

基于虚拟心脏的早期后除极导致室颤的仿真研究*

白杰云 谢松君 王宽全** 袁永峰

(哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001)

摘要 为了分析早期后除极(early afterdepolarizations, EADs)诱发室颤的机理, 本研究基于精细的浦肯野纤维网络与心室解剖数据, 构建了一个三维心室电传导模型. 基于该模型, 模拟了产生早期后除极的电生理变化, 探讨了三种心室细胞的早期后除极的易感性, 分析了早期后除极易感细胞对折返波的影响, 最后定量比较早期后除极诱发室颤的伪心电图的改变情况. 实验结果表明: 中间层细胞早期后除极易感性最强, 中间层细胞早期后除极的产生能够导致折返波破裂, 并且在心电图上表现为紊乱的不规则的颤动心律, 这与之前在动物实验观察得到的现象一致, 因此中间层细胞可能是一个诱发室颤的重要靶点.

关键词 早期后除极, 心室电传导系统, 室颤, 心电图

学科分类号 R318.04, TP391.9

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0171

室速 (ventricular tachycardia, VT) 和室颤 (ventricular fibrillation, VF) 是两类严重的心律失常, 室速表现为快速而规则的异位心律, 而室颤表现为紊乱的不规则的颤动心律. 室颤可由室速发展而来, 并导致心源性猝死, 也是临终前的一种致命性心律失常. 从心脏电传导的角度来说, 室速表现为稳定的单一转子折返波, 室颤表现为紊乱的多转子折返波, 从稳定的单转子折返波向紊乱的多转子折返波被认为是室速向室颤转变的机制^[1], 而导致这种变化的致病因素目前仍不清楚.

但是心律失常往往与细胞的电兴奋异常相关, 而早期后除极(early afterdepolarization, EAD)就是其中的一种, 它在动作电位复极过程中表现为膜电位的震荡和去极化, 并产生触发活动, 进而促进尖端扭转型室速(torsades des pointes, TdP)的产生^[2]. 通常情况下, EAD 被认为低频率依赖型, 即较低的刺激频率易于诱发 EAD, 较高的刺激频率能够抑制 EAD 的产生^[3]. 但是研究也发现, 在心率加快情况下, 细胞内的钙负载增强, 肌浆网的钙释放也能触发 EAD 的产生. 因此, EAD 可以在室速情况下产生, 有可能影响单一转子折返波的稳定性, 其可能是导致室速转变为室颤的重要因素.

传统的临床医学无法建立微观变化与宏观病变的直接关系, 无法从系统的角度揭示上述病变过程. 而心脏电生理建模仿真则可以采用多尺度多模态的建模方法, 研究心脏细胞微观变化演变为整体心脏病变的过程, 从而安全、稳定、直观地揭示心律失常的发生机制, 为临床治疗提供依据.

目前国际上有关 EAD 导致室颤的建模与仿真研究大多基于动物的心室细胞模型, 并多采用同质规则的理想心室组织结构^[4-6]. 这些模型存在两点问题: a. 基于规则结构的仿真结果可能难以准确反映在真实人体心脏中 EAD 导致室颤的过程; b. 由于动物模型与人类模型在心脏大小、心率、动作电位等方面有很大的差异, 不能真实准确地反应人类心室细胞的电生理机制, 同时, 基于动物模型得出的结论是否适用于人类, 目前仍无定论. 基于以上问题, 本文引入精细的心脏解剖结构, 考虑了心室细胞的电异质性和心脏电传导系统(浦肯野

* 国家自然科学基金资助项目(61173086, 61571165).

** 通讯联系人.

Tel: 0451-86412671, E-mail: wangkq@hit.edu.cn

收稿日期: 2015-06-16, 接受日期: 2015-09-10

纤维网络), 构建了一个三维全心室模型. 探讨心室细胞 EAD 的易感性, 确定导致室颤的潜在靶点, 通过仿真稳定的单转子折返波来仿真室速, 模拟 EAD 易感性细胞对于室速折返波的影响, 确定导致室速折返波破裂形成室颤的靶目标, 最后通过伪心电图仿真对比室速和室颤下心电图的改变.

1 人类心室电传导模型构建

1.1 三维心室电传导解剖模型

本文以心室解剖结构数据和三维浦氏纤维网络^[7]为基础, 结合 Stewart 等^[8]提出的人类浦肯野纤维细胞模型和 Ten Tusscher 等^[9]提出的人类心室细

胞模型, 建立了精细解剖结构的人类心室电传导模型. 如图 1 所示, 该模型由浦氏纤维网络和心室解剖结构耦合连接而成, 分辨率为 $325 \times 325 \times 425$, 其中浦肯野纤维细胞 109 230 个, 心室细胞 6 383 468 个. 另外, 考虑心室细胞沿透壁方向的电异质性, 按照文献[10]将心室组织从内到外分为三种类型细胞, 心内膜细胞(endo-cardiac cells, ENDO)、中间层细胞(middle-cardiac cells, MCELL)和心外膜细胞(epi-cardiac cells, EPI), 其比例为 4 : 3 : 4. 在距心室外壁 2 cm 处放置虚拟电极(x_0, y_0, z_0), 计算整个心脏的电势场变化, 并仿真二导联伪心电图(pseudo-electrocardiogram, ECG).

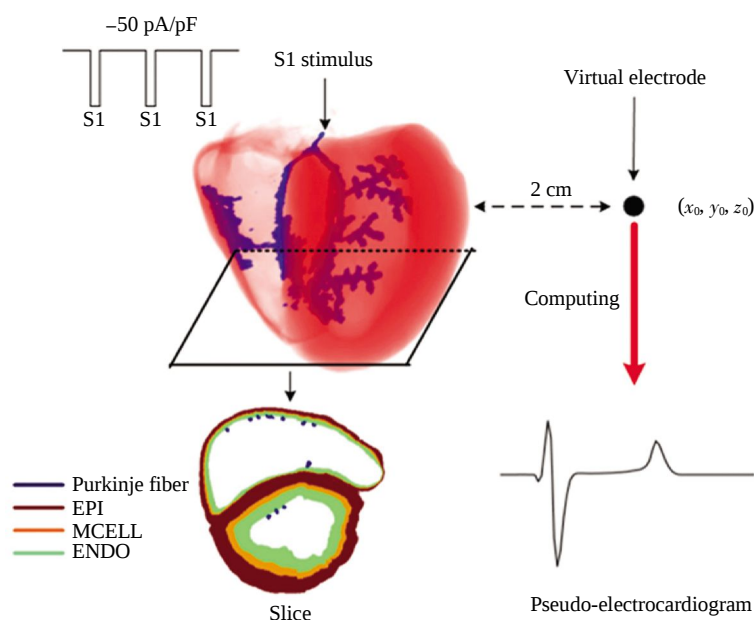


Fig. 1 A schematic diagram of a human ventricular conduction system

This figure shows the calculation process of pseudo-electrocardiogram (ECG). For the human ventricular conduction, each slice is comprised by Purkinje myocytes, endo-cardiac myocytes(ENDO), middle-cardiac myocytes(MCELL) and epi-cardiac myocytes(EPI). For computing ECG(SEPI), a S1 stimulus with amplitude of -50pA/pF and a duration of 3 ms was applied to the end of Purkinje fiber. The ECG was obtained by computing voltage gradient from the virtual electrode which was placed 2 cm away from the epi-cardiac layer.

1.2 多细胞电生理计算模型

心室组织电兴奋过程可以用非线性反应 - 扩散方程来描述, 具体方程如下:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla (D \nabla V) - \frac{I_{\text{ion}}}{C_m} \quad (1)$$

其中, $V(\text{mV})$ 为跨膜电压, $t(\text{ms})$ 为时间, ∇ 为空间梯度算子, $D(0.05 \text{ mm}^2\text{ms}^{-1})$ 为扩散系数, 该系数用来表示细胞间的电耦合, $C_m(1 \text{ pF})$ 为细胞膜电容, $I_{\text{ion}}(\text{pA})$ 为跨膜离子电流的总和. $\nabla (D \nabla V)$ 为

扩散项, 它描述电兴奋在周围细胞之间的传导.

I_{ion}/C_m 为反应项, 它描述由电兴奋引起的单个细胞内各种离子通道电流以及动作电位的变化. 对于浦肯野氏纤维细胞模型, 细胞的跨膜总离子电流包括:

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Kr}} + I_{\text{Ks}} + I_{\text{Kl}} + I_{\text{to}} + I_{\text{sus}} + I_{\text{Na}} + I_{\text{bNa}} + I_{\text{CaL}} + I_{\text{bCa}} + I_{\text{NaK}} + I_{\text{NaCa}} + I_{\text{pCa}} + I_{\text{pK}} \quad (2)$$

对于心室模型, 心室细胞跨膜离子电流的总和

的具体描述如下:

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Kr}} + I_{\text{Ks}} + I_{\text{Kl}} + I_{\text{to}} + I_{\text{Na}} + I_{\text{bNa}} + I_{\text{CaL}} + I_{\text{bCa}} + I_{\text{NaK}} + I_{\text{NaCa}} + I_{\text{pCa}} + I_{\text{pK}} + I_{\text{NaL}} \quad (3)$$

本研究采用前向欧拉的方法对公式(1)进行数值计算, 具体计算方法如下:

$$V_{(n+1)} = V_{(n)} + \Delta t \times [\nabla(D \nabla V) - I_{\text{ion}} / C_m] \quad (4)$$

其中时间步长 Δt 为 0.02 ms, 空间步长为 $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 0.35$ mm.

1.3 伪心电图的计算和频谱分析

体表的伪心电图的计算, 主要是参照 Gima 和 Rudy 所采用的方法^[11], 空间一点处 (x, y, z) 在电偶极子 (x_0, y_0, z_0) 作用下 ECG 计算公式如下:

$$\text{ECG} = \int \frac{D \nabla V_m \cdot \vec{r}}{r^3} dV \quad (5)$$

其中 $\vec{r} = (x - x_0, y - y_0, z - z_0)$ 是从细胞位置到电极位置的向量, ∇V_m 是跨膜电压 V_m 的空间梯度, D 为常数, r 是从细胞位置到电极位置的距离. 本文将虚拟电极放在模型右侧中间距离心外层细胞 2 cm 处, 坐标位置为 (127.1, 67.9, 2.5), 并假设细胞内外电导率处处相等.

对于伪心电图的频谱分析, 采用离散傅里叶变换方法, 本文中信号采样观察时间长度为 5 s, 采样点数为 500, 心电图的主频率为频域下最大幅值对应的频率值. 而离散傅里叶变换频谱分析的相关算法请参考文献[12].

2 仿真结果

2.1 快心率下 EAD 产生的离子机制

对于 EAD 的触发, 主要涉及钾电流、钙电流和钠钙交换. 为了研究室速情况 EAD 的产生机制, 本文参照文献[13]来仿真细胞内钙负载增强的环境, 即增大 I_{CaL} 最大电导(6 倍)和减少 I_{Kr} 的最大电导(0.2 倍). 通过 2 Hz 的刺激频率仿真室速情况下加速的心率, 此时肌浆网钙负载增加, 自发钙释放(I_{rel})增加, 细胞内的钙释放增进细胞膜上钠钙交换(I_{NCX})的活动, 并且促使 I_{CaL} 能够重新开放, 细胞膜内向电流增多, 导致 EAD 的产生, EAD 产生的过程如图 2 所示.

2.2 心室细胞 EAD 的易感性

考虑心室细胞的电异质性, 把心室细胞分为心内膜细胞(ENDO)、中层细胞(MCELL)和心外膜细胞(EPI). 这种异质性主要表现为各种离子密度的

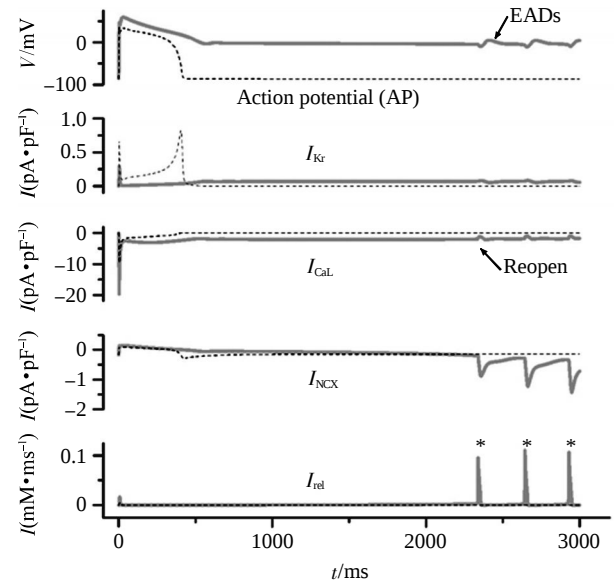


Fig. 2 Changes of ionic currents for control and EADs action potentials

The different data on the horizontal axis represent the different associations between changes of ionic currents related to shape of action potentials. Under the EADs conditions, the decrease of I_{Kr} can reduced repolarization reserve for APD prolongation, the increase of I_{CaL} contributed to Ca^{2+} overload and spontaneous sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} release during repolarization, causing the released Ca^{2+} to exit the cell through the $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger which results in genesis of EADs. -----: Control; —: EADs.

差异性, 在该模型中主要表现为钾电流的差异性. 在三种细胞中, MCELL 的钾电流最少, 动作电位最长(414 ms), ENDO 次之(302 ms), EPI 最多, 动作电位最短(298 ms).

在相同的实验条件下, 即增加 I_{CaL} 最大电导(6 倍)和减少 I_{Kr} 的最大电导(0.2 倍), 我们测试了三种不同细胞 EAD 的易感性. 如图 3 所示, ENDO、MCELL 和 EPI 的电位时程(action potential duration, APD)分别增加了 100 ms、> 400 ms、99 ms, 另外, 也只有中层细胞产生了 EAD. 研究结果与动物实验观察到的现象一致: 短的 APD 不利于 EAD 的产生, 高频率刺激能够抑制 EAD 的产生, APD 的延长与 EAD 的产生密切相关, 因为较长的 APD 能够让 I_{CaL} 通道再次开放, 导致 EAD 的产生. 研究结果表明 MCELL 细胞 EAD 的易感性最强, 因此其可能是导致室颤的重要靶目标.

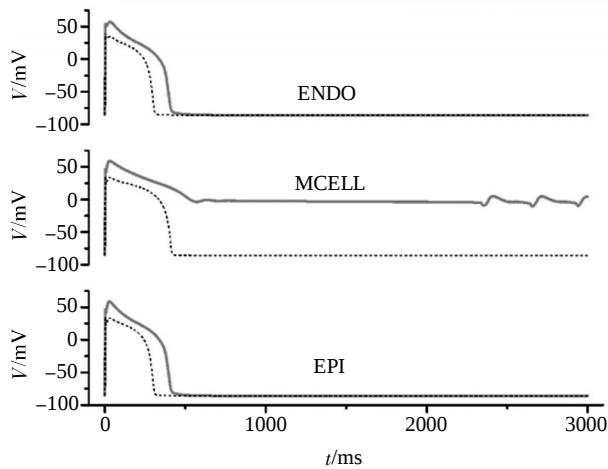


Fig. 3 Susceptibility to EADs for ENDO, MCELL and EPI under the same condition

.....: Control; —: EADs.

2.3 EAD 易感心室细胞导致室颤的电传导过程

要研究 EAD 易感心室细胞对于折返波的影响, 首先就要激发折返波. 这里采用标准 S1-S2 协议. 如图 4 所示, 首先, $t = 0$ ms 时, 在浦肯野纤维网络根部的 200 个细胞上施加 S1 刺激, 强度为 -50 pA/pF, 时长为 3 ms; $t=10$ ms 时, 电兴奋沿着浦肯野纤维网络向心室传导; $t=490$ ms 时, 在 S1 刺激不应期的尾部, 对心内膜复极部位(195 571 个细胞)的施加 S2 刺激, 强度为 -50 pA/pF, 时间为 3 ms; $t=800$ ms 时, 诱发产生折返波.

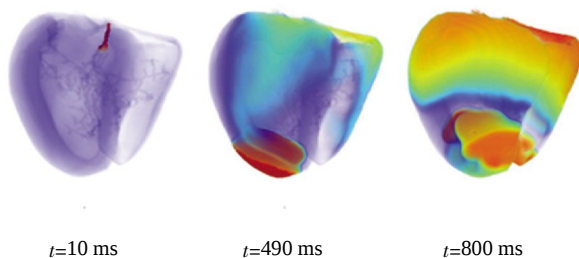


Fig. 4 S1-S2 protocol for inducing spiral waves

For the S1-S2 protocol, S1 stimulus was used at the end of Purkinje fiber ($t=0$ ms), and then S2 stimulus was applied to a region of the epi-cardiac layer after the effective refractory period (ERP) ($t=490$ ms), finally a spiral wave was induced($t=800$ ms).

为了验证中间层细胞是导致室颤的重要因素, 分别仿真正常和中间层细胞产生 EAD 两种情况下

折返波的传导过程, 并探讨其对于折返波形态的影响.

在正常折返波(Control)中, 如图 5(上部)所示, 在 $t > 1\,500$ ms 时, 折返波呈现出一种稳定、匀速、平衡的传播, 并且能够周而复始地传导下去($t > 10\,000$ ms), 即室速.

与 2.1 中参数的设置相同, 在中间层细胞中产生 EAD 的情况下, 如图 5(下部)所示, 在($t < 800$ ms)折返波的形态与正常情况下的类似. 在 $t = 1\,500$ ms 时, 折返波的传导基本趋于稳定, 折返波部分区域出现不同程度的缺口, 这是由于局部区域电异质性所致. 随着 EAD 的产生, 该区域有效不应期增加, 对于折返波的传导造成的阻碍, 折返波会向没有阻碍的区域继续传导, 一方面, 这会导致折返波转子的迁移, 另一方面, 这也可能导致折返波的破裂. 在 $t=2\,300$ ms 时, 心室的除极和复极出现不同程度非同步, 折返波的形态变得非均匀, 传导变得紊乱, 这是由于不同区域 EAD 产生的非同步性造成的. 细胞内非均匀的自发钙释放, 在同一时间的不同区域产生 EAD; 随着折返波的传导, 在同一区域的不同时间产生 EAD; 而 EAD 产生的时空差异性, 造成心室组织除极复极的非均匀性, 导致折返波传导的紊乱. 在 $t=4\,000$ ms 时, 整个折返波没有稳定单一的转子, 折返波已经断裂, 并且形成各种小波. 这是由于原来转子区域有效不应期的改变, 导致转子的漂移, 而转子与区域边界或者阻滞区的碰撞, 导致转子的消失, 折返波的破裂.

对比上述仿真结果, 不难看出 EAD 易感性细胞(中间层细胞)对于折返波的影响: 中间层细胞产生 EAD 导致心室组织电异质性增强, 复极的离散化, 使得折返波传导变得不稳定; 局部区域 EAD 的产生, 导致该区域形成阻滞区域, 导致转子的漂移和折返波的破裂.

从 EAD 电兴奋的产生到传导的整个过程来看, 中间层细胞产生 EAD 对于折返波的影响, 取决于细胞内的自发钙释放、EAD 产生的部位、产生的时机、细胞的电异质性等因素. 当细胞产生 EAD 时, 发生的电传导变化有: a. 由于心肌细胞的电异质性, 折返波中细胞非均匀的自发钙释放, 使得一些区域产生了 EAD 并处于兴奋状态, 而未产生 EAD 的区域仍然处于非兴奋状态. 在这些 EAD 产生的区域就可以形成新的兴奋波, 并且向非兴奋区域传导. b. 依据 EAD 产生区域边缘的不应期特

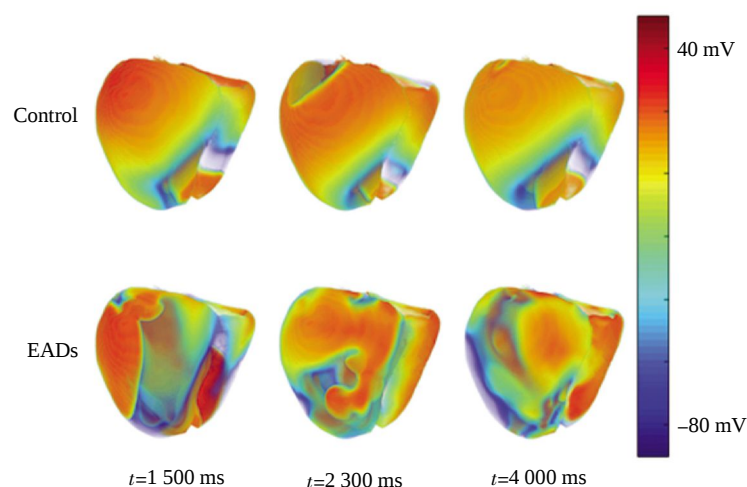


Fig. 5 Sequences of re-entrant excitation waves for Control and EADs ($t=1\ 500\ \text{ms}$, $2\ 300\ \text{ms}$ and $4\ 000\ \text{ms}$)

性, EAD 产生的兴奋波要么沿着原来的方向进行传导, 要么沿着相反的方向传导, 这样就形成一个或者两个兴奋波. c. 局部区域 EAD 的产生, 使得该区域的有效不应期增加, 形成阻滞区域, 折返波传导到该区域, 会使得稳定的折返波的转子漫游, 折返波转子与组织边界或者阻滞区发生碰撞而碎裂. 另外 EAD 的持续发生, 能够产生单个或者多个局部折返波, 形成紊乱的不规则的颤动心律, 从而由室速转变为室颤.

2.4 室速与室颤的 ECG 仿真

为了验证 MCELL 细胞是导致室颤的重要治疗靶点, 我们通过仿真伪心电图对比其异位心律变化情况.

图 5 中两种电传导波对应的心电图波形如图 6 所示(图 6a 示 VT, 图 6b 示 VF). $t < 500\ \text{ms}$ 时,

为折返波的激发区, 两者心电图的形态和幅值都很相似; $500\ \text{ms} < t < 2\ 000\ \text{ms}$ 时, 为折返波的形成区, 心电图表现为混乱的形态, 但是在室速情况下, 心电图慢慢趋于高频率的规则心率, 而 EAD 导致的室颤情况下, 心电图的形态和幅值变化较大, 并且没有稳定的变化趋势; $t > 2\ 000\ \text{ms}$ 时, 在室速情况下, 心电图呈现周期规律的形态, 而室颤情况下, 呈现出严重的非稳定异位心律. 同时这也对应图 5 中($t = 2\ 300\ \text{ms}$)折返波的形态, 在室速情况下, 折返波呈现单一转子的稳定传导, 而在室颤情况下, 折返波破裂, 形成多转子的混乱传导. 室颤情况的心电图结果与紊乱的电传导波相对应, 并且室颤心电图的主频率达到 $4.7\ \text{Hz}$, 这与临床上显示的心率频率相近^[14-15], 并且与文献[16]仿真室颤心电图的波形类似.

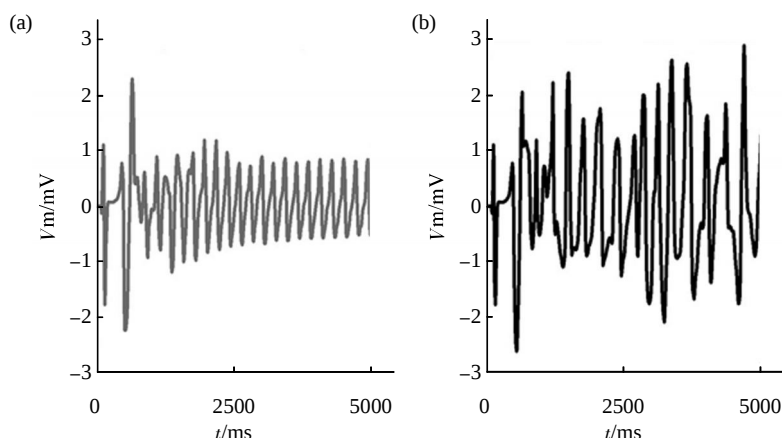


Fig. 6 ECGs for Control with ventricular tachycardia (VT) and EADs with ventricular fibrillation (VF)

For ECGs, VT shows a fast but regular rhythm (a), VF is disorderly and irregular electrical activity in the heart's ventricles (b).

同时,通过对比正常细胞和 EAD 易感细胞,发现 EAD 易感细胞的动作电位时程(APD)明显延长、有效不应期增加、电兴奋的传导速率变慢、不同细胞动作电位时程延长的不同,这种改变使得动作电位时长不一致,在不同细胞组织中的传导不同步,并且在心电图上表现为从除极到复极时间延长。由于不同心肌细胞对于 EAD 的易感性不同,当折返波穿过 EAD 产生区域,会使得折返波的形态和传导方向发生改变,这种改变使得动作电位空间不一致,引起电传导的紊乱,在心电图上表现为大小和频率不一的震荡波形。从电生理角度看,这些变化源自细胞内钙稳态的失衡,导致细胞动作电位的形态、兴奋性、传导速率等的改变,进而导致心脏组织传导阻滞,这极大地不利于折返波的稳定传播,从而诱发室颤的产生。

3 结 论

从早期后除极产生的离子机制来看,在心率加快的情况下,细胞内的钙负载增强,钙稳态失衡是导致早期后除极的关键原因;从对于细胞动作电位的影响来看,由于中间层细胞的动作电位最长,而较长的 APD 能够让 I_{CaL} 通道再次开放,导致 EAD 的产生,因此中间层细胞 EAD 的易感性最强;从对于折返波的影响来看,三种细胞对于 EAD 易感性的差异,导致心室组织电异质性增强,复极的离散化,折返波传导变的不稳定,而中间层细胞 EAD 的产生造成持续而紊乱的电兴奋,最后致使折返波转子的漂移和分裂;从伪心电图的波形来看,中间层细胞产生 EAD 对于心率的影响,表现为紊乱的不规则颤动心律。

综上所述,我们认为心室中层细胞的 EAD 现象是导致室颤的关键致病因子,其可能成为治疗室颤的重要靶点。

致谢 非常感谢李钦策老师在实验设计方面给予的宝贵意见。

参 考 文 献

- [1] Panfilov A, Pertsov A. Ventricular fibrillation: evolution of the multiple-wavelet hypothesis. *Philos T Roy Soc A*, 2001, **359**(1783): 1315-1325
- [2] Yan G X, Wu Y, Liu T X, *et al.* Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome - Direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation*, 2001, **103**(23): 2851-2856
- [3] Huffaker R B, Samade R, Weiss J N, *et al.* Tachycardia-induced early afterdepolarizations: Insights into potential ionic mechanisms from computer simulations. *Comput Biol Med*, 2008, **38**(11-12): 1140-1151
- [4] Huffaker R B, Weiss J N, Kogan B. Effects of early afterdepolarizations on reentry in cardiac tissue: a simulation study. *Am J Physiol-Heart C*, 2007, **292**(6): H3089-H3102
- [5] Huffaker R, Lamp S T, Weiss J N, *et al.* Intracellular calcium cycling, early afterdepolarizations, and reentry in simulated long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2004, **1**(4): 441-448
- [6] Sato D, Xie L H, Sovari A A, *et al.* Synchronization of chaotic early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(9): 2983-2988
- [7] Tusscher K H, Panfilov A V. Modelling of the ventricular conduction system. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, **96** (1-3): 152-170
- [8] Stewart P, Aslanidi O V, Noble D, *et al.* Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells. *Philos T R Soc A*, 2009, **367**(1896): 2225-2255
- [9] Ten Tusscher K H W J, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol-Heart C*, 2006, **291**(3): H1088-H1100
- [10] 吕伟刚, 王宽全, 左旺孟, 等. 基于精细解剖结构的左心室心肌缺血仿真. *哈尔滨工业大学学报*, 2011(03): 58-61
Lu W G, Wang K Q, Zuo W M, *et al.* *Journal of Harbin Institute of Technology*, 2011(03): 58-61
- [11] Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms - A model study. *Circ Res*, 2002, **90**(8): 889-896
- [12] Kesselbrenner L, Akselrod S. Selective discrete Fourier transform algorithm for time-frequency analysis: method and application on simulated and cardiovascular signals. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 1996, **43**(8): 789-802
- [13] Vandersickel N, Kazbanov I V, Nuijtermans A, *et al.* A study of early afterdepolarizations in a model for human ventricular tissue. *Plos One*, 2014, **9**(1): e84595
- [14] Ten Tusscher K H W J, Hren R, Panfilov A V. Organization of ventricular fibrillation in the human heart. *Circ Res*, 2007, **100**(12): E87-E101
- [15] Ten Tusscher K H W J, Mourad A, Nash M P, *et al.* Organization of ventricular fibrillation in the human heart: experiments and models. *Exp Physiol*, 2009, **94**(5): 553-562
- [16] Keldermann R H, Ten Tusscher K H W J, Nash M P, *et al.* Effect of heterogeneous APD restitution on VF organization in a model of the human ventricles. *Am J Physiol-Heart C*, 2008, **294**(2): H764-H774

Simulation Research on Early Afterdepolarizations-mediated Ventricular Fibrillation Based on a Heart Model*

BAI Jie-Yun, XIE Song-Jun, WANG Kuan-Quan**, YUAN Yong-Feng

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

Abstract Based on the Purkinje system and the anatomically detailed ventricular geometry of a human heart, an integrated 3D human ventricular conduction model is proposed to simulate the reentry wave propagation for studying the generation mechanism of ventricular fibrillation caused by early afterdepolarizations. This model was simulated the cardiac cell electrical activity of early afterdepolarizations and the susceptibility to early afterdepolarizations of three kinds of cells. Then, the influence of cells which is susceptibility to early afterdepolarizations on the reentrant spiral wave dynamics was analyzed. Finally the ECG waveform under ventricular fibrillation caused by early afterdepolarizations was quantified. The experimental results showed that the middle cells are most likely to generate early afterdepolarizations. With generating early afterdepolarizations in middle cells, the reentrant wave would be broken up and the ECG waveform would be disordered and irregular, which was in agreement with the results obtained on animal models. Therefore, it may be an important target for inducing ventricular fibrillation.

Key words early afterdepolarizations, ventricular conduction system, ventricular fibrillation, electrocardiogram

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0171

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (61173086, 61571165).

**Corresponding author.

Tel: 86-451-86412671, E-mail: wangkq@hit.edu.cn

Received: June 16, 2015 Accepted: September 10, 2015