

全心缺血早期阶段室性心律失常仿真研究*

吕伟刚¹⁾ 黎捷^{2)**} 杨飞³⁾ 王宽全⁴⁾

¹⁾中国海洋大学教育技术系, 青岛 266100; ²⁾燕山大学电气工程学院, 秦皇岛 066004;

³⁾山东大学机电与信息工程学院, 威海 264200; ⁴⁾哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001)

摘要 为了分析全心缺血早期阶段对心脏电生理活动的影响, 以及探讨诱发的室性心律失常机制, 本研究考虑了缺血情况下高钾、酸液过多、局部缺氧的情况, 结合详细的人类心室细胞生物物理上的动力学特征, 开发了一个人体心室细胞和组织全心缺血模型。实验结果表明, 全心缺血缩短了动作电位时程(action potential duration, APD), 且减缓了兴奋的传导速率(conduction velocity, CV)。同时, 由于全心缺血降低了动作电位时程曲线(action potential duration restitution, APDR)斜率, 且增大了有效不应期(effective refractory period, ERP), 因此有利于维持折返波的稳定传导, 使得室速不易转化为室颤。另一方面, 尽管全心缺血导致了组织易感性的增加, 但是由于其需要更长的异位刺激长度来保证折返波的形成, 因此也在一定程度上降低了心律失常的发生概率。

关键词 电生理, 人体心室, 全心缺血, 心律失常

学科分类号 R318.04, TP391.9

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0171

在当今工业化社会中, 室颤是心血管疾病中最常见的易导致猝死的症状^[1]。目前已被广泛认知的是, 持续性折返波是室颤的最重要前兆, 在此期间, 心室收缩混乱, 导致心脏无法排出血液, 从而促使心脏停搏^[2-3]。

尽管折返波也会发生在健康心脏中, 但是, 其更常见于某些功能异常的心脏, 最典型的就发生在缺血性心脏中。在心肌缺血期间, 由于缺氧导致心肌活动停止, 流向心脏的冠状动脉血流减少, 引起代谢紊乱, 从而使得缺血区域的电生理活动不断恶化, 随后演变为心肌部分功能丧失并最终导致泵衰竭, 心脏的电机功能严重受损, 因此极易诱发室颤, 是非常危险的。一般情况下, 心肌缺血可分为局部缺血以及全心缺血两大类, 全心缺血也可看作是局部缺血区域的完全扩大化。相比较局部缺血, 全心缺血下室性心律失常机制目前仍尚无定论。

为了揭示全心缺血下室性心律失常的内在机制, 本文建立了一个人体心室全心缺血细胞和组织模型。基于该模型, 我们深入研究、解释与全心缺血相关的心脏电生理问题。同时, 由于我们的目标是在细胞偶联和受损前探究诱发室颤的折返波传导

机制, 因此只考虑了急性缺血的早期阶段, 对应为急性缺血发生后的前 5~10 min。

1 心肌细胞和组织缺血模型

在单细胞模型中, 细胞动作电位(action potential, AP)可以写为如下公式形式^[4]:

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (1)$$

其中, V_m 是跨膜电位, t 是时间, C_m 是跨膜电容, I_{ion} 是离子电流总和, I_{stim} 是外部施加的刺激电流。

在多细胞组织模型中, 为了描述心室组织的电生理特性, 动作电位可以写为如下单域模型公式形式^[5]:

* 中央高校基本科研业务费专项资金(201413012), 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20131333120018)和河北省科技支撑计划自然科学基金青年基金(F2013203191)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 18003351634, E-mail: lj_ren@126.com

收稿日期: 2014-06-12, 接受日期: 2014-09-02

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} + \nabla \cdot (D \nabla V_m)$$

(2)

这里, D 是描述组织传导性的扩散张量. 本文中, 使用 TNNP06 模型^[6]来描述电压时间依赖关系的 I_{ion} .

心肌缺血时, 引起的生理变化主要有三种情况: 局部缺氧、酸液过多、高钾^[7]. 我们通过设置缺血时对应的酸液环境和细胞外钾离子浓度($[K^+]_o$)值来模拟后两种情况. 缺氧发生时, ATP 浓度降低, ATP 敏感性钾电流($I_{K(ATP)}$)通道被激活, 这里使用的 $I_{K(ATP)}$ 公式详见参考文献[8]. 同时, 根据文献[8-10], 本文设置缺血模型参数见表 1.

Table 1 Model parameters under control and acute ischemic conditions

	$[K^+]_o$ /(mmol·L ⁻¹)	g_{CaL}, g_{Na} /%	$[ATP]_i$ /(mmol·L ⁻¹)	$[ADP]_i$ /(μmol·L ⁻¹)
Control	5.4	100	6.8	15
Ischemia	8.0	80	5.0	75

在 1D 仿真中, 我们构建了一个 1D 虚拟心室壁, 这个心室壁取自透壁心室肌自由壁上的一块肌

丝, 是由心室单细胞模型整合而成的, 其长度为 15 mm, 包含 100 个心室肌细胞. 同时, 考虑了心室细胞的异质性, 按照之前的报道^[11-13], 将这个 1D 组织由左向右分为心内膜层、心中间层(M)和心外膜层, 对应的细胞比例为 25:35:40. 我们设置扩散系数 $D=0.154\text{ mm}^2/\text{ms}$, 且在中间层和心外膜层的交界处该扩散系数降低 5 倍^[14].

2 结 果

2.1 动作电位时程

首先讨论其动作电位时程曲线(APDR)情况. 动作电位时程(APD)被定义为动作电位自开始去极时至 90%完全复极化(APD₉₀)的时间间隔. 我们使用 S1-S2 协议来计算 APD, 首先施加 20 个基本周期为 800 ms 的强度为阈值和持续时间为 1 ms 的 S1 刺激, 在第 20 个 S1 刺激后的某个舒张间期(diastolic interval, DI)施加一个同样强度和持续时间的 S2 刺激. 这里, 舒张期间隔定义为最后一个 S1 刺激后细胞恢复到不应期结束的时刻至之后施加 S2 刺激的时间间隔, 实验结果如图 1. 可以看出, 随着 DI 的缩短, 无论是正常情况下还是缺血

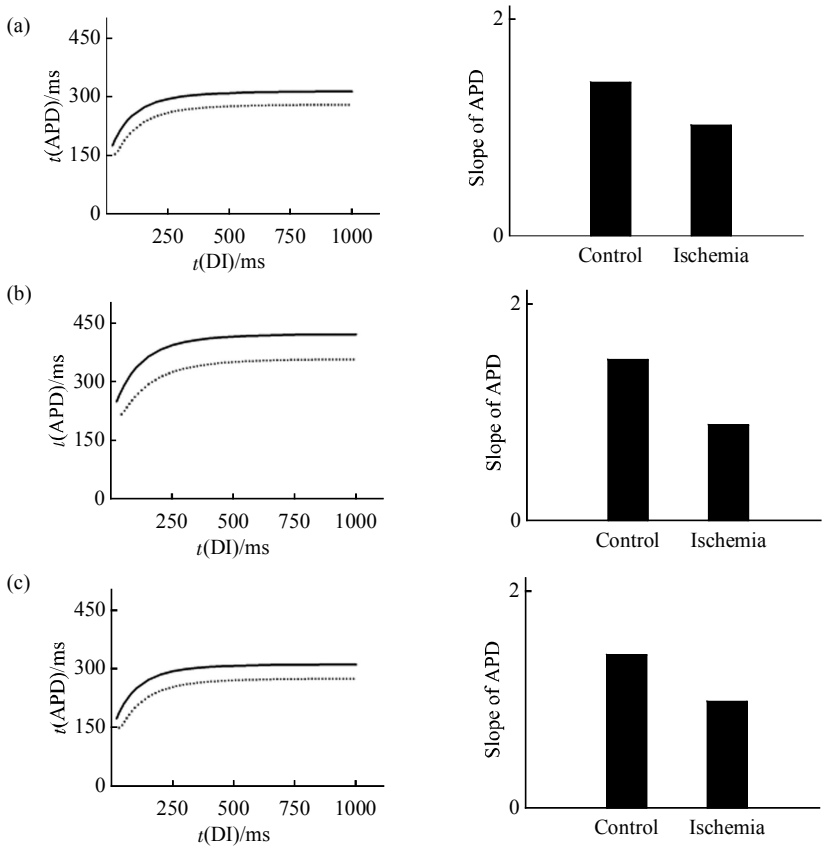


Fig. 1 Control and ischemic APDR curves and slopes of APDR curves for endocardial (a), mid-layer (b) and epicardial (c) cells
—: Control; ----: Ischemia.

情况下, 三种心室细胞 APD 均不同程度地减小. 通过计算各自曲线斜率, 发现心内膜细胞正常情况下最大斜率为 1.424, 缺血情况下为 1.04; M 细胞正常情况下最大斜率为 1.488, 缺血情况下为 0.886; 心外膜细胞正常情况下最大斜率为 1.406, 缺血情况下为 0.984. 缺血时 APDR 曲线斜率均小于正常情况下的 APDR 曲线斜率, 即缺血时 APDR 曲线更加平整. 由于缺血情况下 M 细胞和心外膜细胞的 APDR 斜率均小于 1 (slope < 1), 仅心内膜细胞的 APDR 斜率略大于 1, 因此可以推断, 在缺血情况下, 电兴奋传导更加稳定.

2.2 有效不应期

有效不应期(ERP), 即产生可传导兴奋波连续刺激的最小间期, 它反映了细胞响应并传导连续兴奋刺激的能力. 一般认为在相同强度和持续时间的刺激下, 产生的动作电位幅值小于正常动作电位的 80% 时, 电兴奋波就无法传导至整个组织. 因此,

ERP-BCL 关系图直接反映了细胞响应兴奋刺激和传导兴奋波的能力. 我们同样采用 S1-S2 协议进行实验, 其中, 20 个 S1 刺激以某个 BCL 周期施加, 在最后一个 S1 刺激后的某个可变周期内施加一个同样强度和持续时间的 S2 刺激, 通过改变这个可变周期的大小, 直至由 S2 刺激产生的动作电位幅值小于正常动作电位幅值的 80%, 此时, 这个可变周期即为 ERP. 通过变换 BCL 的大小, 可绘制出 ERP-BCL 关系图. 图 2 是心内膜细胞在正常和缺血情况下的 ERP-BCL 关系图以及对应的斜率, 其中 ERPR 曲线(effective refractory period restitution, ERPR)是基于 BCL 绘制的 ERP 值. 从图 2 中可以看出, 随着 BCL 减小, 二者的 ERP 均不同程度降低, 缺血明显增大了不应期, 在整个 BCL 范围内, 缺血情况下的 ERP 均大于正常情况下的 ERP, 且 ERPR 曲线更加平整, 即缺血降低了 ERPR 曲线斜率. 因此, 我们推断, 缺血降低了组织的兴奋性.

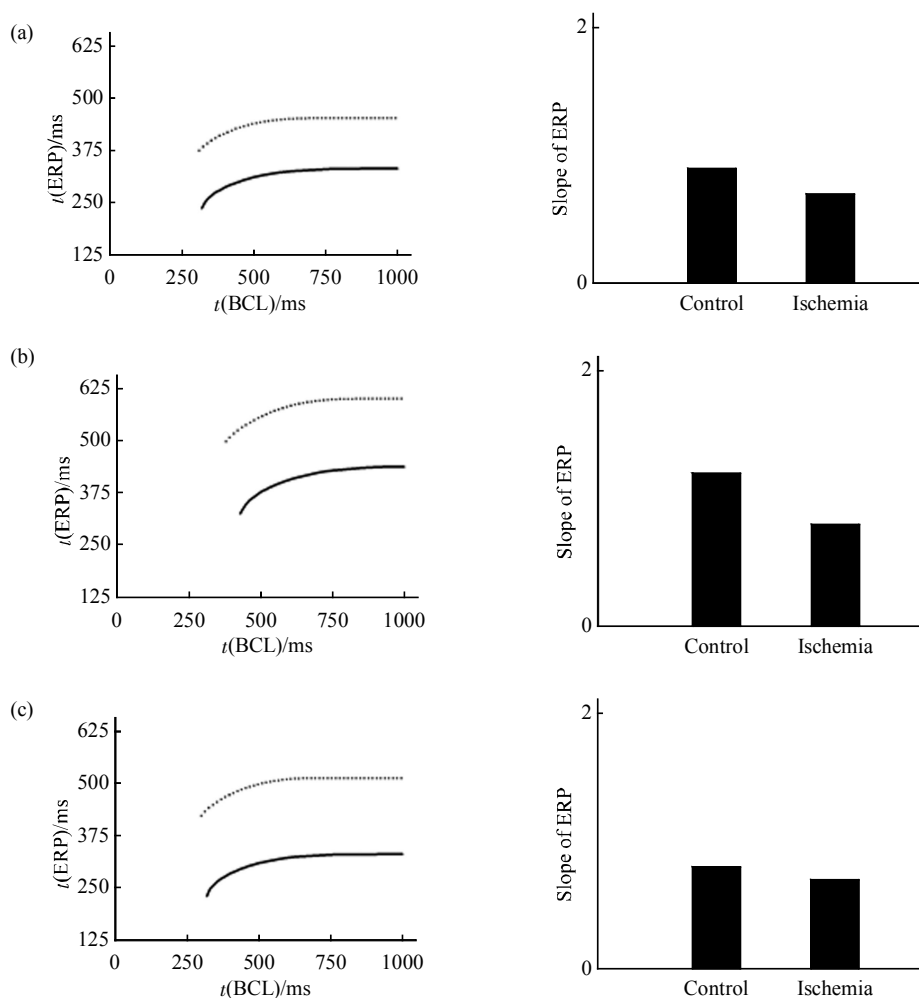


Fig. 2 Control and ischemic ERPR curves and slopes of ERPR curves for endocardial (a), mid-layer (b) and epicardial (c) cells

—: Control; ----: Ischemia.

2.3 易感窗

在1D传导模型中, 我们进一步研究易感窗(vulnerable window, VW)问题, 它是指组织上某个区域在某段时间内受到外部施加的阈上刺激后发生单向传导阻滞的时空范围. 由于单向传导阻滞是心律失常发生的重要诱因, 因此易感窗反映了折返波的发生概率, 是一个用于描述心律失常发生概率的指标, 易感窗口越大表示产生兴奋波传导异常的可能性越大. 在缺血情况下, 设置整个的1D组织为

缺血区域, 即此时发生全心缺血. 实验结果如图3所示, 其中, 图3a中横轴Space表示该1D组织的空间位置, 可以看到, 在1D组织的大部分区域, 全心缺血情况下易感窗宽度明显增加, 为了更进一步揭示易感窗宽度值, 选择该1D组织中心位置(图3a中位置用双实线标出)进行对比, 易感窗宽度值如图3b所示, 可以清楚地看出, 相同位置下全心缺血导致易感窗宽度明显增加, 表明全心缺血增大了组织的易感性, 因此更易诱发折返波.

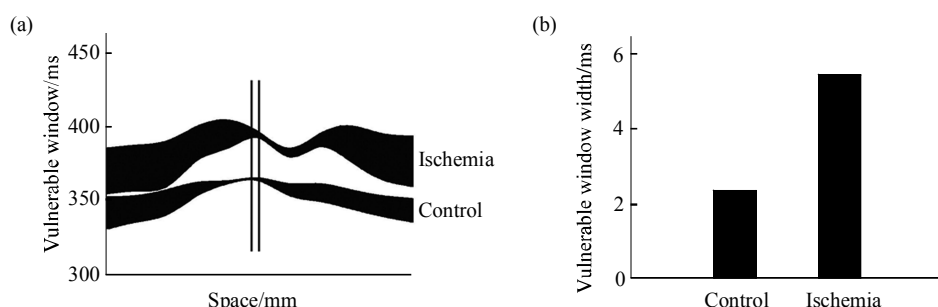


Fig. 3 Measured vulnerable window along the 1D strand

(a) Vulnerable window under control and global ischemic conditions along the 1D strand. (b) Comparison of the width of the vulnerable window between control and global ischemia in the M region of the 1D strand marked by double lines.

2.4 传导速率

在健康的人类心室组织中, 正常的沿着纤维方向的传导速率约为 70 cm/s. 计算过程中, 我们选择在这个1D组织中自左向右 1/3 处的心室细胞作为起始点, 3/4 处的心室细胞作为终止点, 每个细胞的激活时间为其动作电位达到峰值时的时间, 二者之间的距离除以这个时间间隔, 即得到传导速率(CV)值. 图4为该1D组织在正常与全心缺血情况下的传导速率曲线(conduction velocity restitution, CVR)以及对应的斜率. 从图4中可以观察到, 随

着 DI 的缩短, 两种情况下的兴奋传导速率均不同程度地降低. 相比正常情况下, 全心缺血很大程度地降低了传导速率. 通过计算二者的传导速率曲线斜率发现, 随着 DI 的减小, CV 曲线斜率逐渐增加, 正常情况下, CV 曲线最大斜率为 0.766; 缺血情况下, CV 曲线最大斜率为 0.411, 两种情况下最大斜率均未超过 1 (slope < 1). 相比正常情况, 全心缺血情况下的 CV 曲线斜率更小, 因此兴奋波的传导更加稳定.

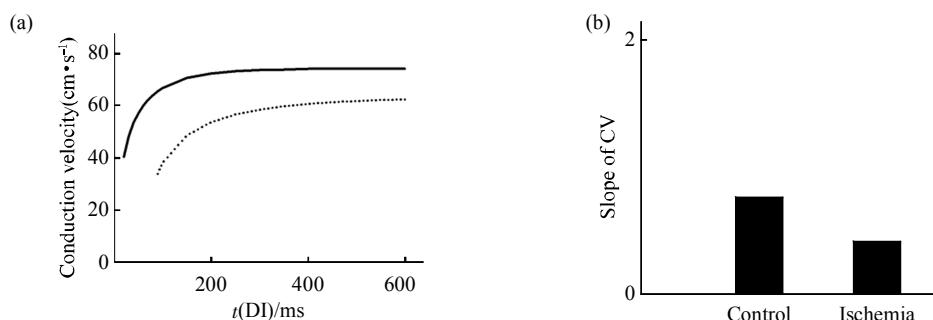


Fig. 4 Measured CV along the 1D strand

(a) CV restitution curves under control and global ischemic conditions. (b) Slopes of CV curves under control and ischemic conditions. — : Control; ---- : Ischemia.

3 结 论

本文通过计算机仿真构建了一个人体心室全心缺血细胞和组织模型, 利用该模型, 模拟了全心缺血早期阶段心室的电生理变化情况, 并探讨了室性心律失常机制。

心室细胞 APDR 曲线斜率的增加或者组织兴奋性的提高可以促使室颤的发生^[5]。我们的实验表明, 由于全心缺血降低了 APDR 曲线斜率、增加了 ERP、降低了 CV, 因此有利于折返波的稳定传播, 室速不易转化为室颤。另外, 相比较正常情况, 尽管全心缺血增大了组织易感性, 但由于需要更长的异位刺激长度来保证折返波的形成, 因此也在一定程度上降低了心律失常的发生概率, 这与针对动物心脏全心缺血的研究结论保持一致^[16]。

参 考 文 献

- [1] Ten Tusscher K H W J, Hren R, Panfilov A V. Organization of ventricular fibrillation in the human heart. *Circulation Research*, 2007, **100**(12): 87-101
- [2] Gray R A, Pertsov A M, Jalife J. Spatial and temporal organization during cardiac fibrillation. *Nature*, 1998, **392**(6671): 75-78
- [3] Gray R A, Jalife J, Panfilov A V, *et al.* Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science*, 1995, **270**(5239): 1222-1223
- [4] Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 1952, **117**(4): 500-544
- [5] Colli-Franzone P, Pavarino L F, Taccardi B. Simulating patterns of excitation, repolarization and action potential duration with cardiac bidomain and monodomain models. *Math Biosci*, 2005, **197**(1): 35-66
- [6] Ten Tusscher K H W J, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(3): 1088-1100
- [7] 吕伟刚, 王宽全, 左旺孟, 等. 心肌缺血下心室电生理建模和心电图仿真. *生物医学工程学杂志*, 2011, **28**(6): 1200-1206
Lü W G, Wang K Q, Zuo W M, *et al.* *J Biomedical Engineering*, 2011, **28**(6): 1200-1206
- [8] Weiss D, Iftand M, Sachse F B, *et al.* Modeling of cardiac ischemia in human myocytes and tissue including spatiotemporal electrophysiological variations. *Biomed Tech*, 2009, **54**(3): 107-125
- [9] Ferrero J M, Saiz Jr J, Ferrero J M, *et al.* Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes. Role of ATP-sensitive K⁺ current. *Circulation Research*, 1996, **79**(2): 208-221
- [10] Shaw R M, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovascular Research*, 1997, **35**(2): 256-272
- [11] Zhang H, Kharche S, Holden A V, *et al.* Repolarisation and vulnerability to re-entry in the human heart with short QT syndrome arising from KCNQ1 mutation - a simulation study. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, **96**(1): 112-131
- [12] Adeniran I, Hancox J C, Zhang H. In silico investigation of the short QT syndrome, using human ventricle models incorporating electromechanical coupling. *Frontiers in Physiology*, 2013, **4**: 1-16
- [13] Lu W, Wang K, Yang F, *et al.* Modeling and simulation of pathophysiology and pharmacology in human ventricular cell and tissue. *J Convergence Information Technology*, 2012, **7**(13): 10-18
- [14] Adeniran I, El Harchi A, Hancox J C, *et al.* Proarrhythmia in KCNJ2-linked short QT syndrome: insights from modelling. *Cardiovascular Research*, 2012, **94**(1): 66-76
- [15] Ten Tusscher K H W J, Hren R, Panfilov A V. Organization of ventricular fibrillation in the human heart. *Circulation Research*, 2007, **100**(12): 87-101
- [16] Liu Y B, Pak H N, Lamp S T, *et al.* Coexistence of two types of ventricular fibrillation during acute regional ischemia in rabbit ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, **15**(12): 1433-1440

Simulation Study of Ventricular Arrhythmia at The Early Stage of Global Ischemic Condition*

LÜ Wei-Gang¹⁾, LI Jie^{2)**}, YANG Fei³⁾, WANG Kuan-Quan⁴⁾

¹⁾ Department of Educational Technology, Ocean University of China, Qingdao 266100, China;

²⁾ School of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China;

³⁾ School of Mechanical, Electrical & Information Engineering, Shandong University, Weihai 264200, China;

⁴⁾ School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China)

Abstract In this paper, to analyze the functional influence of the early stage of global ischemia on cardiac electrical activity and subsequently on ventricular arrhythmia, we take into account of three main pathophysiological consequences of ischemia: hyperkalaemia, acidosis, and anoxia, and develop a human ventricular cell and tissue ischemic model that combines a detailed biophysical description of the excitation kinetics of human ventricular cells. Based on the model, the APDR curves, ERPR curves, vulnerable window, and CVR curves under control and ischemic condition are computed separately. The experimental results show that global ischemia can reduce APD, and slow down CV. Meanwhile since global ischemia decreases slope of APDR and increases ERP, the induced re-entry can be maintained stably which is not prone to degenerate into ventricular fibrillation. And due to a comparatively longer ectopic stimulation length to ensure the formation of reentry, global ischemia decreases the probability to arrhythmia in some extent although the increased tissue vulnerability.

Key words electrophysiology, human ventricle, global ischemia, arrhythmia

DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0171

*This work was supported by grants from Fundamental Research Funds for the Central Universities (201413012), the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (20131333120018), and Natural Science Foundation for the Youth of Hebei Province (F2013203191).

**Corresponding author.

Tel: 86-18003351634, E-mail: lj_ren@126.com

Received: June 12, 2014 Accepted: September 2, 2014