

心室细胞生成的生物起搏器的仿真研究 *

张 越¹⁾ 王宽全^{1)**} 杨 飞²⁾ 张 雷³⁾

(¹⁾ 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001; (²⁾ 山东大学机电与信息工程学院, 威海 264200;

(³⁾ 哈尔滨学院艺术与艺术学院, 哈尔滨 150086)

摘要 植入电子起搏器可以治疗因窦房结功能失常引起的猝死等心脏疾病。但是, 电子起搏器存在很多弊端, 比如电池寿命有限、容易感染等。因此, 生物起搏器被期待能够取代电子起搏器。为了探讨在心室内诱导心室细胞生成生物起搏器的可行性, 我们首先抑制内向整流钾电流(I_{K1}), 使心室肌细胞产生起搏行为, 然后基于理想心室组织和真实人体心室切片数据, 构建 2D 生物起搏器模型。基于该模型, 我们研究细胞间的电偶联和起搏电流 I_f 对起搏器功能的影响。发现起搏电流 I_f 对起搏器功能有增强作用, 但细胞间的弱电偶联对起搏器的起搏有更为关键的影响。

关键词 心脏, 生物起搏器, 心室肌细胞, 电偶联, 起搏电流 I_f

学科分类号 TP391.9, R318.04

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0194

心脏主要由左心房、左心室、右心房、右心室四个腔室组成。窦房结位于上腔静脉和右心房之间的界沟内, 被厚度不等的心房肌覆盖。窦房结能够产生自发电兴奋, 通过房间束传至整个心房, 同时通过结间束传至房室结, 然后通过希氏束、蒲氏纤维网络传导至心室, 从而激发心脏的节律跳动。窦房结是心脏跳动的电兴奋源泉, 控制着心脏的跳动及其节律^[1]。

整个心脏由大约 100 亿个细胞组成, 而作为起搏器的窦房结仅包含不超过 10 000 个细胞^[2]。当窦房结细胞损伤达到一定比例时, 窦房结的功能将受到影响而不能正常工作, 无法驱动心脏其他细胞的心电活动, 进而影响到心脏的跳动。窦房结功能受损会导致心律失常, 诱发晕厥、休克甚至导致人产生愤怒情绪。

药物是治疗上述疾病的手段之一, 但是现有的药物仍存在安全隐患, 且治疗效果一般, 不能持续稳定地改善心率。到目前为止, 最好的手段仍是植入电子起搏器。从 20 世纪 50 年代至今, 随着不断的改进和完善, 电子起搏器已经广泛地应用于治疗心电传导阻滞和窦房结功能紊乱, 大大减少了相关疾病患者的死亡率^[3]。但是, 心脏电子起搏器也存在很多不能忽略的弊端^[4]:

a. 起搏器的电池寿命有限, 每过几年就需要重新更换。b. 更换起搏器时需要重新手术, 并且容易引发感染。同时, 如果发生感染, 需要手术更换起搏器。c. 设定的心率不能响应情绪的变化。当情绪有喜怒哀乐变化时, 起搏器发出的心跳频率仍是设定的节律。d. 对于身体还在发育中的未成年患者, 起搏器的大小、电极的长短都需要随身体的成长变化而手术更换。e. 电子起搏器的功能容易受到周围电磁环境的干扰。生物起搏器不存在以上的问题, 并且生物起搏器与天然起搏器窦房结有相似的功能。因此, 生物起搏器有很好的预期来代替电子起搏器。

现阶段, 生成生物起搏器主要有 3 种方法^[5]:

a. 通过转基因的方式在心肌细胞中导入特殊的离子通道。b. 在非心肌细胞中表达特殊的离子通道, 然后通过细胞融合的方法导入心肌细胞。c. 利用胚胎干细胞诱导生成具有窦房结细胞电生理特性的细胞。

内向整流钾电流(I_{K1})在心房和心室中都有比较

* 国家自然科学基金资助项目(61571165, 61572152, 61502275)。

** 通讯联系人。

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

收稿日期: 2016-09-13, 接受日期: 2016-10-27

多的表达,但是在窦房结中却很少,使人们意识到,较少的 I_{K1} 可能是影响窦房结电生理特性的重要因素之一。 I_{K1} 使心肌细胞的静息电位变得更低,进而抑制细胞的心电活跃程度.2003年,Miake等^[6]通过基因手段显性负抑制 I_{K1} ,发现普通的心室细胞也可以像窦房结细胞一样产生自发的电兴奋.Plotnikov等^[7]和Cho等^[8]分别用细胞融合的方法来产生生物起搏器,但是所生成的起搏器和真实的起搏器相比,还有比较大的差距.Xue的团队^[9]诱导胚胎干细胞分化为具有起搏行为的心肌细胞,并成功地导入猪和豚鼠的心脏,所生成的起搏器可以带动心脏跳动.但是,这类方法容易导致畸形,影响其在临床的推广^[10].

生物起搏器的研究还处在起步阶段,成功临床应用并广泛推广还需要很长的时间.现在,初步目标是研发临时的生物起搏器.对于使用电子起搏器的患者,如果发生感染,需要取出电子起搏器来治疗感染^[11].一旦取出电子起搏器,病人又要面临之前的心脏疾病的困扰,严重者甚至可以导致生命危险.此时,临时生物起搏器可以暂时取代电子起搏器,直到感染完全治愈,这个过程通常需要2周左右^[12].因此,相关的生物实验都需要进行14天左右的观察和记录.单纯以起搏的时间为标准,短期的生物起搏器在生物实验上已经取得成功.比如,Qu等^[13]分别通过开胸和经由左侧动脉血管导入^[14]这两种方式在狗心脏研制出能够起搏2周以上的短期生物起搏器.但是,这两种方式对生物体都造成很大的伤害.开胸要面临和植入电子起搏器一样的痛苦;对动脉的侵入式伤害具有安全风险.

Cingolani团队^[15]是第一个通过经由静脉制造生物起搏器的团队.他们首先射频消融掉房室结,阻止窦房结产生的电兴奋传导至心室,然后把腺病毒载体通过导管经由股静脉注射到房室交界区.腺病毒载体同时携带表达抑制 I_{K1} 电流的基因和表达超极化激活电流 I_f 的基因.其中, I_{K1} 电流的减少可以提高细胞的静息电位,活跃细胞的电兴奋,外生的 I_f 电流增强心室细胞在4相的自发去极化能力,进而直接促进细胞的自律起搏.由这种双基因的方法生成的生物起搏器有比较强的自动起搏能力,并且起搏活动超过14天.由于基因导入的位置在房室交界区,在此处生成的生物起搏器所产生的电兴奋沿着希氏束和蒲氏纤维网络传向整个心室.传导路径和由窦房结产生的电兴奋传导路径一致.

Kapoor团队^[16]首次仅仅应用一种基因把心室

肌细胞转化为起搏细胞.他们在新生鼠类心室肌细胞中表达通过腺病毒载体携带的TBX18转录因子,发现不管在体内还是体外,心室肌细胞无论从细胞形态还是电生理性质都和真实的窦房结起搏细胞类似.转换的心室肌细胞被称为诱导的窦房结细胞.这些细胞体积变小,形状由方形变为纺锤体形,和真实的窦房结细胞接近.

Hu等^[17]首次在大鼠哺乳类动物的心室中生成生物起搏器,并且起搏器的工作时间在14天以上.他们通过腺病毒载体把编码人类TBX18的基因导入猪的心室,并完全阻滞来自窦房结的电兴奋,发现起搏行为从基因导入处传出,并驱动整个心室工作.Hu等实验的成功,说明体细胞编程是生成生物起搏器的可行策略之一.由于猪的心脏和人类心脏比较接近,生物起搏器在猪心脏的成功实验也增加了生物起搏器临床转化的可能性.

在心室中诱导心室肌细胞成为具有起搏性质的细胞是生成生物起搏器的方法之一.但是,进行生物实验通常耗时费力,且不易操作.因此,我们从单细胞和组织级别建立计算机模型来仿真和研究心室肌细胞的起搏机制.计算机建模综合应用计算机、数学、生物学、物理学和化学等多个学科,各学科交叉互补,可以不受实验条件的限制,更方便地进行离体研究,可以减少实验费用和时间的花销,可以更方便地观察实验结果,更容易量化分析各重要因素,同时还可以避免与人相关的电生理实验的人伦道德等问题.应用计算机模型,在之前的研究中,我们分析了 I_{K1} 对心室肌细胞的自律性的影响^[18-19],并研究了与浦肯野纤维相连的心室起搏器的起搏情况^[20-21],此方案虽然在理论上可行,但在进行生物实验时往往难以操作.因此,本文利用细胞间的弱电偶联来生成生物起搏器,并讨论细胞间的电偶联和起搏电流 I_f 对起搏器的影响.

1 模型及数据

1.1 细胞及组织模型

我们基于TNNP06模型^[22]描述心室肌单细胞的动作电位变化,公式的具体形式如下:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (1)$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{pK} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (2)$$

其中, I_{ion} 是所有跨膜电流之和; V 是细胞的跨膜电位, I_{stim} 是外界刺激电流,在本文中设置为

0; C_m 是细胞膜单位面积的电容.

我们用反应-扩散方程来描述电兴奋在心脏组织中的传播过程:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} + D\Delta V \quad (3)$$

其中, D 是扩散系数, 表示细胞间的电偶联强度, 用来描述电兴奋在心脏中的传播速度, 正常值为 $0.154 \text{ cm}^2/\text{s}$. Δ 是拉普拉斯算子.

在本文中, 我们将采用 Zhang 等^[23]提出的 I_f 模型, 具体公式如下:

$$I_f = g_{f,Na} \gamma(V - E_{Na}) + g_{f,K} \gamma(V - E_K) \quad (4)$$

对应地, 我们修改公式(1)和(3)中的 I_{ion} 为:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Cal} + I_{NaK} + I_{NaCa} + I_{pK} + I_{pCa} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_f \quad (5)$$

1.2 心室切片数据

基于美国虚拟人心脏切片数据, 我们对 2D 心脏组织进行仿真. 选取的切片如图 1 所示, 分辨率为 325×325 , 每一个像素代表一片 $0.33 \text{ mm} \times 0.33 \text{ mm}$ 的区域. 橙色区域为心内膜层, 含有 11 343 个像素; 蓝色区域为中间层细胞, 含有 6 565 个像素; 红色区域为心外膜层, 含有 16 229 个像素.

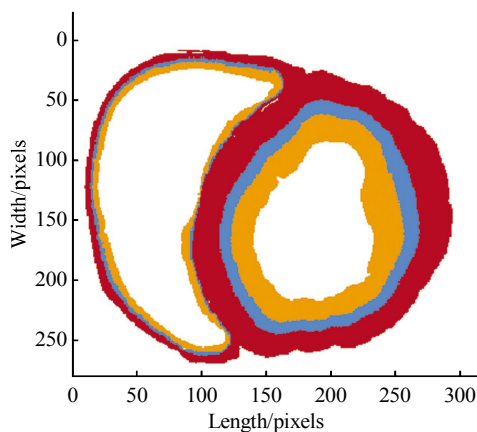


Fig. 1 The human ventricular slice

The orange area: the endocardium; the blue region: the midmyocardial layer; and the red space: epicardium.

2 方法与结果

2.1 单细胞动作电位

抑制 I_{K1} 或者上调 I_f 是增强心室肌细胞自起搏能力的两种常用手段. 在之前的研究中, 我们探讨了抑制 I_{K1} 对心室肌细胞起搏能力的影响. 在本文中, 在抑制 I_{K1} 的同时, 我们研究上调 I_f 和减弱电

偶联对心室肌细胞自发电兴奋的作用.

在生物实验中, 不容易做到完全抑制 I_{K1} , 因此在本文的建模和仿真中, 我们取 I_{K1} 的最大电导为 $G_{K1} = 0.05 \text{ nS/pF}$.

在进行仿真实验时, 为了让动作电位达到稳定状态, 所有的仿真时间在 $600\,000 \text{ ms}$ 以上.

如图 2 所示, 在没有导入 I_f 的情况下, 心室肌细胞的动作电位周期(cycle length, CL)为 852 ms , 当导入 I_f 以后, CL 为 674 ms . 说明导入 I_f 以后, 心室肌细胞自起搏频率显著提高. 同时我们也注意到导入 I_f 以后细胞的最高动作电位(25.05 mV)和没有 I_f 的最高动作电位(26.37 mV)近似, 但是导入 I_f 后细胞的最低动作电位(-68.7 mV)比没有 I_f 时的最低动作电位(-75.1 mV)高 8.4 mV . 对于单细胞来说, 更高的 4 相动作电位有助于下一次细胞的去极化, 也就是说有利于细胞自律动作电位的产生; 对 2D 和 3D 组织来说, 起搏细胞较高的 4 相电位, 可以提高相邻心肌细胞的静息电位, 有助于相邻组织的去极化和心电的传导. 为了验证增加 I_f 以后起搏细胞驱动能力的变化, 建立 2D 模型进行仿真.

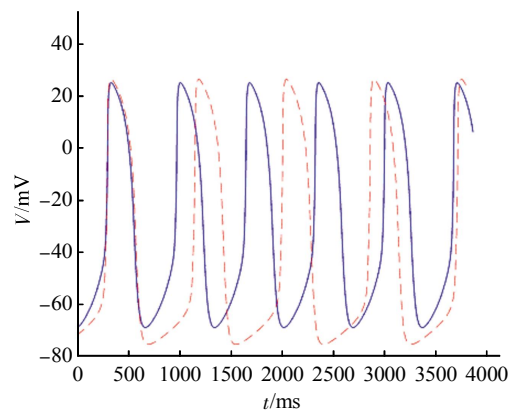


Fig. 2 Curves of action potential (AP)

The solid curve describes the APs of pacing cell with I_f and the dash line is the APs without I_f . —: With I_f , CL=674 ms; ---: Without I_f , CL=852 ms.

2.2 2D 传导模型分析

心室工作细胞的电兴奋由电信号的刺激而产生. 在这一部分, 我们建立包含心室工作细胞和生物起搏器细胞的 2D 组织模型, 来研究影响生物起搏器驱动能力的相关因素.

生物起搏器相当于电源, 所驱动的心室组织相

当于负载. 二者之间的传导能力受到扩散系数 D 的影响. 当扩散系数比较小时, 生物起搏器受到负载的抑制作用较小, 但其产生的心电不能有效地传导至相邻的心室组织, 此时, 起搏器可以产生自律的心电活动, 但相邻的心室组织却不能被驱动. 当扩散系数比较大时, 生物起搏器受到相邻负载的抑制作用增强, 以至于起搏器自身不能起搏, 进而不能带动相邻的心室组织产生动作电位.

我们建立一个 400(细胞) $\times$ 400(细胞)的 2D 组织模型, 中心圆形区域为生物起搏器, 周围为心室肌工作细胞.

第一步, 仅仅抑制中心位置心室细胞的 I_{K1} , 使其具有起搏性能. 单细胞的动作电位形态如图 2 所示. 不断改变起搏器细胞的数量, 观察其驱动能力. 如图 3a, 当圆形区域的半径增加到 116 个细胞、共含有 42 265 个起搏细胞时, 起搏器中心细胞最高动作电位达到 -57.4993 mV 以后即被抑制, 电位下降, 起搏器区域不能起搏, 整个 2D 组织不能被驱动. 第二步, 在起搏细胞中引入起搏电流 I_f , 同时调整起搏区域的大小. 如图 3b 所示, 当圆形区域半径设置为 108 个细胞、共包含 36 625 个起搏细胞时, 起搏器中心细胞最高电位超过 28 mV, 起搏器可以起搏, 并带动整个区域的电兴奋. 此

时, 虽然起搏细胞的数量比前者少 8 000 多个, 但是其驱动能力却强于前者. 二者对比, 说明 I_f 对起搏器的起搏能力有增强作用.

在第二步中设置的起搏器可以驱动整个组织正常工作, 所需起搏细胞个数为 36 625. 但是, 在哺乳动物的心脏中, 天然起搏器窦房结中细胞的数量不超过 10 000 个, 却可以驱动包含约 100 亿个细胞的心脏正常工作. 最重要的原因是窦房结细胞间的电偶联比较弱. 这样, 可以减少周围低电位心肌细胞对起搏细胞起搏过程的抑制, 有利于起搏细胞的成功去极化, 起搏细胞的电位达到相邻心肌细胞的起搏阈值时, 即可带动其产生完整动作电位, 并把电兴奋传导至整个心脏.

Kapoor 等^[24]实验表明, 转录子 TBX18 可以减弱心室细胞间的电偶联, 进而减慢心电在心室组织的传导速率, 诱发心室组织的起搏行为. 再结合天然心脏中起搏器细胞间的弱电偶联的重要性, 我们讨论弱电偶联对生物起搏器的影响.

在 2D 模型中, 衡量电偶联强弱的指标是传导系数 D . 结合 Kapoor 等的实验, 导入 TBX18 的心室中心电的传导速率是正常速率的一半, 对应地, 我们设置传导系数 D 为正常大小的 0.25 倍. 第三步, 我们抑制 I_{K1} , 同时把 D 缩小 0.25 倍, 研究生

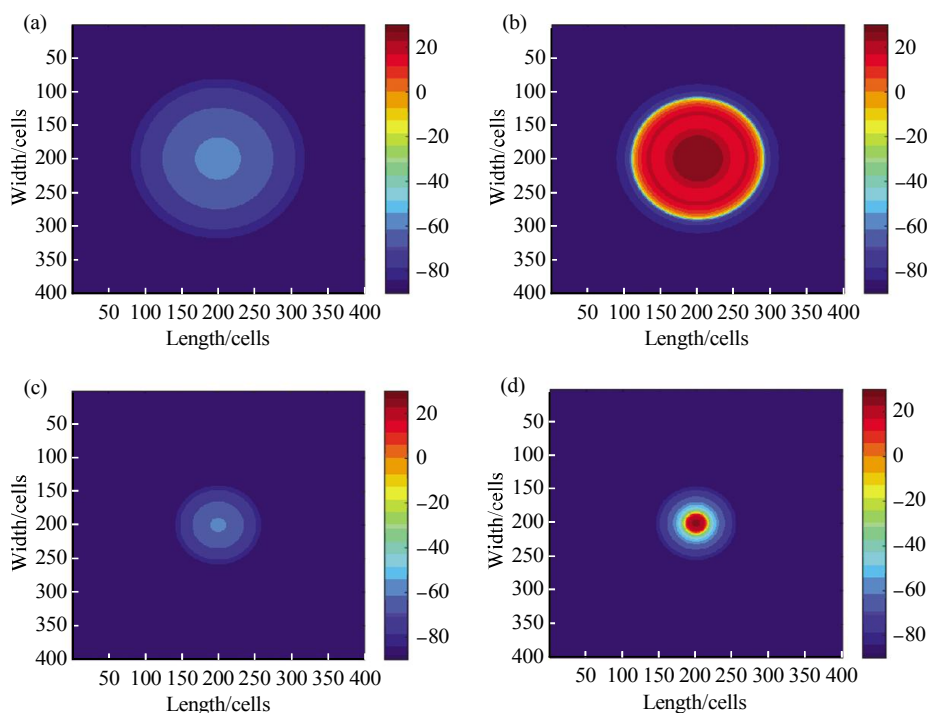


Fig. 3 Four pacemakers with different electrical couplings and I_f

(a) Without I_f , D unchanged, the pacemaker consisting of 42 265 cells is not able to pace. (b) With I_f , D unchanged, the pacemaker made up of 36 625 cells could work. (c) Without I_f , $D \times 0.25$, the pacemaker consisting of 10 913 cells could not pace. (d) With I_f , $D \times 0.25$, pacemaker containing 9 477 cells paces robustly.

物起搏器的起搏能力. 如图 3c, 当起搏区域的半径设置为 59 个细胞、共包含 10 913 个细胞时, 起搏器中心细胞最高电位达到 -59.768 mV 后即被抑制, 起搏器仍不能起搏. 第四步, 我们抑制 I_{K1} , 把 D 缩小 0.25 倍的同时, 引入起搏电流 I_f . 此时发现, 当起搏区域的半径为 55 个细胞时、共包含 9 477 个起搏细胞时, 起搏区域中心细胞最高动作电位超过 26.9 mV , 起搏器可稳定起搏, 并驱动整个 2D 组织的电兴奋传导, 如图 3d 所示. 这 4 种情况下, 起搏器能稳定起搏所需起搏细胞的数量最小值如表 1 所示.

Table 1 The number of cells needed for robust pacing for the pacemakers		
	With I_f	Without I_f
$D\times 0.25$	9 477	11 289
$D\times 1$	36 625	42 981

通过表 1, 我们可以看出, 减小起搏细胞间的电偶联(传导系数 D)或者增加起搏电流 I_f , 都可以增强起搏器的起搏能力. 同时, 可以发现, 电偶联的大小对起搏能力的强弱有更强的影响.

2.3 基于人体数据的 2D 仿真

前文的仿真是在理想 2D 组织上进行, 为更接近实际情况, 我们基于 1.2 中的真实人体心脏心室切片进行仿真. 在生物实验中, 通过股静脉导入转录子到右心室是比较常用且损伤较低的方法. 因此, 如图 4, 我们在右心室中设置生物起搏器.

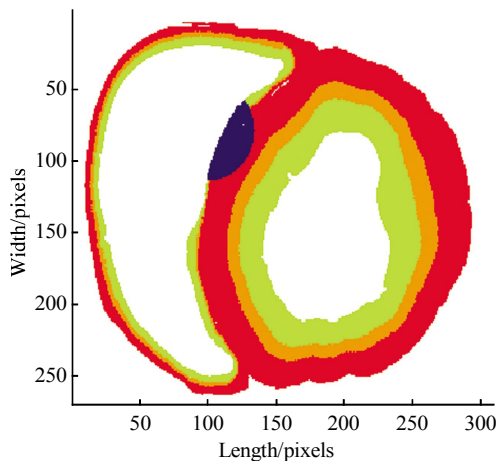


Fig. 4 The pacemaker setting
The blue area is the pacemaker, containing 1 067 pixels. The other region is the ventricular tissue.

其中, 蓝色部分是起搏区域, 含有 1 067 个像素, 约 4 268 个细胞. 起搏器细胞由心内膜细胞抑制 $I_{K1}(G_{K1}=0.05\text{nS/pF})$ 并导入 I_f 得到. 起搏区域的电传导系数为 $D\times 0.025$, 其他区域的电传导系数保持 D 不变. 在仿真过程中, 我们不施加外界刺激电流, 起搏细胞自发产生电兴奋并驱动整个心室组织的去极化.

电兴奋的传导过程如图 5 所示. 图 5a 表示起搏器的初始起搏情况. 由于在边缘的起搏细胞离心室工作细胞最远, 受到其抑制作用最小, 因此最先起搏, 产生较高的动作电位, 进而带动周围其他起搏细胞完成去极化过程, 并最终驱动相邻的心室肌细胞产生动作电位, 然后依次传向整个组织. 图 5b 显示的是整个起搏器有效起搏, 并带动相邻心室工作细胞产生电兴奋. 图 5c 表示电兴奋从起搏器传出并传导向整个心室组织的过程, 部分心室组织已经达到和起搏器相近的动作电位. 图 5d 表示心室组织的慢速复极化过程中的一个时刻, 心室细胞的动作电位到达峰值以后, 缓慢地降低, 进行复极化过程. 图 5e 为心室组织快速复极化过程的一个时刻, 心室细胞经历慢速复极化这一平台期以后, 动作电位快速下降, 直至静息电位. 图 5f 为心室组织整个复极化过程的末期, 心室肌细胞将要恢复到静息状态, 动作电位较低, 等待下次源自起搏器电兴奋的刺激, 而此时的起搏器处于 4 相, 也具有较低的电位, 因此整个心脏组织动作电位相近; 然后生物起搏器电位逐渐增高, 重复图 5 中 (a)~(f) 的过程.

图 5 展示了电兴奋从起搏器产生、向心室组织传导、消退的整个过程. 说明了此起搏器的有效性. 并且, 该起搏器能够周期地起搏, 并带动整个心室组织重复图 5 展示的过程, 说明该起搏器能够稳健地起搏. 该仿真结果和实验室结果^[15, 17]相互支持, 说明在心室内诱导心肌细胞生成生物起搏器具有合理性和可行性.

为了评价起搏器的整体功能, 我们计算整个组织的一个完整周期的伪心电图, 其中电极在 (200, 280) 的位置. 仿真的结果如图 6 所示.

图中横轴表示的时间 t 对应的真实时间为 $t+861\,530\text{ ms}$. 伪心电图有正常心电图的 QRS 波群和正向的 T 波, 并且和图 5 中电兴奋的传导过程很好地对应. 在去极化过程中, 产生 QRS 波群; 在复极化初期, 心电图电压在 0 左右; 图 5 中的复极化中后期阶段, 正好对应 T 波的位置; 在复极化完成

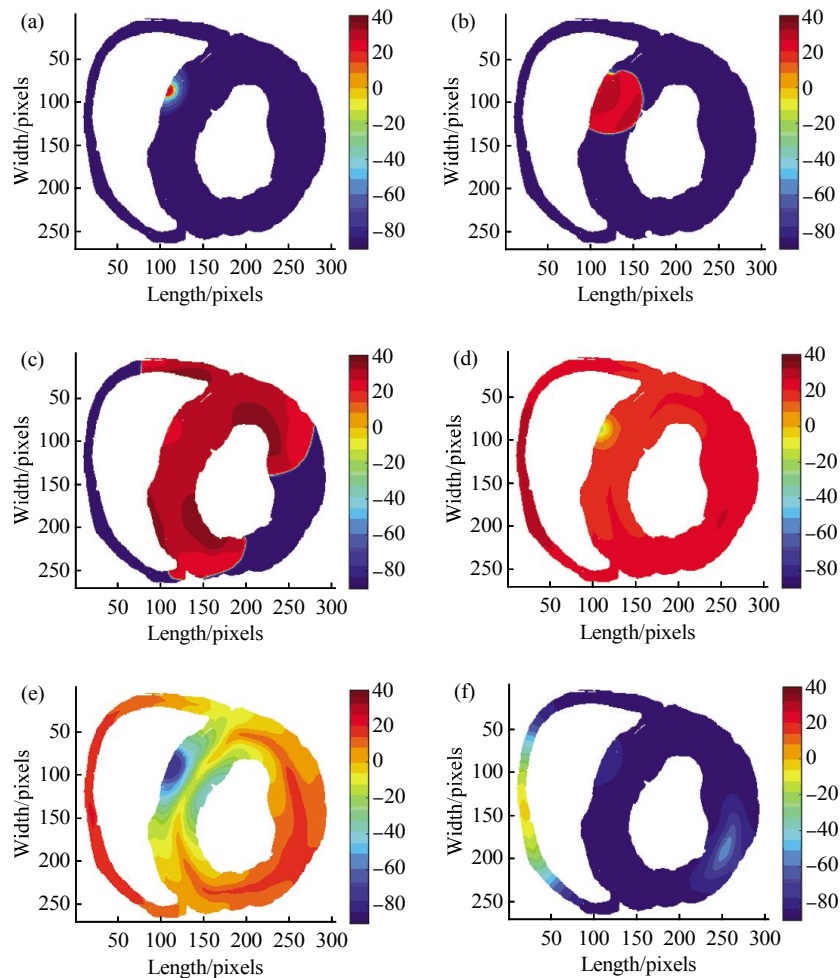


Fig. 5 Snapshots of the working process of the bio-pacemaker

(a) $t = 862\,080$ ms; the excitation is emerging. (b) $t = 862\,130$ ms; the whole pacemaker is excited, and the excitation is conducting to the ventricular tissue. (c) $t = 862\,190$ ms; the excitation wave is propagating in the ventricular slice. (d) $t = 862\,320$ ms; a slow repolarization state of the tissue. (e) $t = 872\,420$ ms; a rapid repolarization state of the tissue. (f) $t = 862\,530$ ms; the end of the repolarization.

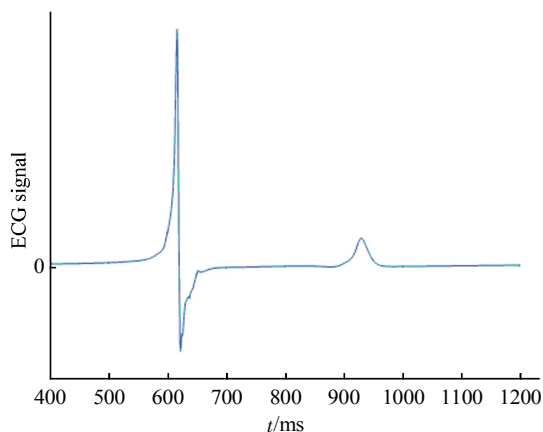


Fig. 6 Pseudo ECG in response to the conduction of excitation wave in the ventricular tissue

以后, 心电图的电压回归 0, 此时, 由于起搏细胞较少, 起搏区域较高的电位并未增加心电图的电压而引发心脏的异常。

3 结 论

生物起搏器相对于电子起搏器有明显的优势, 其广阔的应用前景促使其成为一个比较热门的研究领域。本文基于理想心室组织和 2D 真实人体心脏切片数据, 建立了一个包含心室内膜、中间层和外膜细胞的 2D 生物起搏器模型。利用该模型, 我们模拟了生物起搏器的工作机理, 探讨了其起搏的机制。

在之前的研究中, 我们已经研究了抑制 I_{K1} 对心肌细胞起搏能力的作用。在本文中, 我们进一步研究了起搏电流 I_f 和细胞间的电偶联对起搏器起搏

功能的影响. 发现增加 I_f 或降低细胞间的电偶联都能增强起搏器的起搏能力, 但是细胞间的弱电偶联对起搏器功能的影响更为显著, 这也与天然起搏器窦房结的电生理性质一致.

4 讨 论

本文建立的生物起搏器模型基于真实人体心室切片数据, 且起搏器中的起搏细胞由右心室心肌细胞诱导生成. 起搏器能够稳健地起搏, 并带动整个心室组织工作. 模型的仿真结果和生物实验结果一致, 说明在右心室中诱导心肌细胞生成生物起搏器具有较强的可行性.

实际人的心脏是 3D 的几何机构, 并且随着心脏的跳动, 其几何形体也会不断发生改变, 而限于计算速度的影响, 本文的研究暂时进行到 2D 切片层面. 2D 组织级的研究是 3D 研究的基础, 是心脏微观层面到宏观层面的桥梁, 2D 层面的研究结果也可以很好地揭示心脏的工作机制和发病原理. 接下来, 我们将重点在 3D 层面研究心脏的起搏机制和原理, 使研究结果更加直观也更具有针对性.

参 考 文 献

- [1] Bouman L N, Jongsma H J. Structure and function of the sino-atrial node: a review. *Eur Heart J*, 1986, **7**(2): 94-104
- [2] Bleeker W K, Mackaay A J, Masson-Pevet M, *et al.* Functional and morphological organization of the rabbit sinus node. *Circulation Research*, 1980, **46**(1): 11-22
- [3] Chardack W M, Gage A A, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery*, 1960, **48**: 643-654
- [4] Khafaji H a H. Biologic Pacemaker-Role of Gene and Cell Therapy in Cardiac Arrhythmias [M]. INTECH Open Access Publisher, 2011: 6-9
- [5] Munshi N V, Olson E N. Translational medicine. Improving cardiac rhythm with a biological pacemaker. *Science*, 2014, **345** (6194): 268-269
- [6] Miake J, Marban E, Nuss H B. Biological pacemaker created by gene transfer. *Nature*, 2002, **419**(6903): 132-133
- [7] Plotnikov A N, Shlapakova I, Szabolcs M J, *et al.* Xenografted adult human mesenchymal stem cells provide a platform for sustained biological pacemaker function in canine heart. *Circulation*, 2007, **116**(7): 706-713
- [8] Cho H C, Kashiwakura Y, Marban E. Creation of a biological pacemaker by cell fusion. *Circulation Research*, 2007, **100** (8): 1112-1115
- [9] Xue T, Cho H C, Akar F G, *et al.* Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers. *Circulation*, 2005, **111**(1): 11-20
- [10] Ripplinger C M, Bers D M. Human biological pacemakers: intrinsic variability and stability. *Circulation*, 2012, **125**(7): 856-858
- [11] Henrikson C A, Brinker J A. How to prevent, recognize, and manage complications of lead extraction. Part III : Procedural factors. *Heart Rhythm*, 2008, **5**(9): 1352-1354
- [12] Betts T R. Regional survey of temporary transvenous pacing procedures and complications. *Postgraduate Medical Journal*, 2003, **79**(934): 463-465
- [13] Qu J, Plotnikov A N, Danilo P, Jr., *et al.* Expression and function of a biological pacemaker in canine heart. *Circulation*, 2003, **107**(8): 1106-1109
- [14] Plotnikov A N, Sosunov E A, Qu J, *et al.* Biological pacemaker implanted in canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms that have physiologically acceptable rates. *Circulation*, 2004, **109**(4): 506-512
- [15] Cingolani E, Yee K, Shehata M, *et al.* Biological pacemaker created by percutaneous gene delivery *via* venous catheters in a porcine model of complete heart block. *Heart Rhythm*, 2012, **9**(8): 1310-1318
- [16] Kapoor N, Liang W, Marban E, *et al.* Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nature Biotechnology*, 2013, **31**(1): 54-62
- [17] Hu Y F, Dawkins J F, Cho H C, *et al.* Biological pacemaker created by minimally invasive somatic reprogramming in pigs with complete heart block. *Science Translational Medicine*, 2014, **6**(245): 245ra294
- [18] Zhang Y, Wang K, Zhang H, *et al.* Simulation of ventricular automaticity induced by reducing inward-rectifier K^+ current//IEEE. *Proceedings of The Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, 2014: 458-472
- [19] Zhang Y, Wang K, Zhang H, *et al.* Simulation of effects of inward-rectifier K^+ current on the automaticity of human ventricular tissue//IEEE. *Proceedings of The 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 2015: 1105-1108
- [20] Zhang Y, Wang K, Zhang H, *et al.* Simulation of the pacemaker created from the cardiomyocytes by reducing inward-rectifier K^+ current//IEEE. *Proceedings of The 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 2015: 869-872
- [21] Zhang Y, Wang K, Li Q, *et al.* Pacemaker Created in Human Ventricle by Depressing Inward-Rectifier K^+ Current: A Simulation Study. *Biomed Res Int*, 2016, **2016**: 3830682.
- [22] Ten Tusscher K H, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 2006, **291**(3): H1088-1100
- [23] Zhang H, Holden A V, Kodama I, *et al.* Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2000, **279**(1): H397-421
- [24] Kapoor N, Galang G, Marban E, *et al.* Transcriptional suppression of connexin43 by TBX18 undermines cell-cell electrical coupling in postnatal cardiomyocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, **286**(16): 14073-14079

A Simulation Study of The Bio-pacemaker Induced From Ventricular Myocytes*

ZHANG Yue¹⁾, WANG Kuan-Quan^{1)**}, YANG Fei²⁾, ZHANG Lei³⁾

¹⁾ School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

²⁾ School of Mechanical, Electrical & Information Engineering, Shandong University, Weihai 264200, China;

³⁾ School of Art and Design, Harbin University, Harbin 150086, China)

Abstract Heart diseases, *e.g.* sudden death, caused by the dysfunction of sino-atrial node could be treated by implanting electronic pacemakers, which, yet, have many disadvantages, such as the limited life of battery and infections. As a result, bio-pacemakers are expected to replace the electronic devices. In the paper, firstly, the inward-rectifier K⁺ current (I_{K1}) of the ventricular myocytes is inhibited to make the single cell show automatic pacemaker activity. And then, based on the data of a human ventricular slice, we create a 2D tissue model of bio-pacemaker to investigate the feasibility of inducing bio-pacemaker in the right ventricle. Based on the model, the effects of electrical coupling and the funny current I_f on the pacemaker are discussed. We find that the pacing capability could be increased by both the weak coupling and strong I_f . However, the weak electrical coupling plays a more important role in the bio-pacemaker.

Key words heart, bio-pacemaker, ventricular myocytes, electrical coupling, funny current I_f

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0194

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (61571165, 61572152, 61502275).

**Corresponding author.

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

Received: September 13, 2016 Accepted: October 27, 2016