

人类心室组织中波斑图引起的后除极化研究

王小艳 汪芾 唐国宁

Afterdepolarizations induced by wave pattern in human ventricular tissue

Wang Xiao-Yan Wang Peng Tang Guo-Ning

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 66, 068201 (2017) DOI: 10.7498/aps.66.068201

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.068201>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2017/V66/I6>

---

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

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>

强迫 Lorenz 系统的可预报性研究

Predictability of forced Lorenz system

物理学报.2017, 66(6): 060503 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.060503>

基于广义似然比判决的混沌信号重构方法

Reconstruction algorithm of chaotic signal based on generalized likelihood ratio threshold-decision

物理学报.2017, 66(4): 040503 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.040503>

# 人类心室组织中波斑图引起的后除极化研究\*

王小艳 汪芃 唐国宁†

(广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2016年10月10日收到; 2016年11月27日收到修改稿)

突然的心脏死亡常常由心脏的心律失常引起, 而心律失常常常与后除极化有关. 本文采用人类心脏模型研究了二维心肌组织中存在螺旋波或其他波斑图下后除极化的发生, 通过改变L型钙电导和快钾电导让螺旋波演化, 观察后除极化在空间的分布. 研究发现: 在单细胞和一维情况下不出现后除极化时, 螺旋波可导致相II型和相III型早期后除极化、延迟后除极化、增强的自动性, 以及延时激发和延时增强自动性的出现; 还观察到螺旋波导致膜电位在动作电位I期出现弱振荡; 后除极化一般出现在螺旋波波核区域, 它是由螺旋波的相奇异点引起. 后除极化也可以分布在更大的范围, 当参数选取适当时, 出现早期后除极化、延迟后除极化、增强自动性的空间点在空间呈螺旋线分布, 展示记忆效应. 通过观察各种离子电流变化发现: 当激发细胞的钠电流很小时可诱发L型钙电流、钠钙交换电流的增大和慢钾电流、快钾电流的减少, 导致各种后除极化的产生, 因此增大钠电流可有效抑制后除极化的发生.

**关键词:** 螺旋波, 后除极化, 增强自动性, Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov 模型

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

**DOI:** 10.7498/aps.66.068201

## 1 引言

实验结果表明<sup>[1]</sup>, 在可激发介质中普遍存在的螺旋波主要以再入波的形式在心脏中传播, 由于它以高于心脏自然起搏频率重复通过心脏组织, 因此人们广泛认为大多数危险的心律失常是由再入波引起的<sup>[2]</sup>, 螺旋波破碎将导致心室纤维性颤动<sup>[3]</sup>. 然而, 由于心脏组织结构和心肌细胞的膜电流十分复杂, 使得要掌握再入波引起的心动过速机制十分困难. 目前人们对心脏中螺旋波动力学的研究已经取得许多研究成果<sup>[4-9]</sup>, 已经发现<sup>[2,5]</sup>心脏中的螺旋波有多种破碎机制, 如动作电位恢复曲线的斜率大于1、动作电位持续时间的双稳定性和迟滞现象、2:1阻滞的形成、波头的多普勒运动、双相动作电位恢复曲线、异常的传导速度都可以导致螺旋波破碎. 由于这些螺旋波破碎机制是采用动物心脏模型获得的, 在一般的反应扩散系统中, 上述螺旋波破碎机制只有少部分会出现, 这说明只有采用心脏模

型才能有效掌握心动过速产生的机制. 过去的十多年年来, 人们已经提出了多个人类心脏模型<sup>[9-13]</sup>, 人类心脏模型与动物心脏模型有很大差别<sup>[14]</sup>, 采用人类心脏模型研究心脏中的螺旋波动力学和破碎机制, 对掌握心室纤维性颤动产生机制和抗心律失常药物的设计具有重要意义.

在心脏中存在一种特殊的心律失常, 它与心肌细胞后除极化(包括增强自动性)有关. 本文将后除极化分为早期、延迟后除极化和增强自动性, 早期后除极化(EAD)是在动作电位的复极化阶段膜电位出现反常振荡现象, EAD又可以分成相II和相III型EAD, 因为它们分别在动作电位处于II期和III期阶段时细胞出现去极化, 它们通常在具有先天或后天长QT综合症和心衰病人中被观察到<sup>[15]</sup>, 此外药物<sup>[16]</sup>、氧化应激<sup>[17]</sup>、纤维化<sup>[18]</sup>都可以使心脏出现EAD. 延迟后除极化(DAD)是在动作电位完全复极化后膜电位出现的反常振荡现象, 而增强自动性(EA)是在动作电位复极化后膜电位自发

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

† 通信作者. E-mail: tangguoning@sohu.com

出现除极化现象<sup>[19]</sup>. 许多实验<sup>[20,21]</sup>和计算机模拟<sup>[15,22]</sup>在细胞水平上研究了EAD产生的离子机制. 研究发现: 在单细胞出现后除极化的情况下, 螺旋波态下也可以出现EAD<sup>[22]</sup>. 从细胞层次上看, 通常增加内向或减少外向电流、肌质网中的钙过载都可以导致EAD<sup>[15]</sup>, 出现DAD的主要原因是自发的脂质网钙释放激活钙敏感内向电流(例如钠钙交换电流)而导致后除极化<sup>[23]</sup>. 然而到目前为止, 在二维介质和整个心脏中EAD, DAD和EA是如何出现的仍不清楚, 特别是在螺旋波态下这些现象如何出现缺乏研究. 对这些问题的研究有助于人们了解EAD, DAD和EA在组织层次上产生的机制, 并提出有效方法控制EAD, DAD和EA的产生, 防止心律失常和心颤的发生.

本文采用Ten Tusscher等<sup>[10]</sup>提出的人类心脏模型研究心室组织中的螺旋波动力学. 通过改变L型钙电导和快钾电导观察后除极化的发生, 我们发现: 在单细胞和一维情况下, 系统不会出现后除极化, 但是相同参数下, 如果二维系统存在螺旋波或其他波斑图, 则在系统中可观察到各种后除极化现象, 除观察到相II和相III型EAD, DAD和EA外, 我们还观察到在动作电位I期膜电位出现弱振荡现象, 以及EAD, DAD和EA大范围出现等现象. 这些研究结果为了解EAD, DAD和EA产生机制提供了有用信息.

## 2 数学模型

我们使用的数学模型是Ten Tusscher等<sup>[10]</sup>在2004年提出的人类心脏模型, 文献上一般称为Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov (TNNP)人类心脏模型, 该模型使用的实验数据涉及主要的离子电流, 因此可以用来研究人类心脏再入性心动过速, 该模型动力学方程如下<sup>[10]</sup>:

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

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{K1}} + I_{\text{to}} + I_{\text{Kr}} + I_{\text{Ks}} + I_{\text{CaL}} + I_{\text{NaCa}} + I_{\text{NaK}} + I_{\text{pCa}} + I_{\text{pK}} + I_{\text{bCa}} + I_{\text{bNa}}, \quad (1b)$$

式中 $V$ 是膜电位(单位是mV);  $t$ 是时间(单位是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;  $I_{\text{ion}}$ 是细胞膜的总离子电流, 其中,  $I_{\text{NaCa}}$ 为 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换电流,

$I_{\text{NaK}}$ 为 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 泵电流; 含角标Na, K, CaL, p和b符号分别代表钠电流、钾电流、L型钙电流、泵电流和背景电流.

考虑到细胞老化和心衰可导致钾电流减少和L型钙电流增加, 也观察到导致钾电流增加和L型钙电流减少的现象. 为了研究不同参数下后除极化在空间的分布, 我们将L型钙电流和快速延迟整流钾电流的最大电导率分别增大 $\chi_{\text{CaL}}$ 和 $\chi_{\text{Kr}}$ 倍, 即将原模型中L型钙电流的最大电导率由 $G_{\text{CaL}} = 0.175 \text{ cm}^3/(\mu\text{F}\cdot\text{ms})$ 改为 $\chi_{\text{CaL}}G_{\text{CaL}}$ , 将快钾电流的最大电导率由 $G_{\text{Kr}} = 0.096 \text{ nS/pF}$ 改为 $\chi_{\text{Kr}}G_{\text{Kr}}$ , 如无特别说明, 其他参数与原始模型一致, 在此情况下研究在不同参数( $\chi_{\text{CaL}}, \chi_{\text{Kr}}$ )下螺旋波的动力学行为.

利用数值方法求解方程(1)时, 放大倍数 $\chi_{\text{CaL}}$ 在 $[0, 2]$ 范围内取值,  $\chi_{\text{Kr}}$ 在 $[0, 9.5]$ 范围内取值. 取细胞外钠、钙、钾离子和肌质网中自由钙离子浓度分别为 $\text{Na}_i = 11.6 \text{ mM}$ ,  $\text{Ca}_i = 0.00002 \text{ mM}$ ,  $\text{K}_i = 138.3 \text{ mM}$ 和 $\text{Ca}_{\text{sr}} = 0.2 \text{ mM}$ , 取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<sup>[10]</sup>给出的心外膜细胞参数. 空间步长和时间步长分别取 $\Delta x = \Delta y = \Delta = 0.02 \text{ cm}$ 和 $\Delta t = 0.02 \text{ ms}$ , 本文取大小为 $30 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ 二维介质, 被离散成 $1500 \times 1500$ 个格点, 格点坐标用 $(i, j)$ 标记, 其中 $i, j$ 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, 模拟时间长度为8 s.

## 3 数值模拟结果

首先选取5组参数 $(\chi_{\text{CaL}}, \chi_{\text{Kr}}) = (0.0, 0.0), (2.0, 0.0), (0.0, 9.5), (1.0, 1.0), (2.0, 9.5)$ , 观察在单细胞下( $D = 0$ ), 细胞动作电位是否出现后除极化现象, 所得结果如图1所示. 从图1可以看出, 这5组参数都没有出现EAD和DAD, 因此我们认为在 $\chi_{\text{CaL}}$ 和 $\chi_{\text{Kr}}$ 的取值范围内也不会出现后除极化现象. 由于不同参数下的静息膜电位在 $(-86.0, -86.6) \text{ mV}$ 范围内变化, 因此本文把细胞从静息态( $V \approx -86 \text{ mV}$ )被激发后回到静息态(本文取 $V = -85 \text{ mV}$ )所经历的时间称为动作电位持续时间, 记为 $T_{\text{apd}}$ . 从图1还可以看出, 增大 $\chi_{\text{CaL}}$ 将导致 $T_{\text{apd}}$ 的增加, 增大 $\chi_{\text{Kr}}$ 则使 $T_{\text{apd}}$ 减少. 在一维情况下, 我们也得到与图1类似的结果.

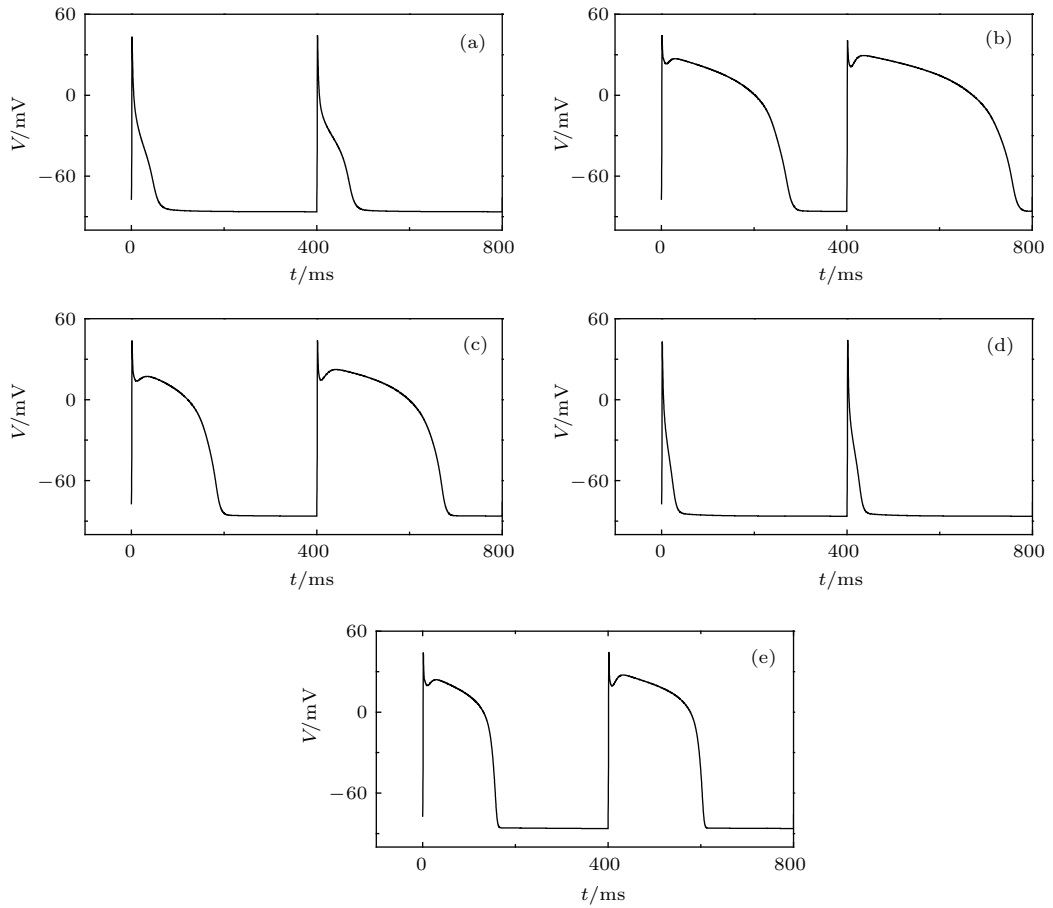


图1 不同参数下单细胞膜电位随时间的变化 (a)  $\chi_{CaI} = 0.0, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (b)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (c)  $\chi_{CaI} = 1.0, \chi_{Kr} = 1.0$ ; (d)  $\chi_{CaI} = 0.0, \chi_{Kr} = 9.5$ ; (e)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 9.5$   
 Fig. 1. Evolution of membrane potential for different parameters: (a)  $\chi_{CaI} = 0.0, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (b)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (c)  $\chi_{CaI} = 1.0, \chi_{Kr} = 1.0$ ; (d)  $\chi_{CaI} = 0.0, \chi_{Kr} = 9.5$ ; (e)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 9.5$ .

下面我们在二维情况下研究在螺旋波和其他波斑图下后除极化的空间分布. 首先在  $\chi_{CaI} = \chi_{Kr} = 1.0$  的情况下产生螺旋波作为初态, 然后改变参数  $\chi_{CaI}$  和  $\chi_{Kr}$  观察螺旋波的演化, 并记录空间各点是否出现后除极化现象. 为了简单起见, 我们这样分类后除极化: 如果某个心肌细胞在 II 和 III 期复极化过程中, 在细胞膜电位大于等于  $-85 \text{ mV}$  情况下出现后除极化现象, 我们就认为这种后除极化就是 EAD; 相反, 如果后除极化发生在膜电位小于  $-85 \text{ mV}$ , 我们把这种后除极化称为 DAD; 如果后除极化后, 膜电位的上升幅度超过  $70 \text{ mV}$ , 则我们称这种后除极称为 EA.

为了直观地反映后除极化在时空上的分布, 我们将后除极化标记在斑图中. 标记方法如下: 为了解  $t$  时刻后除极化的空间分布, 则选  $t$  时刻膜电位斑图 (灰度图) 作为标记斑图, 假设空间  $r$  点最近一次激发发生在  $t - t_0$  时刻, 下一次激发发生在  $t + t_1$  时刻, 如果在  $[t - t_0, t]$  期间出现 EAD, DAD

和 EA, 则在斑图中分别用蓝色点、红色点和绿色点标记. 由于在模拟中发现可能  $[t - t_0, t]$  期间同时出现 EAD 和 EA 情况, 对于这种情况我们也标记为蓝色点. 这种标记方法可能会出现这样的情况: 如果标记有后除极化的空间点在  $t$  时刻之前已经回到静息态, 这时标记点出现在膜电位斑图的暗区域.

在数值中我们观察到, 在改变参数后系统仍维持螺旋波状态, 或者螺旋波破碎后形成规则斑图 (包括多螺旋波) 或时空混沌. 在系统仍维持螺旋波状态的情况下观察到: 螺旋波可以导致 EAD, DAD, EA 以及延迟激发现象, EAD, EA, DAD 一般在螺旋波的波核区域出现, 但是在这个区域 DAD 出现的概率比较小, 在少数参数下, EAD, EA, DAD 可出现在其他区域, 而且出现 EAD, EA, DAD 的空间点可形成螺旋线, 这种大范围出现 EAD, EA, DAD 却不会导致螺旋波的破碎令人意外. 在螺旋波出现破碎情况下观察到: EAD, DAD, EA 还出现在波核之外区域, 这时 EAD, EA, DAD

既可呈零散分布,也可在螺旋波破碎过程中大范围出现,且出现EAD, EA, DAD的空间点呈螺旋线分布,依赖参数选取.下面我们给出某些参数下EAD, EA, DAD的空间分布.

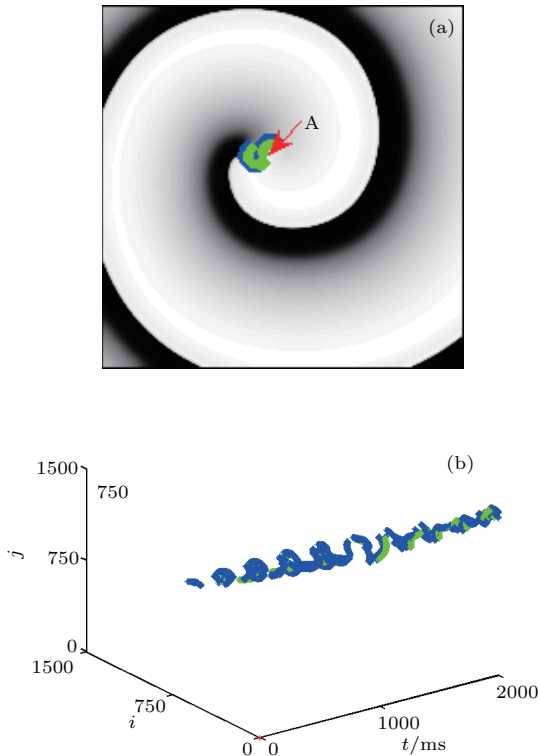


图2 在 $\chi_{CaI} = 1.0$ 和 $\chi_{Kr} = 1.0$ 时, (a)  $t = 1000$  ms时刻的膜电位斑图和 (b) 后除极空间分布随时间变化, 蓝色点和绿色点分别代表EAD和EA

Fig. 2. (a) Pattern of membrane potential at  $t = 1000$  ms and (b) evolution of spatial distribution of afterdepolarization for  $\chi_{CaI} = 1.0$  and  $\chi_{Kr} = 1.0$ . The blue points and green points represent the EAD and EA, respectively.

图2给出了在 $\chi_{CaI} = 1.0$ 和 $\chi_{Kr} = 1.0$ 情况下在 $t = 1000$  ms时刻的膜电位斑图和后除极化空间分布随时间变化,在此参数下系统为螺旋波态.从图2可以看出,螺旋波导致了EAD和EA的出现,而且都分布在靠近波头的波后处(即波核区).图3给出了图2(a)箭头所指的空间点(666, 885)的膜电位和钠电流随时间的变化.从图3可以看出,当激发细胞的钠电流比较小时,通常出现EAD、EA、延迟激发和延时EA,相II型和相III型EAD分别如图3(a)中B和D点所示,延时EA和EA分别形成了如图3(a)中A和E峰,延时激发如图3(a)的C和F点,对比图3(b)可以看出后除极化和延时激发不是钠电流导致的.为了了解产生EAD和EA的机制,图4给出了与图3对应空间点

的L型钙电流、慢钾电流、钠钙交换电流和快钾电流随时间的变化曲线.从图4可以看出,产生EAD的原因是增加了内向电流(例如 $I_{CaI}$ 和 $I_{NaCa}$ )同时减少外向电流(例如 $I_{Ks}$ 和 $I_{Kr}$ ),EA产生的机制是 $I_{Ks}$ 和 $I_{Kr}$ 几乎减少到0,同时 $I_{CaI}$ 大幅度增加.图2和图3的结果表明:EAD和EA这种振荡是无规的,且分布在特定区域,无EAD时膜电位振荡是规则的,因此图2所示的螺旋波就是通常所说的螺旋波混杂态,这种状态最早在振荡介质中被发现[24],现在心脏组织中也观察到,表明EAD和EA的出现不是偶然的,它是螺旋波相奇异点导致的.

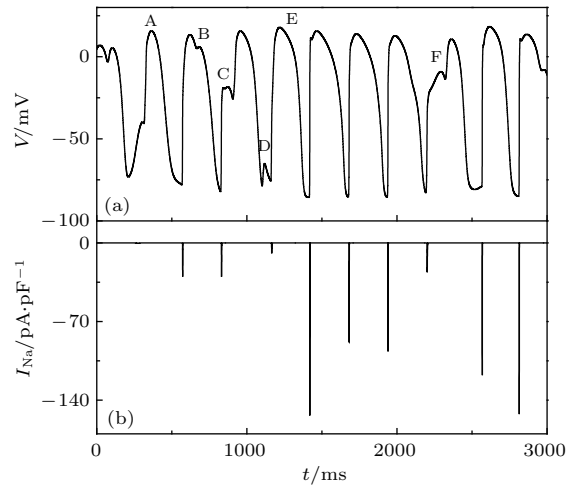


图3 在 $\chi_{CaI} = 1.0$ 和 $\chi_{Kr} = 1.0$ 时,图2(a)箭头所指空间点的(a)膜电位和(b)钠电流随时间的变化

Fig. 3. Evolution of (a) membrane potential and (b) sodium current at the grid point indicated by arrow shown in Fig. 2(a) for  $\chi_{CaI} = 1.0$  and  $\chi_{Kr} = 1.0$ .

当螺旋波漫游或破碎成规则斑图或时空混沌态时,EAD, DAD和EA通常零散出现,图5给出了在 $\chi_{CaI} = 0.5$ 和 $\chi_{Kr} = 5.0$ 情况下螺旋波漫游出系统的过程,图6给出了 $\chi_{CaI} = 1.0$ 和 $\chi_{Kr} = 8.5$ 情况下螺旋波破碎过程,最后形成多螺旋波.从图5和图6可以看出,螺旋波导致EAD, DAD和EA不时出现,且分布比较零散,且主要的后除极化是EAD.

当参数选取适当时,在螺旋波破碎过程中后除极化分布呈现十分有规律的大范围连续分布.图7给出了在 $\chi_{CaI} = 1.5$ 和 $\chi_{Kr} = 0$ 时螺旋波的破碎成规则斑图的过程,其中图7(e)和图7(f)斑图在后续演化中会交替出现.从图7可以看出,在该参数下,螺旋波导致大范围后除极化,EAD, DAD和EA空间点呈螺旋线状分布,最后螺旋波演化成规则斑图.

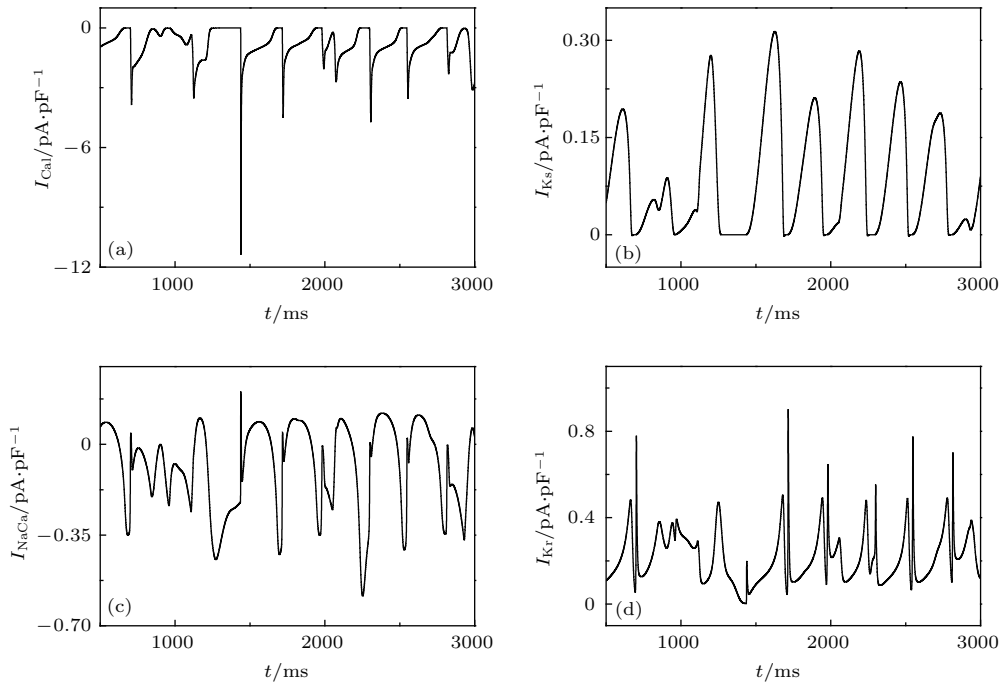


图4 在图3的参数和相同空间点下(a) L型钙电流  $I_{CaL}$ 、(b) 慢钾电流  $I_{Ks}$ 、(c) 钠钙交换电流  $I_{NaCa}$ 、(d) 快钾电流  $I_{Kr}$  随时间的变化

Fig. 4. Evolution of (a) L-type calcium current  $I_{CaL}$ , (b) slow potassium current  $I_{Ks}$ , (c) sodium calcium exchange current  $I_{NaCa}$ , and (d) quick potassium current  $I_{Kr}$ . The parameters and grid points are the same as the Fig. 3.

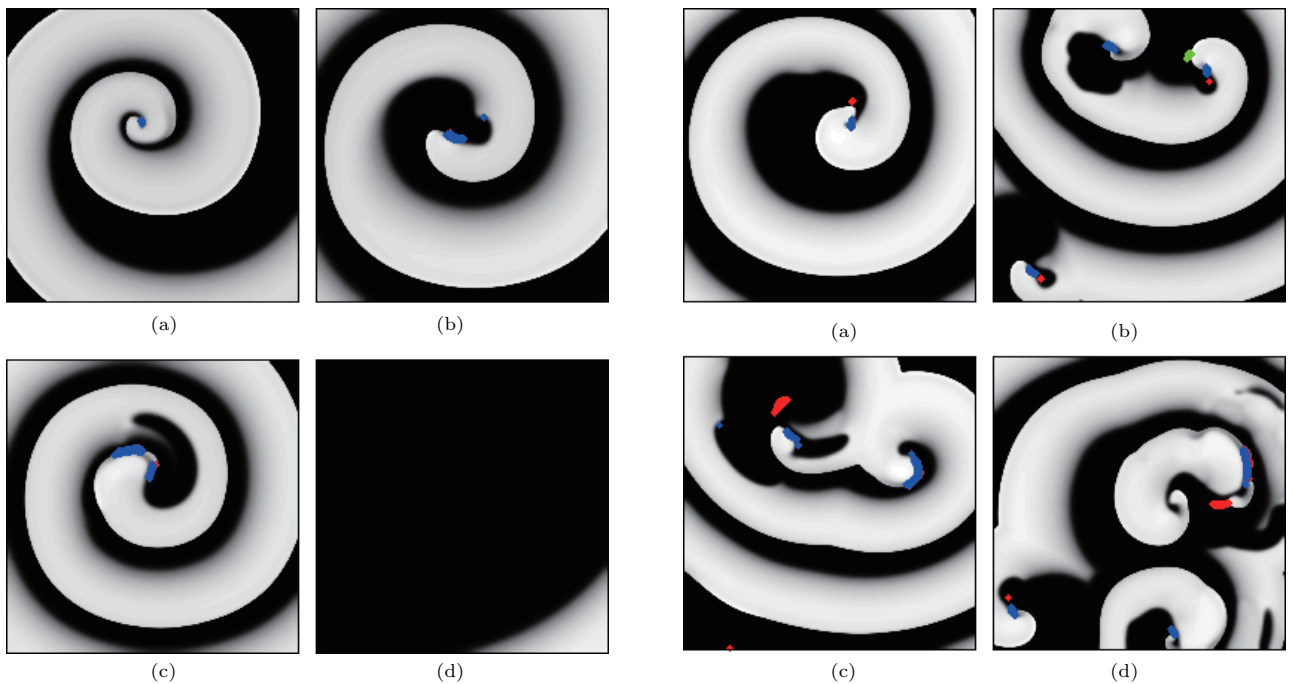


图5 在  $\chi_{CaL} = 0.5$  和  $\chi_{Kr} = 5.0$  时不同时刻的膜电位斑图 (a)  $t = 200$  ms; (b)  $t = 320$  ms; (c)  $t = 1200$  ms; (d)  $t = 5000$  ms

Fig. 5. Patterns of membrane potential at different time moments for  $\chi_{CaL} = 0.5$  and  $\chi_{Kr} = 5.0$ : (a)  $t = 200$  ms; (b)  $t = 320$  ms; (c)  $t = 1200$  ms; (d)  $t = 5000$  ms.

图6 在  $\chi_{CaL} = 1.0$  和  $\chi_{Kr} = 8.5$  时不同时刻的膜电位斑图 (a)  $t = 500$  ms; (b)  $t = 3500$  ms; (c)  $t = 3960$  ms; (d)  $t = 7200$  ms

Fig. 6. Patterns of membrane potential at different time moments for  $\chi_{CaL} = 1.0$  and  $\chi_{Kr} = 8.5$ : (a)  $t = 500$  ms; (b)  $t = 3500$  ms; (c)  $t = 3960$  ms; (d)  $t = 7200$  ms.

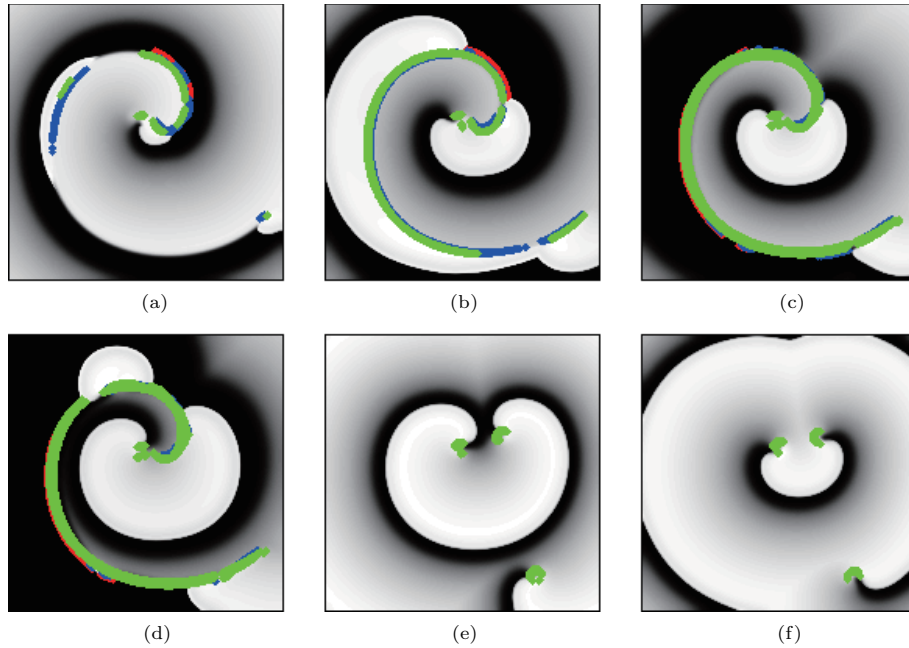


图7 在  $\chi_{CaI} = 1.5$  和  $\chi_{Kr} = 0.0$  时不同时刻的膜电位斑图 (a)  $t = 540$  ms; (b)  $t = 620$  ms; (c)  $t = 980$  ms; (d)  $t = 1040$  ms; (e)  $t = 1420$  ms; (f)  $t = 1520$  ms

Fig. 7. Patterns of membrane potential at different time moments for  $\chi_{CaI} = 1.5$  and  $\chi_{Kr} = 0.0$ : (a)  $t = 540$  ms; (b)  $t = 620$  ms; (c)  $t = 980$  ms; (d)  $t = 1040$  ms; (e)  $t = 1420$  ms; (f)  $t = 1520$  ms.

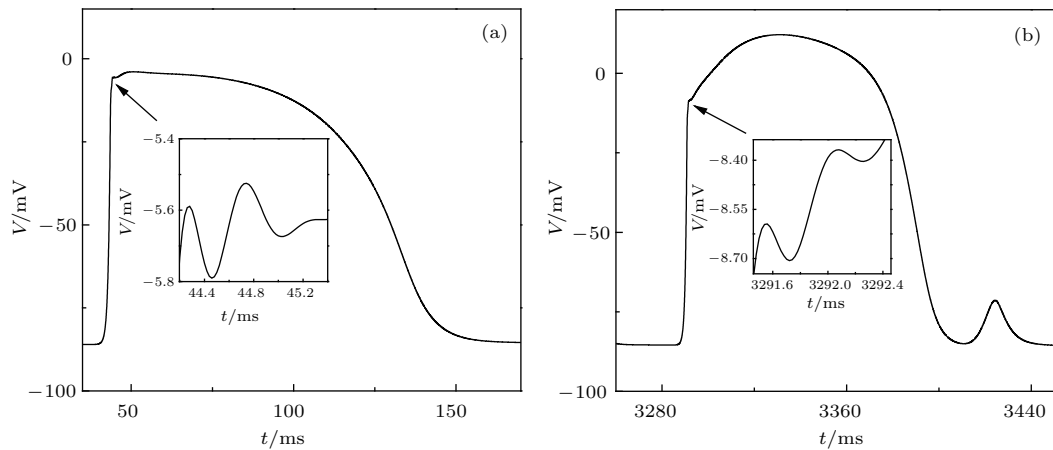


图8 不同参数下空间某一点膜电位随时间的变化, 图中插图为箭头所指局部曲线的放大 (a)  $\chi_{CaI} = 1.5$ ,  $\chi_{Kr} = 0.0$ ; (b)  $\chi_{CaI} = 1.0$ ,  $\chi_{Kr} = 9.5$

Fig. 8. Evolution of membrane potential at a grid point for different parameters (the inset is the blowup of the local curve indicated by arrow): (a)  $\chi_{CaI} = 1.5$ ,  $\chi_{Kr} = 0.0$ ; (b)  $\chi_{CaI} = 1.0$ ,  $\chi_{Kr} = 9.5$ .

在数值模拟中, 除发现螺旋波导致EAD, DAD和EA外, 我们还观察到在动作电位I期出现膜电位弱振荡现象, 如图8所示, 我们把这种膜电位振荡称为相I型振荡. 图8还显示出现了DAD, 表明相I型后振荡可以与后除极化在同一个动作电位出现. 图8是随意选取的两组参数, 选其他参数也可以观察到相I型振荡现象.

为了了解不同参数下螺旋波的动力学行为和后除极化分布情况, 图9给出了在  $\chi_{CaI}$ - $\chi_{Kr}$  平面上

的相图. 从图9可以看出, 在所有参数下螺旋波都可以导致EAD出现, 有些参数下还可以导致DAD和EA出现, 特别是在L型钙电导较大时导致出现大范围后除极化连续分布. 如果这时快钾电导接近0, 则这种大范围后除极化导致螺旋波破碎(参见图7); 如果这时快钾电导很大, 这种大范围后除极化则不会导致螺旋波破碎, 说明后除极化不一定导致螺旋波破碎. 从图9还可以看出增大快钾电导不能有效消除后除极化, 但是抑制快钾电流容易导致

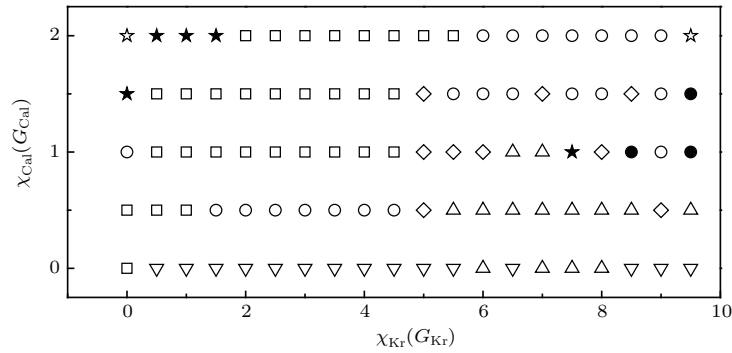


图9 在  $\chi_{CaI}-\chi_{Kr}$  平面上的相图, 其中, 空心符号为单个螺旋波, 实心符号为螺旋波破碎成多螺旋波、规则斑图或时空混沌斑图;  $\circ$  表示螺旋波导致 EAD, DAD, EA 出现;  $\square$  表示螺旋波只导致 EA 和 EAD 出现;  $\triangle$  表示螺旋波只导致 EAD 和 DAD 出现;  $\nabla$  表示螺旋波只导致 EAD 出现;  $\diamond$  表示螺旋波消失, 后除极化主要为 EAD;  $\star$  表示螺旋波导致大范围出现 EAD 以及 EA 或 DAD, 后除极化空间点可呈螺旋线状分布;  $\star$  代表在螺旋波破碎成规则斑图过程中出现大范围的后除极化;  $\bullet$  表示在螺旋波转变为混沌态过程中出现 EAD, DAD, EA

Fig. 9. Phase diagram in the  $\chi_{CaI}-\chi_{Kr}$  parameter plane. The hollow symbols represent the states of a single spiral wave. The solid symbols represent that spiral wave breaks up into multiple spiral waves, regular pattern or spatiotemporal chaos. Circle, spiral wave results in the occurrence of EAD, DAD and EA; square, spiral wave only results in the occurrence of EAD and EA; up-triangle, spiral wave only results in the occurrence of EAD and DAD; down-triangle, spiral wave only results in the occurrence of EAD; rhombus, spiral wave disappears, and afterdepolarization mainly is EAD; pentagon, spiral wave results in the occurrence of EAD as well as EA or DAD in a wide range of space, and afterdepolarization can exhibit spiral distribution; solid pentagon, afterdepolarization occurs in a wide range of space in the process that spiral wave breaks up into regular pattern; solid circle, the phenomena of EAD, DAD and EA occur in the process that spiral wave breaks up into spatiotemporal chaos.

EA 出现, 抑制 L 型钙电流可以抑制 EA 出现.

为了更直观地了解后除极化空间分布, 图 10 给出了不同参数下后除极化的空间分布随时间的变化, 它除了反映图 5 和图 7 参数下后除极化的空间分布, 还给出了其他有特色的后除极化空间分布. 从图 10 可以看出, 在发生后除极化的空间点中, 一般出现 EAD 的空间点比出现 DAD 和 EA 的空间点多很多, 少数情况只出现 EAD, 如图 10(c) 所示. 少数情况是出现 EA 或 DAD 的空间点比出现 EAD 的空间点多许多, 分别如图 10(b) 和图 10(e) 所示. 图 10(b) 显示在螺旋波态下系统周期性出现 EA, 有些格点可以连续出现 EA, 有些格点只连续出现 2 次 EA, 分别展示出长期记忆和短期记忆效应. 显然 EA 空间点比出现 EAD 的空间点多, DAD 没有出现. 图 10(e) 显示在螺旋波态下系统在某些时刻出现 DAD 的空间点呈螺旋线状分布和片状分布, 比出现 EAD 和 EA 的空间点多许多, 也展示记忆效应. 图 10(f) 显示在螺旋波破碎成时空混沌过程中 EA 和 DAD 零散出现, 主要是出现 EAD.

上述模拟结果表明: 只有少数参数下系统可在大范围内出现后除极化, 而且只在螺旋波态和螺旋

波破碎过程中出现如图 10 所示的大范围后除极化, 这表明系统存在两种状态, 一种是后除极化少发状态, 另一种是后除极化多发状态, 一旦系统处于后一种状态, 就会导致心衰或心脏死亡. 我们发现增加钠电流可以有效抑制大范围出现后除极化, 例如当细胞被激发时, 只要钠电流小于  $-10 \text{ pA/pF}$ , 就人为将钠电流增大到  $-140 \text{ pA/pF}$ , 直到膜电位增加到  $0 \text{ mV}$  才让钠电流按正常规律变化, 这样就可以消除大范围出现后除极化, 但是在局部仍会出现后除极化, 而且这些都是激发细胞的钠电流不足引起的, 这表明后除极化不仅与激发细胞的钠电流不足有关, 还与波斑图动力学有关.

## 4 结 论

本文采用人类心室细胞动力学模型研究在系统存在螺旋波和其他波斑图的情况下后除极化的产生, 在单细胞和一维情况下外部刺激不导致后除极化时, 我们发现: 1) 螺旋波态和其他波斑图可以导致 EAD、DAD、EA、延时激发、延时 EA 和在动作电位 I 期膜电位出现弱振荡现象, EAD, DAD, EA 这些后除极化一般出现在螺旋波的波核处, 由螺旋



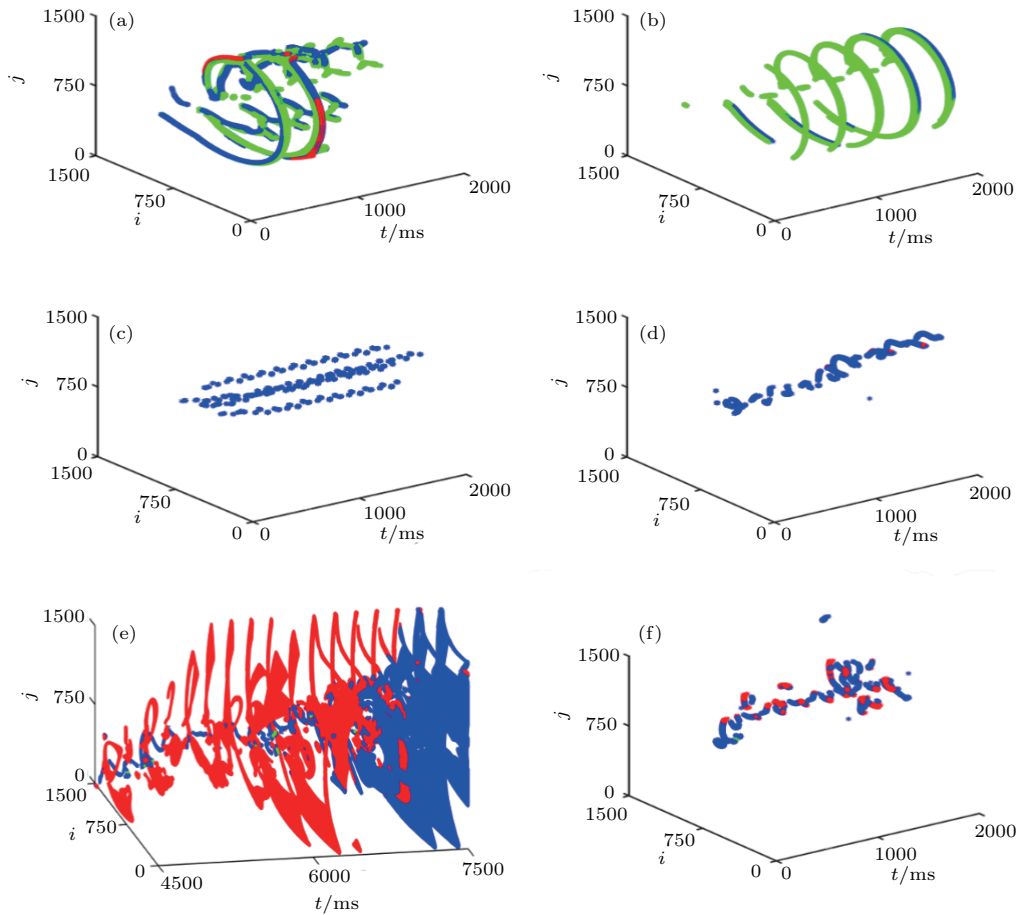


图 10 不同参数下后除极化空间分布随时间变化(图中蓝色点代表 EAD, 红色点代表 DAD, 绿色点代表 EA) (a)  $\chi_{CaI} = 1.5, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (b)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (c)  $\chi_{CaI} = 0.0, \chi_{Kr} = 9.5$ ; (d)  $\chi_{CaI} = 0.5, \chi_{Kr} = 5.0$ ; (e)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 9.5$ ; (f)  $\chi_{CaI} = 1.0, \chi_{Kr} = 9.5$

Fig. 10. The evolution of spatial distribution of afterdepolarization for different parameters: (a)  $\chi_{CaI} = 1.5, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (b)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 0.0$ ; (c)  $\chi_{CaI} = 0.0, \chi_{Kr} = 9.5$ ; (d)  $\chi_{CaI} = 0.5, \chi_{Kr} = 5.0$ ; (e)  $\chi_{CaI} = 2.0, \chi_{Kr} = 9.5$ ; (f)  $\chi_{CaI} = 1.0, \chi_{Kr} = 9.5$ . The blue, red and green points represent the EAD, DAD, and EA in the diagrams, respectively.

波相奇异点引起, 因此我们首次在心脏组织中观察到螺旋波混杂态; 2) 当参数选取适当时, EAD, DAD, EA 后除极化也可以出现在其他区域, 既可以零散出现, 也可以大范围出现, 这时心脏系统进入大范围出现后除极化的状态, 出现后除极化的空间点可呈螺旋线状分布, 展示记忆效应, 也可以呈片状分布; 3) 后除极化诱因为激发细胞的钠电流不足, 增大钠电流可以有效抑制后除极化的发生, 出现 EAD 的原因是增加了内向电流的同时减少了外向电流, EA 产生的机制是  $I_{Ks}$  和  $I_{Kr}$  几乎为 0, 同时  $I_{CaI}$  大幅度增加; 4) 大范围出现 EAD 和 EA 并不一定导致螺旋波破碎, 但是螺旋波破碎总是伴随 EAD, DAD 和 EA 的出现. 由于后除极化可引发向后传播的电波<sup>[22]</sup>, 本文研究结果可以解释如下实验观察: 体外电击除颤方法并不是百分之百有效,

需要多次电击或者提高电击能量才能达到除颤目的<sup>[25]</sup>, 这可能是在控制螺旋波的过程中引起的后除极化导致了除颤失败, 因此心脏中螺旋波和时空混沌控制需要考虑后除极化的影响. 心脏组织在适当的条件下会进入后除极化多发状态, 如何防止这种现象的发生, 本文的研究结果也为医学工作者指明了方向.

### 参考文献

[1] Gray R A, Jalife J, Panfilov A, Baxter W T, Cabo C, Davidenko J M, Pertsov A M 1995 *Circulation* **91** 2454  
 [2] Fenton F H, Cherry E M, Hastings H M, Evans S J 2002 *Chaos* **12** 852  
 [3] Ouyan Q 2001 *Physics* **30** 30 (in Chinese) [欧阳颀 2001 物理 **30** 30]

- [4] Keldermann R H, Ten Tusscher K H W J, Nash M P, Bradley C P, Hren R, Taggart P, Panfilov A V 2009 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296** H370
- [5] Qu Z, Xie F, Garfinkel A, Weiss J N 2000 *Ann. Biomed. Eng.* **28** 755
- [6] Courtemanche M 1996 *Chaos* **6** 579
- [7] Shajahan T K, Nayak A R, Pandit R 2009 *PLoS One* **4** e4738
- [8] Kazbanov I V, Clayton R H, Nash M P, Bradley C P, Paterson D J, Hayward M P, Taggart P, Panfilov A V 2014 *PLoS Comput. Biol.* **10** e1003891
- [9] Priebe L, Beuckelmann D J 1998 *Circ. Res.* **82** 1206
- [10] Ten Tusscher K H W J, Noble D, Noble P J, Panfilov A V 2004 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **286** H1573
- [11] Iyer V, Mazhari R, Winslow R L 2004 *Biophys. J.* **87** 1507
- [12] Grandi E, Pasqualini F S, Bers D M 2010 *J. Mol. Cell Cardiol.* **48** 112
- [13] O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y 2011 *PLoS Comput. Biol.* **7** e1002061
- [14] Ten Tusscher K H W J, Hren R, Panfilov A V 2007 *Circ. Res.* **100** e87
- [15] Zimik S, Vandersickel N, Nayak A R, Panfilov A V, Pandit R 2015 *PLoS One* **10** e0130632
- [16] de Ferrari G M, Viola M, D'Amato E, Antolini R, Forti S 1995 *Circulation* **91** 2510
- [17] Xie L H, Chen F, Karagueuzian H S, Weiss J N 2009 *Circ. Res.* **104** 79
- [18] Karagueuzian H S, Nguyen T P, Qu Z, Weiss J N 2013 *Front. Physiol.* **4** 1
- [19] Schillinger K J, Patel V V 2012 *J. Geriatr. Cardiol.* **9** 379
- [20] Zhao Z, Wen H, Fefelova N, Allen C, Baba A, Matsuda T, Xie L H 2012 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **302** H1636
- [21] Sato D, Xie L H, Nguyen T P, Weiss J N, Qu Z 2010 *Biophys. J.* **99** 765
- [22] Vandersickel N, Kazbanov I V, Nuijtermans A, Weise L D, Pandit R, Panfilov A V 2014 *PLoS One* **9** e84595
- [23] Liu M B, de Lange E, Garfinkel A, Weiss J N, Qu Z 2015 *Heart Rhythm* **12** 2115
- [24] Martens E A, Laing C R, Strogatz S H 2010 *Phys. Rev. Lett.* **104** 044101
- [25] Walker R G, Koster R W, Sun C, Moffat G, Barger J, Dodson P P, Chapman F W 2009 *Resuscitation* **80** 773

# Afterdepolarizations induced by wave pattern in human ventricular tissue\*

Wang Xiao-Yan Wang Peng Tang Guo-Ning<sup>†</sup>

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

( Received 10 October 2016; revised manuscript received 27 November 2016 )

## Abstract

Recently, arrhythmogenic condition has attracted special attention of scientists in the field of different disciplines because sudden cardiac death is often caused by cardiac arrhythmia. Arrhythmias can have different underlying causes. But the underlying mechanism of arrhythmia is not fully understood due to cardiac complexity. As is well known, one particular group of arrhythmias is often associated with the afterdepolarizations. So far, afterdepolarizations have been studied mainly in isolated cardiac cells. The question how the afterdepolarization is produced at a tissue level has not been widely studied yet. In this paper, we use the model of human heart to study how spiral wave or other wave patterns induces the afterdepolarizations in two-dimensional myocardial tissue. We try to obtain the instantaneous spatial distribution of afterdepolarizations by changing the L-type calcium and fast potassium conductance. In order to avoid bringing in afterdepolarizations, the applied parameters avoid evoking the afterdepolarizations at a single-cell and one-dimensional tissues level. The numerical simulation results show that spiral wave and other wave patterns can cause the phase II and III early afterdepolarizations, the delayed afterdepolarization, the enhanced automaticity, the delayed excitation and the delayed enhanced automaticity to occur. Moreover, we observe the weak oscillation of the membrane potential during the phase I of action potential. The afterdepolarizations generally occur in the spiral-wave core. They are generated by the phase singularity of spiral wave. The afterpolarizations can also appear in other region of spiral wave pattern. The afterpolarization is characterized by scattered distribution. When parameters are appropriately chosen, we observe the outbreaks of different afterpolarizations under the state of spiral wave. The corresponding spatial and temporal distributions of the early afterdepolarizations, the delayed afterdepolarizations, and the enhanced automaticity become spiral line distributions, which exhibits memory effect. It is shown that the outbreaks of afterdepolarizations in the system do not necessarily lead to the breakup of spiral wave. By observing the changes of different ion currents we find that when sodium current exciting cell is very small, the weak excitation with small sodium current can cause the L-type calcium current and the sodium calcium exchange current to increase, and the slow potassium current and rapid potassium current to decrease, leading to the occurrences of various afterdepolarizations. Therefore, increasing sodium current can effectively suppress the occurrences of afterdepolarizations.

**Keywords:** spiral wave, afterdepolarizations, enhanced automaticity, Ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov model

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

**DOI:** 10.7498/aps.66.068201

---

\* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11565005, 11365003).

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