

用晚钠电流终止心脏中的螺旋波和时空混沌

王小艳 汪芃 李倩昀 唐国宁

Terminating spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by using late sodium current

Wang Xiao-Yan Wang Peng Li Qian-Yun Tang Guo-Ning

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 66, 138201 (2017) DOI: 10.7498/aps.66.138201

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.138201>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2017/V66/I13>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

人类心室组织中波斑图引起的后除极化研究

Afterdepolarizations induced by wave pattern in human ventricular tissue

物理学报.2017, 66(6): 068201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.068201>

通过放慢钠通道开闭控制心脏中的螺旋波和时空混沌

Controlling spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by slowing sodium channel activation and inactivation

物理学报.2016, 65(19): 198201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.198201>

用低通滤波方法终止心脏组织中的螺旋波和时空混沌

Terminating the spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissue using the low-pass filtering scheme

物理学报.2015, 64(21): 218202 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.218202>

非对称耦合两层可激发介质中的螺旋波动力学

Dynamics of spiral waves in an asymmetrically coupled two-layer excitable medium

物理学报.2015, 64(19): 198201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.198201>

气体放电系统中多臂螺旋波的数值分析

Numerical analysis on multi-armed spiral patterns in gas discharge system

物理学报.2014, 63(22): 228201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.228201>

用晚钠电流终止心脏中的螺旋波和时空混沌*

王小艳 汪芃 李倩昀 唐国宁†

(广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2017年3月2日收到; 2017年4月3日收到修改稿)

采用人类心脏模型研究了用晚钠电流控制二维心脏组织中的螺旋波和时空混沌, 我们提出这样的控制策略来产生晚钠电流: 让慢失活门变量 j 始终等于 0.7, 同时实时调节钠电流的快失活门变量 h 的阈值电压 V_I , 即先让阈值电压 V_I 经过 T_1 时间从 71.55 mV 均匀减少到 50.55 mV, 然后经过 T_2 时间再从 50.55 mV 均匀增加到 71.55 mV, 当阈值电压 V_I 回到 71.55 mV, 钠电流的快、慢失活门变量恢复正常变化. 数值模拟结果表明: 只要适当选择控制时间, 不论心肌细胞是否存在自发的晚钠电流, 控制产生的晚钠电流都可以有效抑制螺旋波和时空混沌, 而且需要的晚钠电流都很小, 且控制时间都很短, 因为螺旋波和时空混沌消失主要是通过传导障碍消失, 少数情况下时空混沌是通过转变为靶波消失. 我们希望这种控制方法能为室颤控制提供新的思路.

关键词: 螺旋波, 时空混沌, 晚钠电流, 控制**PACS:** 82.40.Ck, 05.45.-a, 89.75.Kd**DOI:** 10.7498/aps.66.138201

1 引言

人类心脏正常收缩和舒张为全身提供血液是由于有规则的可激发电波在心肌组织中传播, 而当不规则的可激发电波在心肌组织中传播将导致心率失常, 如出现心动过速和心颤, 将危及生命. 研究表明, 心动过速和心颤的出现与心脏中出现螺旋波和时空混沌电信号有关^[1], 需要及时控制. 目前临床采用控制心律失常和除颤方法是用药物进行抗心律失常治疗和用电击除颤. 大家都知道, 用药物治疗心律失常具有极其严重的副作用, 例如致心律失常^[2]; 而电击除颤会引起疼痛和损伤心肌细胞^[3]. 因此, 需要寻找更安全有效的药物来控制心动过速, 探索更安全的除颤方法. 在理论和实验研究中, 人们也提出了许多有效控制心脏中的螺旋波和时空混沌的方法, 如小电流脉冲控制^[4]、分布式电流控制^[5]、高频电场除颤方法^[6,7]、反馈控制方法^[8]、圆形极化电场控制^[9]、低能多阶段除颤^[10]、低通滤波控制^[11]等. 但上述控制方法不容易做到在时间和空间上精确控制波斑图, 而最近提出的光

控制方法却可以克服这些不足, 所以光控制波斑图引起了人们极大的兴趣^[12-14]. 光控制斑图主要是通过基因突变和化学药物来使心肌细胞对光敏感, 例如可以通过在细胞中插入对光敏感的离子通道基因蛋白或微生物视蛋白使细胞具有对光的敏感性^[15], 也可通过偶氮苯三甲基溴化铵 (AzoTAB) 使细胞的激发性对光敏感^[16], 还可以用四级胺-偶氮苯-四级胺 (QAQ) 光开关分子使细胞对光敏感, 从而通过光可以调节由膜电位控制的钠、钾、钙离子通道^[17], 达到控制心肌细胞激发性的目的, 未来还可以用光来控制特定的离子通道, 达到治疗与离子通道相关的心脏病. 这些研究成果极大地激发了人们去探索更安全有效的抗心律失常的治疗方法.

大量的研究表明, 晚钠电流在慢性心衰、心律失常中扮演重要角色^[18]. 当钠离子通道打开后不能及时关闭, 会在动作电位平台期仍出现钠电流, 这种钠电流就被称为晚钠电流. 通常情况下晚钠电流很小, 但是在许多病理情况 (如心衰、心肌缺血、心脏处于氧化应激状态和长 QT3 综合症) 下晚钠电流会大幅增加^[18]. 大的晚钠电流会导致细胞

* 国家自然科学基金 (批准号: 11565005, 11365003, 11647309) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: tangguoning@sohu.com

的动作电位持续时间大幅增加,使心动过缓而危机生命,因此人们提出抑制晚钠电流来控制某些心律失常和室颤^[19,20].但是,如果要消除心动过速和由螺旋波破碎导致的室颤,也可以利用晚钠电流来增加细胞动作电位持续时间,在心肌组织中诱发传导障碍来消除心动过速和由螺旋波破碎导致的室颤.

考虑到钙蛋白酶、海葵毒素 II 可以增加晚钠电流,我们提出了通过增加晚钠电流方式来控制心脏中的螺旋波和时空混沌,这种控制方式显然克服了电击产生的副作用,减少电击给病人带来的痛苦.在本文中采用 Ten-Tusscher 等^[21]提出的人类心脏模型,进行了用晚钠电流控制心脏中的螺旋波和时空混沌的数值模拟研究.数值结果表明:这种控制方法可以有效终止螺旋波和时空混沌,即使部分细胞存在自然的晚钠电流也能有效终止螺旋波和时空混沌.

2 心脏模型和控制方法

我们使用的数学模型是 Ten Tusscher 等^[21]在 2004 年提出的人类心脏模型,通常称为 Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov (TNNP) 人类心脏模型,该模型动力学方程如下^[21]:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{\text{ion}}}{C_m} + D\left(\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2}\right), \quad (1)$$

$$\begin{aligned} I_{\text{ion}} = & I_{\text{Na}} + I_{\text{K1}} + I_{\text{to}} + I_{\text{Kr}} + I_{\text{Ks}} + I_{\text{CaL}} \\ & + I_{\text{NaCa}} + I_{\text{NaK}} + I_{\text{pCa}} + I_{\text{pK}} \\ & + I_{\text{bCa}} + I_{\text{bNa}}, \end{aligned} \quad (2)$$

式中 V 是膜电位(单位为 mV), t 是时间(单位为 ms), $C_m = 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 是细胞单位面积的电容, $D = 0.00154 \text{ cm}^2/\text{ms}$ 是扩散系数, I_{ion} 是细胞膜的总离子电流, I_{to} 是短暂的外向电流, I_{Na} 是细胞膜中钠离子电流, I_{NaCa} 为 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换电流, I_{NaK} 为 Na^+/K^+ 泵电流; 含角标 K, Ca, CaL, p 和 b 符号分别代表钾电流、钙电流、L 型钙电流、相应离子的泵电流和背景电流. 应当指出, 该模型考虑了细胞内钾、钠和钙离子浓度的变化, 在数值解方程时还需要给出细胞内这些离子的浓度.

在数值解方程 (1) 中, 本文取 $\text{Na}_i = 11.6 \text{ mM}$, $\text{Ca}_i = 0.00002 \text{ mM}$, $\text{K}_i = 138.3 \text{ mM}$ 和 $\text{Ca}_{\text{sr}} = 0.2 \text{ mM}$, 钙泵电流的最大电导率为 $G_{\text{pCa}} = 0.825 \text{ nS/pF}$, 其他参数选择文献^[21]给出的心外膜细胞参数, 并取快钾电导 G_{Kr} 为可调参数. 空间

步长和时间步长分别取 $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 0.02 \text{ cm}$ 和 $\Delta t = 0.02 \text{ ms}$, 介质大小为 $30 \times 30 \text{ cm}^2$, 被离散成 1500×1500 格点, 格点坐标用 (i_x, j_y) 标记, 其中 i_x, j_y 取整数, 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. 当 $G_{\text{Kr}} = 0.096 \text{ nS/pF}$ 时, 可以获得螺旋波态, 如果将由原来的 $G_{\text{Kr}} = 0.096 \text{ nS/pF}$ 增加到 $G_{\text{Kr}} = 0.912 \text{ nS/pF}$, 可以得到时空混沌态. 在螺旋波和时空混沌控制的研究中, 我们分别固定选择这两个参数用于产生螺旋波和时空混沌初态.

本文通过调节钠电流的快失活门变量 h 和慢失活门变量 j 来获得晚钠电流. TNNP 模型给出的钠电流动力学方程如下^[21]:

$$I_{\text{Na}} = G_{\text{Na}} m^3 h j (V - E_{\text{Na}}), \quad (3)$$

$$h_{\infty} = \frac{1}{[1 + e^{(V+V_I)/7.43}]^2}, \quad (4)$$

$$\alpha_h = 0 \quad \text{if } V \geq -40, \quad (5)$$

$$\alpha_h = 0.057 e^{-(V+80)/6.8} \quad \text{otherwise}, \quad (6)$$

$$\beta_h = \frac{0.77}{0.13[1 + e^{-(V+10.66)/11.1}]^2} \quad \text{if } V \geq -40, \quad (7)$$

$$\beta_h = 2.7 e^{0.079V} + 3.1 \times 10^5 e^{0.3485V} \quad \text{otherwise}, \quad (8)$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}, \quad (9)$$

$$\begin{aligned} & h(t + \Delta t) \\ & = h_{\infty}(V) - (h_{\infty}(V) - h(t)) e^{-\frac{\Delta t}{\tau_h}}, \end{aligned} \quad (10)$$

式中 G_{Na} 是钠离子电导; E_{Na} 是钠离子电流的能斯特电位; m , h 和 j 分别为钠电流的触发门变量、快失活门变量和慢失活门变量; α_h , β_h 为依赖电压的速率常数; Δt 积分步长; τ_h 为快失活门变量的弛豫时间; h_{∞} 为门变量 h 的定态值; TNNP 模型的阈值电压固定在 $V_I = 71.55 \text{ mV}$.

我们提出的控制方法如下: 为了让细胞出现晚钠电流, 固定取慢失活门变量 $j = 0.7$, 保证慢失活门变量一直处于打开的状态, 同时让阈值电压 V_I 先经过 T_1 时间从 71.55 mV 减少到 50.55 mV , 这是第一阶段的控制; 然后让阈值电压 V_I 经过 T_2 时间再从 50.55 mV 增加到 71.55 mV , 这是第二阶段的控制, 即阈值电压按如下规律变化:

$$\begin{aligned} & V_I = 71.55 + \frac{71.55 - 50.55}{T_1} t \\ & \quad \text{if } 0 \leq t \leq T_1, \end{aligned} \quad (11)$$

$$V_I = 50.55 + \frac{71.55 - 50.55}{T_2} t$$

if $(T_1 + T_2) \geq t > T_1$, (12)

式中 T_1 和 T_2 为控制参数. $T_1 = 0$ 表示加控制时, 直接将阈值电压 V_I 取为 50.55 mV, 然后按表达式 (12) 变化; $T_2 = 0$ 表示加控制时只让阈值电压 V_I 按表达式 (11) 变化. 控制结束后, 门变量 h 和 j 恢复正常变化 (按 TNNP 模型规律变化).

细胞自发出现晚钠电流通过如下方式实现: 当钠电流的绝对值达到最大时, 就让 j 门变量不关闭, 即取 $j = 0.7$, 同时让方程 (10) 中的弛豫时间 τ_h 增大 $\chi_h = 100$ 倍, 经过 $T_3 = 500$ ms 时间后, 门变量 h 和 j 恢复正常变化. 改变 τ_h 的增大倍数 χ_h 和晚钠电流持续时间 T_3 , 可以改变细胞自发出现晚钠电流的强度和持续时间, 为了简单起见, 在下面的数值模拟中我们固定取 $\chi_h = 100$ 和 $T_3 = 500$ ms.

我们提出的这种控制方法产生的晚钠电流一般比自发出现的晚钠电流小很多. 例如在单细胞下, 在 $t = 0$ ms 时刻加刺激使细胞被激发, 然后在不同时刻加控制. 取控制参数 $T_1 = 10$ ms 和 $T_2 = 60$ ms, 分别选择在 40, 100, 170, 250 ms 时

刻加控制 (相当于分别在动作电位 I, II, III 期和静息态加控制, 对应的膜电位值分别为 16.97, 6.51, -38.85, -86.01 mV), 控制得到的晚钠电流幅度分别为 0.000009, 0.000287, 18.55, 0.000004 pA/pF. 这些结果表明, 当细胞膜处于不同状态时施加控制, 获得的晚钠电流的幅度是不一样的, 这是因为只有在动作电位 II, III 期才可能出现后除极化, 控制产生的晚钠电流才比较大. 在静息态下钠电流的触发门变量几乎关闭, 所以晚钠电流也很小. 如果取控制参数 $T_1 = 2$ ms 和 $T_2 = 10$ ms, 分别在 100 ms, 170 ms 时刻加控制 (对应膜电位值分别为 6.48, -38.85 mV), 得到的晚钠电流幅度分别为 0.00013, 7.15 pA/pF. 这表明, 如果控制时间 T_1 和 T_2 更短, 产生的晚钠电流幅度将更小. 图 1 给出了在单细胞下用控制方法产生晚钠电流时膜电位、晚钠电流和阈值电压随时间的变化曲线, 以及在细胞存在自发的晚钠电流情况下钠电流随时间的变化曲线. 从图 1 (a)–(c) 可以看出, 在动作电位处于第 III 期时施加控制, 阈值电压先减少后增加, 在阈值电压从 50.55 mV 重新增加到约 51.0 mV 时, 膜电位

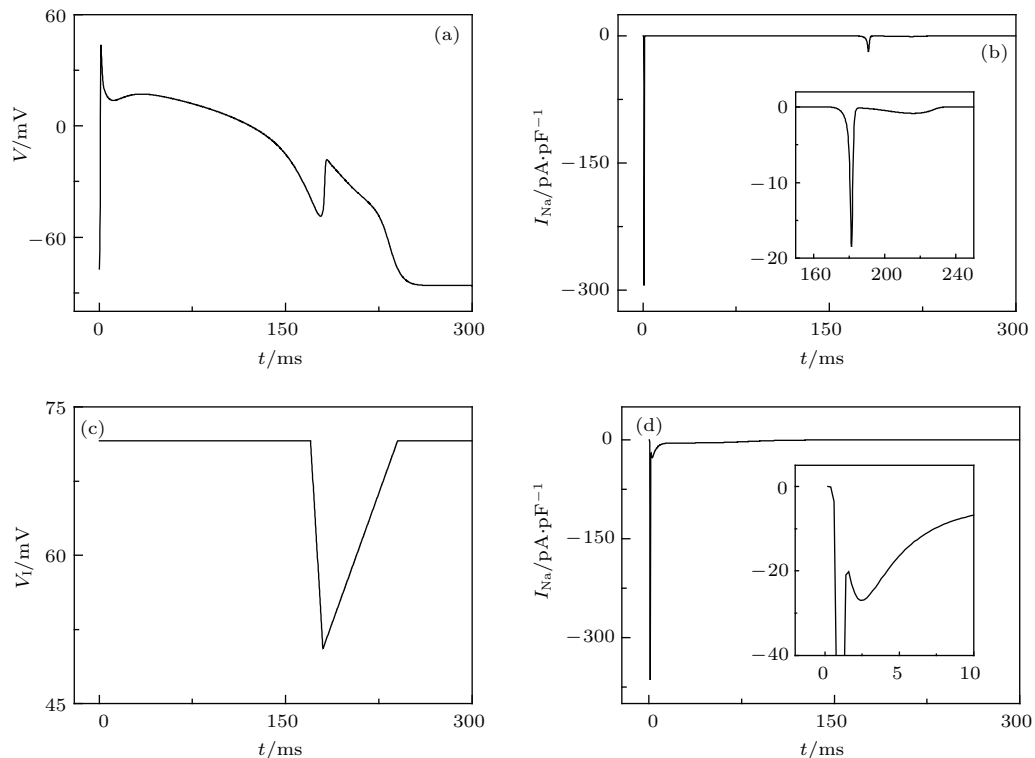


图 1 在 $G_{kr} = 0.096$ nS/pF 情况下单细胞的数值模拟结果. 在有控制且控制参数为 $T_1 = 10$ ms, $T_2 = 60$ ms 的情况下膜电位 (a)、钠电流 (b)、阈值电压 (c) 随时间的变化; 在自发出现晚钠电流情况下钠电流 (d) 随时间的变化; 内插图为曲线的局部放大.

Fig. 1. Numerical results of a single cell for $G_{kr} = 0.096$ nS/pF. Evolution of the membrane potential (a), sodium current (b) and threshold voltage (c) under the control with $T_1 = 10$ ms and $T_2 = 60$ ms; evolution of the sodium current (d) of single cell with spontaneous late sodium current. The inset is the blowup of the local curve.

重新达到最大值, 产生的最大晚钠电流为18.55 pA/pF. 从图1(d)可以看出, 钠电流曲线出现两个峰, 局部放大图中显示的峰是由于快失活门延迟关闭产生的, 这个峰对应的钠电流值就是晚钠电流的最大值, 约为26.9 pA/pF, 它明显大于控制产生的晚钠电流.

为了了解控制效果, 我们定义平均膜电位差为

$$\bar{V} = \frac{1}{1500^2} \sum_{i,j=1}^{1500} |V + 86.6|, \quad (13)$$

其中 $V \approx -86.6$ mV 是静息电位. 所以当螺旋波和时空混沌消失(被控制)时, 平均膜电位 $\bar{V}$ 几乎为0, 若膜电位平均值随时间规则变化对应系统处于螺旋波态, 否则对应系统处于时空混沌态.

3 数值模拟结果

先研究在无自发晚钠电流情况下螺旋波和时空混沌的控制. 首先不加控制在二维介质中产生螺旋波和时空混沌作为研究的初态, 从 $t = 0$ ms 开始

全局施加控制, 控制时间为 $T_1 + T_2$, 为了实际控制的需要, 将 T_1 和 T_2 限制在100 ms内. 我们发现适当选取控制参数 T_1 和 T_2 , 螺旋波和时空混沌都可以在短时间内被终止, 表现为平均膜电位差很快衰减到零, 即系统最终演化到静息态. 当螺旋波和时空混沌不被控制时, 平均膜电位差振荡变化, 系统依然还是螺旋波和时空混沌态, 与初态相同.

图2给出了在不同快钾电导 G_{kr} 和不同控制参数 T_1 和 T_2 情况下平均膜电位差随时间的变化. 图2(a)为螺旋波控制结果, 平均膜电位差先增加后直接衰减到零, 表示螺旋波被终止. 螺旋波消失过程如图3所示, 可见, 加控制后螺旋波停止旋转(波头朝向几乎没有变), 各点膜电位逐步回到静息态, 说明螺旋波是由于传导障碍直接消失的, 而且从施加控制到螺旋波消失时间很短. 图2(b)和图2(c)为时空混沌控制结果, 图2(b)的结果对应为时空混沌是先转变为靶波后消失, 消失过程如图4所示. 图2(c)表示时空混沌也是通过传导障碍直接消失, 图2(d)表明时空混沌没有被控制.

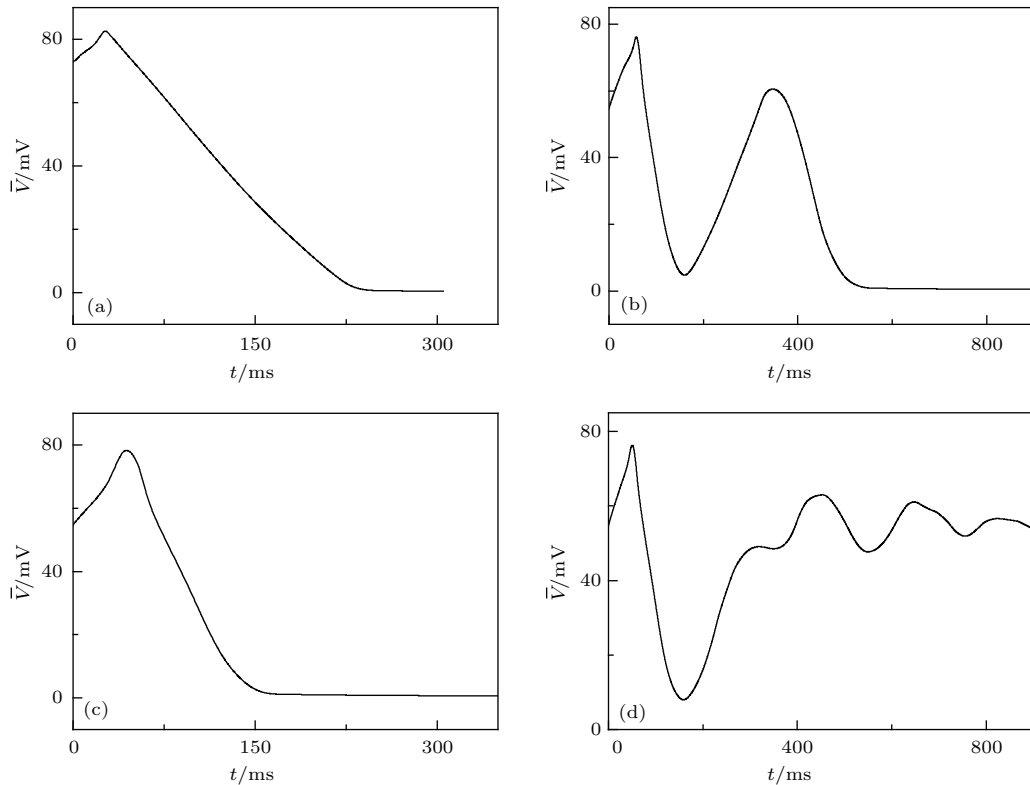


图2 不同 G_{kr} , T_1 和 T_2 下平均膜电位差随时间的变化 (a) $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 2$ ms, $T_2 = 10$ ms; (b) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 55$ ms, $T_2 = 5$ ms; (c) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 30$ ms, $T_2 = 50$ ms; (d) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 45$ ms, $T_2 = 10$ ms

Fig. 2. Evolution of the average difference between membrane potential and resting potential for different values of G_{kr} , T_1 and T_2 : (a) $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 2$ ms, $T_2 = 10$ ms; (b) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 55$ ms, $T_2 = 5$ ms; (c) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 30$ ms, $T_2 = 50$ ms; (d) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 45$ ms, $T_2 = 10$ ms.

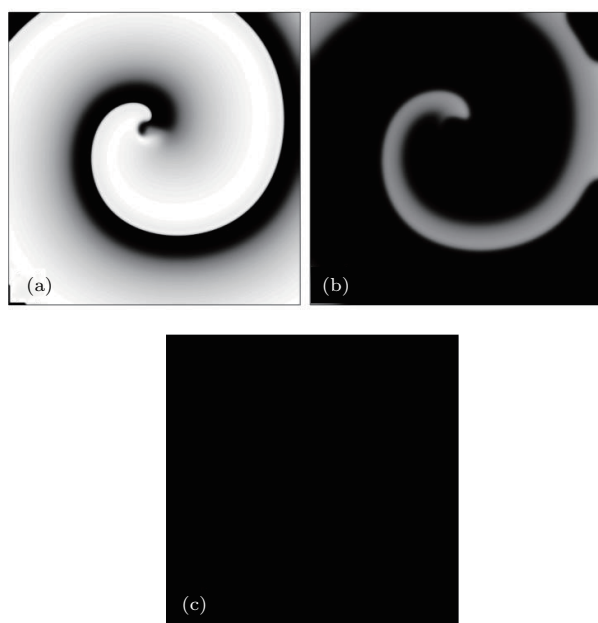


图3 在 $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 2$ ms, $T_2 = 10$ ms 情况下不同时刻的膜电位斑图 (a) $t = 0$ ms; (b) $t = 200$ ms; (c) $t = 300$ ms

Fig. 3. Pattern of membrane potential at different time moments for $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 2$ ms and $T_2 = 10$ ms: (a) $t = 0$ ms; (b) $t = 200$ ms; (c) $t = 300$ ms.

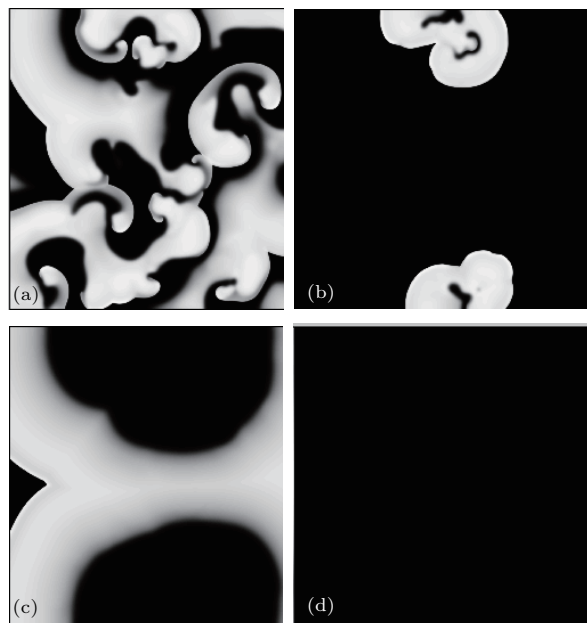


图4 在 $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 55$ ms, $T_2 = 5$ ms 情况下不同时刻的膜电位斑图 (a) $t = 0$ ms; (b) $t = 200$ ms; (c) $t = 400$ ms; (d) $t = 600$ ms

Fig. 4. Pattern of membrane potential at different time moments for $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 55$ ms and $T_2 = 5$ ms: (a) $t = 0$ ms; (b) $t = 200$ ms; (c) $t = 400$ ms; (d) $t = 600$ ms.

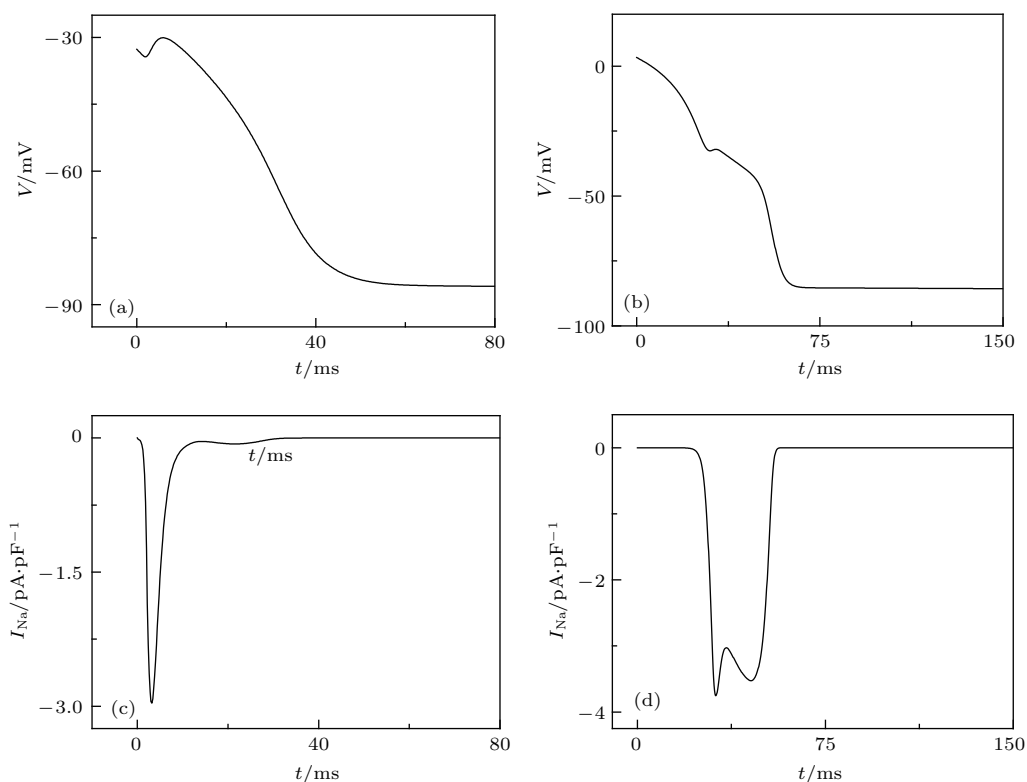


图5 不同 G_{kr} , T_1 和 T_2 下空间任选一点的膜电位 (a), (b) 和钠电流 (c), (d) 随时间变化 (a), (c) $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 2$ ms, $T_2 = 10$ ms; (b), (d) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 30$ ms, $T_2 = 50$ ms

Fig. 5. Evolution of membrane potential (a), (b) and sodium current (c), (d) at a grid point for different values of G_{kr} , T_1 and T_2 : (a), (c) $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 2$ ms, $T_2 = 10$ ms; (b), (d) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 30$ ms, $T_2 = 50$ ms.

为了展示在二维情况下施加控制后产生的晚钠电流的大小, 图5给出了在图2(a)和图2(c)参数下任选一空间点的膜电位和钠电流随时间的变化. 从图5可以看出, 虽然细胞正好处于动作电位第III期, 但是控制导致的晚钠电流都比较小, 且晚钠电流幅度达到最大值的时刻不同. 图5(c)结果显示, 控制进入第二阶段后晚钠电流的幅度才达到最大. 图5(d)结果显示, 第一阶段控制结束时晚钠电流的幅度就达到最大, 因为第一阶段控制时间相对较长. 当控制进入第二阶段, 晚钠电流曲线还会出现一个峰值. 由于晚钠电流的作用, 膜电位出现小幅增加, 导致动作电位持续时间增加, 这是出现传导障碍的原因.

为了进一步了解不同参数下螺旋波和时空混沌的可控情况, 图6给出了在 T_1 - T_2 平面上的螺旋波和时空混沌的可控区, 图中曲线下方的区域为不可控区, 其他区域为可控区. 从图6可以看出: 当

T_1 和 T_2 相对比较大时, 两个区的分界线几乎呈倾角为 45° 的直线 $T_2 = -T_1 + T_x$, 其中 T_x 为坐标轴上的截距, 只要在该直线之上, 一般都可以控制螺旋波和时空混沌. 当 T_1 和 T_2 中有一个的值比较小时, 通过增加另一个参数的值就能实现控制目标. 原因是在第一阶段控制的末期或第二阶段控制的初期, 阈值电压接近50.55 mV, 控制容易产生晚钠电流, 因此晚钠电流幅度达到最大值都是在第一阶段控制末期或第二阶段控制的初期. 如果这两个时期比较长, 控制可以持续产生较大的晚钠电流, 控制效果就越好. 由于第一阶段控制的末期和第二阶段控制的初期时间长度分别与 T_1 和 T_2 成正比, 所以当一个阶段的控制时间很小时, 要获得持续的足够大的晚钠电流, 就必须增大另一个控制阶段的控制时间, 这就是为什么当 T_1 和 T_2 中有一个的值比较小时, 需要增大另一个参数的值.

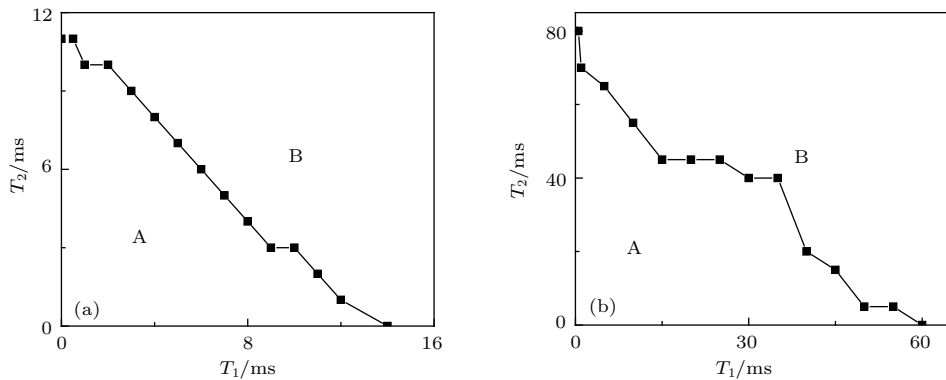


图6 在 T_1 - T_2 平面上螺旋波(a)和时空混沌(b)的可控区, 曲线下A区域为不可控区域, 曲线上及B区域为可控区

Fig. 6. The controllable region of spiral wave (a) and spatiotemporal chaos (b) in the T_1 - T_2 parameter plane. The B region and curve represent successful spiral wave or spatiotemporal chaos suppression while in the A region the control fails.

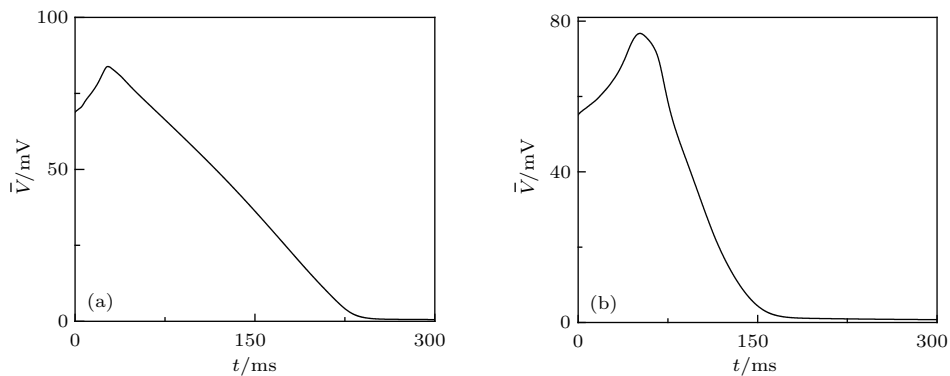


图7 在考虑自发晚钠电流和不同 G_{kr} , T_1 和 T_2 下平均膜电位差随时间的变化 (a) $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 6$ ms, $T_2 = 10$ ms; (b) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 40$ ms, $T_2 = 60$ ms

Fig. 7. Evolution of the average difference between membrane potential and resting potential for different values of G_{kr} , T_1 and T_2 , spontaneous late sodium current is applied: (a) $G_{kr} = 0.096$ nS/pF, $T_1 = 6$ ms, $T_2 = 10$ ms; (b) $G_{kr} = 0.912$ nS/pF, $T_1 = 40$ ms, $T_2 = 60$ ms.

下面研究当部分细胞存在自发的晚钠电流时螺旋波和时空混沌的控制. 假设坐标 (i_x, j_y) 位于 $1100 \leq i_x \leq 1200$ 和 $500 \leq j_y \leq 600$ 范围内细胞被认为是老化细胞, 这些细胞会自然出现晚钠电流, 在考虑自然出现晚钠电流情况下分别产生螺旋波和时空混沌初态用于控制. 图 7 给出了任选一组参数的控制结果, 表明我们提出的控制方法同样能有效消除螺旋波和时空混沌, 螺旋波和时空混沌消失的机制与前一种情况相同. 当存在自发晚钠电流时, 螺旋波和时空混沌的可控区有所减少.

4 结 论

本文研究了利用晚钠电流控制心脏中螺旋波和时空混沌的可能性. 我们发现: 不论心肌细胞是否有自发的晚钠电流, 只要适当选择控制时间 T_1 和 T_2 , 用晚钠电流都能有效抑制螺旋波和时空混沌, 而且几乎都是通过传导障碍消失. 这种控制方法需要产生的晚钠较小, 且控制时间很短, 因此该控制方案既不会明显改变心肌细胞的状态, 却可以达到控制效果.

目前已经发现可以用药物产生晚钠电流, 例如可以用海葵毒素 II 产生晚钠电流^[22], 也能做到选择性地抑制晚钠电流^[19]. 但是, 如何用药物按照我们的策略产生晚钠电流还需要研究. 我们相信, 在将来也可以做到按一定的设计方案来产生晚钠电流, 我们也期望在未来能用光控制钠通道来产生晚钠电流, 因此希望我们结果能为心脏病的防治提供有用信息.

参考文献

- [1] Gray R A, Jalife J 1996 *Int. J. Bifurcat. Chaos* **6** 415
- [2] Navarrete E G, Liang P, Lan F, Sanchez-Freire V, Simmons C, Gong T, Sharma A, Burrige P W, Patlolla B, Lee A S, Wu H, Beygui R E, Wu S M, Robbins R C, Bers D M, Wu J C 2013 *Circulation* **128** S3
- [3] Braunschweig F, Boriani G, Bauer A, Hatala R, Herrmann-Lingen C, Kautzner J, Pedersen S S, Pehrson S, Ricci R, Schali J M J 2010 *Europace* **12** 1673
- [4] Shajahan T K, Nayak A R, Pandit R 2009 *PLoS One* **4** e4738
- [5] Wang C N, Ma J 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 084501 (in Chinese) [王春妮, 马军 2013 物理学报 **62** 084501]
- [6] Tandri H, Weinberg S H, Chang K C, Zhu R, Trayanova N A, Tung L, Berger R D 2011 *Sci. Transl. Med.* **3** 102ra96
- [7] Lou Q, Chen J X, Zhao Y H, Shen F R, Fu Y, Wang L L, Liu Y 2012 *Phys. Rev. E* **85** 026213
- [8] Smagina Y, Sheintuch M 2014 *arXiv preprint arXiv: arXiv:1410.0506*
- [9] Ji L, Zhou Y, Li Q, Qiao C, Ouyang Q 2013 *Phys. Rev. E* **88** 042919
- [10] Li W, Janardhan A H, Fedorov V V, Sha Q, Schuessler R B, Efimov I R 2011 *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **4** 917
- [11] Pan F, Li W X, Wang X Y, Tang G N 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 218202 (in Chinese) [潘飞, 黎维新, 王小艳, 唐国宁 2015 物理学报 **64** 218202]
- [12] Burton R A B, Klimas A, Ambrosi C M, Tomek J, Corbett A, Entcheva E, Bub G 2015 *Nat. Photon.* **9** 813
- [13] Bingen B O, Engels M C, Schali J M J, Jangsanthong W, Neshati Z, Feola I, Ypey D L, Askar S F, Panfilov A V, Pijnappels D A, de Vries A A F 2014 *Circ. Res.* **104** 194
- [14] Nussinovitch U, Shinnawi R, Gepstein L 2014 *Circ. Res.* **102** 176
- [15] Ambrosi C M, Entcheva E 2014 *Methods Mol. Boil.* **1181** 215
- [16] Shcherbakov D, Motovilov K, Erofeev I, Astafiev A 2014 *Phys. Chem-ph.* arXiv:14010346
- [17] Mourot A, Fehrentz T, Le Feuvre Y, Smith C M, Herold C, Dalkara D, Nagy F, Trauner D, Kramer R H 2012 *Nat. Methods* **9** 396
- [18] Pourrier M, Williams S, McAfee D, Belardinelli L, Fedida D 2014 *J. Physiol.* **592** 411
- [19] Belardinelli L, Liu G, Smith-Maxwell C, Wang W Q, El-Bizri N, Hirakawa R, Karpinski S, Li C H, Li X J, Crumb W, Wu L, Koltun D, Zablocki J, Yao L, Dhalla A K, Rajamani S, Shryock J C 2013 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **344** 23
- [20] Morita N, Lee J H, Xie Y, Sovari A, Qu Z, Weiss J N, Karagueuzian H S 2011 *J. Am. Coll. Cardiol.* **57** 366
- [21] Ten Tusscher K H W J, Noble D, Noble P J, Panfilov A V 2004 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **286** H1573
- [22] Song Y, Shryock J C, Belardinelli L 2008 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **294** H2031

Terminating spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by using late sodium current^{*}

Wang Xiao-Yan Wang Peng Li Qian-Yun Tang Guo-Ning[†]

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

(Received 2 March 2017; revised manuscript received 3 April 2017)

Abstract

Most Na^+ channels open transiently upon depolarization of cardiac cell membrane and then are quickly inactivated. However, some Na^+ channels remain active, which generate the late sodium current during the action potential plateau. So far, late sodium current has been regarded as a relevant contributor to arrhythmias and its inhibition can suppress re-entrant and multifocal ventricular fibrillation so that its inhibition may become a novel therapeutic strategy to treat cardiac arrhythmias in the future. Therefore, how to inhibit late sodium current has received special attention. Since both the late sodium current and defibrillation shocks can lead to the increase of action potential duration, the late sodium current can be used to terminate ventricular fibrillation. However, the suppression of spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues via late sodium current has been neglected. In this paper, we use the model of human heart to study the suppression of spiral wave and spatiotemporal chaos in two-dimensional cardiac tissue by generating late sodium current. We suggest that such a control strategy to induce late sodium current. The slow inactivation gate of sodium channel is clamped to 0.7 while the threshold voltage of corresponding fast inactivation gate is real-timely modulated. We first reduce the threshold voltage from 71.55 mV to 50.55 mV within the time interval T_1 , and then increase it from 50.55 mV to 71.55 mV within the time interval T_2 . When the threshold voltage returns to 71.55 mV, the changes of the relevant inactivation gates of sodium channel go back to normal dynamic state. Numerical simulation results show that when the control parameters are properly chosen, the control-induced late sodium current can effectively suppress spiral wave and spatiotemporal chaos even if there are some cardiac cells with spontaneous late sodium current. The advantage of the control scheme is that the control-induced late sodium current is small. The control duration is short because the spiral wave and spatiotemporal chaos disappear mainly due to the conduction obstacle. In a few cases, the spatiotemporal chaos disappears through the transition from spiral wave to target wave. We hope that these results may provide a new strategy to treat heart disease.

Keywords: spiral wave, spatiotemporal chaos, late sodium current, control

PACS: 82.40.Ck, 05.45.-a, 89.75.Kd

DOI: 10.7498/aps.66.138201

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11565005, 11365003, 11647309).

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