

## 利用短期心脏记忆消除螺旋波和时空混沌\*

邝玉兰 唐国宁†

(广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2012年2月4日收到; 2012年3月10日收到修改稿)

在 Luo-Rudy 的心脏模型中引入了记忆效应, 该记忆效应表现为膜间电压的延迟耦合. 研究了记忆效应对螺旋波的影响, 数值模拟结果表明: 心脏记忆可导致螺旋波无规则漫游; 当延迟时间适当选取时, 增加记忆强度会导致螺旋波的频率减小, 如果记忆强度超过临界值, 心脏记忆效应还可以使螺旋波和时空混沌消失, 因为含时外行钾离子电流被心脏记忆过度抑制.

**关键词:** 螺旋波, 时空混沌, 心脏记忆, 时间延迟

**PACS:** 05.45.-a, 89.75.Kd

## 1 引言

众所周知, 心脏病是发病率很高的疾病之一, 其中大部分是由于心房和心室的再入性心率失常引起的. 再入性心率失常包括心房和心室的心动过速、无节律和室颤<sup>[1]</sup>. 心动过速被认为是由于心肌中的螺旋波引起的, 螺旋波失稳后破碎形成螺旋波湍流态 (即时空混沌) 是室颤的主要原因<sup>[1]</sup>, 是导致心脏病病人猝死的一个重要因素. 显然, 研究消除螺旋波和时空混沌的方法有着很重要的理论和现实意义. 因此, 心脏中螺旋波或时空混沌的抑制研究受到了极大的关注<sup>[2-6]</sup>. 心脏记忆现象于 1982 年被 Rosenbaum 等<sup>[7]</sup> 发现以来, 就一直被人们所关注. 心脏出现记忆效应可从心电图上的 T 波变化看出, T 波是心室复极所产生的波, 心电图上还有 QRS 波, 它是由左、右两心室的除极过程产生的 Q 波、R 波和 S 波构成的波群. 心脏记忆在心电图上的具体表现为<sup>[8]</sup>: 对未表现出病理状态的心脏施加心室起搏刺激一段时间后停止刺激, 心脏恢复正常窦性节律. 在起搏停止后, T 波“记住”了起搏时异常的 QRS 波形态并随之发生向量的变化, 即 T 波倒置. 这种 T 波向量改变在心脏恢复窦性节律后

依然会维持一段时间, 所以这种 T 波也被称为记忆性 T 波. 心脏记忆可分为短期记忆和长期记忆两种, 短期记忆一般持续数分钟到数小时, 长期记忆持续的时间可以达数周到数月不等<sup>[9]</sup>. 研究表明, 心脏记忆与离子通道变化和缝隙连接 (gap junction) 的重构有关<sup>[8]</sup>; 室性心动过速或室颤、间断性心脏左束支传导阻滞可诱发心脏记忆<sup>[10]</sup>, 因此心脏记忆与部分心脏疾病有着紧密联系, 人们期望通过深入研究心脏记忆来治疗由螺旋波及其破碎而引起的心律失常、室颤等心脏疾病.

Coppen 等<sup>[11]</sup> 认为缝隙连接作为膜间电压的传递中介可能是心脏记忆发生的部位. Rosen 等<sup>[12]</sup> 认为缝隙连接如同神经突触对记忆的形成一样对心脏记忆也有类似作用. 本文通过在 Luo-Rudy 相 I 模型<sup>[13]</sup> (以下称为 L-R 相 I 模型) 引入扩散耦合的延迟项, 使心脏系统具有记忆效应, 类似的记忆效应被 Hövel 等<sup>[14]</sup> 用于研究耦合神经元系统的同步. 我们发现, 施加了记忆后, 心脏记忆强度的增大可导致心肌细胞的含时外行钾离子电流被抑制, 使得螺旋波的频率降低, 膜间电压的峰值有所减小; 在适当的参数下, 通过心脏记忆效应可以有效消除螺旋波和时空混沌. 下面先介绍本文使用的数学模型, 然后讨论心脏记忆对螺旋波的影响, 接着介绍

\* 国家自然科学基金 (批准号: 11165004) 资助的课题.

† E-mail: tangguoning@sohu.com

利用心脏记忆消除螺旋波和时空混沌的结果并给出控制机理,最后是本文的结论.

## 2 具有短期记忆的 L-R 相 I 心脏模型

具有短期记忆的 L-R 相 I 心脏模型<sup>[13]</sup>的动力学方程如下:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1.0}{C_m}(I_{Na} + I_{Si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b) + D\nabla^2 V + F(t), \quad (1)$$

$$F(t) = rD\{\nabla V(t - \tau) + \kappa[V(t - \tau) - V(t)]\},$$

式中  $V$  为膜间电压 (单位:mV)  $D = 0.001 \text{ cm}^2/\text{ms}$  是扩散系数,  $t$  为时间 (单位: ms),  $C_m = 1.0 \text{ }\mu\text{F}/\text{cm}^2$  为细胞的膜电容,  $I$  代表跨膜离子电流 (单位:  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), 其中  $I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na})$  为快速内行钠离子电流,  $I_{Si} = \bar{G}_{Si} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Si})$  为慢速内行钙离子电流,  $I_K = \bar{G}_K \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K)$  为含时外行钾离子电流,  $I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K1_{\infty} \cdot (V - E_{K1})$  为不含时外行钾离子电流,  $I_{Kp} = \bar{G}_{Kp} \cdot Kp \cdot (V - E_{Kp})$  为饱和钾离子电流,  $I_b = \bar{G}_b \cdot (V - E_b)$  为背景电流,  $m, h, j, d, f$  和  $X$  是门变量,  $\bar{G}$  为与各离子电流对应的最大电导率, 在没有特别指出的情况下, 各离子电流中的各个变量取值都与文献 [13] 一致.  $F(t)$  为记忆项, 其中  $r$  表示记忆强度,  $\tau$  是延迟的时间 (单位: ms),  $\kappa$  为常数, 该记忆项表示心室异常激动诱发了心脏记忆效应. 我们也期望, 在未来可以通过药物诱发心脏记忆.

本文将钾离子的最大电导率改为  $\bar{G}_K = 0.705$ , 且选钙离子电导率  $\bar{G}_{Si}$  为可调参数. 在上述参数值情况下, 当  $0.0 \leq \bar{G}_{Si} \leq 0.043 \text{ ms}/\text{cm}^2$  时, 系统可存在螺旋波; 如果  $\bar{G}_{Si} > 0.043 \text{ ms}/\text{cm}^2$ , 则系统中的螺旋波将由于失稳破碎而形成时空混沌. 在本文中, 螺旋波态和时空混沌态分别对应取  $\bar{G}_{Si} = 0.02 \text{ ms}/\text{cm}^2$  和  $\bar{G}_{Si} = 0.05 \text{ ms}/\text{cm}^2$ . 在用数值方法解方程 (1) 时, 取系统的尺寸大小为  $6.0 \times 6.0 \text{ cm}^2$ , 离散化成  $N \times N = 400 \times 400$  个格点, 即取空间步长  $\Delta x = \Delta y = 0.015 \text{ cm}^2$ , 时间步长  $\Delta t = 0.01 \text{ ms}$ , 使用无流边界条件, 时间求导使用一阶欧拉向前差分法, 空间二阶导数采用中心差分方法, 并取  $\kappa = 4/(\Delta x)^2$ . 这时  $F(t)$  可以写成离散形式

$$F_{i,j}(t) = \frac{rD}{\Delta x^2}[V_{i+1,j}(t - \tau) + V_{i-1,j}(t - \tau)$$

$$+ V_{i,j+1}(t - \tau) + V_{i,j-1}(t - \tau) - 4V_{i,j}(t)], \quad (2)$$

为了便于观测记忆效应对螺旋波和时空混沌的影响, 我们定义电压差的平均值  $\sigma$  为

$$\sigma = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N |V(i,j) - V_{rest}|, \quad (3)$$

式中  $V_{rest} = -84 \text{ mV}$  是细胞的静息态电位, 当  $\sigma$  接近于 0 或等于 0 时, 系统处于静息态, 表明系统中的螺旋波或时空混沌已被消除.

## 3 记忆效应对螺旋波的影响

首先在介质中产生螺旋波, 初始螺旋波波头位于介质中心附近, 螺旋波的波头由相距 2 ms 的两个时刻的膜间电压的等高线 (在这里取  $V = -45 \text{ mV}$ ) 交点来确定, 然后考虑心脏记忆. 应当指出, 两膜间电压等高线之间的时间间隔不同, 对求波头轨迹有一定影响, 不适合的时间间隔可能无法求出波头的位置. 这里我们选择 2 ms 时间间隔与文献 [15] 相同. 考虑到心脏记忆对螺旋波的频率、波头轨迹及膜间电压有影响, 图 1 和图 2 分别给出了延迟时间  $\tau = 1.8 \text{ ms}$  和不同记忆强度下螺旋波的波头轨迹和空间某一点 (任意选取) 膜间电压随时间的变化. 从图 1 和图 2 可以看出, 随着记忆强度的增加, 螺旋波波头漫游的幅度越来越大, 波头轨迹也变得越不规则, 这表明记忆强度的增加导致螺旋波不稳定; 当螺旋波经历一个暂态后, 膜间电压的峰值和变化的频率随记忆强度增大而逐渐减小. 图 3 给出了螺旋波的频率  $\nu$  随记忆强度  $r$  变化的曲线 (螺旋波的频率由空间中远离波头的任意一点膜间电压的变化频率给出), 从图可以清楚地看出螺旋波的频率随记忆强度增大而逐渐减小, 这是因为记忆效应导致心肌细胞复极化的时间延长了, 所以螺旋波的频率降低了. 图 1 中没有给出  $r = 0.15$  时的波头轨迹是因为, 施加记忆之后, 各点的膜间电压峰值忽高忽低, 导致不能有效获得螺旋波波头的轨迹. 数值模拟结果表明, 当施加的记忆强度超过某一阈值  $r_c$  时, 记忆效应会导致螺旋波消失, 使系统回到静息态. 如果系统的初态是时空混沌态 (固定取  $\bar{G}_{Si} = 0.05 \text{ ms}/\text{cm}^2$  情况), 当记忆强度超过相应的阈值  $r_c$  时, 记忆效应也会导致时空混沌消失, 这表明强的心脏记忆可以消除螺旋波和时空混沌.

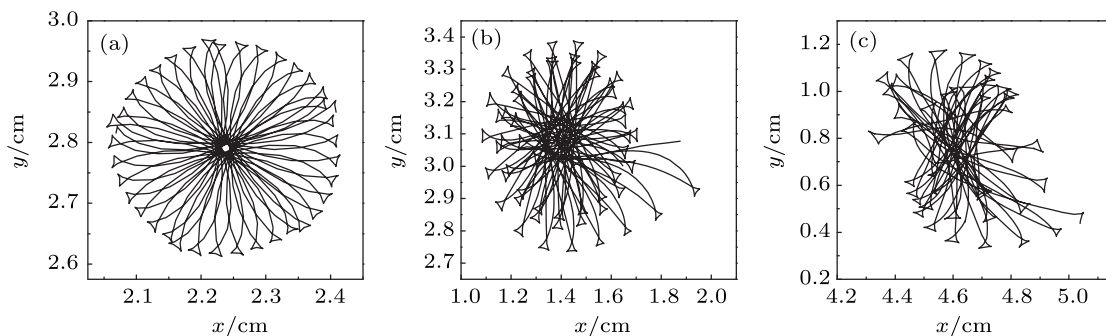


图1 在  $\tau = 1.8$  ms 和不同记忆强度下螺旋波波头的轨迹 ( $x$  和  $y$  分别表示系统的空间横坐标和纵坐标) (a)  $r = 0$ ; (b)  $r = 0.05$ ; (c)  $r = 0.1$

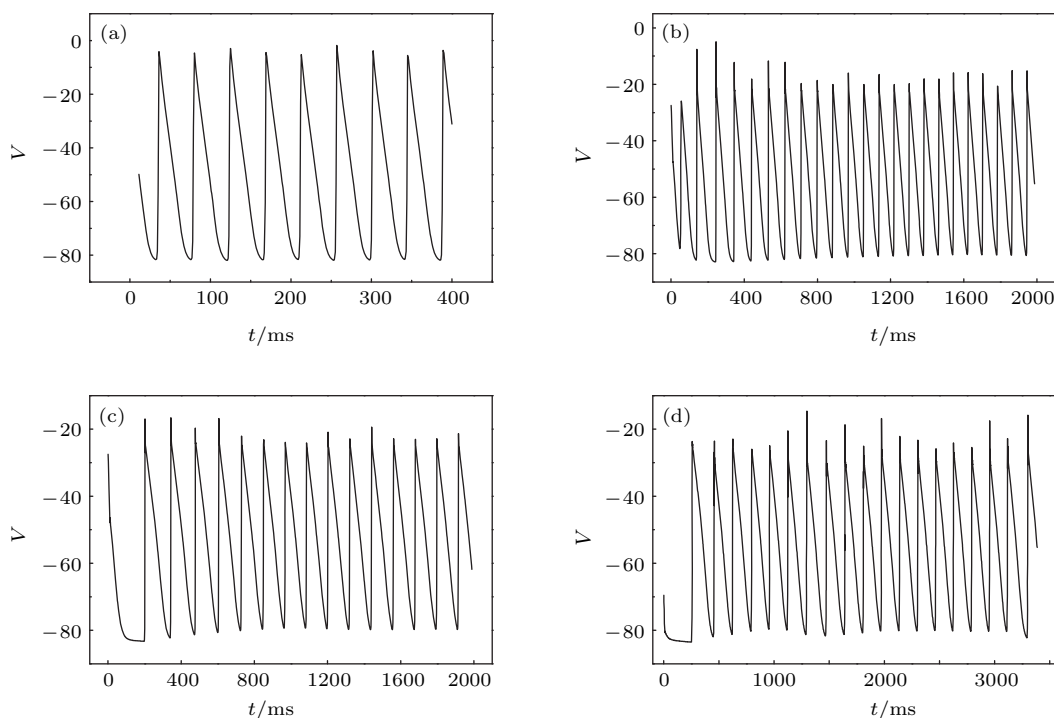


图2 在  $\tau = 1.8$  ms 和不同记忆强度下空间某一点的膜间电压随时间的变化 (a)  $r = 0$ ; (b)  $r = 0.05$ ; (c)  $r = 0.1$ ; (d)  $r = 0.15$

#### 4 螺旋波和时空混沌的控制结果

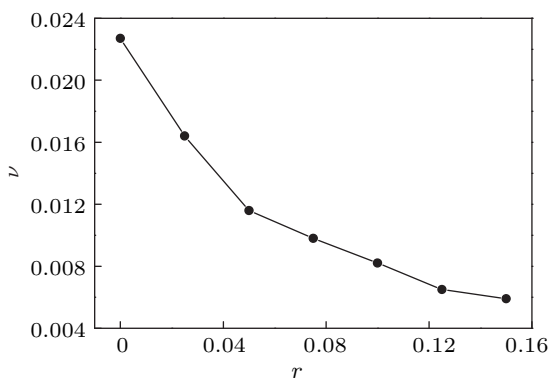


图3 在  $\tau = 1.8$  ms 情况下螺旋波的频率  $\nu$  随记忆强度  $r$  的变化

由上面的结果可知, 对于一定的延迟时间  $\tau$ , 只要记忆强度  $r$  达到相应的阈值  $r_c$ , 螺旋波、时空混沌都会被消除. 为了了解不同延迟时间  $\tau$  下, 螺旋波和时空混沌被消除的情况, 图 4 给出了阈值  $r_c$  随延迟时间  $\tau$  的变化, 在图中曲线的上方取值, 螺旋波或时空混沌可通过心脏记忆方式消除. 由图 4 可知, 控制时空混沌所需的最小记忆强度普遍要比控制螺旋波大一些, 随着延迟时间的增加, 临界记忆强度  $r_c$  大致呈阶梯式下降. 当延迟时间  $\tau$  取值小于或等于 0.4 ms 时, 无法用心脏记忆方法消除时空混沌, 消除螺旋波则需要很大的记忆强度阈值. 以

上结果表明, 消除螺旋波和时空混沌存在最小的延迟时间  $\tau_{\min} \approx 0.4 \text{ ms}$ .

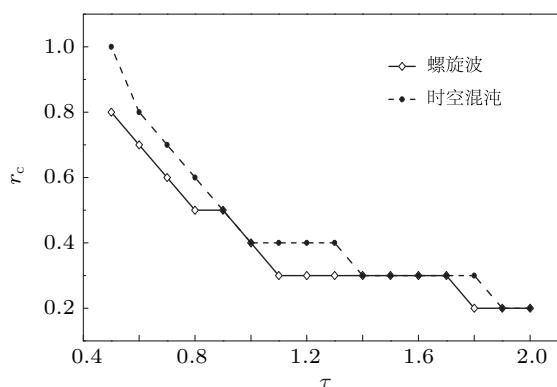


图4 消除螺旋波和时空混沌的记忆强度阈值随延迟时间的变化(其中空心菱形对应螺旋波, 实心圆形对应时空混沌)

为了了解心脏记忆消除螺旋波和时空混沌的快慢和对控制过程有直观印象, 图5给出了在  $\tau = 1.8 \text{ ms}$  情况下消除螺旋波和时空混沌过程中电压差  $\sigma$  随时间的变化, 图6和图7分别给出了控制消除螺旋波和时空混沌的过程中不同时刻的膜间电压斑图. 从图5可以看出, 施加控制后,  $\sigma$  几乎呈直线下降, 一般在  $300 \text{ ms}$  左右便降为0, 也

就是说, 控制时间约为  $300 \text{ ms}$ . 从图6可以看出, 螺旋波在记忆效应作用下, 空间各点的膜间电压直接回到静息态的值, 螺旋波不向前传播. 从图7可以看

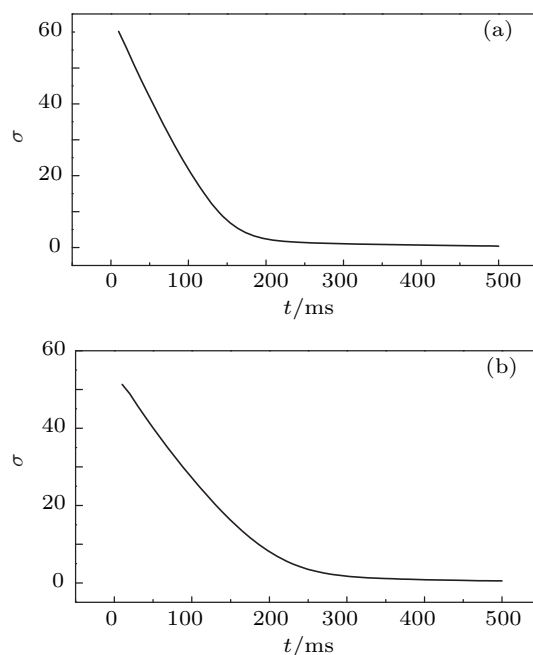


图5 在  $\tau = 1.8 \text{ ms}$  情况下消除螺旋波和时空混沌过程中电压差  $\sigma$  随时间的变化 (a) 消除螺旋波, 控制参数  $r = 0.2$ ; (b) 消除时空混沌, 控制参数  $r = 0.3$

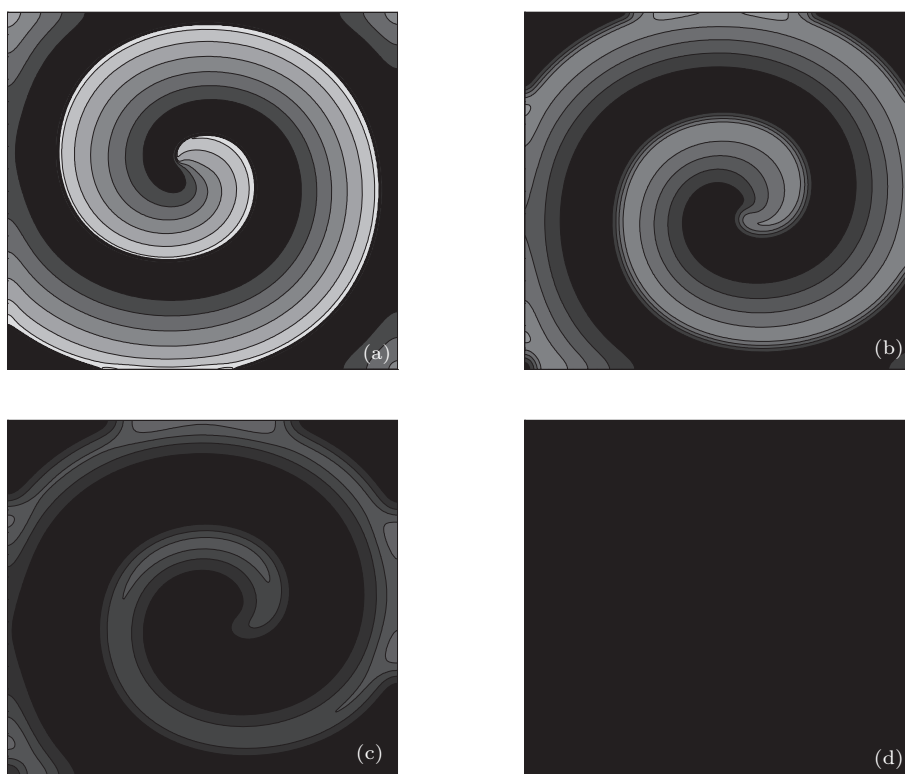


图6 消除螺旋波过程中不同时刻的膜间电压斑图(控制参数为  $\tau = 1.8 \text{ ms}$  和  $r = 0.2$ ) (a)  $t = 0$ ; (b)  $t = 40 \text{ ms}$ ; (c)  $t = 120 \text{ ms}$ ; (d)  $t = 240 \text{ ms}$

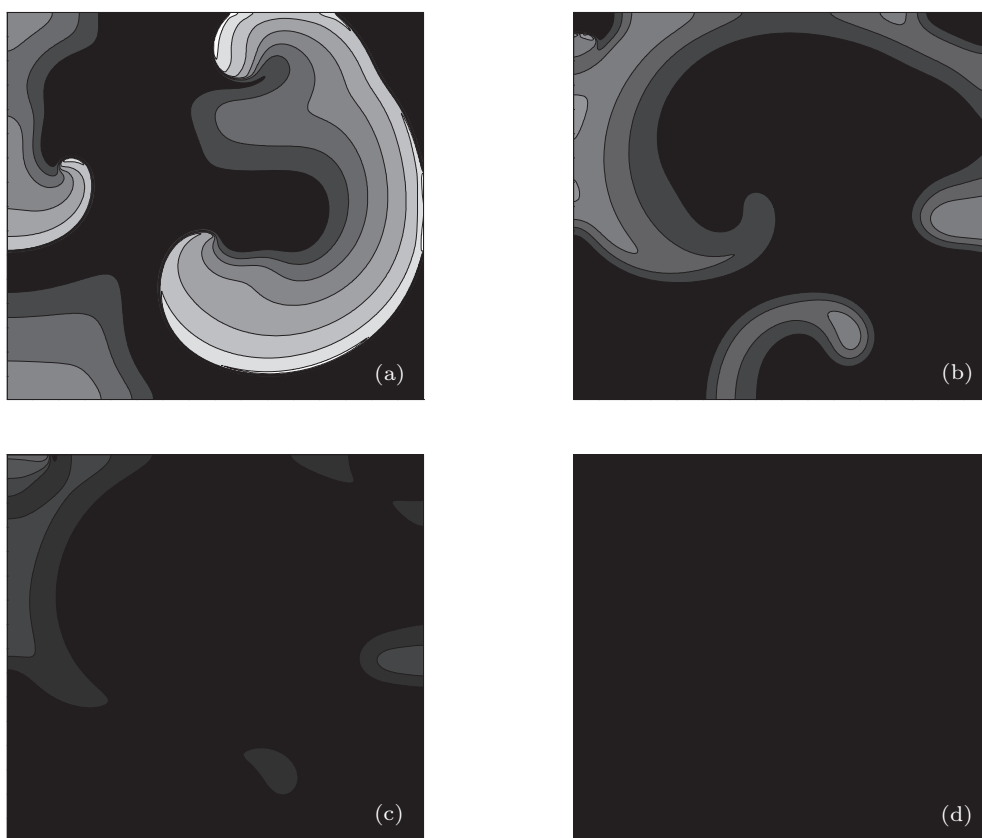


图7 消除时空混沌过程中不同时刻的膜间电压斑图(控制参数为  $\tau = 1.8$  ms 和  $r = 0.3$ ) (a)  $t = 0$ ; (b)  $t = 60$  ms; (c)  $t = 210$  ms; (d)  $t = 330$  ms

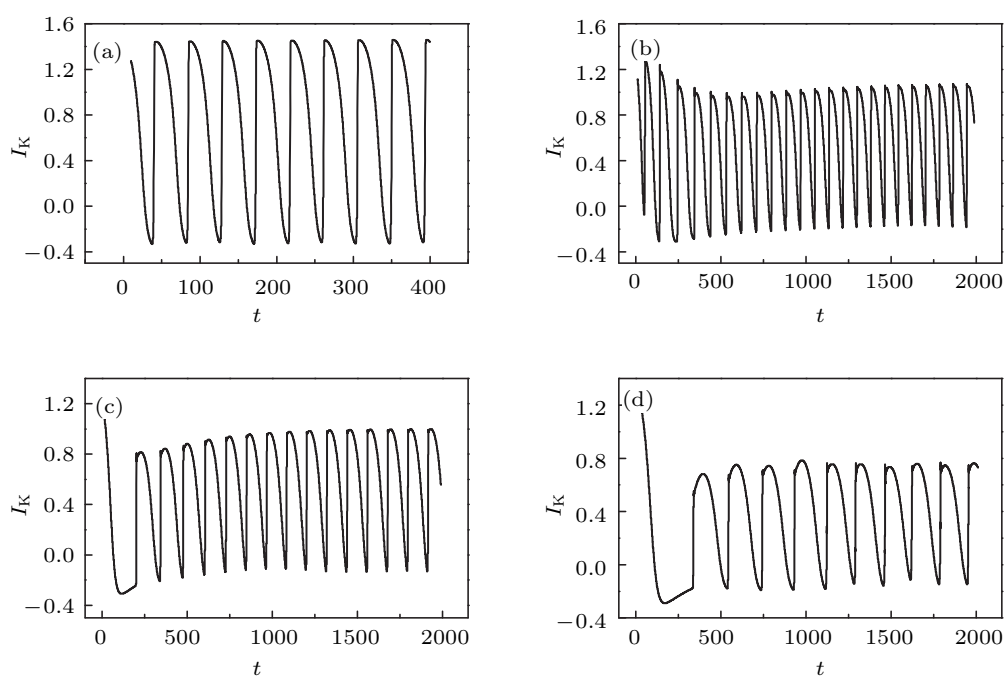


图8 在  $\tau = 1.8$  ms 和不同记忆强度下含时外行钾离子电流  $I_K$  随时间的变化曲线 (a)  $r = 0$ ; (b)  $r = 0.05$ ; (c)  $r = 0.1$ ; (d)  $r = 0.15$

出, 消除时空混沌的过程与消除螺旋波的过程略有不同, 在记忆效应作用下, 时空混沌波仍然可以传播, 但是膜间电压也是很快降低到静息态的值, 导致系统回到静息态. 应当指出, 当控制参数在图 4 的曲线下方取值时, 出现螺旋波在心脏记忆作用下漂移出系统使系统回到静息态的情况.

## 5 控制机理分析

为了找出心脏记忆可消除螺旋波以及时空混沌的原因, 我们观察了各种离子电流随时间的变化. 当记忆强度增大时, 我们观察到钠离子电流、钙离子电流和不含时外行钾离子电流振幅没有大的变化, 只有频率有明显的变化, 而含时外行钾离子电流的振幅和频率都有十分明显的变化. 图 8 给出了空间某一点在不同记忆强度下含时外行钾离子电流随时间的变化, 从图 8 可以看出, 随着记忆强度的增加, 含时外行钾离子电流的振幅越来越小, 频率越来越低; 当记忆强度超过阈值时, 外行钾离子电流被严重抑制, 导致波无法传播, 因此利用记忆效应可以消除螺旋波和时空混沌.

## 6 结论

本文研究了记忆效应对螺旋波的作用, 发现本文提出的记忆效应对螺旋波有较大的影响. 这些影响包括, 使螺旋波作无规则漫游, 导致螺旋波的频率降低. 当记忆强度足够大时, 利用记忆效应可以在短时间内消除螺旋波和时空混沌, 原因是, 高强度的记忆效应极大地抑制了含时外行钾离子电流. 临床上用外部电击<sup>[16]</sup>和内置心脏除颤仪<sup>[17]</sup>消除时空混沌, 多少会给病人带来一定的痛苦或副作用. 本文提出利用心脏记忆效应消除螺旋波及时空混沌具有明显的优势, 一方面消除螺旋波和时空混沌的时间非常短, 另一方面完全可以利用螺旋波和时空混沌来诱发记忆效应的产生, 只是如何提高记忆强度还需要通过研究记忆效应产生的机理来发现. 特别是, 是否可以通过药物来提高记忆强度仍需要进一步研究解决. 如果这些问题能够得到解决, 利用记忆效应消除螺旋波和时空混沌不失为一种有效方法.

- 
- [1] Yuan G Y, Yang S P, Zhang G C, Wang G R, Chen S G 2007 *Advance in Mechanics* **37** 9 (in Chinese) [袁国勇, 杨世平, 张广才, 王光瑞, 陈式刚 2007 力学进展 **37** 9]
- [2] Ma J, Wu N J, Ying H P, Pu Z S 2006 *Chin. J. Comput. Phys.* **23** 243
- [3] Ma J, Pu Z S, Feng W J, Li W X 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 4602 (in Chinese) [马军, 蒲忠盛, 冯旺军, 李维学 2005 物理学报 **54** 4602]
- [4] Xiao X H, Tang G N 2011 *Complex Systems and Complexity Science* **8** 58 (in Chinese) [肖向华, 唐国宁 2011 复杂系统与复杂性科学 **8** 58]
- [5] Gao J Z, Xie L L, Xie W M, Gao J H 2011 *Acta Phys. Sin.* **60** 080503 (in Chinese) [高加振, 谢玲玲, 谢伟苗, 高继华 2011 物理学报 **60** 080503]
- [6] Zhong M, Tang G N 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 3070 (in Chinese) [钟敏, 唐国宁 2010 物理学报 **59** 3070]
- [7] Rosenbaum M B, Blanco H H, Elizan M V, Lazzari J O, Davidenko J M 1982 *Am. J. Cardio.* **50** 213
- [8] Xie D, Chen C, Huang S A 2011 *Adv. Cardiovasc. Dis.* **32** 272 (in Chinese) [谢德, 陈灿, 黄石安 2011 心血管病学进展 **32** 272]
- [9] Jeyaraj D, Wilson L D, Zhong J, Flask C, Saffitz J E, Deschenes I, Yu X, Rosenbaum D S 2007 *Circulation* **115** 3145
- [10] Wu X, Zheng Y X 1999 *Adv. Cardiovasc. Dis.* **18** 181 (in Chinese) [吴祥, 郑毅雄 1999 心血管病学进展 **18** 181]
- [11] Coppin S R, Severs N J, Gourdie R G 1999 *Dev. Genet.* **24** 82
- [12] Rosen M R, Binah O, Maron S 2003 *Circulation* **108** 1784
- [13] Luo C H, Rudy Y 1991 *Circ. Res.* **68** 1501
- [14] Hovel P, Dahlem M A, Scholl E 2008 *Int. J. Bifurcation and Chaos* **20** 813
- [15] Qu Z L, Xie F G, Garfinkel A, Weiss J N 2000 *Ann. Biomed. Eng.* **28** 755
- [16] Ouyang Q 2001 *Physics* **30** 31 (in Chinese) [欧阳颀 2001 物理 **30** 31]
- [17] Young J B, Abraham W T, Smith A L 2003 *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* **289** 2685

# Eliminate spiral wave and spatiotemporal chaos by using short-term cardiac memory\*

Kuang Yu-Lan Tang Guo-Ning<sup>†</sup>

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

(Received 4 February 2012; revised manuscript received 10 March 2012)

## Abstract

Cardiac memory effect, which exhibits the time-delayed coupling of membrane voltage, is introduced into Luo-Rudy phase I cardiac model. The effect of the cardiac memory on spiral waves is investigated. The numerical results show that the cardiac memory can lead to irregular meandering of spiral waves. When the delay-time is properly chosen, the increase of memory strength causes the decrease of spiral wave frequency. If memory strength exceeds the critical value, the cardiac memory results in the disappearances of both spiral waves and spatiotemporal chaos in system because the time-dependent potassium ion current is over suppressed by cardiac memory.

**Keywords:** spiral wave, spatiotemporal chaos, cardiac memory, time-delay

**PACS:** 05.45.-a, 89.75.Kd

---

\* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11165004).

<sup>†</sup> E-mail: tangguoning@sohu.com