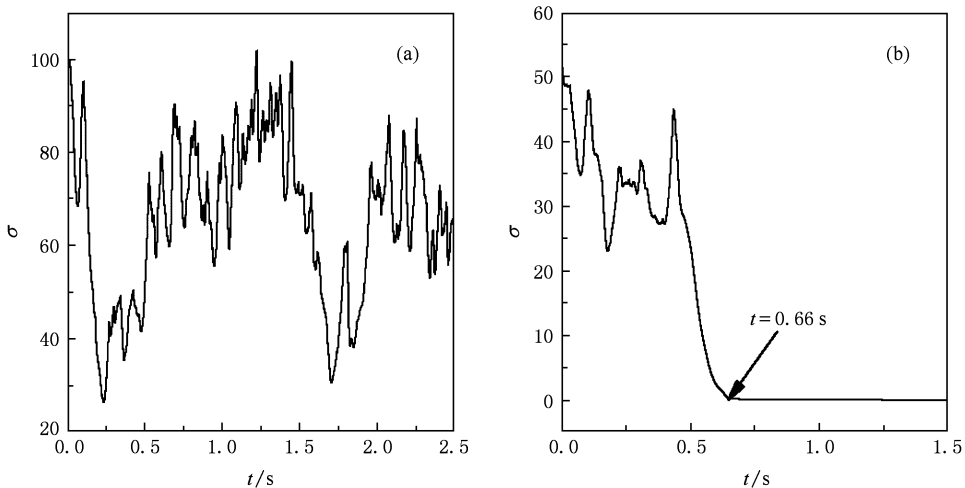


图 1 在不同时刻加控制的情况下 σ 随时间的变化 (a) 在 $t = 0.0 \text{ s}$ 时刻施加控制; (b) 在 $t = 0.11 \text{ s}$ 时刻施加控制. 施加控制后

\bar{G}_{si} 由 0.035 mS/cm^2 增加到 0.07 mS/cm^2

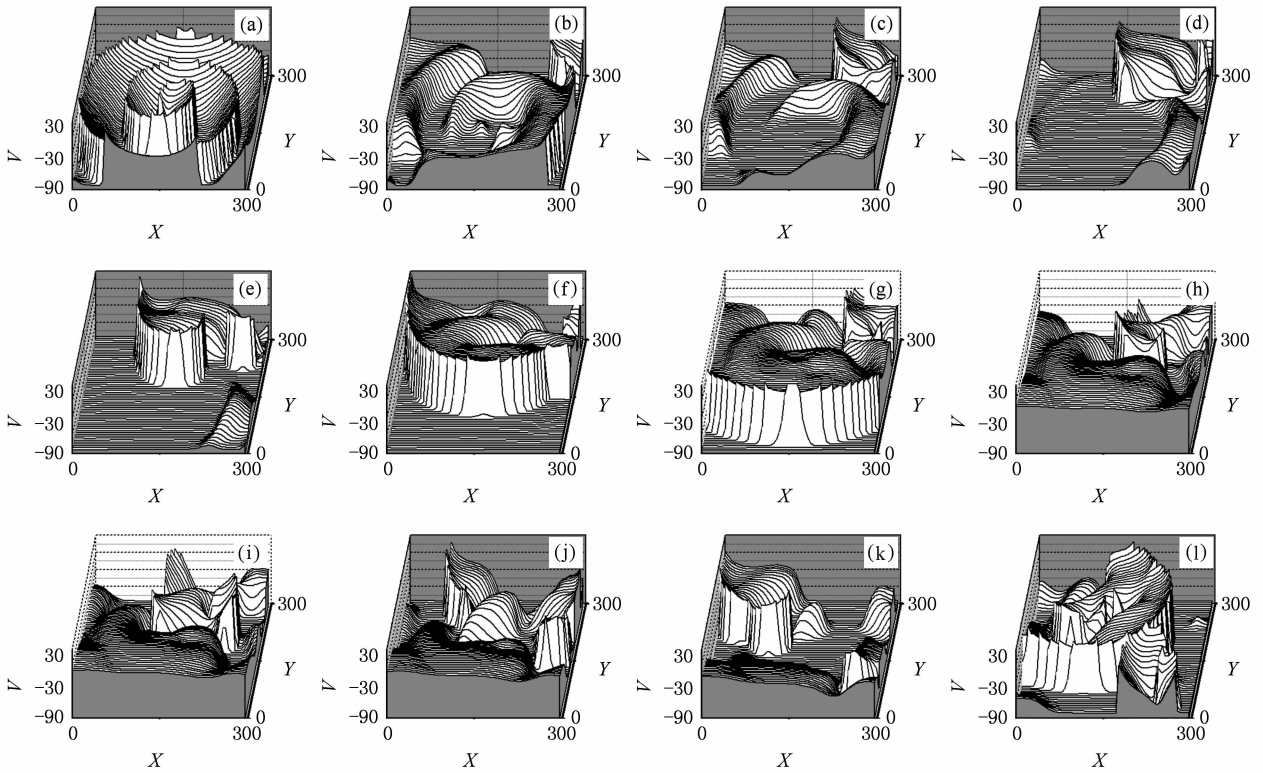


图2 不同时刻的三维电压等高线斑图(参数与图1相同) (a) $t=0.0$ s, 开始施加控制; (b) $t=0.17$ s; (c) $t=0.2$ s; (d) $t=0.23$ s; (e) $t=0.26$ s; (f) $t=0.3$ s; (g) $t=0.34$ s; (h) $t=0.38$ s; (i) $t=0.4$ s; (j) $t=0.43$ s; (k) $t=0.47$ s; (l) $t=0.53$ s

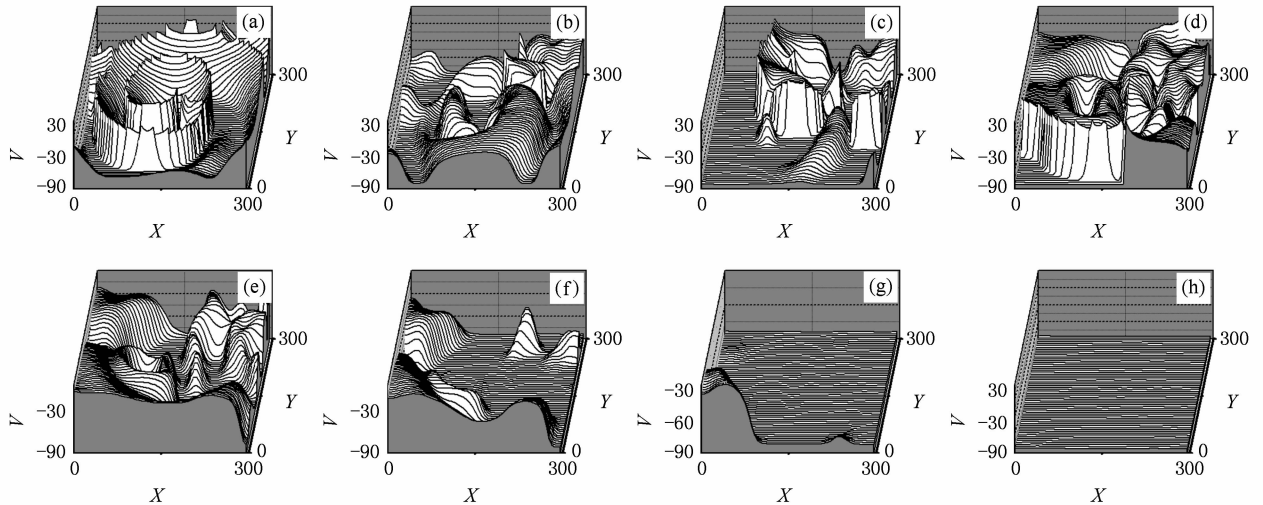


图3 不同时刻的三维电压等高线斑图(参数与图1相同) (a) $t=0.11$ s, 开始施加控制; (b) $t=0.34$ s; (c) $t=0.4$ s; (d) $t=0.46$ s; (e) $t=0.5$ s; (f) $t=0.54$ s; (g) $t=0.6$ s; (h) $t=0.66$ s

为了了解提高内行钙离子流最大电导率 \bar{G}_{si} 控制时空混沌的效果, 下面取参数 $\bar{G}_{si} = 0.05$ mS/cm² 和 $\bar{G}_K = 0.705$ mS/cm², 在系统中得到时空混沌初态. 通过数值模拟得到与螺旋波控制相同的结果,

即当 \bar{G}'_{si} 在 $(0.05, 0.069)$ mS/cm² 范围时, 增大 \bar{G}_{si} 后并不能抑制系统中的时空混沌. 当 \bar{G}'_{si} 在 $[0.069, 0.08)$ mS/cm² 范围内时, 在增大 \bar{G}_{si} 后有时可以抑制时空混沌, 有时候则不能, 与螺旋波控制情形相

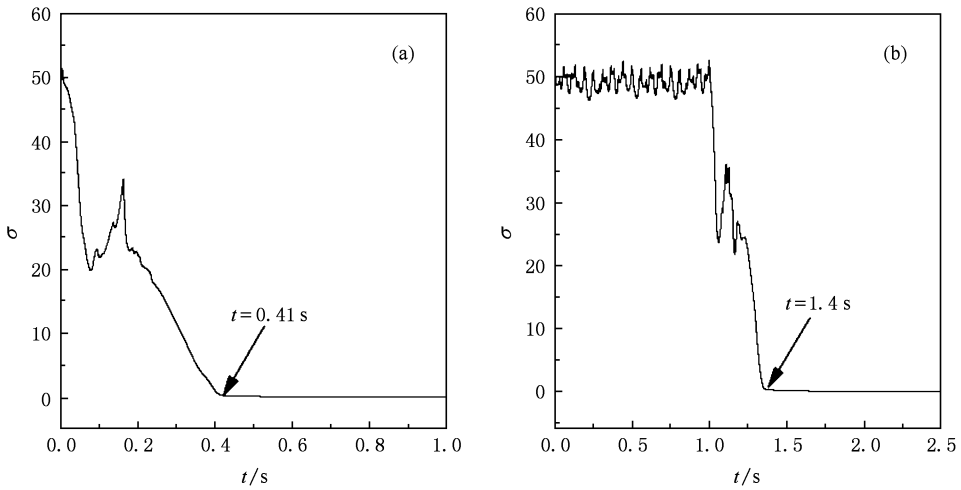


图4 在不同时刻加控制的情况下 σ 随时间的变化 (a)在 $t=0.11$ s 时刻施加控制; (b)在 $t=1.0$ s 时刻施加控制. 施加控制后 \bar{G}'_{si} 由 0.035 mS/cm^2 增加到 0.08 mS/cm^2

同. 当 \bar{G}'_{si} 在 $[0.08, 0.09)$ mS/cm^2 范围内时, 该方法能有效抑制系统中的时空混沌. 图 5 给出了当 $t_0 = 0.11$ s 时将 $\bar{G}_{si} = 0.05$ mS/cm^2 增大为 $\bar{G}'_{si} = 0.08$

mS/cm^2 后, 抑制时空混沌过程中不同时刻的三维电压等高线斑图, 这些结果表明本文提出的控制方法的有效性.

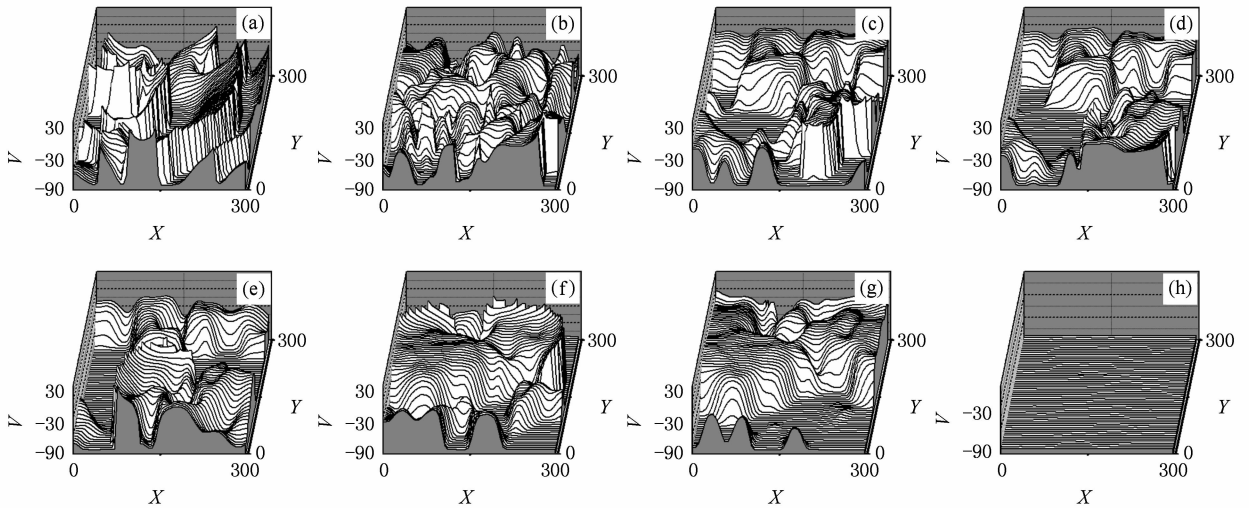


图5 不同时刻的三维电压等高线斑图 (a) $t=0.11$ s, 开始施加控制; (b) $t=0.32$ s; (c) $t=0.45$ s; (d) $t=0.63$ s; (e) $t=0.66$ s; (f) $t=0.7$ s; (g) $t=0.76$ s; (h) $t=0.8$ s; (i) $t=1.0$ s, 施加控制后 \bar{G}_{si} 由 0.05 mS/cm^2 增加到 0.08 mS/cm^2

应当指出: 增大 \bar{G}_{si} 要有一个限度, 应考虑到实际情况, 实验表明, 太大的 \bar{G}_{si} 会产生钙离子流严重超载导致其他严重的病变发生. 因此, 控制中使用 \bar{G}'_{si} 的上限(最大 \bar{G}'_{si}) 需要用实验来确定. 最好通过实验找到短效且敏感的钙离子通道激动剂, 它能迅速提高钙离子流, 同时它的药效只能持续 1 min 左右, 细胞能很快回到正常态, 从而避免钙离子流严

重超载带来的副作用.

由于心脏发生病变时还可能造成传导或激发等性质的不均匀性, 为了说明在系统中存在某些不均匀性情况下, 用提高 \bar{G}_{si} 的方法抑制螺旋波和时空混沌的有效性, 我们研究在介质中加入无扩散介质缺陷(相同死亡细胞), 发现该控制方法不能有效抑制螺旋波和时空混沌. 但是当含时外行钾离子流的

最大电导率 \bar{G}_K 存在如下不均匀分布:

$$\bar{G}_K = \begin{cases} 0.705 \text{ mS/cm}^2, & x \leq 150, y \leq 150, \\ 0.531 \text{ mS/cm}^2, & x \leq 150, y > 150, \\ 0.357 \text{ mS/cm}^2, & x > 150, y \leq 150, \\ 0.282 \text{ mS/cm}^2, & x > 150, y > 150. \end{cases} \quad (3)$$

数值模拟表明,在适当选取参数 \bar{G}'_{si} 下,该控制方法能有效抑制螺旋波和时空混沌.

4. 控制机理

为了弄清楚提高内向钙离子流最大电导率 \bar{G}_{si} 能抑制螺旋波和时空混沌的物理机理.图 6 给出在不同参数下空间某一点的膜电压随时间的变化,图 6(a),(b),(d) 分别与图 2,3,5 的结果对应,图 6(c) 是在 $t_0 = 1 \text{ s}$ 和 $\bar{G}'_{si} = 0.08 \text{ mS/cm}^2$ 条件下抑制

螺旋波的结果.从图 6(a) 可以看出:增大 \bar{G}_{si} 系统出现早期后除极化现象 (early after-depolarization, EAD), EAD 是指发生在动作电位 2,3 相的膜电位振荡 (见图 6 中箭头所指),由于 EAD 发生在 ERP 较短的地方,更容易使 EAD 不断发生, EAD 产生动作电位,导致介质不断形成新子波群 (见图 2 中尖锋的分布),使控制失败.从图 6(b) 可以看出,增大 \bar{G}_{si} 系统虽然出现 EAD 现象,但 EAD 发生在 ERP 较长的地方,使 EAD 不容易持续发生,导致不能通过 EAD 不断产生新的子波,从而在系统内的子波波前运动出边界后,系统最终回到了静息态.图 6(c) 和 (d) 情况与图 6(b) 类似,都是因为 ERP 较长,所以不容易持续产生 EAD,从而不能通过 EAD 不断产生新的子波,才使控制有效.所以增大 \bar{G}_{si} 系统出现 EAD 产生新的子波是导致控制失败的原因.

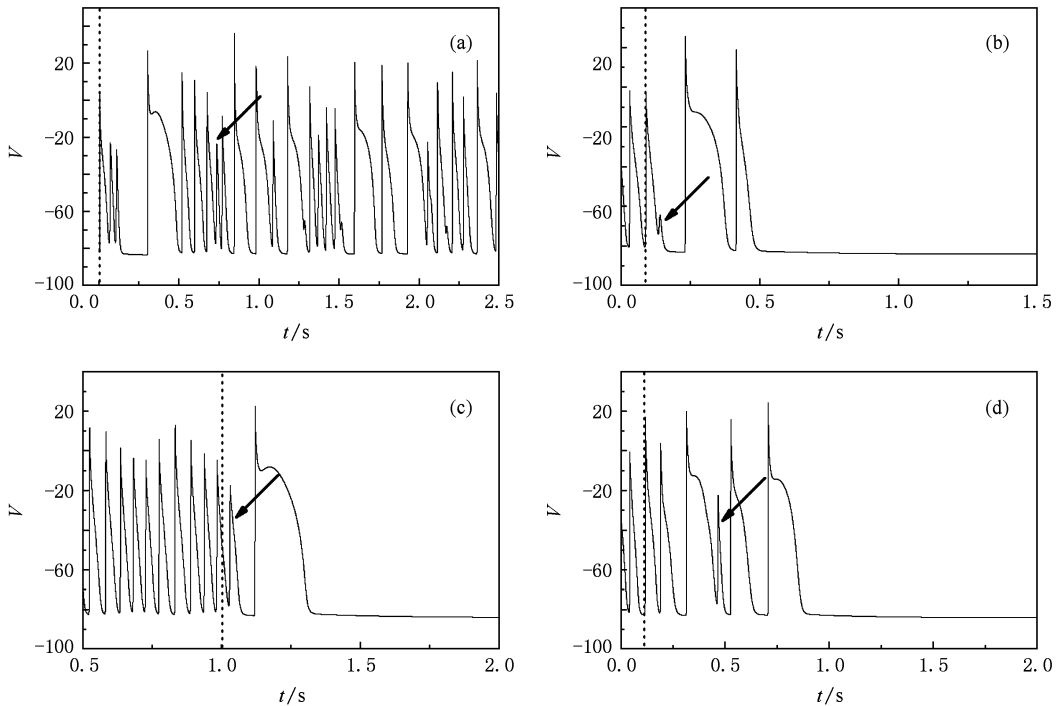


图 6 不同参数下空间某一格点的膜电压随时间变化的曲线 (其中虚线处为控制开始时刻,箭头所指为 EAD 现象) (a) 参数与图 2 相同,空间格点 (250,250); (b) 参数与图 3 相同,空间格点 (250,250); (c) 参数与图 4(b) 相同,空间格点 (200,150); (d) 参数与图 5 相同,空间格点 (200,150)

5. 结 论

我们研究了通过应用钙离子通道激动剂提高内行钙离子流最大电导率 \bar{G}_{si} 来抑制心脏组织中的

螺旋波和时空混沌,发现当 $\bar{G}_{si} < 0.069 \text{ mS/cm}^2$ 时,调节 \bar{G}_{si} 并不能有效抑制螺旋波和时空混沌;当 \bar{G}_{si} 处于参数区 $0.069 \leq \bar{G}_{si} < 0.08 \text{ mS/cm}^2$ 时,通过调节 \bar{G}_{si} 能抑制系统中的螺旋波和时空混沌,但抑制效

果不稳定,控制失败的原因是系统出现的 EAD 能产生新的子波. 只有当 $0.08 \leq \bar{G}_{si} < 0.09 \text{ mS/cm}^2$ 时, 通过提高 \bar{G}_{si} 才能有效抑制系统中的螺旋波和时空混沌. 其控制机理是: 增大 \bar{G}_{si} 有效延长了 APD 和 ERP, 使得产生 EAD 变得困难, 不容易产生新的子波, 当子波朝边界运动, 其波后区由于 EAD 没有形

成新的子波而无法自我维持, 最后子波运动出边界, 系统回到静息态. 该方法对螺旋波和时空混沌的抑制时间都很短, 这对抢救病人生命和对病人的复苏是非常有利的, 实现了只用少量药物就达到抑制的目的, 减少药物对病人的副作用, 同时避免了电除颤对病人造成的伤害.

- [1] Martyn P N, Alexander V P 2004 *Prog. Biophys. Mol. Bio.* **85** 501
- [2] Liu S Q, Lu Q S, Wang Q 1998 *Acta Phys. Sin.* **47** 1057 (in Chinese) [刘深泉、陆启韶、王 琪 1998 物理学报 **47** 1057]
- [3] Ma J, Jin W Y, Li Y L, Chen Y 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 2456 (in Chinese) [马军、靳伍银、李延龙、陈 勇 2007 物理学报 **56** 2456]
- [4] Zhang G Y, Ma J, Gan Z N, Chen Y 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 6815 (in Chinese) [张国勇、马 军、甘正宁、陈 勇 2008 物理学报 **57** 6815]
- [5] Yi X Z, Liu Y 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 6844 (in Chinese) [尹小舟、刘 勇 2008 物理学报 **57** 6844]
- [6] Deng M Y, Shi J, Li H B, Kong L J, Liu M R 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 2012 (in Chinese) [邓敏艺、施 娟、李华兵、孔令江、刘慕仁 2007 物理学报 **56** 2012]
- [7] Ma J, Jin W Y, Yi M, Li Y L 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 2832 (in Chinese) [马 军、靳伍银、易 鸣、李延龙 2007 物理学报 **57** 2832]
- [8] Ma J, Pu Z S, Feng W J, Li W X 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 4602 (in Chinese) [马 军、蒲忠胜、冯旺军、李维学 2005 物理学报 **54** 4602]
- [9] Qu Z L, Weiss J N 2005 *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol* **289** 1692
- [10] Garfinkel A, Kim Y H, Voroshilovsky O, Qu Z L, Kil J R, Lee M H, Karagueuzian H S, Weiss J N, Chen P S 2000 *PANS* **97** 6061
- [11] Gudzenko V, Shiferaw Y, Savalli N, Vyas R, Weiss J N, Olcese R 2007 *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol* **293** 1805
- [12] Qu Z L, Weiss J N, Garfinkel A 1999 *Am. J. Physiol Heart Circ Physiol* **276** 269
- [13] Kamiya K, Nishiyama A, Yasui K, Hojo M, Sanguinetti M C, Kodama I 2001 *Circulation* **103** 1317
- [14] Luo C, Rudy Y 1991 *Circ. Res.* **68** 1501
- [15] Zhou Z Y, Lan T J, Li H Y, Zhang Y, Wang Y F 1995 *Journal of West China University of Medical Sciences* **26** 287 (in Chinese) [周祖玉、蓝庭剑、李红宇、张 玉、王用芬 1995 华西医科大学报 **26** 287]

Suppressing spiral waves and spatiotemporal chaos in cardiac tissue by using calcium channel agonist^{*}

Zhong Min Tang Guo-Ning[†]

(*College of Physical and Technology, Guangxi Normal University, Guilin 541004, China*)

(Received 23 August 2009; revised manuscript received 21 September 2009)

Abstract

Suppression of spiral waves and spatiotemporal chaos in cardiac tissue has been considered based on the LuoRudy 91 model. To suppress spiral waves and spatiotemporal chaos, the control strategy which employs calcium channel agonist to enhance the maximum conductivity of the slow inward calcium current is proposed. The numerical results show that the method can effectively suppress the spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissue even if the distribution of the time-dependent potassium current is non-uniform. The control mechanism has been analyzed.

Keywords: spiral waves, spatiotemporal chaos, calcium current

PACC: 0545, 8730C, 8790

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 10765002).

[†] Corresponding author. E-mail tangguoning@sohu.com