



动作电位动态变化对螺旋波演化行为的影响

关富荣 李成乾 邓敏艺

Effects of dynamic change of action potential on evolution behavior of spiral wave

Guan Fu-Rong Li Cheng-Qian Deng Min-Yi

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 71, 110502 (2022) DOI: 10.7498/aps.71.20220021

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.71.20220021>

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

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

具有早期后除极化现象的可激发系统中螺旋波破碎方式研究

Spiral wave breakup manner in the excitable system with early afterdepolarizations

物理学报. 2018, 67(9): 090501 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20172505>

通过抑制波头旋转消除心脏中的螺旋波和时空混沌

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

物理学报. 2018, 67(24): 248201 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20181291>

高Cr铸铁中 M_7C_3 碳化物与奥氏体共生长的元胞自动机模拟

Cellular automaton simulation on cooperative growth of M_7C_3 carbide and austenite in high Cr cast irons

物理学报. 2021, 70(21): 218102 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210725>

Hindmarsh–Rose神经元阵列自发产生螺旋波的研究

Spontaneous generation of spiral wave in the array of Hindmarsh–Rose neurons

物理学报. 2018, 67(3): 030502 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20172140>

温度梯度区域熔化作用下熔池迁移的元胞自动机模拟

Cellular automaton simulation of molten pool migration due to temperature gradient zone melting

物理学报. 2019, 68(4): 048102 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20181587>

两层老化心肌组织中螺旋波和时空混沌的控制

Control of spiral wave and spatiotemporal chaos in two-layer aging cardiac tissues

物理学报. 2021, 70(9): 098202 <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201294>

动作电位动态变化对螺旋波演化行为的影响*

关富荣¹⁾²⁾ 李成乾¹⁾²⁾ 邓敏艺^{1)2)†}

1) (广西师范大学物理科学与技术学院, 桂林 541004)

2) (广西核物理与核技术重点实验室, 桂林 541004)

(2022年1月5日收到; 2022年2月25日收到修改稿)

在心脏病患者的心脏中观察到心室不同部位的心肌细胞动作电位时长 (APD) 恢复曲线陡峭程度差别很大, 而陡峭的 APD 恢复曲线既可以在某些情况下导致螺旋波破碎和心室纤维性颤动, 也可能在另一些情况下不导致螺旋波破碎, 螺旋波动力学行为与陡峭的 APD 恢复曲线的关系仍未完全清楚, 因此需要深入研究. 本文采用二维可激发介质元胞自动机模型, 研究陡峭程度不同的 APD 恢复曲线下螺旋波的动力学行为, 数值模拟结果表明: 陡峭的 APD 恢复曲线可以使漫游螺旋波稳定, 也可以促进螺旋波漫游或引起破碎, 甚至使螺旋波消失, 观察到在 APD 恢复曲线总平均斜率大于 1 情况下螺旋波仍维持稳定或漫游, 在 APD 恢复曲线总平均斜率比 1 小很多的情况下螺旋波出现破碎; 在 APD 恢复曲线总平均斜率大于 1 的情况下观察到多普勒失稳、爱克豪斯失稳和 APD 交替变化三种螺旋波破碎方式, 其中 APD 交替变化导致的螺旋波破碎可在 APD 恢复曲线总平均斜率比 1 小很多的情况下发生. 观察到螺旋波通过漫游出系统边界和遇到传导障碍消失. 此外, 还发现通过增大元胞 APD 有利于防止螺旋波破碎. 对产生这些现象的物理机制进行解释.

关键词: 动作电位时长恢复关系, 螺旋波, 元胞自动机**PACS:** 05.45.-a, 82.40.Ck, 89.75.Kd**DOI:** 10.7498/aps.71.20220021

1 引言

螺旋波是非线性时空系统远离热力学平衡态下自组织形成的波斑图^[1], 它广泛存在于物理^[2]、化学^[3]、生物系统^[4]中, 研究表明: 生物系统中的螺旋波对生物的功能有着重要影响, 如大脑皮层中出现的螺旋波在介观尺度上能组织和调节神经元的集体活动, 既有助于皮层中神经元的正常信息处理, 也能诱发癫痫病理性活动斑图^[5]. 在老化的心脏中, 螺旋波可自发地出现, 但由于螺旋波是自维持波, 其频率高于窦房结的起搏频率, 因此当心脏组织中出现螺旋波时会导致心动过速, 而螺旋波破碎成时空混沌将导致心颤, 危及生命^[6]. 大量研究表明, 螺旋波是引起人类心房颤动^[7,8]、心室颤动^[9,10]

等复杂心律失常的原因之一, 由于存在潜在应用价值, 心脏等可激发介质中螺旋波的动力学^[11]、螺旋波的产生及其控制^[12-14]已成为斑图动力学研究的热点问题.

心脏是典型的可激发系统, 在进行体力活动时, 心脏的跳动频率高于正常频率, 此时心脏收缩和舒张的相对持续时间随之调整, 以确保心室血液的充盈和正常循环. 如果心跳频率增加而收缩期没有改变, 会导致舒张期不呈比例减少, 意味着下一次收缩前心室血液不充盈, 结果使动作电位持续时间减少, 原因是所有的离子过程还未完全恢复到静息态, 减少的跨膜电流会导致第二个动作电位的持续时间比第一个动作电位短^[15]. 心肌细胞的动作电位时长 (action potential duration, APD) 随上一个周期的静息时间长度 (也称舒张间隔, diastolic

* 国家自然科学基金 (批准号: 12047567) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: dengminyi@mailbox.gxnu.edu.cn

duration, DI) 变化关系 (曲线) 通常称为 APD 恢复关系 (曲线) [16–19], 当舒张间隔很长时对应的动作电位时长本文称为稳态动作电位时长 (即稳态 APD). 由于动作电位时长恢复曲线的变化在生物体的正常节律调节中起着重要作用, 它与心律失常、螺旋波破碎机制的关系受到了研究者的极大关注 [20–29]. 实验和理论研究发现, APD 恢复曲线倾斜度的不均匀分布对心律失常、螺旋波失稳起着重要作用 [20–23], 陡峭的 APD 恢复曲线容易引起室颤 [24,25], 通过药物平缓 APD 恢复曲线的斜率能达到缓解心律失常的治疗效果 [25,26]; 倾斜度大于 1 的 APD 恢复曲线使得细胞动作电位在高频刺激下容易诱发出持续的 APD 长短交替, 这时很小的舒张间隔变化都会导致 APD 的剧烈变化, 进而引起细胞不应期的变化 [27,28], 还会导致螺旋波破碎 [29].

2005 年, Clayton 和 Taggart [30] 发现斜率大于 1 的 APD 恢复曲线不是引发螺旋波破碎的必要条件, 空间上具有两个恢复曲线斜率都小于 1 的区域且这两个区内元胞连续两次激发产生的 APD 差别很大时也会导致螺旋波破碎; 2006 年, Nash 等 [31] 测量了 14 名患者的整个心室外膜组织上 256 个点的动作电位恢复曲线斜率, 观察到动作电位恢复曲线斜率分布极不均匀, 其中 54% 的记录点处的斜率分布在 [0, 1) 范围内, 20% 的记录点的斜率分布在 [1, 1.5) 范围内, 约 11% 的记录点的斜率分布在 [1.5, 2) 范围内, 其余记录点斜率分布在 [2, 4.1] 范围内, 他们还通过数值模拟观察到螺旋波在恢复曲线斜率大于 1 情况下既可能破碎、也可能不破碎, 但是未能解释其原因. 从上述研究可以看出, APD 恢复曲线的倾斜度对螺旋波演化行为的影响尚未完全清楚, 需进一步探讨, 而 APD 恢复关系中的

稳态 APD 对螺旋波的影响仍缺乏研究.

元胞自动机是研究复杂系统的重要辅助手段, 具有物理图像清晰、无截断误差、完全的并行性等优点, 在心肌组织螺旋波动力学和电生理特性建模的研究中得到广泛应用 [32–35], 先后用于研究非均匀心肌组织中螺旋波自发产生和终止以及靶波到时空混沌态的转变 [32]; 正常和心肌缺血情况下的心电图走势 [33,34]; 心房颤动的随机产生和终止的机制 [35], 这些研究丰富了心肌组织中螺旋波动力学的认知并拓宽元胞自动机的应用. 本文将心肌细胞 APD 恢复关系引入到元胞自动机模型中, 研究不同倾斜程度的 APD 恢复曲线和稳态 APD 对螺旋波演化行为的影响, 发现 APD 恢复曲线斜率大于 1 并不一定导致螺旋波破碎, 也可使螺旋波漫游, 甚至还可以使螺旋波保持稳定, 对产生这些现象的物理机制做了解释, 并根据数值模拟结果提出消除螺旋波的方法.

2 考虑 APD 恢复关系的元胞自动机模型

取具有 500×500 个格点的二维正方形点阵, 可激发心肌细胞均匀分布在这个点阵的格点上, 称为元胞, 相邻元胞间距为 1. 元胞在正方形点阵上的位置用坐标 (i, j) 表示, 其 t 时步的状态用 $u_{i,j}(t)$ 表示, 对应心肌细胞的膜电位, 采用扩展型 Moore 邻居, 元胞邻域半径为 r (即在邻域半径内有 $(2r+1)^2 - 1$ 个邻居), 元胞状态总数为 $n+1$, 即元胞 (i, j) 于 t 时刻的状态 $u_{i,j}(t)$ 在集合 $\{0, 1, 2, \dots, n (n \geq 2)\}$ 中取值, 其中 $u_{i,j}(t) = 0$ 表示静息态, $u_{i,j}(t) = 1$ 表示激发态, $u_{i,j}(t) = 2, 3, \dots, n$ 表示不应态. 不同状态之间的演化规则为

$$u_{i,j}(t+1) = \begin{cases} (u_{i,j}(t) + 1) \bmod (n+1), & u_{i,j}(t) \geq 1, \\ 1, & u_{i,j}(t) = 0, M_{i,j} \geq K, \\ 0, & u_{i,j}(t) = 0, M_{i,j} < K, \end{cases} \quad (1)$$

式中 $M_{i,j}$ 代表 t 时步以静息态元胞 (i, j) 为中心、半径为 r 的邻域范围内处于激发态邻居元胞的个数, K 为元胞激发阈值, n 称为元胞的 APD, 初始元胞的 APD 记作 n_0 . 在元胞自动机模型中引入文献 [17, 31, 36] 给出的 APD 恢复关系:

$$\text{APD}(\text{DI}) = \alpha - \beta \exp(-\text{DI}/\gamma), \quad (2)$$

式中 α 就是稳态 APD, α, β, γ 为常数. 不同 DI 对应的恢复曲线斜率定义为

$$\lambda = \frac{d\text{APD}}{d\text{DI}} = \frac{\beta}{\gamma} \exp\left(-\frac{\text{DI}}{\gamma}\right). \quad (3)$$

为了对 (2) 式的 APD 恢复曲线有直观印象, 图 1 给出了 $\alpha = 40$ 时不同 β, γ 下的 APD 恢复曲线和

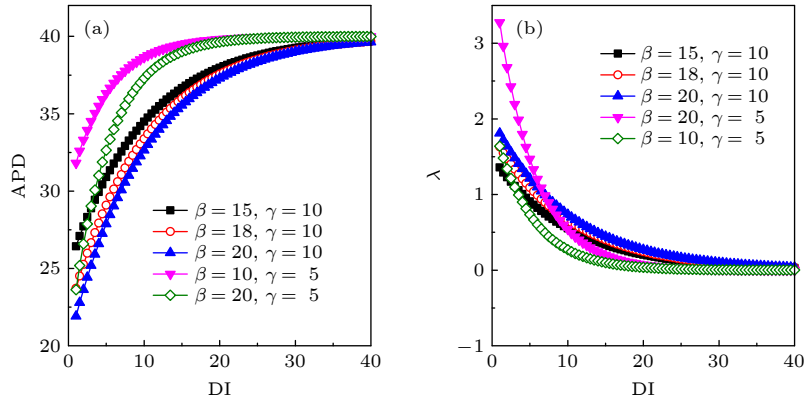


图 1 在 $\alpha = 40$ 和不同 β, γ 下 APD 恢复曲线 (a) 和斜率 λ 随舒张间隔 DI 的变化 (b)

Fig. 1. APD restitution curve (a) and the change of its slope λ with diastolic interval (DI) (b) for $\alpha = 40$ and different values of β and γ .

斜率 λ 随舒张间隔 DI 的变化. 从图 1 可以看出, 不同参数的曲线在 DI 较小情况下的倾斜程度不同 (即最大斜率不同), 在 γ 不变的情况下增大 β , 曲线的倾斜度增大, 最大斜率相应增大; 对于同一条 APD 恢复曲线, 不同 DI 值对应不同的斜率. 所有曲线有相同的特点: 曲线斜率随着 DI 增加而单调减少, 当 $DI \geq 8$ 个时步时, 曲线的斜率小于 1; 当 $DI \geq 30$ 个时步时, 曲线斜率趋于 0, APD 达到稳态 APD, γ 越小越容易达到稳态 APD. 在数值模拟中, α, β 和 γ 都是可调参数, APD 对应元胞自动机模型中的参数 n ; DI 为元胞在相继两次激发之间处于静息态的时长, 简称静息时长, 其影响着元胞在下一激发周期的 APD. 数值模拟时我们始终保持 $r = 3, K = 6$ 不变, 采用映射型边界条件, 即分别以系统的 4 条边界为镜面向外拓展宽为 $r = 3$ 的虚拟区域, 将系统内距边界小于 3 的元胞的状态镜面反射到边界外, 并以顶点为对称点将系统 4 个边角区域的元胞状态映射出去. 在执行映射型边界条件后, 边界处的元胞就与系统内其余元胞具有相同的邻居个数.

3 在不同倾斜度的 APD 恢复曲线下的数值模拟结果

在不考虑 APD 恢复关系 ($APD = n_0 = 40, r = 3, K = 6$) 情况下产生螺旋波初态, 其是漫游螺旋波, 波头轨迹接近长条形矩形闭合回路, 长度约 40 个格点, 绝大部分元胞的静息时长 $DI = 1$ 时步. 然后在系统中考虑 APD 恢复关系并以此时为计时起点, 研究不同倾斜程度的 APD 恢复曲线和稳态 APD 对螺旋波动力学的影响.

为研究在不同倾斜度的 APD 恢复曲线下的螺旋波演化行为, 保持 $\alpha = 40, \gamma = 10$ 不变, 通过调节 β 来改变 APD 恢复曲线的倾斜度, 观察不同 β 下初态螺旋波的演化行为. 从图 1 可以看出, 引入 APD 恢复关系后, 元胞的 APD 最初从 $n_0 = 40$ 将减小到 $DI = 1$ 对应的最小值, 之后元胞的 APD 动态变化. 数值模拟发现, 当 $\beta \leq 10$ 时, 初态漫游螺旋波演化成稳定螺旋波, 说明 APD 恢复关系可以使不稳定螺旋波变得稳定; 当 $11 \leq \beta \leq 14$ 时, 螺旋波发生漫游, 且 β 越大, 螺旋波漫游的幅度越大, 漫游情况如图 2 所示, 图 2 中白色对应元胞处于静息态, 黑色线对应元胞处于激发态, 灰色区对应元胞处于不应态, 黑色线与白色区的边界线之间的灰色区宽度除以每时步波传播的距离对应元胞的 APD, 白色条纹越宽代表 DI 值越大. 从图 2 可以看出, 螺旋波漫游导致 DI, APD 分布略有不均匀, 但没有引起传导障碍, 所以螺旋波波臂没有折断; 当 $\beta \geq 15$ 时, 螺旋波发生波臂断裂和破碎, 其破碎方式有三种.

第一种破碎方式是: 螺旋波先发生漫游, 然后波臂在波头附近断裂, 最终导致螺旋波完全破碎, 这种由于漫游导致的螺旋波破碎称为多普勒失稳^[37], 如图 3 所示. 在图 3 中, 为了同时显示处于不应态的元胞 APD, 在作膜电位斑图时, 将元胞 APD 在 $[31, 40]$ 范围的不应态元胞统一用红色显示 (记为 A 态), 元胞 $APD < 31$ 的不应态元胞用绿色显示 (记为 B 态), 激发态和静息态元胞分别用黑色和白色显示, 之后的斑图也以相同方式显示. 从图 3 可以看出, 引入 APD 恢复关系后, 白色线逐渐变宽, 因为元胞的 APD 瞬间减小到 $n \approx 26$ (参见图 1),

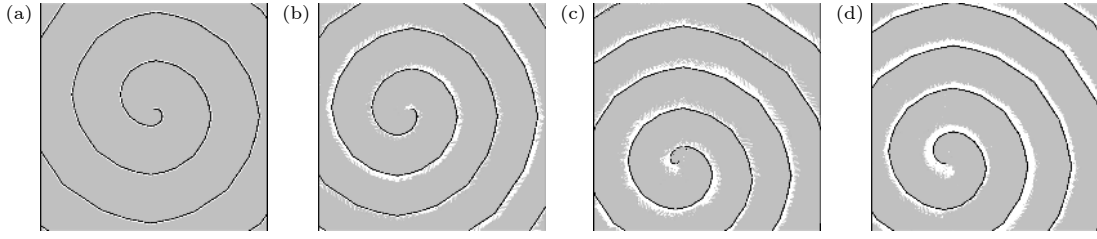


图 2 在参数 $\alpha = 40$, $\gamma = 10$, $\beta = 14$ 下不同时刻的膜电位斑图 (a) $t = 0$; (b) $t = 20000$; (c) $t = 60000$; (d) $t = 100000$
 Fig. 2. Patterns of the membrane potential at different time moments for $\alpha = 40$, $\gamma = 10$ and $\beta = 14$: (a) $t = 0$; (b) $t = 20000$; (c) $t = 60000$; (d) $t = 100000$.

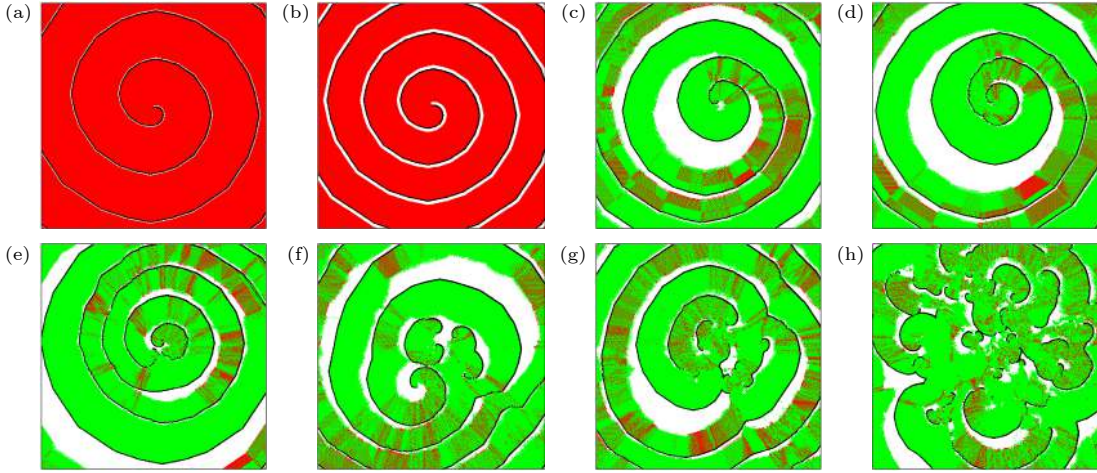


图 3 在参数 $\alpha = 40$, $\gamma = 10$, $\beta = 15$ 下不同时刻的膜电位斑图, 白色代表静息态; 黑色代表激发态; 绿色 (红色) 代表元胞 APD 在 $[26, 30]$ ($[31, 40]$) 范围的不应态 (a) $t = 0$; (b) $t = 400$; (c) $t = 490$; (d) $t = 510$; (e) $t = 560$; (f) $t = 1800$; (g) $t = 2000$; (h) $t = 3070$
 Fig. 3. Patterns of the membrane potential at different time moments for $\alpha = 40$, $\gamma = 10$ and $\beta = 15$. The white and black represent the rest-state and excited state, respectively, the green (red) represents the refractory states in which the APD of the cell is in the range of $[26, 30]$ ($[31, 40]$): (a) $t = 0$; (b) $t = 400$; (c) $t = 490$; (d) $t = 510$; (e) $t = 560$; (f) $t = 1800$; (g) $t = 2000$; (h) $t = 3070$.

致使元胞在演化过程中提前返回到静息态. 一方面由于元胞 APD 减小, 使波头加快旋转而漫游, 白色线逐渐演化成粗细极度不均匀的线 (DI 分布极度不均匀); 另一方面, 波头加快旋转使螺旋波的中心区黑色线曲率增大, 致使大部分元胞都处于 B 态, 而处于 A 态的元胞则呈零散分布, 即在螺旋波波头附近, A 态元胞与激发态相邻且呈小的辐射状分布, 导致传导障碍使波臂折断. 而在螺旋波外围, 位于波后的 A 态元胞呈小块状分布, 不与激发元胞相遇, 因此不引起传导障碍 (参见图 3(c), (d)). 随着螺旋波波臂多次折断, 所有 A 态元胞都呈辐射状分布, 最终使螺旋波完全破碎 (参见图 3(e)—(h)), 可见多普勒失稳是螺旋波波头漫游使其附近大量 A 态元胞分布呈辐射状导致传导障碍造成的.

第二种破碎方式是: 螺旋波波臂先在外围折断, 最终导致螺旋波完全破碎, 这种螺旋波破碎方

式称为爱克豪斯失稳^[37], 如图 4 所示. 从图 4 可以看出, 引入 APD 恢复关系后, 白色线逐渐变宽 (参见图 4(b)), 是因为元胞的 APD 瞬间减小到 $n \approx 23$ (参见图 1), 元胞的 APD 变化相比于图 3 的情况进一步增大. 从图 4(b)—(e) 可以看出, 在元胞 APD 变小后, 螺旋波波臂保持均匀, 说明螺旋波是稳定螺旋波, 正因为是稳定螺旋波, 使得由处于 B 态元胞组成的螺旋波首先在其外围出现呈小三角形分布的 A 态元胞, 导致螺旋波波臂折断, 随后在折断处形成新的螺旋波 (见图 4(f)). 随着螺旋波继续演化, 在 $t = 310$ 时步, 螺旋波波头周围才出现 A 态元胞大范围呈小块状分布或小块辐射状分布, 这种分布不会导致波臂折断, 因螺旋波不漫游, 螺旋波中心区保持完好. 螺旋波最终破碎是在外围形成的螺旋波与原螺旋波相互碰撞的结果, 系统最终演化为多螺旋波态 (参见图 4(h)).

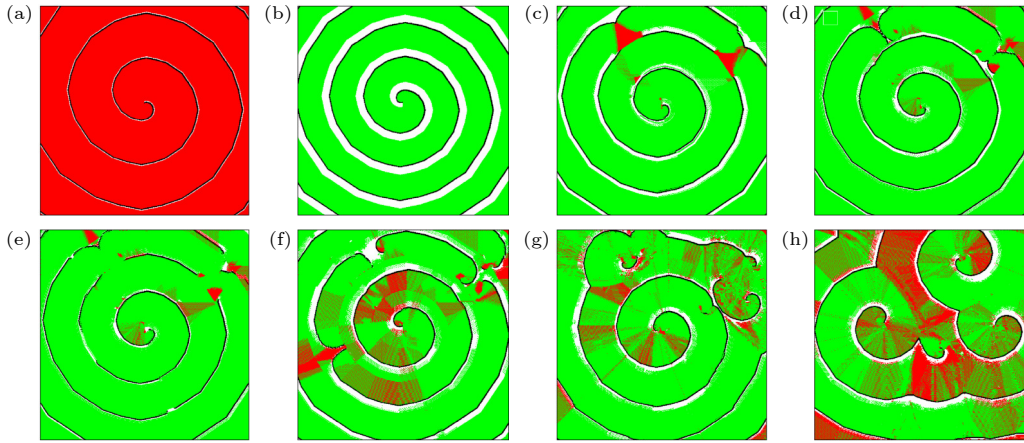


图 4 在参数 $\alpha = 40$, $\gamma = 10$, $\beta = 18$ 下不同时刻的膜电位斑图, 作图方式与图 3 一致 (a) $t = 0$; (b) $t = 40$; (c) $t = 220$; (d) $t = 250$; (e) $t = 255$; (f) $t = 310$; (g) $t = 2850$; (h) $t = 34300$

Fig. 4. Patterns of the membrane potential at different time moments for $\alpha = 40$, $\gamma = 10$ and $\beta = 18$, the drawing method is consistent with Fig. 3: (a) $t = 0$; (b) $t = 40$; (c) $t = 220$; (d) $t = 250$; (e) $t = 255$; (f) $t = 310$; (g) $t = 2850$; (h) $t = 34300$.

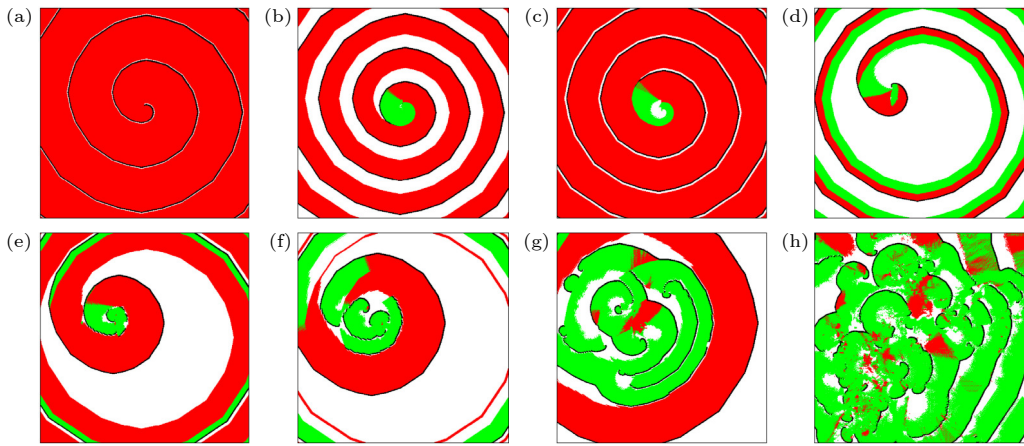


图 5 在参数 $\alpha = 40$, $\gamma = 10$, $\beta = 33$ 下不同时刻的膜电位斑图, 作图方式与图 3 一致 (a) $t = 0$; (b) $t = 50$; (c) $t = 60$; (d) $t = 100$; (e) $t = 130$; (f) $t = 150$; (g) $t = 200$; (h) $t = 500$

Fig. 5. Patterns of the membrane potential at different time moments for $\alpha = 40$, $\gamma = 10$ and $\beta = 33$, the drawing method is consistent with Fig. 3: (a) $t = 0$; (b) $t = 50$; (c) $t = 60$; (d) $t = 100$; (e) $t = 130$; (f) $t = 150$; (g) $t = 200$; (h) $t = 500$.

第三种破碎方式是: APD 和 DI 大幅度振荡变化导致螺旋波破碎成时空混沌, 如图 5 所示. 从图 5 可以看出, 引入 APD 恢复关系后, 元胞 APD 从 $n_0 = 40$ 瞬间减小到 $n \approx 10$ (根据方程 (2) 可以得出), 白色线逐渐变得很宽 (螺旋波波头附近除外), 直到所有元胞处于 B 态. 在下次激发时, 除螺旋波中心区外, 其他位置的元胞又恢复至 A 态, 形成螺旋状分布, 在螺旋波波头附近与 B 态元胞分布区域相遇 (参见图 5(b)), 导致传导障碍使螺旋波波头消失, 出现新的断点, 此时螺旋波不再旋转, 而是断点回缩 (参见图 5(c)), 直到传导障碍消失后, 螺旋波又开始旋转 (参见图 5(d)), 从效果上看, 螺旋波类似作大幅度漫游. 从图 5(d), (e) 可以看出, 由于

A 态元胞和 B 态元胞分布区在波头附近相遇, 导致螺旋波波臂在波头附近折断, 脱离主体这段小波演化成由处于 B 态的元胞组成的小螺旋波. 随着系统演化, A 态和 B 态元胞分布区交替出现, 且总在螺旋波波头附近相遇, 产生传导障碍, 最终使螺旋波破碎成时空混沌. 我们把元胞 APD 大幅度振荡变化称为 APD 交替, 可认为螺旋波破碎是由于 APD 按 $A \rightarrow B \rightarrow A \rightarrow B$ 方式交替 (记为 AB 交替) 变化导致的, APD 交替变化在心律失常中是常见的现象^[27,28].

以上结果表明, 在不同 β 值下, 螺旋波破碎方式存在明显的不同: 第一、第二种螺旋波破碎不存在大范围 APD 交替变化, 只是局部存在 APD 非

均匀分布导致传导障碍使螺旋波破碎, 由于形成的 APD 非均匀分布具有偶然性, 因此螺旋波完全破碎需要经过很长时间. 第三种螺旋波破碎由于 APD 按 AB 方式交替导致, 螺旋波完全破碎需要的时间很短, 这种破碎方式可以使心脏由心动过速快速转变为心室纤维性颤动, 危害很大.

为了解参数 β, γ 同时变化对螺旋波的影响, 图 6 给出了在 $\beta-\gamma$ 参数平面上的相图. 为了解释图 6 的结果, 在给定参数 β, γ 下计算总平均斜率 $\bar{\lambda}_T$, 该值用如下方式得到: 首先将 t 时步各激发元胞的 DI 值求和后求平均, 得到 t 时步的平均 DI, 此时可通过 (3) 式算出平均斜率 $\bar{\lambda}_t$, 接着将 $1-t_0$ (t_0 为螺旋波完全破碎前的某个时刻) 这段时间内各时刻平均 DI 求和再平均, 得到总平均 DI, 最后利用 (3) 式算出 $\bar{\lambda}_T$ 作为该组参数的总平均斜率. 对于不破碎螺旋波, 取 $t_0 = 2000$ 时步, 如果螺旋波很快漫游出系统, 则取螺旋波消失前某个时刻为 t_0 值, 图 7 给出了 $\bar{\lambda}_T$ 随 β, γ 变化的直方图.

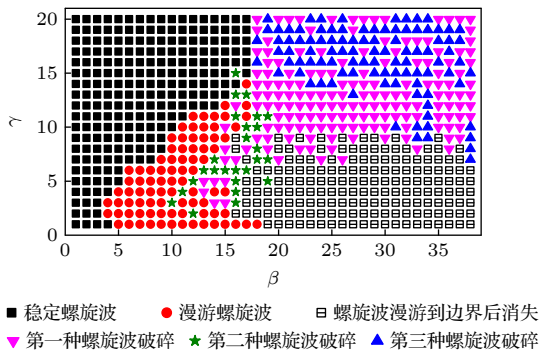


图 6 在 $\beta-\gamma$ 参数平面上的相图

Fig. 6. Phase diagram on $\beta-\gamma$ parameter plane.

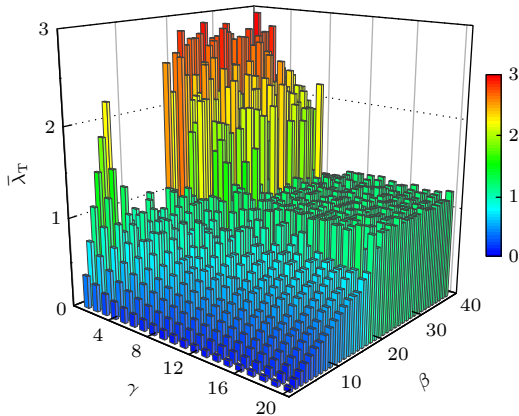


图 7 APD 恢复曲线总平均斜率 $\bar{\lambda}_T$ 随参数 β, γ 变化的直方图

Fig. 7. Histogram of total average slope of APD restitution curve varying with parameters β and γ .

从图 6 和图 7 可以看出: 760 组参数中有 216 组参数出现稳定螺旋波且集中分布在一个大的区域, 稳定螺旋波对应参数的总平均斜率一般在 $[0.0476, 0.8671]$ 范围内变化, 有 2 组参数的总平均斜率超过 1, 这两组参数是 $(\beta, \gamma) = (3, 1), (4, 1)$, 表明总平均斜率大于 1 也能使螺旋波稳定. 有 85 组参数出现螺旋波漫游且几乎分布在一个大的区域, 漫游螺旋波的总平均斜率在 $[0.5297, 2.2073]$ 范围内变化, 其中有 4 组参数的总平均斜率高于 1, 这四组参数是 $(\beta, \gamma) = (4, 2), (5, 1), (5, 2), (6, 1)$, 可见总平均斜率大于 1 不一定使螺旋波破碎. 当 $\beta \geq 18$ 时, 出现第一种、第三种螺旋波破碎和螺旋波漫游出边界消失, 不存在稳定和漫游螺旋波, 其中有 167 组参数出现第一种螺旋波破碎方式, 这种破碎方式的总平均斜率在 $[1.1198, 1.2754]$ 范围内变化, 有 98 组参数出现第三种螺旋波破碎方式, 这种破碎方式的总平均斜率一般在 $[1.0014, 1.0233]$ 范围内变化, 有 4 组参数的总平均斜率小于 1, 这四组参数是 $(\beta, \gamma) = (19, 19), (19, 20), (22, 18), (22, 19)$, 说明总平均斜率小于 1 也可以使螺旋波破碎; 从图 6 可以看出, 对于第一、第三种螺旋波破碎方式, 其参数混合地分布在 $\gamma \geq 10$ 的区域, 表明这两种破碎方式具有偶然性, 对参数变化比较敏感. 有 168 组参数出现螺旋波漫游出边界消失且几乎分布在一个大的区域 (对应 $\gamma < 10$), 螺旋波消失对应的总平均斜率约在 $[1.2738, 2.9874]$ 范围内变化, 这表明要让螺旋波漫游出系统消失, 需要的恢复曲线斜率非常大. 有 26 组参数出现第二种螺旋波破碎方式, 而且主要以孤立方式出现, 这种破碎方式的总平均斜率在 $[1.0301, 1.1196]$ 范围内变化, 可见第二种螺旋波破碎少见.

上述结果表明: 用恢复曲线总平均斜率是否大于 1 来判断螺旋波的演化行为是否稳定和漫游存在不可靠因素, 为了解释其原因, 图 8 给出了几组螺旋波稳定、漫游、破碎和消失对应的参数下 $\bar{\lambda}_t$ 随时间的变化. 从图 8(a), (b) 可以看出, 即使总平均斜率大于 1, 只要平均斜率保持不变 (即元胞的 APD 和 DI 保持不变), 螺旋波也可以稳定, 同理对漫游螺旋波也成立 (参见图 8(d)), 这个结果说明要消除心律失常应尽可能使心肌细胞的 APD 和 DI 保持不变. 图 8(a), (b) 为总平均斜率大于 1 的特殊情况, 一般情况下稳定螺旋波对应的平均斜率变化如图 8(c) 所示.

从图 8(e) 可以看出, 即使总平均斜率大于 1, 只要平均斜率随时间大幅度快速振荡, 也可以保证螺旋波不破碎而处于漫游态. 对于一般漫游螺旋波, 其总平均斜率小于 1, 平均斜率随时间在某个固定值附近小幅振荡 (见图 8(f)).

对于破碎的螺旋波, 其对应平均斜率随时间变

化一般在某个大于或等于 1 的值附近小幅振荡 (见图 8(g)—(i)), 但存在平均斜率在小于 1 的范围内振荡的情况 (参见图 8(j)), 其总平均斜率也小于 1. 为了对总平均斜率小于 1 下螺旋波的破碎有直观印象, 图 9 给出了在图 8(j) 参数下不同时刻的膜电位斑图. 从图 9 可以看出, 引入 APD 恢复关系后,

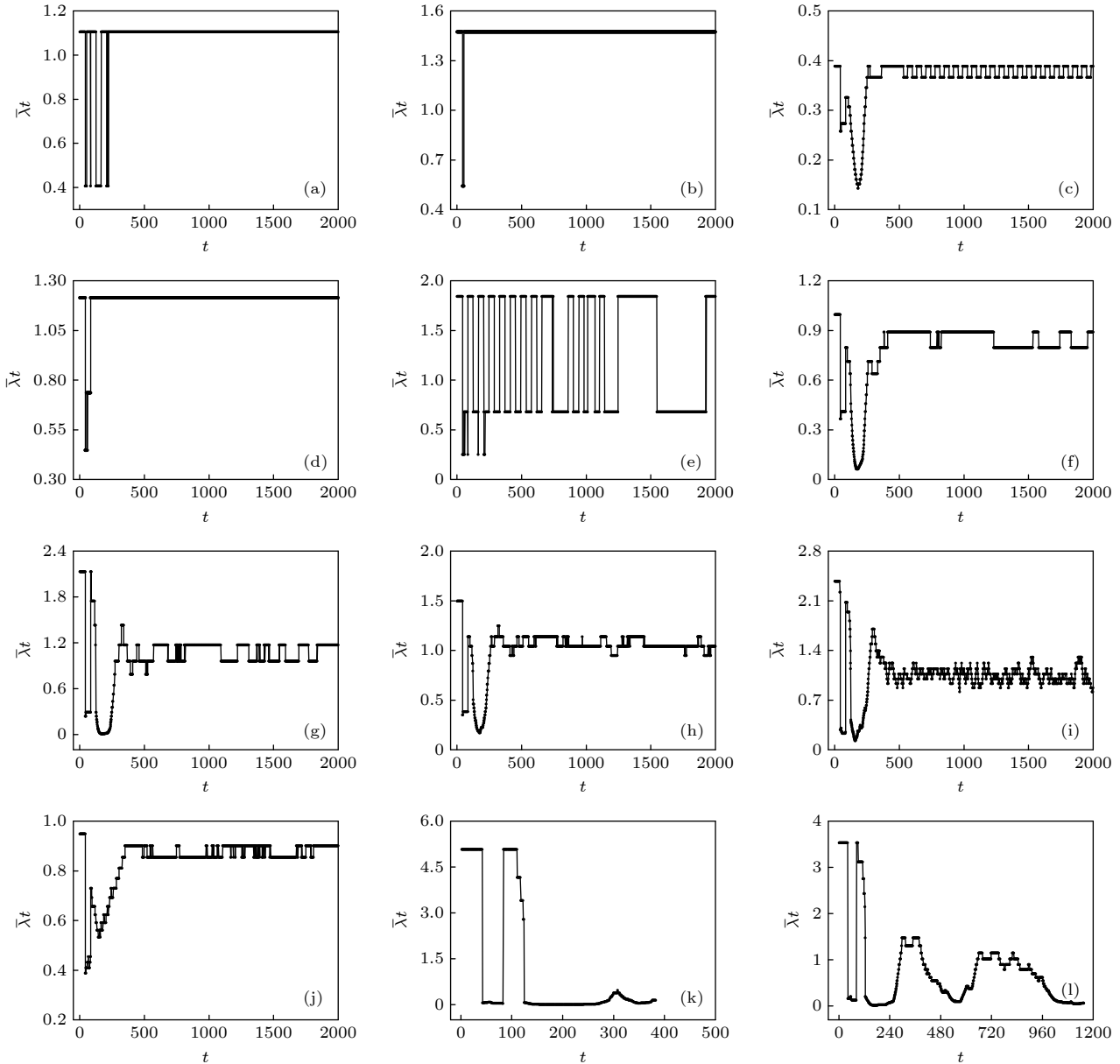


图 8 不同参数 (螺旋波态) 下恢复曲线的平均斜率随时间变化 (a) $\beta = 3, \gamma = 1$ (稳定); (b) $\beta = 4, \gamma = 1$ (稳定); (c) $\beta = 7, \gamma = 17$ (稳定); (d) $\beta = 4, \gamma = 2$ (漫游); (e) $\beta = 5, \gamma = 1$ (漫游); (f) $\beta = 10, \gamma = 9$ (漫游); (g) $\beta = 13, \gamma = 5$ (第一种破碎); (h) $\beta = 18, \gamma = 11$ (第二种破碎); (i) $\beta = 38, \gamma = 15$ (第三种破碎); (j) $\beta = 19, \gamma = 19$ (总平均斜率小于 1 的破碎); (k) $\beta = 31, \gamma = 5$ (消失); (l) $\beta = 32, \gamma = 8$ (消失)

Fig. 8. Evolution of the average slope of the restitution curve for different parameters (spiral wave states): (a) $\beta = 3, \gamma = 1$ (stable); (b) $\beta = 4, \gamma = 1$ (stable); (c) $\beta = 7, \gamma = 17$ (stable); (d) $\beta = 4, \gamma = 2$ (meandering); (e) $\beta = 5, \gamma = 1$ (meandering); (f) $\beta = 10, \gamma = 9$ (meandering); (g) $\beta = 13, \gamma = 5$ (first type of breakup); (h) $\beta = 18, \gamma = 11$ (second type of breakup); (i) $\beta = 38, \gamma = 15$ (third type of breakup); (j) $\beta = 19, \gamma = 19$ (breakup with total average slope less than 1); (k) $\beta = 31, \gamma = 5$ (disappear); (l) $\beta = 32, \gamma = 8$ (disappear).

白色线没有加宽,而是出现元胞 APD 相差很大的两个螺旋状区域 (A, B 状态区), 这两块区通过细的白色线分离开 (参见图 9(b), (c)), 但在波头附近相遇, 导致传导障碍使螺旋波波臂在波头附近折断, 脱离主体的这段小波演化成螺旋波 (参见图 9(c), (d)), 而原螺旋波停止旋转, 直到波头附近恢复为绿色区. 由于两块元胞 APD 相差很大的螺旋状区域大小交替变化, 且都在螺旋波波头附近相遇, 致使螺旋波波臂在波头附近陆续出现折断现象, 脱离主体的这段小波同样演化成螺旋波, 这些螺旋波相互作用, 最终导致螺旋波破碎. 与图 3 所示的第一种破碎不同的是, 图 9 显示的这种破碎在初始阶段螺旋波不发生漫游. 与图 5 所示的动作电位按 AB 交替变化导致的第三种破碎不同的是, 图 9 显示动作电位按 $A \rightarrow AB \rightarrow B \rightarrow BA \rightarrow A$ 交替变化. 存在两条白色线, 第一条白色线位于激发态波前, 第二条白色线位于 A, B 状态分布区之间, 如图 9(b) 所示, 其实际上是 $t = 0$ 时刻的静息态线所在位置, 它是这样产生的: 在波传播的过程中, 激发波线前方的静息态元胞相继变成 B 态, 而最先变成 B 态的元胞返回到静息态时, 有与之相邻元胞仍处于 A 态, 导致第二条白色线出现, 它是由于 AB 两种

状态的元胞 APD 相差一倍多引起的. 当然, 如果分别计算螺旋波波头周围和螺旋波外围的 APD 恢复曲线总平均斜率, 可以发现: 在螺旋波中心区的总平均斜率大于 1, 因为波头周围元胞处于 B 态, APD 较小, 而静息时长是 1 个时步; 在螺旋波其他区的总平均斜率接近 0, 使得整体总平均斜率比 1 小很多, 这就是为什么 A, B 两种元胞态分布区总在波头附近相遇导致传导障碍.

对于消失的螺旋波, 其参数的平均斜率随时间大幅度慢振荡, 最大平均斜率可达到 5, 最小接近 0, 如图 8(k), (l) 所示, 正是这种大幅度慢振荡, 螺旋波出现呼吸效应 (即 APD 大幅度交替变化), 从而引起螺旋波波头间歇性遇到传导障碍而作漂移运动, 其效果表现为螺旋波在短时间内大幅度漫游, 迫使螺旋波运动出边界消失, 因此可以通过使心肌细胞动作电位大幅度交替变化来消除螺旋波.

上述研究结果表明, 螺旋波的演化与恢复曲线倾斜度有关, 螺旋波破碎与恢复曲线总平均斜率大于或等于 1 有密切联系, 但是恢复曲线总平均斜率大于 1 并不一定导致螺旋波破碎, 只要恢复曲线平均斜率随时间大幅度高频振荡或者保持不变, 也可以只导致螺旋波漫游, 甚至稳定; 此外, 恢复曲线

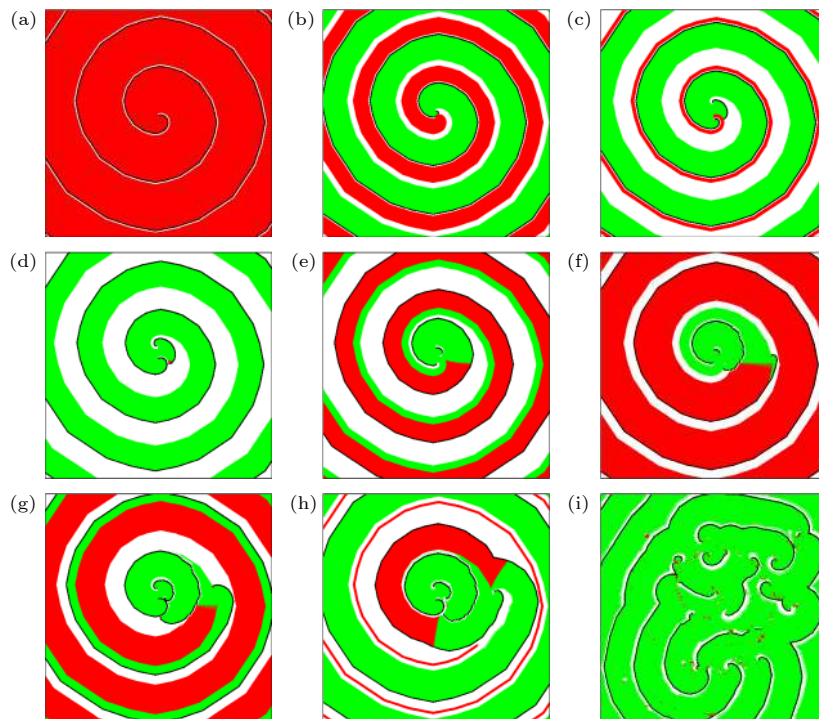


图 9 在参数 $\alpha = 40$, $\gamma = 19$, $\beta = 19$ 下不同时刻的膜电位斑图, 作图方式与图 3 相同 (a) $t = 0$; (b) $t = 27$; (c) $t = 37$; (d) $t = 40$; (e) $t = 57$; (f) $t = 80$; (g) $t = 90$; (h) $t = 113$; (i) $t = 1900$

Fig. 9. Patterns of the membrane potential at different time moments for $\alpha = 40$, $\gamma = 19$ and $\beta = 19$. The drawing method is consistent with Fig. 3: (a) $t = 0$; (b) $t = 27$; (c) $t = 37$; (d) $t = 40$; (e) $t = 57$; (f) $t = 80$; (g) $t = 90$; (h) $t = 113$; (i) $t = 1900$.

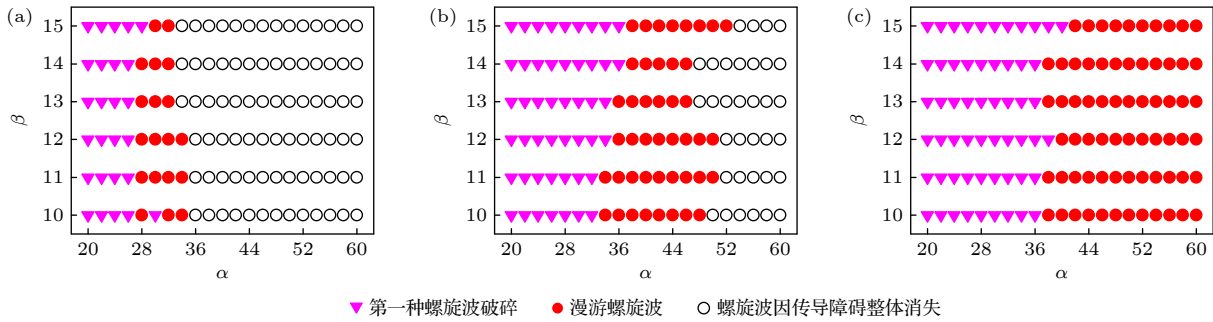


图 10 在不同 n_0 情况下 β - α 参数平面上的相图 (a) $n_0 = 25$; (b) $n_0 = 40$; (c) $n_0 = 55$.

Fig. 10. Phase diagram on β - α parameter plane for different values of n_0 : (a) $n_0 = 25$; (b) $n_0 = 40$; (c) $n_0 = 55$.

总平均斜率小于 1, 螺旋波也不一定保持不破碎态, 只要出现元胞的 APD 大幅度交替变化, A 态和 B 态元胞分布区在螺旋波波头附近相遇, 波在传播过程中就会因遇到不应态元胞而导致传导障碍, 诱发螺旋波波臂折断, 这种现象频繁出现就会导致螺旋波破碎.

4 在不同稳态 APD 恢复曲线下的数值模拟结果

前面只探究了在不同倾斜度的 APD 恢复曲线下的螺旋波演化行为, 为了探究不同稳态 APD 对螺旋波的影响, 首先取不同 n_0 来产生初态螺旋波, 其可以是稳定或漫游螺旋波, 然后在固定值 $\gamma = 9$ 及不同参数 α 和 β 情况下观察螺旋波的演化行为, 图 10 给出了在 $\beta - \alpha$ 参量平面上的相图. 从图 10 可以看出, 在给定 β 的情况下, 逐渐增大稳态 APD (即 α), 螺旋波出现从破碎 \rightarrow 漫游 \rightarrow 消失的转变过程, 而且都有这样的特点: 1) 当 α 比 n_0 小足够多时, 螺旋波会按第一种方式破碎, 当 α 比 n_0 大足够多时, 螺旋波会消失, 这是由于引入 APD 恢复关系后, 元胞 APD 剧增, 元胞返回到静息态的时间延长, 导致整体出现传导障碍, 因此可以通过增大心肌细胞稳态动作电位来消除心脏中的螺旋波; 2) 当 $n_0 = 25, 40, 55$ 时, 126 组参数中分别有 19, 44, 69 组参数处于漫游螺旋波态, 比例依次为 0.1508, 0.3492, 0.5476, 说明增大初态螺旋波各元胞的 APD, 有利于避免螺旋波破碎.

5 结 论

本文采用二维可激发介质元胞自动机模型, 研究了元胞 APD 按不同的 APD 恢复曲线动态变化

后对螺旋波的影响, 探讨螺旋波失稳的机制, 研究发现: 不同倾斜度的 APD 恢复曲线可以使不稳定螺旋波变得稳定, 也可以使螺旋波漫游、破碎和消失. 对于稳定和漫游螺旋波, 对应的 APD 恢复曲线总平均斜率一般小于 1, 但也存在总平均斜率大于 1 的情况下仍不出现传导障碍, 是因为 APD 恢复曲线平均斜率保持不变 (即元胞 APD 和 DI 保持不变), 或者平均斜率大幅度高频振荡. 螺旋波破碎通常与 APD 恢复曲线总平均斜率大于 1 有关, 但是少数情况下出现 APD 恢复曲线总平均斜率比 1 小很多时也会导致螺旋波的破碎, 原因是复杂的 A 态、B 态交替引发传导障碍而使螺旋波破碎, 如果 A 态、B 态交替使螺旋波波头消失, 新出现的断点只作漂移运动, 直到传导障碍消失才继续旋转, 这种情况会导致螺旋波漫游出系统消失, 其与 APD 恢复曲线的平均斜率大幅度慢振荡有关. 如果初态元胞 APD 比 APD 恢复曲线的稳态 APD 小很多时, 还会导致螺旋波直接消失, 这时恢复曲线平均斜率不再振荡, 因此增大稳态 APD, 有利于螺旋波稳定不破碎和消失, 但是初态 APD 比 APD 恢复曲线的稳态 APD 大很多时, 可导致螺旋波破碎. 观察到三种螺旋波破碎方式, 即多普勒失稳、爱克豪斯失稳、APD 交替变化导致螺旋波破碎, 其中多普勒失稳和 APD 交替变化导致的螺旋波破碎所占比率最大, 爱克豪斯失稳占比很小, 这些现象在心脏系统中都观察到了, 我们的结果有助于理解心脏系统中螺旋波的演化机制, 为心律失常的治疗和螺旋波的控制提供有用信息.

参考文献

[1] Cross M C, Hohenberg P C 1993 *Rev. Mod. Phys.* **65** 851
 [2] Frisch T, Rica S, Coulet P, Gilli J M 1994 *Phys. Rev. Lett.*

72 1471

- [3] Winfree A T 1972 *Science* **175** 634
- [4] Gorelova N A, Bures J 1983 *J. Neurobiol.* **14** 353
- [5] Huang X, Xu W, Liang J, Takagaki K, Gao X, Wu J Y 2010 *Neuron* **68** 978
- [6] Pandit S V, Jalife J 2013 *Circ. Res.* **112** 849
- [7] Narayan S M, Krummen D E, Rappel W J 2012 *J. Cardiovasc. Electr.* **23** 447
- [8] Lip G Y H, Fauchier L, Freedman S B, Gelder I V, Natale A, Gianni C, Nattel S, Potpara T, Rienstra M, Tse H F, Lane D A 2016 *Nat. Rev. Dis. Primers* **2** 16016
- [9] Gray R A, Jalife J, Panfilov A V, Baxter W T, Cabo C, Davidenko J M, Pertsov A M 1995 *Science* **270** 1222
- [10] Christoph J, Chebbok M, Richter C, Schetelig J S, Bittihn P, Stein S, Uzelac I, Fenton F H 2018 *Nature* **555** 667
- [11] Davidenko J M, Pertsov A V, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J 1992 *Nature* **355** 349
- [12] Kinoshita S, Iwamoto M, Tateishi K, Suematsu N J, Ueyama D 2013 *Phys. Rev. E* **87** 062815
- [13] Luther S, Fenton F H, Kornreich B G, Squires A, Bittihn P, Hornung D 2011 *Nature* **475** 235
- [14] Pan J T, He Y J, Xia Y X, Zhang H 2020 *Acta Phys. Sin.* **69** 080503 (in Chinese) [潘军廷, 何银杰, 夏远勋, 张宏 2020 物理学报 **69** 080503]
- [15] Fenton F H, Cherry E M, Hastings H M, Evans S J 2002 *Chaos* **12** 852
- [16] Ng G A 2017 *Pharmacol. Therapeut.* **176** 1
- [17] Rosenbaum D S, Kaplan D T, Kanai A, Jackson L, Garan H, Cohen R J, Salama G 1991 *Circulation* **84** 1333
- [18] Banville I, Gray R A 2002 *J. Cardiovasc. Electr.* **13** 1141
- [19] Berger R D 2004 *Circ. Res.* **94** 567
- [20] Qu Z, Weiss J N 2015 *Annu. Rev. Physiol.* **77** 29
- [21] Vandersickel N, Defauw A, Dawyndt P, Panfilov A V 2016 *Sci. Rep.* **6** 29397
- [22] Avula U M R, Abrams J, Katchman A, Zakharov S, Mironov S, Bayne J, Roybal D, Gorti A 2019 *Jci Insight* **5** e128765
- [23] Handa B S, Lawal S, Wright I J, Li X, Garcia J C, Mansfield C, Chowdhury R A, Peters N S 2019 *Front. Cardiovasc. Med.* **6** 34
- [24] Zheng Y, Wei D, Zhu X, Chen W, Fukuda K, Shimokawa H 2015 *Comput. Biol. Med.* **63** 261
- [25] Garfinkel A, Kim Y H, Voroshilovsky O, Qu Z, Kil J R, Lee M H, Karagueuzian H S, Weiss J N, Chen P S 2000 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97** 6061
- [26] Zhang N, Luo Q, Jin Q, Han Y, Huang S, Wei Y, Lin C, Chen K, Shen W, Wu L 2020 *Cardiovasc. Drugs Ther.* **34** 323
- [27] Qu Z, Garfinkel A, Chen P S, Weiss J N 2000 *Circulation* **102** 1664
- [28] Franz M R, Jamal S M, Narayan S M 2012 *Europace* **14** v58
- [29] Alonso S, Bär M, Echebarria B 2016 *Rep. Prog. Phys.* **79** 096601
- [30] Clayton R H, Taggart P 2005 *Biomed. Eng. Online* **4** 54
- [31] Nash M P, Bradley C P, Sutton P M, Clayton R H, Kallis P, Hayward M P, Paterson D J, Taggart P 2006 *Exp. Physiol.* **91** 339
- [32] Bub G, Shrier A, Glass L 2005 *Phys. Rev. Lett.* **94** 028105
- [33] Deng M Y, Dai J Y, Zhang X L 2015 *Chin. Phys. B* **24** 090503
- [34] Zhang X L, Tan H L, Tang G N, Deng M Y 2017 *Acta Phys. Sin.* **66** 200501 (in Chinese) [张学良, 谭惠丽, 唐国宁, 邓敏艺 2017 物理学报 **66** 200501]
- [35] Lin Y T, Chang E T Y, Eatock J, Galla T, Clayton R H 2017 *J. R. Soc. Interface* **14** 20160968
- [36] Pak H N, Hong S J, Hwang G S, Lee H S, Park S W 2004 *J. Cardiovasc. Electr.* **15** 1357
- [37] Ouyang Q 2001 *Physics* **30** 30 (in Chinese) [欧阳颀 2001 物理 **30** 30]

Effects of dynamic change of action potential on evolution behavior of spiral wave*

Guan Fu-Rong¹⁾²⁾ Li Cheng-Qian¹⁾²⁾ Deng Min-Yi^{1)2)†}

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

2) (*Guangxi Key Laboratory of Nuclear Physics and Nuclear Technology, Guilin 541004, China*)

(Received 5 January 2022; revised manuscript received 25 February 2022)

Abstract

It is observed in cardiac patients that the steepnesses of action potential duration (APD) restitution curve of cardiomyocytes in different regions of the ventricle are significantly different from region to region. However, the steep APD restitution curve can either lead the spiral wave to break up and set up the ventricular fibrillation in certain conditions or result in no breakup of spiral wave in other conditions. The relationship between the dynamic behavior of spiral wave and steep APD restitution curve is still not completely clear. Therefore, further research is needed. In this paper, a two-dimensional excitable medium cellular automata model is used to study the influences of the APD restitution curves with different steepnesses on the dynamic behavior of spiral wave. Numerical simulation results show that the steep APD restitution curve can stabilize the meandering spiral wave, causing the stable spiral wave to roam or break, and even to disappear. When the total average slope of APD restitution curve is greater than 1, it is observed that spiral wave may be still stable or meandering. When the total average slope of APD restitution curve is much smaller than 1, the breakup of spiral waves may occur. Three types of spiral wave breakups are observed. They are the Doppler instability, Eckhaus instability, and APD alternation. The Doppler instability and Eckhaus instability are related to the total average slope of APD restitution curve greater than 1, and the spiral wave breakup caused by APD alternans may occur when the total average slope of APD restitution curve is much smaller than 1. When the total average slope of APD restitution curve is greater than 1, the phenomena that spiral waves disappear by meandering out of the system boundary and conduction barriers are observed. In addition, we also find that increasing cellular APD is beneficial to preventing spiral wave from breaking up. The physical mechanisms behind those phenomena are heuristically analyzed.

Keywords: action potential duration restitution curve, spiral wave, cellular automaton

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

DOI: [10.7498/aps.71.20220021](https://doi.org/10.7498/aps.71.20220021)

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 12047567).

† Corresponding author. E-mail: dengminyi@mailbox.gxnu.edu.cn