

## 钾扩散耦合引起的心脏中螺旋波的变化\*

乔成功 王利利 李伟恒 唐国宁†

(广西师范大学, 物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2013年4月26日收到; 2013年5月29日收到修改稿)

在某些情况下, 心肌细胞外的钾离子浓度是变化的, 钾离子的横向扩散会导致细胞外钾离子的聚集和产生钾扩散耦合, 用考虑钾扩散耦合的 Luo-Rudy 相 I 心脏模型研究了钾扩散耦合对螺旋波动力学的影响. 数值模拟结果表明: 当钾扩散耦合比较强时, 钾扩散耦合使细胞外钾离子浓度先升高, 然后做规则振荡, 导致螺旋波做无规则漫游; 观察到螺旋波的波臂宽度和频率随钾扩散耦合的强度增大而减小, 这样, 当钾扩散耦合足够强时, 钾扩散耦合可以消除螺旋波和时空混沌.

关键词: 钾扩散耦合, 螺旋波, 时空混沌

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

DOI: 10.7498/aps.62.198201

## 1 引言

心脏是人体循环系统中的动力, 心脏的功能是通过收缩和舒张来推动全身的血液循环. 当心脏出现心动过速、无节律跳动和室颤时, 心脏的功能将受到极大影响而危及生命. 研究表明, 心动过速与心肌中出现的螺旋电信号有关<sup>[1]</sup>, 螺旋波失稳后破碎形成时空混沌是室颤的主要原因<sup>[2]</sup>, 因此心脏中的螺旋波的产生和抑制受到人们极大的关注<sup>[3-9]</sup>, 并提出许多种终止心脏、激发介质中的螺旋波和时空混沌电信号的方法<sup>[10-16]</sup>, 但是这些有效的控制方法还存在副作用或不容易实施等问题, 例如临床上使用的电击除颤方法就存在严重的副作用<sup>[17]</sup>, 它是由外力强制消除螺旋波和时空混沌引起的. 如果能充分利用螺旋波和时空混沌的特点来除颤, 就可以有效降低副作用, 但是如何使用这种方法来消除心脏中螺旋波和时空混沌仍需要进一步研究.

Kunze 研究发现<sup>[18]</sup>: 给一个处于静息态的心脏施加电刺激, 短时间内细胞外的钾浓度会迅速升高, 钾浓度的升高量随刺激频率增大而增大, 但是这种升高是不可持续的, 即使维持外部刺激, 过一段时间后细胞外的钾浓度也会下降并趋向刺激前

的水平. 当刺激停止后, 细胞外的钾浓度先继续下降, 达到更小值后又升高, 最后回到刺激前的水平. 由于心脏是正常的, 这种高频刺激只能让细胞外的钾浓度提高 1.8 mmol/L. 但是如果心脏出现心肌缺血, 心脏的快速跳动可以使细胞外的钾离子浓度从约 5 mmol/L 提高到约 15 mmol/L<sup>[19]</sup>. 细胞外的钾浓度过高会改变心肌细胞的兴奋性和动作电位的持续时间<sup>[20]</sup>, 甚至导致心脏突然停止跳动<sup>[21]</sup>. 目前产生细胞外钾浓度升高的物理机理仍未完全清楚, 解决这些问题对心脏病的治疗具有重要意义.

一般来说, 细胞缝隙之间的钾浓度是变化的<sup>[22]</sup>, 当钠钾泵不能及时将扩散出细胞的钾离子泵回到细胞内, 就会导致从细胞内流出细胞的钾离子向细胞缝隙空间扩散, 这种扩散称为钾横向扩散 (potassium lateral diffusion)<sup>[23]</sup>. 这种钾扩散, 一方面引起细胞外钾离子的浓度升高, 改变细胞的兴奋性. 另一方面使相邻细胞发生钾扩散耦合, 钾耦合的强度与  $A/V_s$  成正比<sup>[24]</sup>, 其中  $A$  为细胞膜表面积,  $V_s$  为细胞间缝隙的体积, 在给定  $A$  的情况下,  $V_s$  越小, 钾耦合越强. 研究表明, 神经网络可以通过钾扩散耦合实现同步<sup>[24]</sup>, 钾扩散耦合还是导致非突触癫痫发作的原因<sup>[25]</sup>. 本文采用具有钾扩散耦合的 Luo-Rudy 相 I (简称 L-R 相 I) 心脏模型研究了钾

\* 国家自然科学基金(批准号: 11165004)资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: tangguoning@sohu.com

扩散耦合对螺旋波动力学的影响,希望通过这样的研究来了解细胞外钾浓度升高的机理,以便找到消除心脏中螺旋波和时空混沌的新方法.数值研究结果表明:在适当强度的钾扩散耦合下,螺旋波的波臂、周期以及其波头运动轨迹都会发生很大变化,甚至导致螺旋波的消失,由于这种螺旋波消失的方式是自发的,如果能加以利用,可以极大地减少目前临床使用电除颤带来的副作用.下面我们先给出模型,然后给出数值模拟结果,最后是结论.

## 2 模型

L-R 相 I 心脏模型是 Luo 和 Rudy 于 1991 年提出的心室细胞膜电位变化的数学模型,被广泛应用于数值模拟研究,但是由于该模型不考虑细胞外离子浓度的变化,在某些情况下与实际情况不符合.本文在 L-R 相 I 心脏模型中引入细胞外钾离子浓度动态变化来研究这种变化对螺旋波动力学的影响.L-R 相 I 心脏模型方程如下 [26]:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1.0}{C_m}(I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b) + DV^2V, \quad (1)$$

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,  $I_{K1} = \bar{G}_{K1} \cdot K_{1\infty} \cdot (V - E_{K1})$  为不含时外行钾离子电流,  $I_{Kp} = \bar{G}_{Kp} \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp})$  为饱和钾离子电流,  $I_b = \bar{G}_b \cdot (V - E_b)$  为背景电流.在这些电流表达式中,  $m, h, j, d, f$  和  $X$  是门变量,  $X_i, K_{1\infty}$  和  $K_p$  是膜电位的函数,  $\bar{G}$  和  $E$  分别为与各离子电流对应的最大电导率和能斯特平衡电位.各离子电流的门变量、最大电导率、能斯特平衡电位随膜电位或细胞内外离子浓度的变化而变化,除下面特别指出外,其他各量的取值均与文献 [26] 相同.取  $\bar{G}_K = 0.705 \sqrt{[K]_o/5.4}$ , 当细胞之间存在钾扩散耦合时,空间任意一点  $(\xi, \zeta)$  上细胞外钾离子浓度变化如下 [24,27]:

$$\left. \frac{d[K]_o}{dt} \right|_{\xi, \zeta} = \frac{\gamma}{F} \sum (I_K + I_{K1} + I_{Kp}) \Big|_{\xi, \zeta} + \frac{[K]' - [K]_o}{\tau} \Big|_{\xi, \zeta}, \quad (2)$$

其中  $(\xi, \zeta)$  是二维介质被离散化为二维点阵后的格点坐标,  $\xi, \zeta$  取整数.  $[K]_o$  代表两个心肌细胞间的缝隙中的钾离子浓度,  $[K]' = 5.4 \text{ mmol/L}$  代表平衡时的钾离子浓度,  $F = 96485 \text{ C/mol}$  是法拉第常数.方程 (2) 右边第一项求和代表对格点  $(\xi, \zeta)$  自身和与它相邻的 8 个格点的所有钾电流求和,用于描述钾耦合.  $\gamma$  表示与心肌细胞膜表面积和细胞间缝隙体积有关的系数 (单位:  $\text{cm}^2/\mu\text{L}$ ), 称为钾耦合强度,增大细胞外缝隙体积,将导致钾耦合强度的减少.  $\tau$  为扩散时间常数 (单位: ms),  $\tau$  越小,细胞外钾浓度升高幅度就越小,说明钾离子向细胞缝隙扩散越弱,即钾横向扩散越弱,反之就强,因此,  $\tau$  大小代表钾扩散的强弱.由于  $[K]_o$  是动态变化的,所以从文献 [26] 给出的  $\bar{G}_{K1}, E_K$  和  $E_{K1}$  表达式可以看出,它们也随  $[K]_o$  变化.

当  $[K]_o = 5.4 \text{ mmol/L}$  保持不变时,在上述参数下,如果  $0.0 \leq \bar{G}_{si} \leq 0.043 \text{ ms}/\text{cm}^2$ , 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而破碎形成时空混沌 [28].

取系统的尺寸为  $8.4 \times 8.4 \text{ cm}^2$ , 在数值方法解模型方程 (1) 时,将二维空间离散化成  $300 \times 300$  个格点,即在  $x$  和  $y$  方向的空间步长分别取为  $\Delta x = \Delta y = 0.028 \text{ cm}$ , 时间步长取为  $\Delta t = 0.02 \text{ ms}$ , 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,门变量的计算方法与文献 [28] 相同.下面研究细胞外钾浓度的变化对螺旋波动力学的影响.

## 3 数值模拟结果

我们首先取细胞外钾离子浓度  $[K]_o = [K]' = 5.4 \text{ mmol/L}$  和钙电导率  $\bar{G}_{si} = 0.02 \text{ ms}/\text{cm}^2$ , 通过截断平面波的方法在介质中产生螺旋波初态,产生螺旋波的方法与文献 [12] 使用的方法相同,初始螺旋波的波头位置位于介质中心附近,螺旋波的平均周期大约为  $44.96 \text{ ms}$ , 然后研究细胞外钾浓度随时间的变化对螺旋波动力学行为的影响.由于每一个心肌细胞大致呈圆柱形,直径大约为  $10\text{--}25 \text{ } \mu\text{m}$ , 长度大约为  $50\text{--}100 \text{ } \mu\text{m}$ , 即在  $\Delta x \times \Delta y$  大小的面积内大约包含  $30\text{--}150$  个心肌细胞,因此细胞外缝隙的体积也在一定范围变化,我们将  $\gamma$  限定在  $[1, 1300]$  范围取值,  $\tau$  限定在  $[1, 2100]$  范围内变化.

首先我们研究了不同参数下细胞间隙中的钾浓度  $[K]_o$  的变化,图 1 给出了在不同参数下细胞间

隙中的钾浓度  $[K]_0$  随时间变化. 从图 1 可以看出, 在给定  $\gamma$  和  $\tau$  的情况下,  $[K]_0$  随时间先增加, 当达到某个平均值  $[\bar{K}]_0$  后,  $[K]_0$  随时间在  $[\bar{K}]_0$  附近振荡; 在  $\tau$  相同的情况下, 钾耦合强度  $\gamma$  越大,  $[\bar{K}]_0$  就越大, 细胞间隙中的钾浓度  $[K]_0$  增加到  $[\bar{K}]_0$  所用时间就越短, 反之就越长. 图 1(d) 显示  $[K]_0$  值先增加后减小, 是因为在  $[K]_0$  增加到  $[\bar{K}]_0$  后螺旋波逐渐消失, 导致  $[K]_0$  逐渐减小. 因为螺旋波的频率通常比心脏正常跳动的频率高许多, 螺旋波本身就是高频刺激源, 它导致细胞外钾浓度的升高与高频刺激心脏导致细胞外钾浓度的升高是一致的. 这说明, 细胞外钾浓度升高可能是由于钾扩散耦合产生的, 钾扩散耦合越强, 细胞外钾浓度升得越高.

$[\bar{K}]_0$  的大小与钾扩散耦合有密切关系, 图 2 给出了在不同  $\gamma$  下  $[\bar{K}]_0$  随  $\tau$  的变化. 从图 2 可以看出, 当  $\tau$  都很小时, 由于钾扩散能力很弱, 钠钾泵可以很容易使细胞间隙中的钾浓度维持在平衡值  $[K]'$  附近变化, 从而  $[\bar{K}]_0$  几乎等于  $[K]'$ ; 随  $\tau$  的增加, 钾横向扩散能力逐渐增强,  $[\bar{K}]_0$  逐渐增大. 另外还可以看出, 钾耦合越强,  $[\bar{K}]_0$  增加就越多. 图 2 显示:  $\gamma = 1200$  对应的曲线在  $\tau = 1100$  ms 处发生突变, 这是因为当  $\tau \geq 1100$  ms 时, 系统中的螺旋波会最终消失.  $\gamma = 500$  对应的曲线不存在突变点, 是因为在较弱的钾耦合下,  $[K]_0$  还没有达到消除螺旋波所需要的值 (约为 12 mmol/L), 所以螺旋波始终存在.

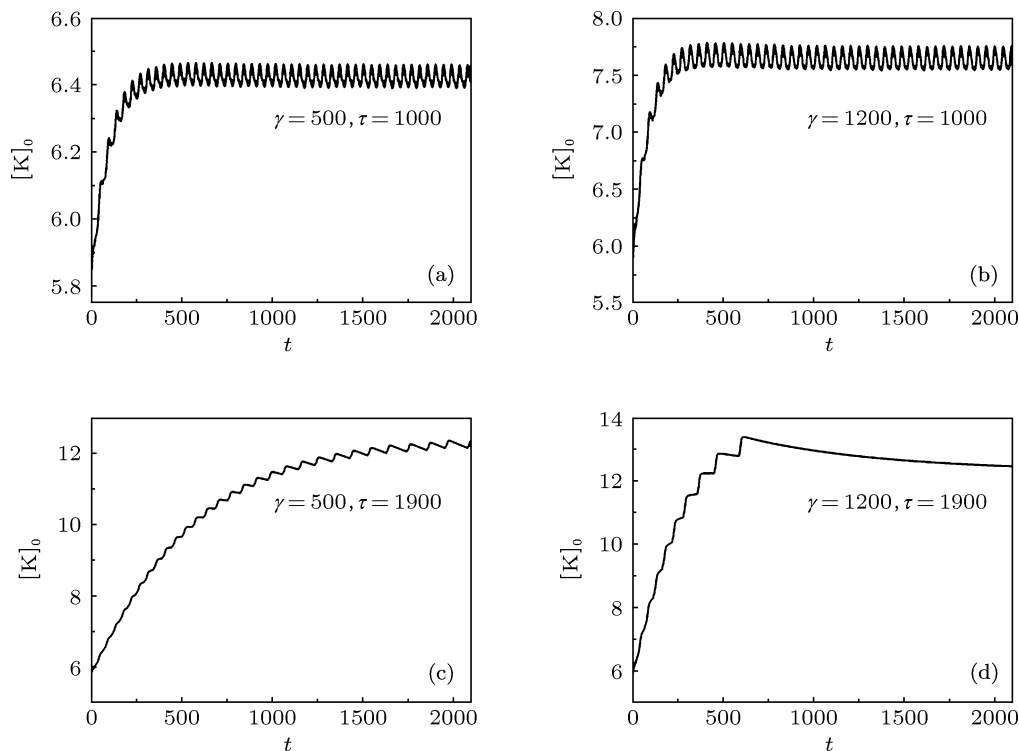


图 1 在不同参数下空间某一点上细胞间隙中钾离子浓度随时间的变化

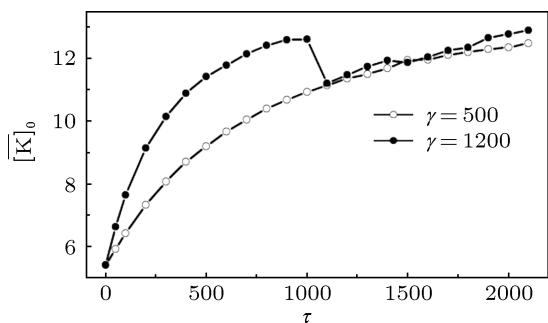


图 2 在不同  $\gamma$  下  $[\bar{K}]_0$  随  $\tau$  的变化

由于钾扩散耦合可以使细胞间隙中的钾浓度  $[K]_0$  增加, 因此钾扩散耦合将对螺旋波的动力学行

为产生重要影响. 直观的螺旋波变化就是螺旋波的波臂变细 (动作电位持续时间变短), 螺旋波的周期 (空间某一点振荡的平均周期) 和波长发生变化. 图 3 给出了在不同  $\gamma$  值下螺旋波的周期  $T$  和波速  $u$  随  $\tau$  的变化, 图 3 中  $\gamma = 1200$  对应的曲线较短, 是因为螺旋波消失而没有相应的值. 从图 3 可以看出, 在给定  $\gamma$  值的情况下, 螺旋波的周期  $T$  随  $\tau$  增大 (钾扩散增强) 而增大, 在螺旋波消失前, 螺旋波的周期几乎增大到原来的 4 倍, 而波速  $u$  变化不大. 螺旋波周期的增加, 反映出介质的激发性降低了. 因此随着钾扩散耦合强度的增加 ( $\gamma$  和  $\tau$  的增加), 介质

的激发能力逐渐下降, 最终导致螺旋波消失.

螺旋波消失的过程分两种情况: 当钾扩散耦合都很强 ( $\tau, \gamma$  都很大) 时, 随着  $[K]_0$  的增加, 螺旋波的波臂逐渐变细, 当细胞外钾浓度  $[K]_0$  超过一个阈值 (约 12 mmol/L) 后, 螺旋波直接演化到静息态, 如图 4 所示; 如果钾耦合强度大, 但钾横向扩散能力稍弱, 螺旋波不会直接消失, 而是波臂从波头和波尾同时向中间回缩, 最后导致螺旋波消失, 如图 5 所示.

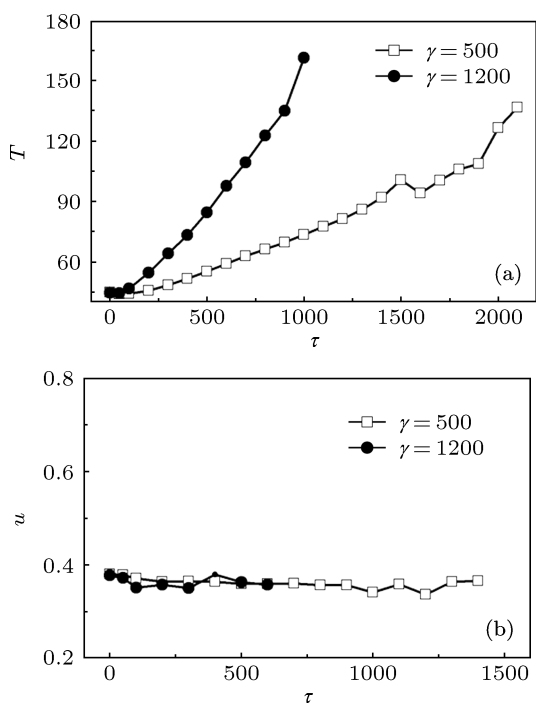


图 3 在不同  $\gamma$  值下螺旋波周期  $T$  (a) 和波速  $u$  (b) 随  $\tau$  的变化

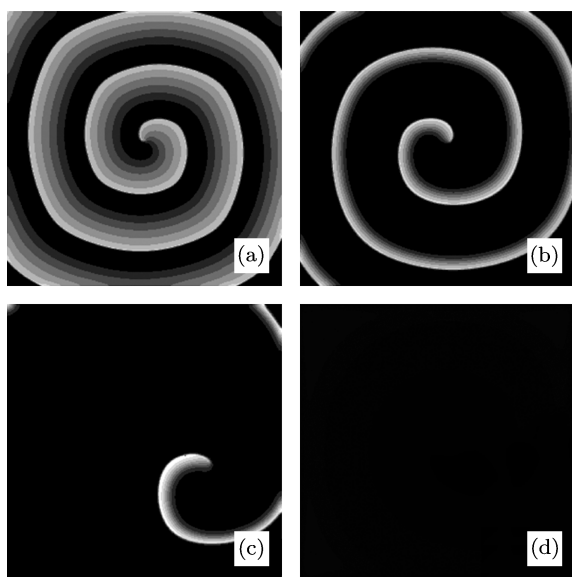


图 4 在  $\gamma = 800$  和  $\tau = 1700$  情况下不同时刻的膜电位斑图 (a)  $t = 0$ ; (b)  $t = 600$ ; (c)  $t = 1000$ ; (d)  $t = 1800$

螺旋波会消失是一种重要的现象. 一般地, 给定足够大的钾耦合强度, 存在一个临界扩散时间常数  $\tau_c$ , 当  $\tau \geq \tau_c$  时, 螺旋波都会消失. 图 6 给出了  $\tau_c$  随  $\gamma$  的变化曲线, 从图可以看出: 当钾横向扩散能力弱 ( $\tau$  比较小) 时, 需要很大的钾耦合强度 (大的  $\gamma$  值) 才会出现螺旋波消失, 反之, 只需要较小的钾耦合强度就能消除螺旋波. 数值模拟结果表明, 当  $\tau$  和  $\gamma$  都较大时, 钾扩散耦合也能够消除时空混沌, 时空混沌首先逐渐演化成为螺旋波并最终消失. 这些结果表明, 如果我们能找到一种药物, 能快速抑制钠钾泵将钾泵回细胞内, 同时能增加钾耦合强度, 但作用时间很短, 我们就可以利用螺旋波和时空混沌自身频率高的特点来消除螺旋波和时空混沌. 因为螺旋波和时空混沌的频率都比正常心跳的频率高许多, 这会导致细胞外钾浓度在短时间内升高一倍以上, 使螺旋波和时空混沌消失之后药物作用减弱和消失, 细胞外钾浓度急剧下降, 心脏回到正常状态.

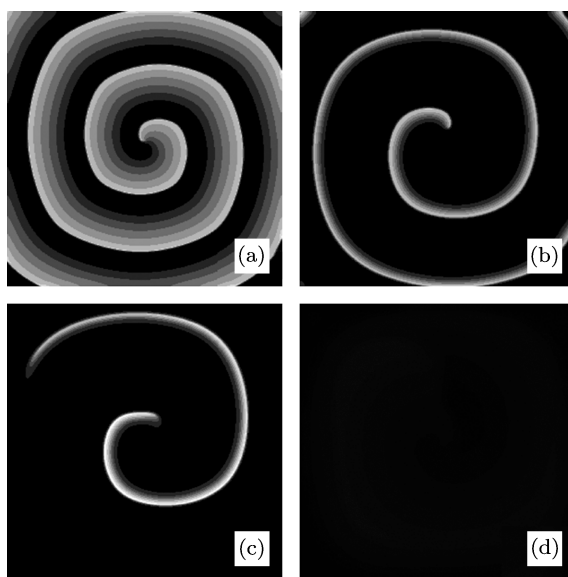


图 5 在  $\gamma = 1200$  和  $\tau = 1300$  情况下不同时刻的膜电位斑图 (a)  $t = 0$ ; (b)  $t = 400$ ; (c)  $t = 600$ ; (d)  $t = 1000$

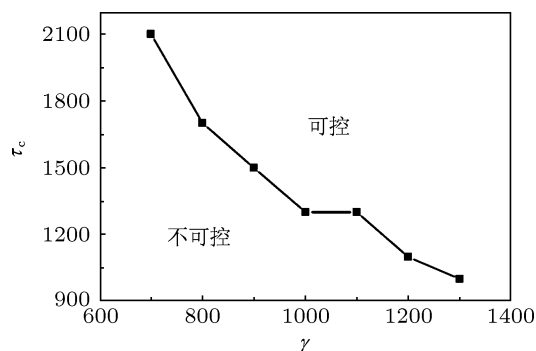


图 6 在螺旋波可控情况下  $\tau_c$  随  $\gamma$  的变化

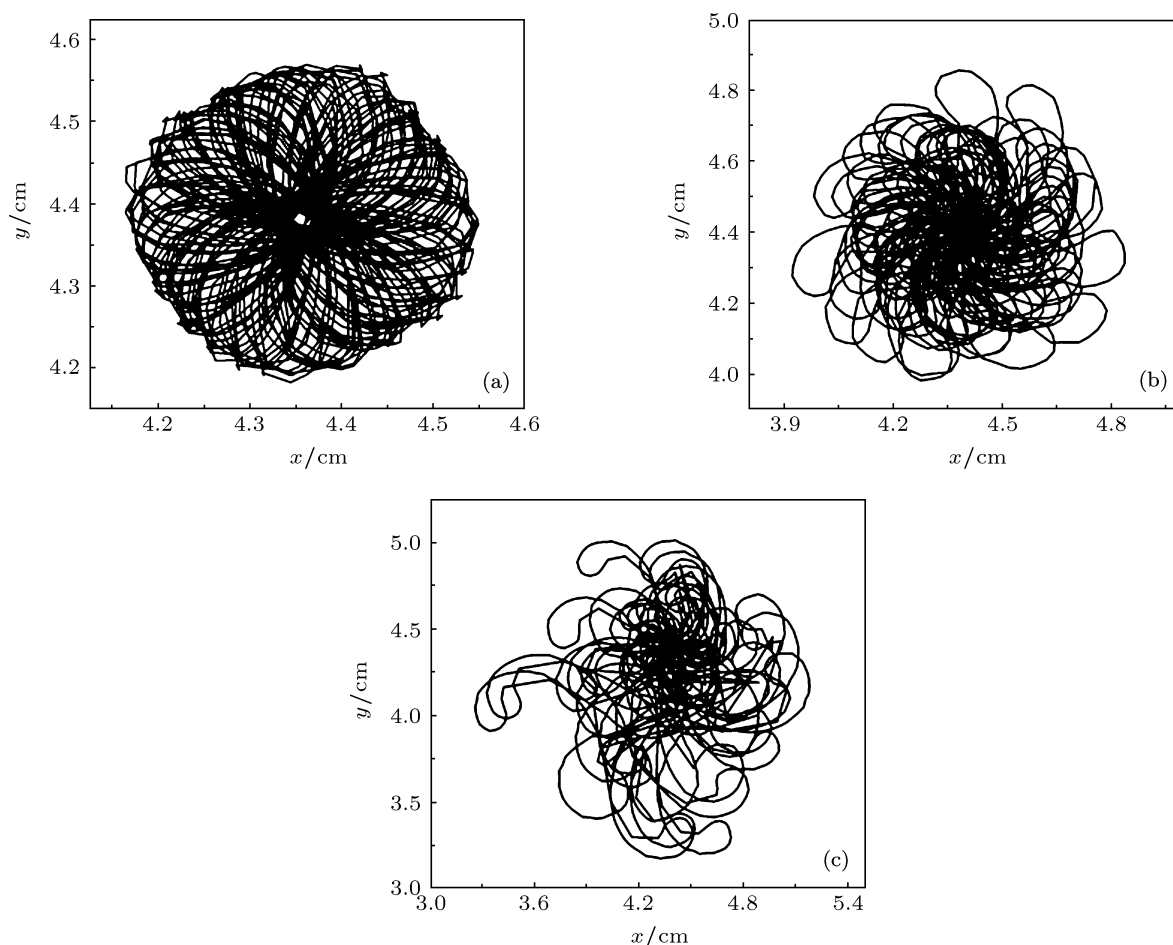


图7 在  $\gamma = 500$  和不同  $\tau$  值下螺旋波的波头轨迹 (a)  $\tau = 100$ ; (b)  $\tau = 800$ ; (c)  $\tau = 1800$

在适当的控制参数下,螺旋波还会发生一些不容易观察到的变化:由规则漫游转变为无规则的漫游.如图7所示.这里的螺旋波波头轨迹由相距 2 ms 的两个时刻的膜电位的等高线(我们取  $V = -35$  mV)交点来确定.由于螺旋波波头的轨迹与膜电位等高线的时间间隔有密切关系,所以我们选择时间间隔 2 ms 与文献 [29] 一致.在钾扩散耦合下螺旋波发生无规则漫游的原因是 [K].以振荡方式随时间变化.

#### 4 结论

本文研究了钾离子扩散耦合对螺旋波的影响,

我们发现,钾扩散耦合可以使细胞外钾离子浓度升高并且做规则振荡,导致螺旋波的波臂变细和周期增大,使螺旋波做无规则的漫游.这说明,钾扩散耦合会导致心肌动作电位持续时间减小,影响心脏的泵血.另外我们还发现,在强的钾扩散耦合下,可以在较短的时间(1 s 左右)内消除螺旋波和时空混沌.因此钾扩散耦合存在潜在的应用,因为这种控制方法充分利用了螺旋波和时空混沌的特点,所以要比电击除颤产生的副作用要小很多.希望我们的研究结果能对心脏病的治疗提供很好的参考.

- [1] Meron E, Pelc E P 1988 *Phys. Rev. Lett.* **60** 1880  
 [2] Krinsky V I 1966 *Biophysics* **11** 776  
 [3] 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]  
 [4] Xiao X H, Tang G N 2011 *Complexity Systems and Complexity Science*

- 8** 58 (in Chinese) [肖向华, 唐国宁 2011 复杂系统和复杂性科学 **8** 58]  
 [5] 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]  
 [6] Bai Y Q, Zhu X 2010 *Chin. Phys. Lett.* **27** 048201

- [7] Wang P Y, Xie P, Yin H W 2003 *Chin. Phys.* **12** 674
- [8] Isomura A, Hörning M, Agladze K, Yoshikawa K 2008 *Phys. Rev. E* **78** 066216
- [9] Zhao L, Yang J P, Zheng J H 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 028701 (in Chinese) [赵龙, 杨继平, 郑艳红 2013 物理学报 **62** 028701]
- [10] Qian Y 2012 *Chin. Phys. B* **21** 088201
- [11] Kuang Y L, Tang G N 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 190501 (in Chinese) [邝玉兰, 唐国宁 2012 物理学报 **61** 190501]
- [12] Ouyang Q 2001 *Physics* **30** 30 (in Chinese) [欧阳颀 2001 物理 **30** 30]
- [13] He Y F, Liu F C, Fan W L, Dong L F 2012 *Chin. Phys. B* **21** 034701
- [14] Kuang Y L, Tang G N 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 100504 (in Chinese) [邝玉兰, 唐国宁 2012 物理学报 **61** 100504]
- [15] Pumir A, Nikolski M, Hörning M, Isomura A, Agladze K, Yoshikawa K, Gilmour R, Bodenschatz E, Krinsky V 2007 *Phys. Rev. Lett.* **99** 208101
- [16] Höning M, Takagi S, Yoshikawa K 2012 *Phys. Rev. E* **85** 061906
- [17] Tung L 1996 *Proc. IEEE* **84** 366
- [18] Kunze D L 1977 *Circ Res.* **41** 122
- [19] Kléber A G 1983 *Circ. Res.* **52** 442
- [20] Shaw R M, Rudy Y 1997 *Cardiovasc. Res.* **35** 256
- [21] Harris A S, Bisteni A, Russell R A, Brigham J C, Firestone J E 1954 *Science* **19** 200
- [22] Wu X X, Shuai J W 2012 *Phys. Rev. E* **85** 061911
- [23] Durand D M, Park E H, Jensen A L 2010 *Phil. Trans. R. Soc. B* **365** 2347
- [24] Postnov D E, Ryazanova L S, Sosnovtseva O V, Mosekilde E 2006 *Int. J. Neur. Syst.* **16** 99
- [25] Park E H, Durand D M 2006 *J. Theor. Biol.* **238** 666
- [26] Luo C H, Rudy Y 1991 *Circ. Res.* **68** 1501
- [27] Postnov D E, Müller F, Schuppner R B, Schimansky-Geier L 2009 *Phys. Rev. E* **80** 031921
- [28] Zhang X M 2007 *Ph.D. Dissertation* (Beijing: Graduate School of Beijing Normal University) (in Chinese) [张晓明 2007 博士学位论文 (北京: 北京师范大学研究生院)]
- [29] Qu Z L, Xie F G, Garfinkel A, Weiss J N 2000 *Ann. Biomed. Eng.* **28** 755

# Potassium diffusive coupling-induced the variation of spiral wave in cardiac tissues\*

Qiao Cheng-Gong Wang Li-Li Li Wei-Heng Tang Guo-Ning<sup>†</sup>

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

(Received 26 April 2013; revised manuscript received 29 May 2013)

## Abstract

In some cases, the extracellular concentration of potassium ions cannot be regarded as being constant. The potassium lateral diffusion leads to extracellular accumulation of potassium ions and the generation of potassium diffusive coupling. The effect of potassium diffusive coupling on spiral wave is investigated by using the Luo-Rudy phase I cardiac model with potassium diffusive coupling. The numerical results show that when the strength of potassium diffusive coupling is relatively strong, the potassium diffusive coupling makes extracellular potassium ion concentration rise first and then regularly oscillate, leading to the irregular meandering of spiral wave. It is observed that the width of spiral arm and the frequency of spiral wave decrease as the strength of potassium diffusive coupling increases. Thus, when the strength of the potassium diffusive coupling is strong enough, the potassium diffusive coupling can eliminate spiral wave and spatiotemporal chaos.

**Keywords:** potassium diffusive coupling, spiral wave, spatiotemporal chaos

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

**DOI:** 10.7498/aps.62.198201

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

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