

通过抑制波头旋转消除心脏中的螺旋波和时空混沌

李倩昀 黄志精 唐国宁

Eliminating spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by suppressing the rotation of spiral wave tip

Li Qian-Yun Huang Zhi-Jing Tang Guo-Ning

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 67, 248201 (2018) DOI: 10.7498/aps.67.20181291

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20181291>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2018/V67/I24>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[反应扩散系统中反螺旋波与反靶波的数值研究](#)

Numerical investigation on antispiral and antitarget wave in reaction diffusion system

物理学报.2018, 67(18): 188201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.67.20180864>

[用晚钠电流终止心脏中的螺旋波和时空混沌](#)

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

物理学报.2017, 66(13): 138201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.66.138201>

[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>

[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>

[局域浓度调控扩散系数的次氯酸-碘离子-丙二酸系统图灵斑图形成中的反常扩散](#)

Anomalous diffusion in the formation of Turing pattern for the chlorine-iodine-malonic-acid system with a local concentration depended diffusivity

物理学报.2014, 63(23): 238202 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.238202>

通过抑制波头旋转消除心脏中的螺旋波和时空混沌*

李倩昀 黄志精 唐国宁[†]

(广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

(2018年7月4日收到; 2018年9月21日收到修改稿)

本文采用 Luo-Rudy 相 I 模型研究如何通过调控心肌细胞钠电流变化来控制心脏中的螺旋波和时空混沌, 提出了这样的钠电流调控方案: 当细胞将被激发时启动钠电流调节, 若由模型方程得到的钠电流的绝对值小于钠电流控制阈值的绝对值, 就让钠电流等于钠电流控制阈值, 其他情况下则限制钠电流的绝对值不能高于一个给定的最大值; 当膜电位上升超过 -5 mV 时, 让钠电流自然演化. 这种调节钠电流的方式保证了所有细胞几乎具有相同的钠电流幅值, 从而使所有细胞具有相同的激发性, 数值模拟结果表明, 只要钠电流控制阈值达到一定临界值, 就可以有效抑制螺旋波波头的旋转, 导致螺旋波运动出系统边界而消失, 以及时空混沌演化为螺旋波后消失, 如果钠电流控制阈值足够大, 螺旋波和时空混沌还可通过传导障碍而消失. 这些结果能够为抗心律失常治疗提供新的思路.

关键词: 螺旋波, 时空混沌, 钠电流, 控制

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

DOI: 10.7498/aps.67.20181291

1 引言

心肌组织是一种可激发介质, 大量的实验和理论结果早已证实, 心脏可出现螺旋波、时空混沌的电信号^[1-3], 这些现象的出现往往会引起心律失常, 轻则引起心动过速, 重则导致心室纤维性颤动而危及生命^[4], 需要及时控制. 如何安全、有效、及时消除心脏中的螺旋波和时空混沌成为人们关注的问题^[5-7]. 目前临床上常用的方法主要是药物控制^[8]、电击除颤^[9,10]和局域起搏^[11], 然而这些控制方法还存在各种副作用或不足, 例如药物控制会诱发致命性心律失常^[12], 电击除颤会损伤心肌细胞和引起病人的痛苦^[13], 电子心脏起搏器存在自主反应能力不足、电池寿命有限和受电磁干扰等问题^[11]. 为了更好地控制心脏中的螺旋波和时空混沌, 人们提出了许多新的控制方法, 如低幅度局部电流脉冲控制^[14]、分布式电流控制^[15]、局部冷

却方法控制^[16]、超速起搏加钙通道抑制剂控制^[17]、圆形极化电场控制^[18]、低能电湍流控制^[19]、低通滤波控制^[20]、晚钠电流控制^[21]、光控制^[6]、远场起搏控制^[22,23]、螺旋波去钉扎控制^[24]等, 这些方法的控制机制是: 通过诱发传导障碍、抑制介质激发性、通过高频波驱赶螺旋波来达到控制的目的. 如何利用可激发介质中螺旋波的特点设计控制方案, 既达到控制螺旋波的目的又能减少副作用仍需要研究.

众所周知, 在心脏组织中, 已经去极化的心肌细胞可认为是产生激发电流的源, 处于静息态的心肌细胞可认为是吸收激发电流的汇, 当源与汇的比率不匹配时就会影响波传播速度. 在远离螺旋波波头的地方, 波前两侧源与汇之比为 $1:1$, 激发强度相对较强, 细胞容易激发, 因而波速较高; 而螺旋波波头所在的区域, 波前两侧源与汇之比少于 $1:1$, 激发强度相对弱小, 因而细胞不容易激发, 波速较

* 国家自然科学基金(批准号: 11565005, 11365003, 11747307)资助的课题.

[†] 通信作者. E-mail: tanguoning@sohu.com

慢,螺旋波的波头始终旋转不消失,这是螺旋波能自维持的原因.如果螺旋波失稳破碎成时空混沌,这时就会在可激发介质中形成许多个波头^[25],因此时空混沌也不会自发消失.在心肌组织中,螺旋波波头所在区域的介质激发受到波头动力学行为的影响,心肌细胞膜电位和钠电流是无规则变化的^[26],如果通过控制使空间各细胞具有相近的钠电流强度,使波头所在区域的点与其他点同样容易激发,因而波速相近,那么螺旋波波头就不容易卷曲,可能导致螺旋波大幅度漫游,当螺旋波漫游出系统后消失;也可能导致螺旋波波头停止旋转而做平面波运动,这时螺旋波因为波头消失而最终消失.显然通过抑制钠电流的无规则变化,有可能抑制螺旋波波头的旋转,从而实现心脏中的螺旋波和时空混沌的控制.

抑制钠电流的无规则变化,关键是调控细胞的钠离子通道,使细胞具有相近的激发性.心脏的电压门控钠离子通道(Nav1.5)在调节心脏电活动方面扮演重要角色,它决定了心肌细胞的激发性.最近研究发现^[27]:1) Nav1.5的功能改变与多种心脏病相关,例如长QT3和Brugada综合症等;2) Nav1.5受到棕榈酰化的作用,棕榈酰化能增加Nav1.5通道的有效性和晚钠电流活动,从而能增强心肌细胞的激发性和延长动作电位持续时间,导致异常的动作电位而致心率失常.减少棕榈酰化能增加通道的失活,减少心肌细胞的激发性.目前针对电压门控钠通道的药物被广泛应用于临床上的局部麻醉、肌肉松弛剂、抗心律失常和抗癫痫药物,它们通常是电压门控钠离子通道抑制剂,由于钠离子通道激动剂容易引起心率失常,所以长期以来人们很少关注钠通道激动剂的应用.1998年,Müller-Ehmsen等^[28]首次将钠离子通道激动剂用于改善充血性心力衰竭的心脏收缩性病人,为抗心率失常治疗提供了新的思路.2016年,Pei等^[27]通过实验和模拟,在Nav1.5通道内确认了四个调节Nav1.5通道功能的棕榈酰化点,从而为通过棕榈酰化调控电压门控钠离子通道来控制心率失常、控制心脏中的螺旋波和时空混沌奠定了基础.

本文采用Luo-Rudy(L-R)相I心脏模型^[29],研究如何提高介质的激发性来消除心脏中的螺旋波和时空混沌,做法是通过调节心肌细胞的钠电流,使得所有细胞具有相同或相近的钠电流幅值,又不明显改变激发时间,从而使所有细胞具有相同的激发性.结果发现,这时螺旋波波头的旋转得到

部分抑制,导致螺旋波大幅度漫游,最后因为螺旋波波头漫游出边界而消失;如果系统出现时空混沌,则时空混沌通常会转变成螺旋波后消失;如果各细胞的钠电流的幅值相差比较大,一般会导致时空混沌和螺旋波控制失败.这些结果能够解释为什么增加心肌细胞的激发性反而导致心率失常,从而为心脏病的Nav1.5通道的调控治疗提供有用信息.下面先介绍使用的模型,然后介绍数值模拟结果,最后给出结论.

2 数学模型

L-R相I模型是描述哺乳动物心室肌细胞动力学行为的心脏模型,因为该模型方程简明且与实验数据拟合良好,所以在心脏动力学研究领域被广泛采用.本文采用该模型研究二维心肌组织中螺旋波和时空混沌的控制,模型的动力学方程如下^[29]:

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

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b, \quad (2)$$

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na}), \quad (3)$$

其中 $C_m = 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 表示细胞的膜间电容, V 表示跨膜电位(单位:mV), t 表示时间(单位:ms), I_{ion} 表示所有跨膜离子电流的总和(单位: $\mu\text{A}/\text{cm}^2$), $D = 0.001 \text{ cm}^2/\text{ms}$ 表示扩散系数.在该模型中包括快速内行钠离子电流 I_{Na} (参见方程(3)),慢速内行钙离子电流 $I_{si} = \bar{G}_{si} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{si})$,含时外行钾离子电流为 $I_K = \bar{G}_K \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K)$,不含时外行钾离子电流 $I_{K1} = \bar{G}_{K1} K_{1\infty} (V - E_{K1})$,饱和钾离子电流 $I_{Kp} = \bar{G}_{Kp} K_p (V - E_{Kp})$,背景电流 $I_b = \bar{G}_b (V - E_b)$.在这些电流表达式中, \bar{G} 和 E 分别代表相应离子电流的最大电导率和能斯特平衡电位, m, h, j, d, f, X 和 X_i 是门变量,下面除特别指出外,各离子电流、门变量、离子浓度的表达式和使用参数均与文献^[29]一致.本文固定取钾离子的最大电导率 $\bar{G}_K = 0.705 \text{ mS}/\text{cm}^2$,这时当钙最大电导率在 $[0, 0.043] \text{ mS}/\text{cm}^2$ 范围内取值时,系统可存在螺旋波;当 $\bar{G}_{si} > 0.043 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 时,系统中的螺旋波将由于失稳破碎而形成螺旋波湍流态(即时空混沌).

为了控制心脏中的螺旋波和时空混沌,提出如下控制方法:假设心肌细胞钠电流的绝对值能够达到的最小值为 $|I_{NaA}|$, I_{Na} 表示根据(3)式

计算得到的钠电流值, I_{Nath} 表示钠电流控制阈值. 在心肌细胞除极化0期阶段(即满足 $I_{\text{Na}} \downarrow$, $V \uparrow$, $I_{\text{Na}} \leq -1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, $V < -5.0 \text{ mV}$ 条件的阶段)加控制, 如果 $|I_{\text{Nath}}| > |I_{\text{Na}}|$ 就使细胞的钠电流直接等于 I_{Nath} ; 如果在细胞除极化阶段出现 $|I_{\text{Nath}}| < |I_{\text{Na}}|$, 分三种情况处理: 1) 只要 $|I_{\text{Nath}}| < |I_{\text{NaA}}|$ 且钠电流大小不超过 $|I_{\text{NaA}}|$, 就让细胞钠电流等于 I_{Na} ; 2) 如果 $|I_{\text{Nath}}| < |I_{\text{NaA}}|$

且钠电流大小超过 $|I_{\text{NaA}}|$, 就让细胞钠电流等于 I_{NaA} ; 3) 如果 $|I_{\text{Nath}}| \geq |I_{\text{NaA}}|$, 也令细胞钠电流等于 I_{NaA} ; 在动作电位的其他阶段不加控制, 钠电流按 (3) 式变化, 这时仍可出现 $|I_{\text{Na}}| > |I_{\text{NaA}}|$ 情况, 导致激发时间过长, 为了避免激发时间过长, 仍将限制钠电流大小不能超过 $|I_{\text{NaA}}|$. 上述钠电流变化规律用公式表述如下:

$$I'_{\text{Na}} = \begin{cases} I_{\text{Nath}} & \text{if } I_{\text{Na}} \downarrow, V \uparrow, -1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2 \geq I_{\text{Na}} \geq I_{\text{Nath}}, V < -5.0 \text{ mV}, \\ I_{\text{Na}} & \text{if } I_{\text{Na}} \downarrow, V \uparrow, I_{\text{NaA}} \leq I_{\text{Na}} < I_{\text{Nath}}, V < -5.0 \text{ mV}, \\ I_{\text{NaA}} & \text{if } I_{\text{Na}} \downarrow, V \uparrow, I_{\text{Na}} \leq I_{\text{NaA}} < I_{\text{Nath}}, V < -5.0 \text{ mV}, \\ I_{\text{NaA}} & \text{if } I_{\text{Na}} \downarrow, V \uparrow, I_{\text{Na}} < I_{\text{Nath}} \leq I_{\text{NaA}}, V < -5.0 \text{ mV}, \\ I_{\text{Na}} & \text{other and if } I_{\text{Na}} \geq I_{\text{NaA}}, \\ I_{\text{NaA}} & \text{other and if } I_{\text{Na}} < I_{\text{NaA}}. \end{cases} \quad (4)$$

在数值模拟中, 用 I'_{Na} 代替方程 (2) 中的钠电流来达到控制细胞钠电流的目的, 选 \bar{G}_{si} 和钠电流控制阈值 I_{Nath} 可调参数, 取 $8.4 \text{ cm} \times 8.4 \text{ cm}$ 大小的二维空间, 离散化成 300×300 个格点, 格点坐标用 i_x, j_y 表示, 取值范围为 $[1, 300]$ 的整数, 即取空间步长 $\Delta x = \Delta y = \Delta = 0.028 \text{ cm}$, 取时间步长 $\Delta t = 0.02 \text{ ms}$, 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.

为了评估控制效果, 定义平均膜电压差为

$$\bar{V} = \frac{1}{300^2} \sum_{i,j=1}^{300} |V + V_{\text{rest}}|, \quad (5)$$

其中 $V_{\text{rest}} \approx 81.93 \text{ mV}$ 为静息电位, 故当螺旋波和时空混沌消失, 系统回到静息态时, \bar{V} 几乎为0, 这时称螺旋波和时空混沌得到控制; 当螺旋波和时空混沌没有被控制, \bar{V} 规则变化对应系统处于螺旋波态, \bar{V} 不规则变化对应系统处于时空混沌态.

3 数值模拟结果

首先分别取 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 和 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.05 \text{ mS}/\text{cm}^2$, 在系统产生螺旋波初态和时空混沌态时用于控制. 为了了解螺旋波和时空混沌对细胞动力学行为的影响, 在不加控制的情况下让系统从螺旋波和时空混沌初态下自由演化, 在螺旋波波头处和远离螺旋波波头位置分别任选一个点, 在时

空混沌态下任意选两个点, 监测细胞钠电流和膜电位随时间的变化, 所得结果分别如图 1 和图 2 所示.

从图 1 可以看出, 在螺旋波波头处, 在这点上细胞激发不足, 因为激发细胞的钠电流时大时小, 小到接近 0, 大到接近 $-150 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 钠电流的不规律变化导致细胞膜电位无规则变化, 这是螺旋波波头动力学行为造成的. 而在远离波头的空间点, 其膜电位和钠电流随时间变化很有规律, 钠电流的幅值约 $200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 这是细胞正常激发下的钠电流幅值.

从图 2 可以看出, 在时空混沌态下, 膜电位和钠电流都随时间无规则变化, 而且钠电流变化幅度很大, 但是大部分情况下细胞钠电流都能达到 $-200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 最大钠电流接近 $-400 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 有时钠电流很小, 导致细胞激发不足, 这是由于在时空混沌态下, 系统存在许多个螺旋波波头且波头漫游导致的, 我们认为这是细胞激发不一致导致系统出现螺旋波和时空混沌的原因.

显然钙电导取不同值会导致 I_{NaA} 不同, 为了简单起见, 下面的数值模拟中, 固定取 $I_{\text{NaA}} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 通过控制使所有细胞具有相同或相近的钠电流激发幅值, 平衡由于螺旋波波头导致的细胞激发不足, 从而抑制螺旋波波头旋转, 达到控制螺旋波和时空混沌的目的. 具体做法是: 改变钠电流控制阈值 I_{Nath} , 使其绝对值从小到大变化, 增幅为 $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 观察在多大的钠电流控制阈值下能使系统中的螺旋波和时空混沌消失.

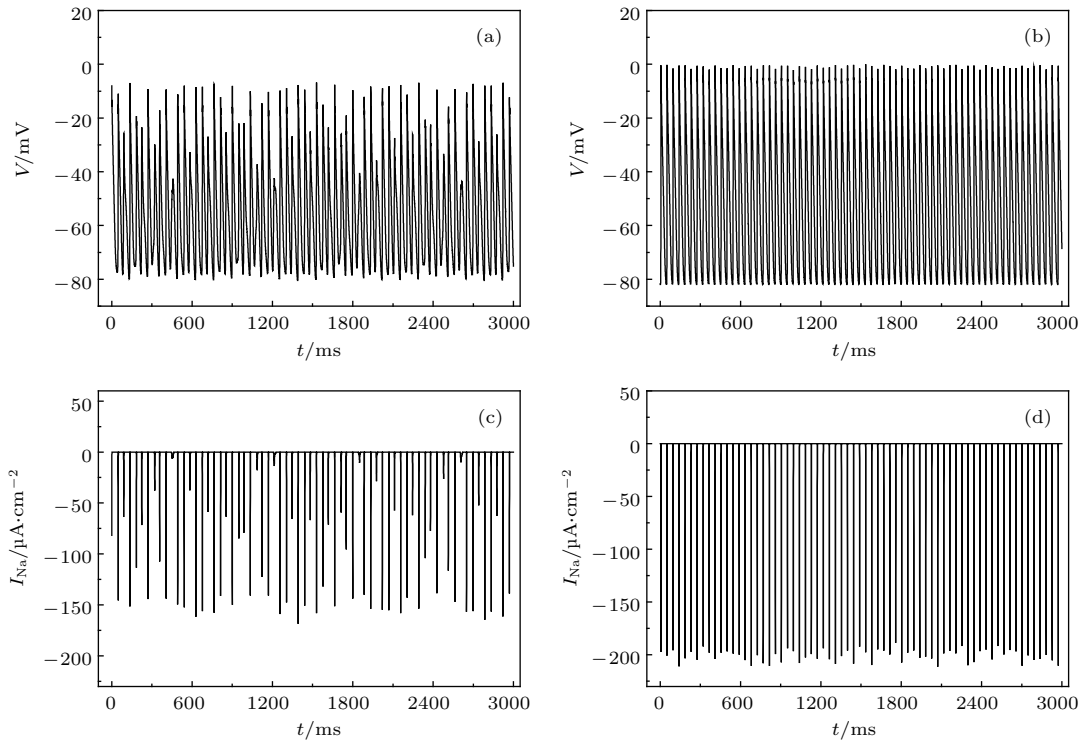


图1 在 $\overline{G}_{si} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$ 情况下不同格点上的膜电位 (a), (b) 和钠电流 (c), (d) 随时间的变化曲线 (a), (c) $i_x = 156, j_y = 139$; (b), (d) $i_x = 100, j_y = 100$

Fig. 1. Evolution of membrane potential (a), (b) and sodium current (c), (d) at different grid points for $\overline{G}_{si} = 0.02 \text{ mS/cm}^2$: (a), (c) $i_x = 156, j_y = 139$; (b), (d) $i_x = 100, j_y = 100$.

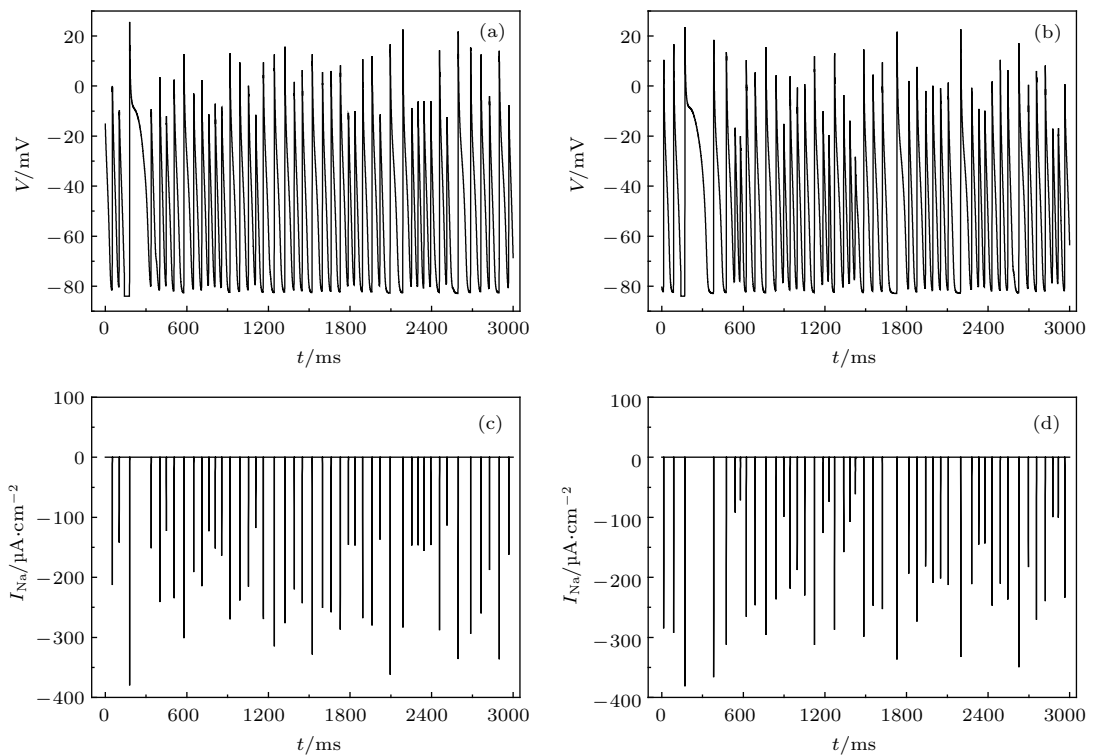


图2 在 $\overline{G}_{si} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$ 情况下不同格点上的膜电位 (a), (b) 和钠电流 (c), (d) 随时间的变化曲线 (a), (c) $i_x = 156, j_y = 139$; (b), (d) $i_x = 100, j_y = 100$

Fig. 2. Evolution of membrane potential (a), (b) and sodium current (c), (d) at different grid points for $\overline{G}_{si} = 0.05 \text{ mS/cm}^2$: (a), (c) $i_x = 156, j_y = 139$; (b), (d) $i_x = 100, j_y = 100$.

3.1 螺旋波控制结果

数值模拟结果表明, 当 $I_{\text{Nath}} \leq -160 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时, 螺旋波都能从系统中消失, 而不同钠电流控制阈值 I_{Nath} , 螺旋波消失的方式有所不同. 当 $I_{\text{Nath}} > -160 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时, 出现螺旋波偶尔被控制, 不存在连续的可控区, 这是由于各细胞的钠电流幅值不相同和钠电流控制阈值不够大导致的.

图 3 给出了相同初态和不同钠电流控制阈值下平均膜电位差随时间的变化曲线, 从图 3 可以看出, 有四组控制参数导致平均膜电位差最终为 0, 表明螺旋波已经被控制, 除图 3(f) 外, 其他情况下螺旋波消失的方式是波头漫游出系统导致

螺旋波消失. 有两组参数显示螺旋波不被控制, 这时螺旋波一直在系统中漫游, 导致平均膜电位差不为 0, 随时间振荡变化. 显然 $|I_{\text{Nath}}|$ 越大, 控制螺旋波需要的时间越短. 应当指出: 当更换不同的螺旋波初态时, 图 3 显示的四组可控参数中, $I_{\text{Nath}} = -100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 和 $I_{\text{Nath}} = -120 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 这两组参数就不能控制螺旋波, 表明螺旋波控制带有偶然性. 原因是: 由于区域内的各细胞的钠电流在 $[I_{\text{NaA}}, I_{\text{Nath}}]$ 内变化, 所以当 $[I_{\text{NaA}}, I_{\text{Nath}}]$ 间隔较大时, 区域内钠电流方差仍然较大, 因而波头处波速还是较小, 螺旋波波头旋转被抑制程度不够, 螺旋波波头漫游幅度还不够大, 导致螺旋波偶尔才能被控制.

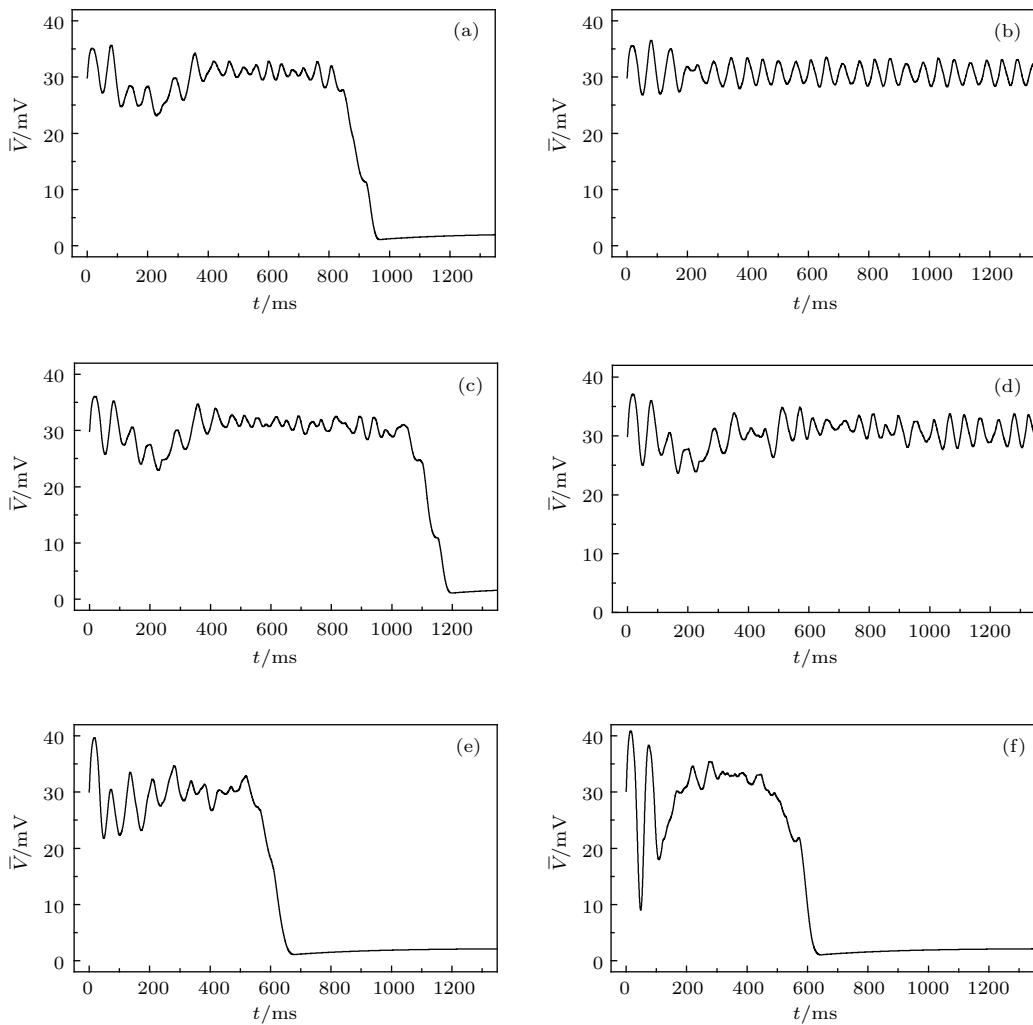


图 3 在 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 和不同钠电流控制阈值下平均膜电位差随时间的变化曲线 (a) $I_{\text{Nath}} = -100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $I_{\text{Nath}} = -110 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) $I_{\text{Nath}} = -120 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (d) $I_{\text{Nath}} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (e) $I_{\text{Nath}} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (f) $I_{\text{Nath}} = -260 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

Fig. 3. Evolution of the average difference between membrane potential and resting for $\bar{G}_{\text{si}} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ and different control thresholds of sodium current: (a) $I_{\text{Nath}} = -100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $I_{\text{Nath}} = -110 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) $I_{\text{Nath}} = -120 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (d) $I_{\text{Nath}} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (e) $I_{\text{Nath}} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (f) $I_{\text{Nath}} = -260 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

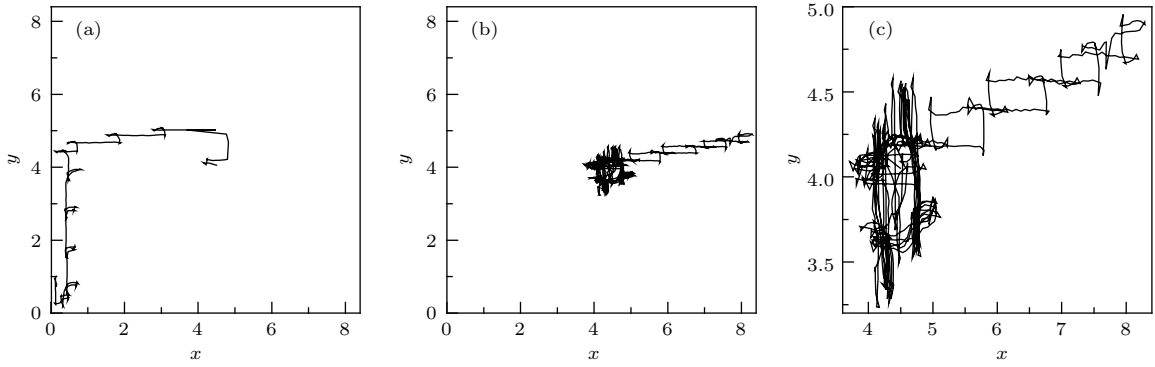


图4 不同钠电流控制阈值下螺旋波波头轨迹图 (a) $I_{Nath} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b), (c) $I_{Nath} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) 为 (b) 图的局部放大

Fig. 4. Tip trajectory of spiral waves for different control thresholds of sodium current: (a) $I_{Nath} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b), (c) $I_{Nath} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) is the blowup of (b).

为了说明控制导致螺旋波漫游, 用相距 2 ms 的两个时刻的 $V = -35 \text{ mV}$ 等高线的交点来确定螺旋波波头^[20], 图4给出了不同钠电流控制阈值下螺旋波的波头轨迹图. 从图4(a)可以看出, 螺旋波漫游出系统边界, 导致螺旋波消失. 从图4(b)和图4(c)可以看出, 开始螺旋波在小范围漫游(因为不加控制时, 螺旋波也只在小范围漫游), 最后朝边界运动, 螺旋波漫游到边界后停留在边界附近继续

漫游, 螺旋波没有消失.

下面通过斑图的变化介绍螺旋波被控制的机制. 当钠电流控制阈值在 $[-220, -160] \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 区间取值时, 螺旋波消失过程如图5所示. 可以看出, 由于激发细胞的钠电流大, 大钠电流持续时间比无控制时稍长, 导致细胞动作电位延长, 所以控制初期, 螺旋波波臂变粗, 如图5(b)所示. 由于各细胞的钠电流幅度相同, 导致螺旋波波头旋转被抑制,

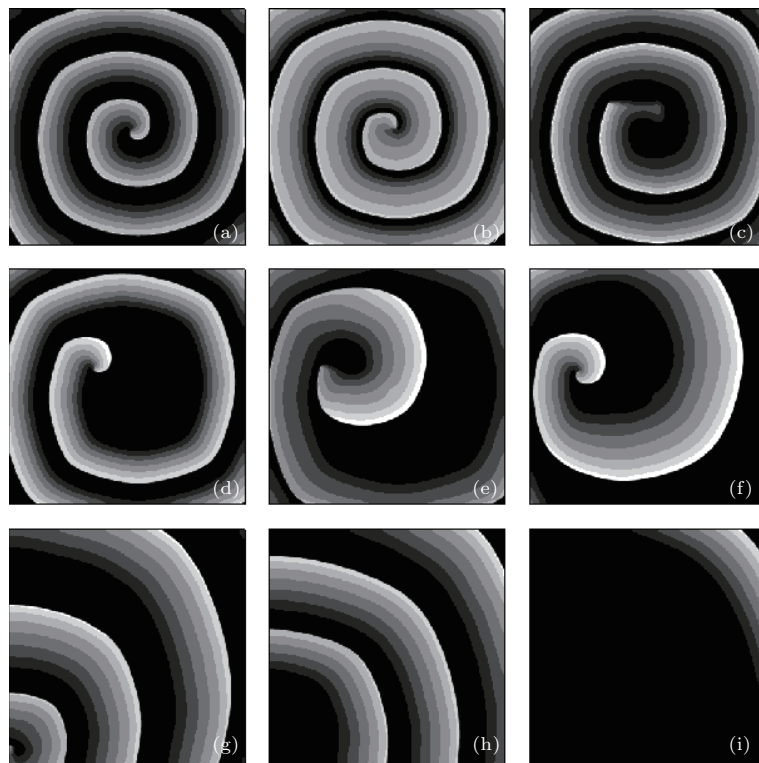


图5 在 $\bar{G}_{si} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 和 $I_{Nath} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 情况下不同时刻的膜电位斑图 (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 20 \text{ ms}$; (c) $t = 40 \text{ ms}$; (d) $t = 60 \text{ ms}$; (e) $t = 90 \text{ ms}$; (f) $t = 120 \text{ ms}$; (g) $t = 460 \text{ ms}$; (h) $t = 540 \text{ ms}$; (i) $t = 640 \text{ ms}$

Fig. 5. Pattern of membrane potential at different time moments for $\bar{G}_{si} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ and $I_{Nath} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$: (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 20 \text{ ms}$; (c) $t = 40 \text{ ms}$; (d) $t = 60 \text{ ms}$; (e) $t = 90 \text{ ms}$; (f) $t = 120 \text{ ms}$; (g) $t = 460 \text{ ms}$; (h) $t = 540 \text{ ms}$; (i) $t = 640 \text{ ms}$.

波臂回缩,如图5(c)所示.在波头回缩过程中,波臂变细,波头又会重新旋转,如图5(d)所示,看起来就像螺旋波在大幅度漫游;之后又出现螺旋波波臂变粗、波头旋转被抑制,如图5(e)所示;接着螺旋波波臂变细,波头又开始旋转,如图5(f)所示;螺旋波波头在这种间歇旋转下大幅度漫游,最后因为漫游出边界而消失.螺旋波波头间隙旋转是由于在波头所在区存在钠电流大小上升不到 $|I_{Na}| = 1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$,没有启动控制的缘故.

当钠电流控制阈值在约 $[-390, -230] \mu\text{A}/\text{cm}^2$

区间取值时,螺旋波消失过程如图6所示,可以看出,由于激发细胞的钠电流比无控制下大很多,导致细胞动作电位延长,在控制初期,出现波前与波后相遇,导致传导障碍,螺旋波破碎,形成多个螺旋波波头,这些波头演化形成时空混沌样斑图,这些时空斑图相互作用,最终又形成了单螺旋波,当螺旋波波头漫游出系统,螺旋波消失.当钠电流控制阈值满足 $I_{Nath} \leq -400 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时,螺旋波将由于传导障碍直接消失.

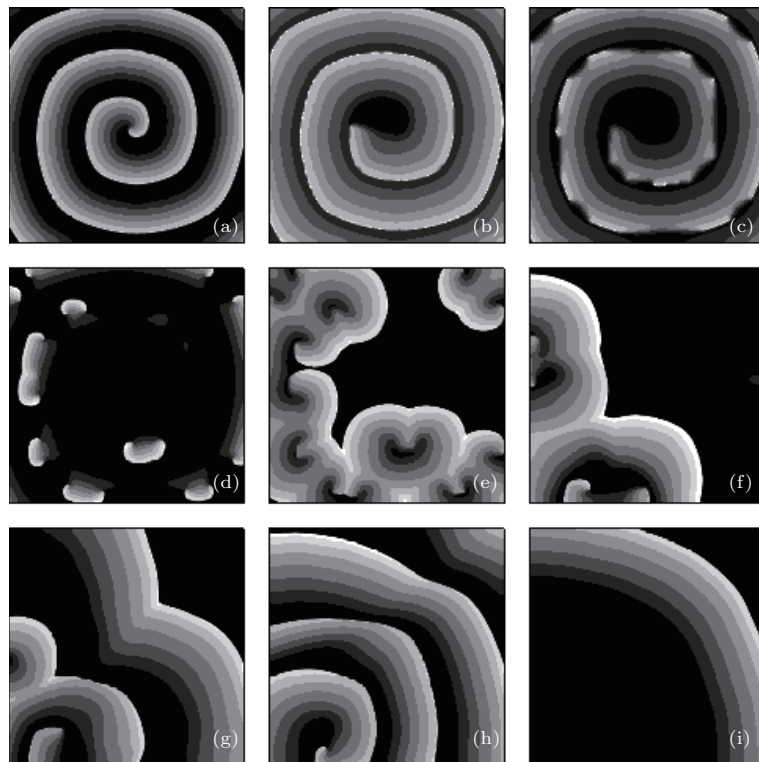


图6 在 $\bar{G}_{si} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 和钠电流控制阈值 $I_{Nath} = -260 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 情况下不同时刻的膜电位斑图 (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 30 \text{ ms}$; (c) $t = 36 \text{ ms}$; (d) $t = 48 \text{ ms}$; (e) $t = 70 \text{ ms}$; (f) $t = 130 \text{ ms}$; (g) $t = 170 \text{ ms}$; (h) $t = 280 \text{ ms}$; (i) $t = 580 \text{ ms}$

Fig. 6. Pattern of membrane potential at different time moments for $\bar{G}_{si} = 0.02 \text{ mS}/\text{cm}^2$ and $I_{Nath} = -260 \mu\text{A}/\text{cm}^2$: (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 30 \text{ ms}$; (c) $t = 36 \text{ ms}$; (d) $t = 48 \text{ ms}$; (e) $t = 70 \text{ ms}$; (f) $t = 130 \text{ ms}$; (g) $t = 170 \text{ ms}$; (h) $t = 280 \text{ ms}$; (i) $t = 580 \text{ ms}$.

3.2 时空混沌控制结果

通过使用不同的初态,数值模拟结果表明,当钠电流控制阈值 I_{Nath} 小于 $-90 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时,时空混沌都能得到控制(从系统中消失).在接近这个控制阈值的小范围内,时空混沌出现偶尔被控制.即使用不同初态,在相同的 I_{Nath} 下,有些初态可以控制,有些不能控制.图7给出了相同初态下不同钠电流控制阈值下平均膜电位差随时间的变化曲线,

可以看出,有两组控制参数导致平均膜电位差最终为0,表明时空混沌已经被控制.钠电流控制阈值越大,时空混沌消失就越快.时空混沌消失的机制有两种:一种是时空混沌先直接演化成螺旋波,或在传导障碍下大部分波消失后再形成螺旋波,当螺旋波漫游出系统边界后系统回到静息态,前者情况如图8所示,对应的方差变化如图7(b)所示,后者行为与图6相似,这两种情况需要控制时间较长;另一种是控制导致传导障碍,使时空混沌直接消失,

方差变化如图 7(c) 所示, 这种情况下控制时间最短. 由于在时空混沌态下, 若不加控制, 细胞钠电流也可以达到 $-400 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 所以在钠电流控制阈值小于 $400 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时, 两种消失方式都会出现.

在上述研究中, 固定取 $I_{\text{NaA}} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 实际在数值模拟中还取了其他值, 得到相同的结果, 可控区不变. 例如在螺旋波控制中, 当

I_{NaA} 在 $[-250, -160] \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 区间取值时, 螺旋波同样可以被控制; 在时空混沌控制中, 当 I_{NaA} 在 $[-250, -80] \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 区间取值时, 时空混沌同样可以被控制. 在控制方式上还尝试通过调控钠通道的 m 和 j 门变量来控制螺旋波和时空混沌, 具体做法是: 当满足 j 门变量处于上升阶段且值大于 0.1 时, 让 j 门变量每时步增加 0.004; 当满足方程 (4) 所示

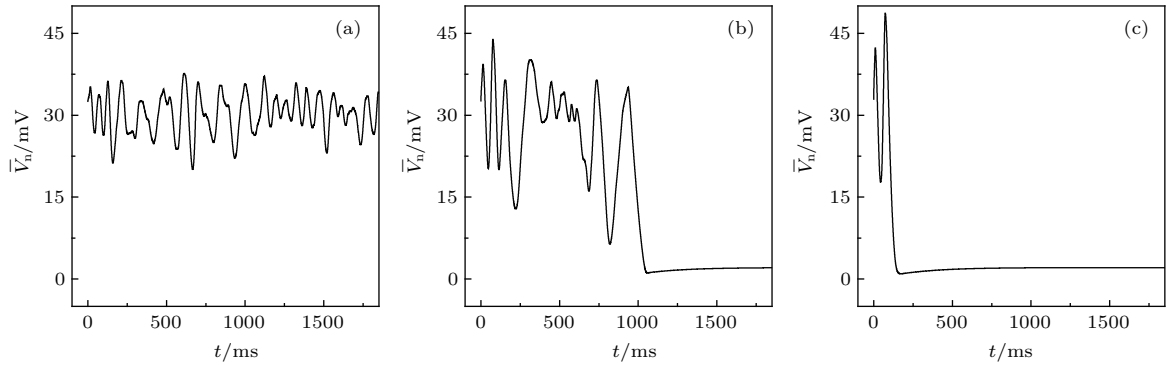


图 7 在 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.05 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 和不同钠电流控制阈值下平均膜电位差随时间的变化曲线 (a) $I_{\text{Nath}} = -60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $I_{\text{Nath}} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) $I_{\text{Nath}} = -390 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

Fig. 7. Evolution of the average membrane potential for $\bar{G}_{\text{si}} = 0.05 \text{ mS}/\text{cm}^2$ and different control thresholds of sodium current: (a) $I_{\text{Nath}} = -60 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $I_{\text{Nath}} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) $I_{\text{Nath}} = -390 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

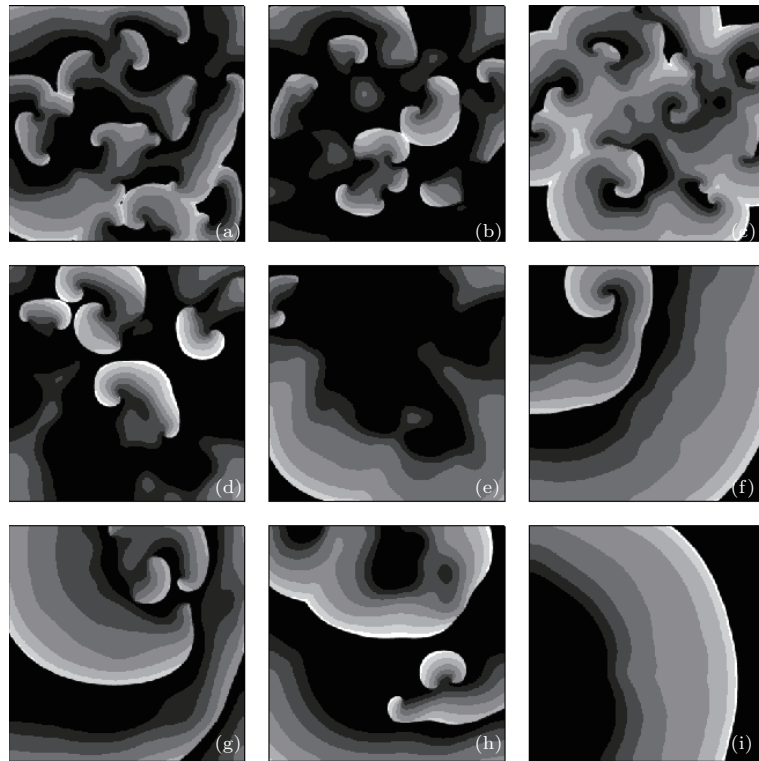


图 8 在 $\bar{G}_{\text{si}} = 0.05 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 和钠电流控制阈值 $I_{\text{Nath}} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 情况下不同时刻的膜电位斑图 (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 50 \text{ ms}$; (c) $t = 80 \text{ ms}$; (d) $t = 120 \text{ ms}$; (e) $t = 180 \text{ ms}$; (f) $t = 320 \text{ ms}$; (g) $t = 460 \text{ ms}$; (h) $t = 600 \text{ ms}$; (i) $t = 920 \text{ ms}$

Fig. 8. Pattern of membrane potential at different time moments for $\bar{G}_{\text{si}} = 0.05 \text{ mS}/\text{cm}^2$ and $I_{\text{Nath}} = -140 \mu\text{A}/\text{cm}^2$: (a) $t = 0 \text{ ms}$; (b) $t = 50 \text{ ms}$; (c) $t = 80 \text{ ms}$; (d) $t = 120 \text{ ms}$; (e) $t = 180 \text{ ms}$; (f) $t = 320 \text{ ms}$; (g) $t = 460 \text{ ms}$; (h) $t = 600 \text{ ms}$; (i) $t = 920 \text{ ms}$.

的控制条件时, 让 m 门变量每步增加 0.1, 这两个门变量的增加都是程序化增加, 不受膜电位影响, 当两门变量等于 1 时就维持为 1, 当控制结束时, 让这两个门变量按模型方程变化, 为保证各细胞具有相同激发性, 在控制过程中限定钠电流不能超过 $I_{\text{NaA}} = -200 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 超过这个值就让钠电流等于这个值, 发现这种调控钠电流方式同样可以控制螺旋波和时空混沌.

4 结论与讨论

本文使用 L-R 相 I 模型研究了如何通过调控钠电流来增加细胞的激发性, 达到抑制螺旋波波头旋转的目的, 从而消除心脏中的螺旋波或时空混沌. 结果发现, 只要激发细胞的钠电流幅值足够大, 同时各细胞钠电流的幅值差别不大, 细胞具有相近的激发性, 就能够抑制螺旋波波头的旋转, 导致螺旋波漫游出系统而消失, 或螺旋波由于传导障碍而消失以及导致时空混沌转变为螺旋波后消失或时空混沌由于传导障碍直接消失. 所以当钠电流控制阈值大于临界值时, 螺旋波和时空混沌都能被控制, 当钠电流控制阈值小于临界值但接近临界值时, 螺旋波和时空混沌只是偶然被控制, 与初态有关.

实验结果表明^[4], 心脏中的螺旋波可以漫游出系统边界自发消失, 本文提出控制螺旋波和时空混沌的方法主要是通过使螺旋波漫游出系统而消失, 因此是可行的. 本文所提控制方法的关键在于使钠离子通道更容易打开, 打开速度快, 在细胞没有被激发之前钠离子通道不会被关闭, 一旦细胞膜电位达到指定值, 钠离子通道很快就失活, 不让细胞出现晚钠电流, 以避免出现心率失常. Nav1.5 通道的棕榈酰化既可抑制钠电流, 也可以增加钠电流, 利用 Nav1.5 通道的棕榈酰化点来调控钠离子电流, 使细胞具有相近的激发性, 可利用实验和数值模拟研究来解决. 由于钠离子通道改变会导致各种心脏病, 如何调控钠离子通道已经成为当前研究的热点问题, 本文的研究结果为钠离子通道调控研究指明了方向, 也希望能为抗心律失常治疗提供新的思路.

参考文献

- [1] Cherry E M, Fenton F H 2008 *New J. Phys.* **10** 125016
- [2] Panfilov A V 1998 *Chaos* **8** 57
- [3] Panfilov A V, Holden A V 1990 *Phys. Lett. A* **151** 23
- [4] Davidenko J M, Pertsov A V, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J 1992 *Nature* **355** 349
- [5] Shajahan T K, Nayak A R, Pandit R 2009 *PLoS One* **4** e4738
- [6] Burton R A B, Klimas A, Ambrosi C M, Tomek J, Corbett A, Entcheva E, Bub G 2015 *Nat. Photon.* **9** 813
- [7] Pan D B, Gao X, Feng X, Pan J T, Zhang H 2016 *Sci. Rep.* **6** 21876
- [8] Yamazaki M, Honjo H, Nakagawa H, Ishiguro Y S, Okuno Y, Amino M, Sakuma I, Kamiya K, Kodama I 2007 *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **292** H539
- [9] Hajjar K, Berbari I, Tawil C E, Chebl R B, Dagher G A 2018 *Am. J. Emerg. Med.* **36** 1474
- [10] Manzoni G M, Castelnuovo G, Compare A, Pagnini F, Essebag V, Proietti R 2015 *Front. Psychol.* **6** 39
- [11] Boink G J J, Christoffels V M, Robinson R B, Tan H L 2015 *Trends Cardiovas. Med.* **25** 674
- [12] Costabal F S, Yao J, Kuhl E 2018 *Int. J. Numer. Methods Bio.* **34** e2964
- [13] Walcott G P, Killingsworth C R, Ideker R E 2003 *Resuscitation* **59** 59
- [14] Shajaha T K, Nayak A R, Pandit R 2009 *PLoS One* **4** e4738
- [15] 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]
- [16] Yamazaki M, Honjo H, Ashihara T, Harada M, Sakuma I, Nakazawa K, Trayanova N, Hori M, Kalifa J, Jalife J, Kamiya K, Kodama I 2012 *Heart Rhythm* **9** 107
- [17] Stamp A T, Osipov G V, Collins J J 2002 *Chaos* **12** 931
- [18] Ji L, Zhou Y, Li Q, Qiao C, Ouyang Q 2013 *Phys. Rev. E* **88** 042919
- [19] Luther S, Fenton F H, Kornreich B G, Squires A, Bittihn P, Hornung D, Zabel M, Flanders J, Gladuli A, Campoy L, Cherry E M, Luther G, Hasenfuss G, Krinsky V I, Pumir A, Gilmour Jr R F, Bodenschatz E 2011 *Nature* **475** 235
- [20] 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]
- [21] Wang X Y, Wang P, Li Q Y, Tang G N 2017 *Acta Phys. Sin.* **66** 138201 (in Chinese) [王小艳, 汪芑, 李倩昀, 唐国宁 2017 物理学报 **66** 138201]
- [22] Hörning M, Takagi S, Yoshikawa K 2012 *Phys. Rev. E* **85** 061906
- [23] Chen J X, Zhang H, Qiao L Y, Liang H, Sun W G 2018 *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.* **54** 202
- [24] Chen J X, Guo M M, Ma J 2016 *EPL* **113** 38004
- [25] Ouyang Q, Swinney H L, Li G 2000 *Phys. Rev. Lett.* **84** 1047
- [26] Wang X Y, Wang P, Tang G N 2017 *Acta Phys. Sin.* **66** 068201 (in Chinese) [王小艳, 汪芑, 唐国宁 2017 物理学报 **66** 068201]
- [27] Pei Z F, Xiao Y C, Meng J W, Hudmon A, Cummins T R 2016 *Nat. Commun.* **7** 12035
- [28] Müller-Ehmsen J, Brixius K, Schwinger R H 1998 *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **31** 684
- [29] Luo C H, Rudy Y 1991 *Circ. Res.* **68** 1501

Eliminating spiral wave and spatiotemporal chaos in cardiac tissues by suppressing the rotation of spiral wave tip^{*}

Li Qian-Yun Huang Zhi-Jing Tang Guo-Ning[†]

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

(Received 4 July 2018; revised manuscript received 21 September 2018)

Abstract

The variation of the function of sodium channel in cardiomyocyte is associated with multiple cardiac diseases. Increasing sodium channel availability can effectively increase sodium influx, leading to enhanced cardiomyocyte excitability, prolonged action potential duration and late sodium current activity, which may cause ventricular arrhythmia. On the other hand, enhancing cardiomyocyte excitability can effectively increase the conduction velocity of the medium in the rotation center of spiral wave, which can restrain the rotation of spiral wave, leading to the disappearance of spiral wave. However, how to increase the excitability of cardiomyocytes while avoiding arrhythmias has not yet been explored so far. In this paper, we study how to regulate the changes of sodium current in cardiac myocytes to control spiral wave and spatiotemporal chaos in a two-dimensional cardiac tissues by using the Luo-Rudy phase I model. We propose such a sodium current control scheme: when the cell is excited, the regulation of sodium current begins. If the absolute value of sodium current obtained from the model equation is less than the absolute value of sodium current control threshold, the sodium current is simply equal to the control threshold of sodium current. In other cases, the absolute value of sodium current cannot exceed the maximum value without control. When the membrane potential rises over -5 mV, the sodium current evolves naturally. This method of regulating sodium current ensures that all cells have almost the same amplitude of sodium current, while without obviously changing the excitation-time. All cells thus have the same excitability under the control of sodium current, so that the excitation of cell is less affected by spiral wave tip. The numerical simulation results show that as long as the control threshold of sodium current reaches a critical value, the rotation of spiral wave tip is effectively suppressed, causing spiral wave to move out of the system boundary and spatiotemporal chaos to disappear after it has evolved into a spiral wave. If the absolute value of sodium current control threshold is large enough, the spiral wave and spatiotemporal chaos would also disappear through conductive block. These results can provide a new idea for antiarrhythmic therapy.

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

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

DOI: 10.7498/aps.67.20181291

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11565005, 11365003, 11747307).

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