

DOI: 10.7652/xjtuxb201511013

2 相早期后除极诱发时空湍流的抑制方法

张虹, 赵丹, 刘袁
(西安交通大学电气工程学院, 710049, 西安)

摘要: 针对心肌细胞膜电位振荡的早期后除极(EAD)诱发的湍流,提出了恒定电场和周期电场两种湍流消除方法并对其效果进行了比较。基于 LR91 单细胞模型构建了一块包含 400×400 个细胞格点的二维组织,并通过将 K^+ 电流门控变量时常数和 Ca^{2+} 电流最大电导分别增大 4 和 2 倍的方法在组织中心设置了一块由 20×20 个格点构成的具有 EAD 特征的区域。利用垂直场法诱导螺旋波斑图,并在 EAD 的作用下碎裂出现湍流即室颤。通过在反应扩散方程中引入电场项建立除颤模型,并引入膜电位的全局偏导数判别湍流的抑制效果。计算机仿真结果表明:恒定电场法抑制湍流的时间小于 50 ms,周期场法需历时 200 ms,但两种方法电场的实际作用时间无显著差异;尽管周期场法产生的总热能是恒定电场法的 2.3 倍,但周期场法一个周期产生的热能仅为恒定电场法的一半。因此,恒定电场法具有消除湍流快、总热能低的特点,但周期场法由于电场断续式地施加,更有利于减小热的持续积累对心肌的损伤。

关键词: 早期后除极;湍流波;除颤;电场;计算机仿真
中图分类号: TP391.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-987X(2015)11-0077-05

Inhibition of the Turbulence Induced by Phase-2 Early Afterdepolarization

ZHANG Hong, ZHAO Dan, LIU Yuan
(School of Electrical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Aiming at the myocardial cell membrane oscillation induced by phase-2 early afterdepolarization (EAD) due to voltage oscillation, two turbulence control methods based on constant and periodic electrical fields were presented and compared. A 2-dimensional tissue including 400×400 cells was developed based on the LR91 model. By increasing the time constant of K^+ current gating variable and the maximum conductance of Ca^{2+} current by 4 and 2 times respectively, an EAD region with 20×20 cells was created in the center of the tissue model. The cross field method was used to induce spiral wave, which was degraded to turbulence due to EAD. The defibrillation model was created by introducing an electric field term in the reaction-diffusion equation. The inhibition efficiency was evaluated by using an introduced global partial derivative. Computer simulation results showed that the constant and periodic electric fields required 50 ms and 200 ms to eliminate the turbulence, respectively, but their actual delivery time has no significant difference. The total thermal energy produced by the periodic field was 2.3 times that by the constant field, while the heat produced within one period by the periodic field was half of that by constant field method. Therefore, the constant electric field method is

characterized by faster turbulence elimination and less thermal energy consumption, while the periodic method can bring less damage to cardiac muscle because of its intermittent delivery nature.

Keywords: early afterdepolarization; turbulence; defibrillation; electric field; computer simulation

心肌细胞早期后除极(EAD)是在复极化阶段细胞膜电位出现多次振荡的现象^[1]。根据电位振荡的特点,EAD分为2相和3相。两者相比,3相EAD膜电位振荡开始时的电位低、振幅大,易诱发生成可传导的电兴奋,是引起触发激动及心室纤维性颤动,即室颤的主要因素之一^[2]。但是,实验和理论研究说明^[3-5],2相EAD不仅可发生于单细胞中,而且在组织中也可导致稳定螺旋波斑图的碎裂形成湍流。研究证实,螺旋波斑图与心律失常密切相关^[6]。正常情况下,一次电兴奋形成的波以平面的形式传播,若发生室性心动过速即室速,膜电位的传播表现为有序和规则的螺旋波斑图的形态。当波的传播不能正常进行时,伴随破碎呈现形形色色的无序行为,出现时空混沌和湍流态时则为室颤。研究说明,2相EAD尽管不能由于触发激动而诱发室颤,但由其引起的动作电位复极离散性可导致螺旋波破碎,演化为时空湍流态即室颤^[7]。

室颤是心源性猝死的主要原因之一,电击除颤是较为简单直接有效的方法^[8]。然而,强大的电击不仅会对患者心理造成不可忽视的影响,而且可能引起心脏机械泵血功能受损,以及诱发新的电活动失稳等众多问题,因此除颤方法的研究一直备受关注^[9]。人们从除颤能量、波形以及除颤手段等诸多方面开展了广泛的研究^[10-11],但是目前尚未见到针对具有2相EAD特征的病理组织上的湍流抑制方法的相关报道。因此,本文采用计算机定量研究方法,以2相EAD诱发的湍流为研究对象,主要就恒定电场和周期电场两种方法消除湍流的可行性进行了研究,并比较了它们的除颤效果。

1 方法

1.1 局部EAD组织模型的构建及湍流的诱导

首先基于Luo和Rudy(LR91)单细胞模型^[12]构建一块6 cm×6 cm的二维组织并离散化为400×400个格点,每个格点代表一个细胞。电兴奋的产生及扩布遵循如下反应扩散方程及无通量边界条件

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

$$\left. \frac{\partial V}{\partial x} \right|_{x=x_{\min}, x_{\max}} = \left. \frac{\partial V}{\partial y} \right|_{y=y_{\min}, y_{\max}} = 0 \quad (2)$$

式中: V 为跨膜电势; C_m 为跨膜电容; t 是时间; D 为扩散系数; I_{ion} 为总跨膜电流; I_{st} 为外部刺激电流; $x_{\min}$ 、 $x_{\max}$ 、 $y_{\min}$ 和 $y_{\max}$ 分别为二维组织沿 x 和 y 轴方向的最小和最大值。

由于本文主要研究的是EAD诱发的湍流的抑制方法,加之研究中发现中心处20×20的EAD区域所引起的湍流波碎裂程度最为明显,因此在构建的正常组织中心位置处设置了一块由20×20个具有EAD特征的细胞格点组成的区域。该区域内每个细胞的 K^+ 电流门控变量时常数以及 Ca^{2+} 电流最大电导分别为正常细胞的4倍和2倍^[7]。

然后,利用垂直场法^[6]在组织模型中诱导出螺旋波。在EAD区域的作用下,螺旋波失稳斑图出现碎裂,发生湍流即室颤。在湍流的诱导过程中, I_{st} 为脉宽2 ms、幅值 30×10^{-6} A/cm²的电流。

1.2 湍流波的抑制及判别

文中采用恒定电场和周期性电场两种方法消除湍流波。所用模型是将式(1)中的外部电流刺激项 I_{st} 代换为外电场项 E_{def} ,即

$$E_{def} = C_m \epsilon \frac{\partial V}{\partial x} \quad (3)$$

式中: ϵ 为电场强度系数。研究中在整个组织平面沿 y 轴方向施加外电场,其中恒定电场法施加 ϵ 为0.1的恒定电场,周期电场法施加周期为 T 、电场脉宽为10 ms、 ϵ 为0.1的周期性电场。

利用Lax-Wandrof法^[13]求解式(3),得

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{\partial V}{\partial x} \Big|_{(l,n)} &= -\frac{\epsilon}{2\Delta x} (V_{(l+1,n)} - V_{(l-1,n)}) + \\ &\frac{\epsilon^2 \Delta t}{2\Delta x^2} (V_{(l+1,n)} - 2V_{(l,n)} + V_{(l-1,n)}) \end{aligned} \quad (4)$$

式中: (l,n) 为细胞格点所在的坐标; Δx 为沿 x 轴方向的空间步长。为判别湍流波的抑制效果,引入如下膜电位的全局偏导数,即平均膜电位偏差为^[13]

$$\sigma = \frac{1}{NL} \sum_{l=0}^N \sum_{n=0}^L \left| \frac{(V_{(l,n+1)} - 2V_{(l,n)} + V_{(l,n-1)})}{2\Delta x} \right| \quad (5)$$

式中: N 、 L 分别为 x 和 y 轴方向的细胞总数,此处 $N=L=400$ 。

σ 越小,控制效果越理想。对于匀质组织,当 σ 接近或等于 0 时,系统恢复到静息状态,成功抑制时空混沌^[13]。本文组织中部为 EAD 区域,所以动作电位时程远大于周围的正常组织细胞,当湍流波消失,正常细胞恢复到静息电位时,EAD 区域尚未完全复极化,具有较高的膜电位。因此,本文取 $\sigma=0.1$ 作为湍流波是否得以抑制的判别标准,即 $\sigma<0.1$ 时认为控制成功。

2 结果与讨论

2.1 恒定电场法

图 1 给出了恒定电场控制湍流波时不同时刻组织上的膜电位斑图。由图 1a 中可见,明显地呈多处碎裂状的湍流,此时开始施加恒定电场,经过 7 ms 后在图 1b 的顶部区域处细胞膜电位取得一致,并形成近似平面波向下传导,如图 1c、1d 所示,导致碎裂处细胞膜电位由不均匀的分布状态逐渐达到一致,从而消除了不同位置碎裂波不应期的差异性,抑制了由于碎裂波相互碰撞造成波的不断湮灭和产生的现象,最终使湍流在 49 ms 时得以完全消除如图 1e 所示,组织细胞开始恢复到静息状态,即 -90 mV 。

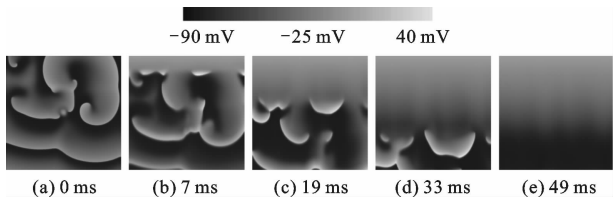


图 1 恒定电场控制湍流波时不同时刻的膜电位斑图

图 2 给出了恒定电场法控制湍流波时不同时刻平均膜电位偏差 σ 的变化情况。对应图 1a 的斑图,由于存在多处碎裂波,膜电位呈现明显的无序状态, σ 值较大,为 5.12。随着电场的施加,对应图 1b~1d, σ 从 2.09 减小到 1.77,呈逐步减小的趋势。49 ms 时图 1e 对应的 σ 小于 0.1,时空混沌得到有效抑制。对比 σ 的变化情况,说明其较大变化率主要发生在两个时段:一个是从开始施加电场到 7 ms 时,变化率为 0.42;另一个是从全组织近乎 2/3 的湍流受到抑制到完全消除,即 33 ms 到 49 ms 时段, σ 的变化率为 0.11。

2.2 周期电场法

为了探讨周期电场法抑制湍流波时周期对控制效果的影响,研究了不同周期时消除湍流所需花费

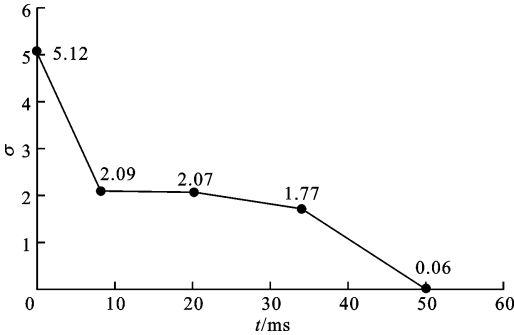


图 2 施加恒定电场时平均膜电位偏差随时间的变化

的时间,即从开始施加电场到 $\sigma<0.1$ 时所历经的时间。图 3 给出了周期与湍流消除时间的关系,可见当周期从 40 ms 增加到 50 ms 时,消除时间从 303 ms 缩短到 209 ms,之后随着周期的增加,消除时间逐渐延长。当周期处于 60 ms 到 90 ms 之间时,消除时间从 247 ms 延长至 573 ms,呈缓慢增长。当采用 100 ms 周期的电场时,消除时间骤然增大到 1 450 ms。

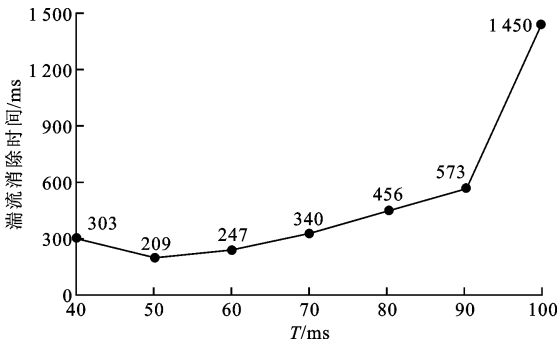


图 3 周期电场法的周期与湍流消除时间的关系

此外,实验中发现采用周期小于 40 ms 或大于 100 ms 的电场均无法彻底抑制湍流,说明周期电场法对湍流的抑制效果与施加电场的周期有着密切的关系。周期过短时,由于组织细胞不应期的影响,使得一个周期的电场作用后下一个周期只能引起局部的电紧张,无法形成有效的可扩布的电场使得不同区域膜电位趋于一致,从而无法达到抑制湍流的目的。当周期过大时,两次电场的作用间隔时间长,使得组织细胞有足够的时间恢复到原有状态,亦无法消除湍流。

图 4 给出了周期为 50 ms 的电场抑制湍流的膜电位斑图。图 4a~4e 对应第 1 个周期,图 4f~4i 对应第 2 个周期,图 4j 为第 4 个周期 209 ms 时刻的斑图。图 5 为图 4 中各时刻斑图对应的平均膜电位偏差 σ 。由图 4a~4c 可见,随着电场的作用,组织上部波的碎裂得到抑制,使图 5 中对应时刻的 σ 快速

下降至 1.89。之后由于电场的撤销导致无法形成持续的可传导的平面波,图 4d、4e 的上部电场作用逐渐减弱,促使图 5 中 σ 重新回升至 3.63。但是,相对于开始施加电场时 σ 降低了 1.48,这说明尽管第 1 个周期电场无法完全抑制湍流,但已使波碎裂的程度减弱。

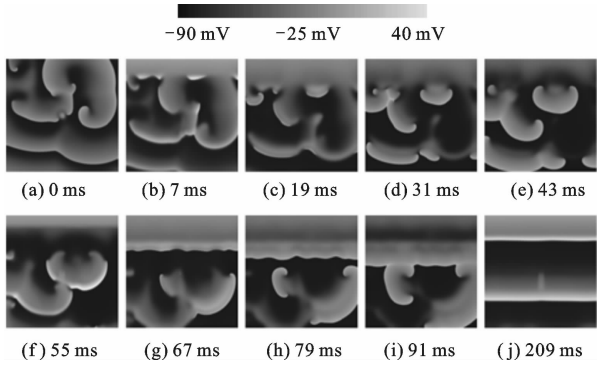


图 4 周期电场控制湍流波时不同时刻的膜电位斑图

随着第 2 个周期电场的施加,由图 4f~4i 可见,电场形成了有效的向下方可传导的平面波,使碎裂逐步得到有效控制。图 5 中的 σ 也相应地降低。图 4i 说明在第 2 个周期结束前,虽然碎裂波仍存在,但已受到了明显的抑制。之后随着第 3 和第 4 个周期电场的施加,碎裂波越来越少,图 4j 中已观察不到明显的湍流,平均膜电位偏差 σ 也降至 0.1 以下,说明湍流波已被完全抑制。

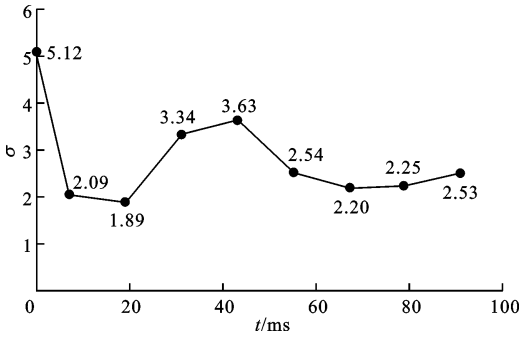
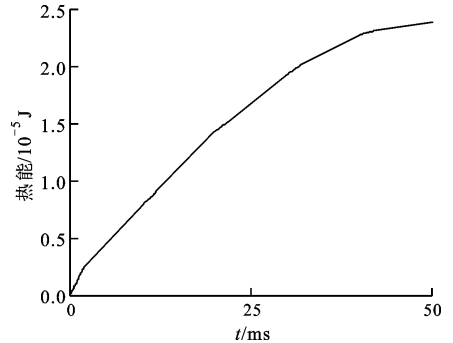


图 5 施加周期电场时平均膜电位偏差随时间的变化

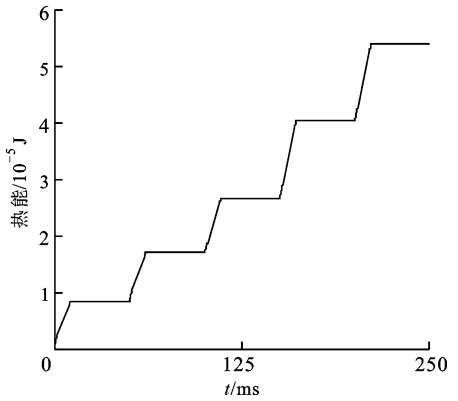
2.3 恒定与周期场法的比较

研究结果表明,恒定和周期场都可以抑制早后除极引起的湍流波。从抑制湍流的过程可见,周期场法由于一个周期中电场作用的时间较短,需要连续施加至少 4 个周期才能达到完全消除湍流的目的,历经的湍流消除时间为 209 ms,而采用同样强度的恒定场,消除时间不到 50 ms。但是,周期场每个周期施加电场 10 ms,所以其电场的实际作用总时间与恒定电场法几乎相同。因此,如果从实际作用时间来看,两种方法无显著性差异。

每个心肌细胞的电活动可等效为电阻和电容并联的电导模型,细胞间通过缝隙电导紧密相连构成一个合胞体。因此,文中将心肌组织视为一个阻容并联的等效电路,计算了两种电场抑制湍流时在单位组织面积和单位电阻上产生的热能,图 6 给出了计算结果。由图 6a 可见,随着恒定电场的持续施加,能量不断上升,而周期电场法在每个周期中电场作用阶段的热能呈上升趋势,其余阶段无热能产生,因此呈阶梯状升高。当湍流完全得到抑制时,周期场法产生的总热能是恒定电场法的 2.3 倍。但是,如果将周期场法一个周期产生的热能与恒定电场法产生的热能比较,前者只为后者的一半,且在一个周期中有 4/5 的时间无外加电场,从而减小了热积累对心肌的损害。



(a) 恒定电场



(b) 周期电场

图 6 两种电场抑制湍流时在单位组织面积上产生的热能

3 结 论

2 相 EAD 诱发的湍流可采用恒定和周期场法加以控制。恒定电场法抑制湍流的时间小于 50 ms,周期场法需历时 200 ms,但两种方法电场的实际作用时间近乎相同;尽管周期场法产生的总热能是恒定电场法的 2.3 倍,但周期场法一个周期产生的热能仅为恒定电场法的一半。因此,恒定场法具

有消除湍流快、总热能低的特点。周期场法由于电场断续式地施加,更有利于减小热能的持续积累对心肌的损伤。

参考文献:

- [1] ZHAO Zhenghang, WEN Hairuo, FEFELOVA N, et al. Revisiting the ionic mechanisms of early afterdepolarizations in cardiomyocytes: predominant by Ca waves or Ca currents [J]. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 2012, 302(8): H1636-H1644.
- [2] QU Zhilin, XIE Laihua, OLCESE R, et al. Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: beyond reduced repolarization reserve [J]. Cardiovascular Research, 2013, 99(1): 6-15.
- [3] LANGE E D, XIE Yuanfang, QU Zhilin. Synchronization of early afterdepolarizations and arrhythmogenesis in heterogeneous cardiac tissue models [J]. Biophysical Journal, 2012, 103(2): 365-373.
- [4] LIU Gongxin, CHOI B R, ZIV O, et al. Differential conditions for early afterdepolarizations and triggered activity in cardiomyocytes derived from transgenic LQT1 and LQT2 rabbits [J]. Journal of Physiology, 2012, 590(5): 1171-1180.
- [5] 张虹, 赵丹, 李蕊娟. 心肌细胞钾通道调控早期后除极的动力学机制 [J]. 西安交通大学学报, 2014, 48(11): 92-96.
ZHANG Hong, ZHAO Dan, LI Ruijuan. Dynamic mechanisms of the early afterdepolarization regulated by cardiac potassium channel [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University, 2014, 48(11): 92-96.
- [6] MASATOSHI Y, HARUO H, HARUMICHI N, et al. Mechanisms of destabilization and early termination of spiral wave reentry in the ventricle by a class III antiarrhythmic agent, nifekalant [J]. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 2007, 292(1): H539-H548.
- [7] 张虹, 赵丹, 贺锐睿, 等. 2 相早期后除极对心肌电折返稳定性的影响 [J]. 中国生物医学工程学报, 2015, 34(1): 24-29.
ZHANG Hong, ZHAO Dan, HE Ruirui, et al. Effects of phase-2 early afterdepolarization on the stabilities of electrical reentry [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2015, 34(1): 24-29.
- [8] 何庆, 万智. 心脏电除颤发展史 [J]. 中华医史杂志, 2007, 37(3): 161-164.
HE Qing, WAN Zhi. Electric cardiac defibrillation history [J]. China Journal of Medical History, 2007,

37(3): 161-164.

- [9] TRAYANOVA N. Defibrillation of the heart: insights into mechanisms from modelling studies [J]. Experimental Physiology, 2006, 91(2): 323-337.
- [10] AMBROSI C M, RIPPLINGER C M, EFIMOV I R, et al. Termination of sustained atrial flutter and fibrillation using low-voltage multiple-shock therapy [J]. Heart Rhythm, 2011, 8(1): 101-108.
- [11] CONSTANTINO Y, ASHIHARA T, TRAYANOVA N A, et al. Tunnel propagation following defibrillation with ICD shocks: hidden post-shock activations in the left ventricular wall underlie isoelectric window [J]. Heart Rhythm, 2010, 7(7): 953-961.
- [12] LUO C H, RUDY Y. A model of the ventricular cardiac action potential, depolarization, repolarization, and their interaction [J]. Circulation Research, 1991, 68(6): 1501-1526.
- [13] 邝玉兰, 唐国宁. 心脏中螺旋波和时空混沌的抑制研究 [J]. 物理学报, 2012, 61(10): 100504.
KUANG Yulan, TANG Guoning. Suppressions of spiral waves and spatiotemporal chaos in cardiac tissue [J]. Acta Physics Sinica, 2012, 61(10): 100504.

[本刊相关文献链接]

- 杨振中, 秦朝举, 宋立业, 等. 传统缸内壁面传热模型在氢内燃机中的适用性. 2015, 49(9): 36-40. [doi: 10.7652/xjtuxb201509007]
- 崔雨辰, 段浩, 李超, 等. 电场分布对球形传播火焰变形率的影响. 2015, 49(5): 49-55. [doi: 10.7652/xjtuxb201505008]
- 张峰, 王新军, 李军. 带肋 U 型通道中的汽雾/空气流动与换热数值研究. 2015, 49(9): 52-57. [doi: 10.7652/xjtuxb201509010]
- 李森, 李亮, 杜长河. 球窝/球凸结构下的 U 型通道蒸汽冷却性能. 2015, 49(9): 63-69. [doi: 10.7652/xjtuxb201509012]
- 谢金伟, 王新军, 周骏飞. 空心静叶汽膜孔排吹扫除湿的数值研究. 2015, 49(7): 61-66. [doi: 10.7652/xjtuxb201507011]
- 王世柱, 李志刚, 李军, 等. 补汽对透平级气动性能和静叶汽封转子动力特性影响的数值模拟. 2015, 49(5): 56-61. [doi: 10.7652/xjtuxb201505009]
- 高庆, 李军. 间隙结构对轮缘密封密封严性能及透平级气动性能影响的数值研究. 2015, 49(3): 25-31. [doi: 10.7652/xjtuxb201503005]
- 张虹, 邢霄, 赵丹. GPU 加速窦房结计算机仿真的实现及优化. 2014, 48(7): 60-64. [doi: 10.7652/xjtuxb201407011]
- 张虹, 赵丹, 李蕊娟. 心肌细胞钾通道调控早期后除极的动力学机制. 2014, 48(11): 92-96. [doi: 10.7652/xjtuxb201411016]

(编辑 赵炜)