PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2016, 43(7): 716~724
www.pibb.ac.cn

酸中毒后室性心律失常仿真研究 *

刘换岭 ** 白杰云 ** 王宽全 *** 李钦策 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 本文旨在分析酸中毒对心脏电生理活动的影响，探讨其诱发室性心律失常的机制．首先建立了具有 pH 和钙 / 钙调素依赖蛋白激酶Ⅱ(calcium/calmodulin dependent protein kinase Ⅱ，CaMKⅡ) 调控作用的人体心室酸中毒计算模型，然后模拟了酸中毒过程中细胞和组织电活动的变化，并定量分析了心电图的改变情况．实验结果表明：在酸中毒期间，细胞动作电位时程的缩短和复极离散度的降低导致心电图 QT 间期缩短、T 波幅值和宽度减小．同时，细胞静息电位的抬高和最大去极化速率的降低也促进了组织电兴奋的缓慢传导和传导阻滞．另外，酸中毒后的初期，肌浆网钙超载促进钙释放增多，导致细胞产生延迟后除极 (delayed afterdepolarization，DADs)，使心电图上表现为室性早搏．而缓慢传导、传导阻滞和室性早搏有利于折返波的产生，进而发展为室速．因此，酸中毒后细胞的触发活动是诱发室性心律失常的主要原因之一．

关键词 计算机建模与仿真，心律失常，心电图，延迟后除极
学科分类号 R318.04，TP391.9
DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0070

心肌缺血能够引起代谢性酸中毒，导致细胞功能及代谢紊乱，而缺血后的再灌注可以迅速纠正组织的酸化，但是也会引发室性心动过速或室颤等恶性心律失常[1]．虽然先进的医疗设备和药物改善了心血管疾病的治愈率，但是心律失常导致的致死率仍然居高不下，关键是心律失常发生的内在机理仍不清楚．

目前，对于酸中毒后心律失常机制的研究呈现两极分化的特点，分子生物学家主要通过动物实验从微观层次上研究产生触发活动的离子机制，研究发现细胞内钙离子($[Ca^{2+}]_i$)超载是导致缺血再灌注损伤、心肌功能障碍和延迟后除极的主要原因[2]．缺血酸中毒期间，细胞膜上的钠氢交换体(sodium hydrogen exchanger current，I_{NHE}) 功能增强，促使细胞内的钠离子 ($[Na^+]_i$) 浓度升高，而高浓度的 $[Na^+]_i$ 限制钠钙交换体 (sodium calcium exchange current，I_{NCX}) 的正向运作，进而导致细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 升高[3]．而高浓度钙离子能够激活钙 / 钙调素依赖蛋白激酶Ⅱ (CaMKⅡ)，高度激活的 CaMKⅡ能够磷酸化钙相关的离子通道和受体，进一步促进细胞内的钙超载[4]．在缺血再灌注的瞬间，细胞膜离子浓度梯度迅速恢复，pH 恢复正常，同时也容易导致触发性延迟后除极的产生[5]．除此之外，临床心脏学家主要通过心电图诊断心律失常的产生．然而，微观层次上得到的结果仅能反映亚细胞或单细胞的局部特征，宏观层次获得的结果又忽略了心律失常的微观起源，因而建立心肌细胞酸中毒引起的微观电活动变化和宏观心电波形之间联系，将更好地解析心脏心律失常的发生、发展与转化的机制．

近年来，通过计算机建立心脏电生理模型进行仿真的方法已成为临床医生理解心脏电活动的有力手段．它通过综合当前在分子生物学、生物化学、生理学及解剖学方面的最新成果，建立了各个层次的生理模型；且实现了层次模型间的整合，构建了一组完善的心脏生理模型系统，为研究微观分子到宏观器官变化之间的联系构筑了桥梁．2006 年，Crampin 等[6]建立了具有 pH 调节的心室细胞动力学模型，发现酸中毒时细胞内的钠超载是导致心室细胞收缩力下降的主要原因之一．2008 年，Hund 等[7]

* 国家自然科学基金资助项目(61571165).
** 共同第一作者.
*** 通讯联系人.
Tel: 0451-86412671, E-mail: wangkq@hit.edu.cn
收稿日期：2016-03-02，接受日期：2016-05-17

指出，缺血酸中毒情况下心室细胞内高度激活的CaMKⅡ会导致肌浆网的钙 ($[Ca^{2+}]_{SR}$) 紊乱，从而影响细胞的兴奋收缩．2012 年，Roberts 等[8]心脏仿真发现缺血酸中毒可以导致细胞动作电位时程 (action potential duration，APD) 缩短、动作电位幅值降低以及静息膜电位抬高，这些变化有利于细胞产生传导缓慢和传导阻滞．2013 年，Lascano 等[5]建立了具有 pH 和 CaMKⅡ共同作用的人类酸中毒细胞模型，基于该模型发现酸中毒期间 CaMKⅡ的激活是导致酸中毒恢复初期细胞产生 DAD 的主要原因．但是由于模型和实验条件的限制，上述研究无法进一步从宏观层次上分析整体心脏酸中毒的表现．基于此，本文结合 Decker 等[9]CaMKⅡ的动态模型，改进了上述人类心室酸中毒模型，同时构建多尺度(离子通道、细胞、组织) 和多种生理及病理状态 (正常、酸中毒、酸中毒后) 电生理模型，分析了酸中毒对离子浓度、动作电位和组织电异质性的影响，探讨促进室性心律失常产生的内在机制，并从系统生物学的角度，定量分析酸中毒微观病理改变对心电图的影响，从而阐明酸中毒微观变化到宏观心电图改变的内在机理．

1　心室电传导模型的建立

1.1　心肌细胞酸中毒模型

为了研究人类酸中毒过程中心律失常产生的过程，本文基于 TP06 人类心室细胞模型[10]，考虑酸中毒情况下，pH 和 CaMKⅡ对心肌细胞离子电流的调控作用[4, 11]，结合最新晚钠电流 (late sodium current，I_{NaL}) 的实验数据[12]，构建了人类心室酸中毒细胞模型．该模型可以通过一阶微分方程来描述：

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = -(I_{stim} + I_{ion}) \tag{1}$$

$$I_{ion} = I_{Ks} + I_{Kr} + I_{K1} + I_{to} + I_{Na} + I_{bNa} + I_{CaL} + I_{bCa} + I_{Nak} + I_{NaCa} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{NaL} \tag{2}$$

其中 V(mV)为跨膜电压，t(ms)为时间，C_m(pF)为细胞膜电容，I_{ion}(pA)为跨膜离子电流的总和，I_{stim}为刺激电流，其刺激强度为 –50 pA /pF，刺激时长为 1 ms，I_{ion} 中的 I_{NaL} 电流公式详见参考文献[12]，其余电流公式和说明参考文献[10]．

在酸中毒情况下，细胞的电生理变化包括：pH 值下降，细胞内的钙超载，CaMKⅡ活性增强[13]．因此，本文增加了 pH 和 CaMKⅡ对于各种电流的动态调节作用，将受 pH 和 CaMKⅡ调节的离子电流表示为：

$$I_{sum} = f_{CaMK} \cdot f_{pH} \cdot I_{base} \tag{3}$$

其中 I_{sum} 是单个离子电流的总电流，I_{base} 为改离子电流的基础电流，f_{CaMK} 为 CaMKⅡ对于离子电流的调控系数，f_{pH} 为 pH 对于离子电流的调控系数．

对于 CaMKⅡ的调控作用，本文整合 CaMKⅡ的动态激活模型[9]，采用文献[14]中 CaMKⅡ对各种电流动态调控的方法，结合实验测量和估算的模型参数[5]，构建了 CaMKⅡ动态调控电流的模型．CaMKⅡ对各种电流的调控因子的计算公式：

$$f_{CaMK} = \left[1 + \frac{IF_{CaMK\,Ⅱ}}{1 + \dfrac{K_{mCaMK\,Ⅱ}}{CaMK\,Ⅱ_{act}}} \right] \tag{4}$$

其中 $CaMK\,Ⅱ_{act}$ 表示细胞内 CaMKⅡ的激活比例，计算公式详见文献[9]，$K_{mCaMK\,Ⅱ}$(0.0015 mmol/L)为 CaMKⅡ激活的米氏常数，$IF_{CaMK\,Ⅱ}$表示 CaMKⅡ激活情况下 I_{base} 增加的最大比例．而受 CaMKⅡ调控的电流包括 L 型钙电流 (L-type calcium current，I_{CaL})、I_{NaL}、瞬时外向钾电流 (transient outward potassium current，I_{to})、肌浆网 (sarcoplasmic reticulum，SR) 上兰尼碱受体(ryanodine receptor，RyR2)的钙释放 (ryanodine calcium release，I_{rel}) 和肌浆网上钙泵 (SERCA2a)的钙摄取 (SERCA2a calcium uptake，I_{up})[5, 15]．$IF_{CaMK\,Ⅱ}$的取值见表 1[5]，其他不受 CaMKⅡ调节的电流 f_{CaMK}=1．

Table 1　Model parameters of CaMKⅡ regulation

Targets	$IF_{CaMK\,Ⅱ}$
I_{CaL}	0.25
I_{rel}	0.05
I_{up}	0.45
I_{to}	0.08
I_{NaL}	0.20

对于 pH 的调控作用，本文使用文献[15]提出的方法，结合实验测量和估算的模型参数[5, 15]，构建了 pH 动态调控电流的模型．而受 pH 变化影响的电流包括 I_{CaL}，I_{to}，I_{rel}，I_{up}，内向整流钾电流 (inward rectifier potassium current，I_{K1})，钠钙交换电流 (sodium calcium exchange current，I_{NCX})，钠钾交换泵电流 (sodium potassium exchange pump current，I_{NaK})[5]．pH 对各种电流的调控因子的计算公式表示为：

$$f_{pH} = \frac{f_0}{1 + 10^{n(-pH+PK)}} \tag{5}$$

其中，f_0 表示 pH 调节情况下增加的最大比例，n 为希尔系数，PK 是解离常数．在正常情况下 (pH=7.15)，f_{pH}=1；在酸中毒情况下 (pH=6.7)，受 pH 调节电流的调控因子 f_{pH} 的参数 f_0、n、PK 的取值见表 2[5]，不受 pH 影响的电流，f_{pH}=1．

Table 2　Model parameters of pH regulation (pH=6.7)

Targets	f_0	n	PK	f_{pH}
I_{CaL}	1.110	1.530	6.520	0.720
I_{rel}	1.110	1.870	6.640	0.627
I_{up}	3.710	1.140	7.530	0.377
I_{NCX}	2.650	0.990	7.370	0.472
I_{NaK}	1.430	−0.860	6.720	0.700
I_{K1}	1.430	−1.410	6.890	0.500
I_{to}	1.430	−0.860	6.720	0.700

1.2　跨壁心室纤维模型

考虑心室透壁的电异质性和厚度，我们基于单细胞模型构建了一维跨壁纤维模型．纤维模型的长度为 15 mm (包含 100 个细胞)，与人类心室透壁厚度相近 (8～14 mm)[16]．依据文献[17]对心室组织从内到外划分为心内膜区域 (endocardial region，从 1～25 为 ENDO 细胞)、中间层区域(mid-myocardial region，从 26～60 为 MCELL 细胞) 和心外膜区域 (epicardial region，61～100 为 EPI 细胞)．而心室细胞通过细胞间的电耦合使得电兴奋在组织中传导，而电兴奋的传导可以通过非线性反应 - 扩散方程来描述：

$$\frac{\partial V_m}{\partial t}=\frac{I_{ion}+I_{stim}}{C_m}+\nabla\cdot(D\nabla V_m) \quad (6)$$

其中，∇为空间梯度算子，D(0.00154 cm^2•ms^{-1}) 为扩散系数，该系数用来表示细胞间的电耦合，使得电传导沿着纤维方向的最大传导速度达到 0.07 cm•ms^{-1}，这与测量结果一致[10]，$(I_{ion}+I_{stim})/C_m$ 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的变化．

另外，本文根据文献[17]的心电图计算方法，从距离心室外壁 2 cm 外的虚拟电极，计算整个纤维的电势场变化，来仿真心电图．

对于微分方程的求解，本文采用前向欧拉的方法进行数值计算，具体计算方法如下：

$$V_{(n+1)}=V_{(n)}+\Delta t\times[\nabla\cdot(D\nabla V)-I_{ion}/C_m] \quad (7)$$

其中 $V_{(n)}$表示 $t=n$ 时刻的电压，而该计算过程中使用的时间步长 Δt 为 0.02 ms，空间步长 Δx= 0.15 mm，时间和空间步长的选取满足解的稳定项条件 $\Delta t\leqslant\Delta x^2/2D$，使得该方法能够得到稳定解[17]．

1.3　酸中毒过程的仿真方法

人体组织的正常 pH 值在 7～7.4 之间，酸中毒情况下 pH < 7．为模拟细胞和组织由正常 (normal) 到酸中毒 (acidosis) 再到酸中毒恢复(post acidosis) 的变化过程，本文依据文献[4]和文献[5]动物实验和人体仿真实验的方法，首先将 pH 设置为 7.15 (正常)，对细胞或组织施加 1 min 电刺激，待细胞或组织动作电位达到稳定后，再将 pH 降低为 6.7 (酸中毒)，并持续施加电刺激 6 min，最后将 pH 恢复至 7.15 (酸中毒后)保持 6 min，使细胞或组织慢慢恢复正常．在整个过程中，我们采用固定的刺激周期(850 ms)，使得每分钟刺激约为 70 次 (与人的正常心率相似)，同时记录了从离子电流、细胞动作电位到组织心电图的变化情况，其中，APD_x 表示从细胞去极化到动作电位复极到 X% 的时间差．

2　仿真结果

2.1　酸中毒过程中离子电流和动作电位

在酸中毒整个过程中，心外膜细胞 (EPI) 的动作电位及各离子浓度变化时间序列如图 1(a～e)所示．图 1(a～d) 记录了 pH 变化过程中细胞内相关离子浓度的变化情况，随着 pH 值的降低，$[Ca^{2+}]_i$ 不断上升，在酸中毒末期达到 1.42 μmol/L (图 1a)，CaMKⅡ的激活比例由 25%升高为 62% (图 1b)，高度激活的 CaMKⅡ持续作用于钙泵(SERCA2a)，使得肌浆网内钙 ($[Ca^{2+}]_{SR}$) 负载增强(图 1c)，并且在酸中毒末期，$[Ca^{2+}]_{SR}$ 达到较高水平(～4.9 mmol/L)，另外激活的 CaMKⅡ作用于 I_{NaL}，促进$[Na^+]_i$ 持续上升，使得$[Na^+]_i$ 在酸中毒末期增至 15.52 mmol/L (正常情况下初始值为 7.67 mmol/L) (图 1d)．当 pH 值

从 6.7 刚刚恢复到 7.15 的时候(t=7 min)，与正常情况相比(pH=7.15)，细胞内$[Na^+]_i$和$[Ca^{2+}]_i$明显升高，$[Ca^{2+}]_{SR}$超载，细胞产生 DADs．到酸中毒恢复后期，细胞内各离子浓度和动作电位逐渐恢复正常．

细胞从正常变为酸中毒，静息电位 (resting membrane potential，RMP) 幅值抬高 0.6%，细胞的 APD 缩短 0.7%，动作电位的峰值 (V_{max}) 由原来的 39.8 mV 降低为 34.1 mV，最大去极化速率 (maximum upstroke velocity，dV/dt) 下降了 14%，动作电位的形态正常(具体数据详见表 3)，但是在酸中毒恢复初期 (t=7 min)，细胞产生了延迟后除极 (DADs) (图 1e)，到酸中毒恢复后期 (t=13 min)，细胞的动作电位逐渐恢复正常．

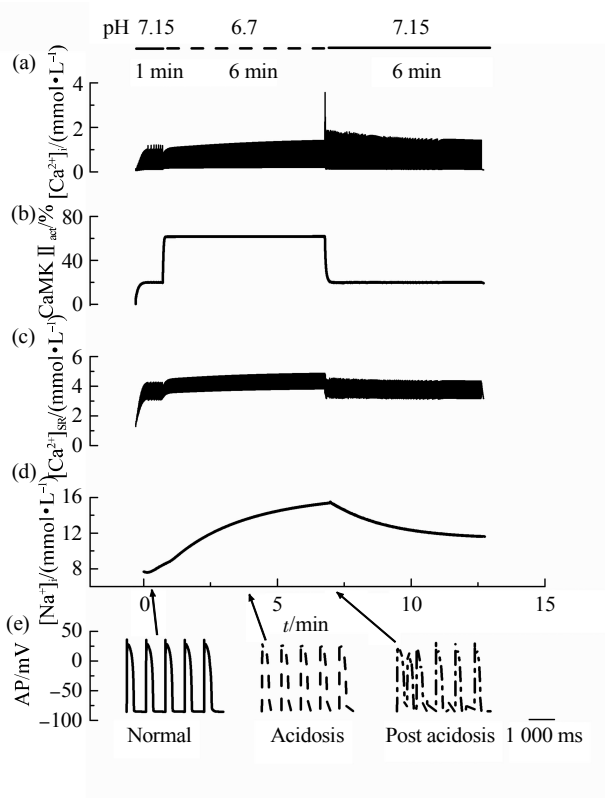

Fig. 1　Ionic concentration and action potentials during the simulation

(a ～d) Dynamic changes sequences of $[Ca^{2+}]_i$, fraction of activated CaMK Ⅱ CaMK Ⅱ$_{act}$, $[Ca^{2+}]_{SR}$ and $[Na^+]_i$ from normal, acidosis to post acidosis. (e) Action potentials under normal (solid), acidosis (dash) and post acidosis (dash dot).

Table 3　Comparison of action potentials between normal and acidosis

Targets	Normal	Acidosis	Proportion/%
APD_{50}/ms	292.0	290.0	0.7
RMP/mV	–85.3	–84.8	0.6
V_{max}/mV	39.8	34.1	14.3
(dV/dt)/(mV•ms^{-1})	349.2	299.6	14.0

2.2　酸中毒过程中组织的电异质性

为了研究酸中毒后心室组织心律失常的易感性，我们探讨了酸中毒过程对心室组织电异质性的影响．心室透壁包括 ENDO、MCELL 和 EPI 三个区域，所以我们对比了这三个区域细胞在正常 (最后一个周期)、酸中毒 (最后一个周期)以及酸中毒恢复初期 (第一个周期)电生理特性的差异性，其中包括动作电位时程和形态的变化．

由图 2a 和表 4 可知，心内膜细胞动作电位在酸中毒情况下从 292 ms 缩短到 290 ms，静息电位从–85.3 mV 升高到–84.8 mV，同时酸中毒也影响动作电位的上升支和 1 相 (图 2b)，从而影响心肌细胞的去极化和复极化，导致心肌细胞动作电位时程 APD 缩短，静息电位升高，酸中毒恢复初期，静息电位抬高至–83.3 mV (图 2a)．心外膜和中间层细胞的动作电位也得到类似的结果(图 2a, b)．但是，与正常情况相比，酸中毒导致 ENDO 和 EPI 的 APD 只缩短了 0.7%，而 MCELL 的 APD 缩短的达 9.3% (表 4)．在酸中毒恢复初期，由于 ENDO 和 EPI 的 APD 较短，酸中毒恢复初期细胞内的自发钙释放发生在复极完成之后，因此产生了 DADs，而由于 MCELL 的 APD 较长，使得酸中毒恢复初期细胞内的自发钙释放发生在复极完成之前，从而产生早期后除极 (early afterdepolarizations, EADs)，同时在复极完成之后也产生了 DADs(图 2a).

Table 4　Comparison of APD_{50} between normal and acidosis

Targets	Normal/ms	Acidosis/ms	Proportion/%
ENDO	292	290	0.7
MCELL	420	381	9.3
EPI	292	290	0.7

2.3　酸中毒过程中心电图的变化

酸中毒时，临床上心电图表现为 QT 间期缩短[18]．为了阐明酸中毒过程中细胞电生理异常与临床表现之间的内在联系，我们基于一维跨壁心室纤维模型，计算电兴奋波的伪心电图，记录了整个酸中毒过程中心电图随 pH 变化而变化的时间序列．对比了正常、酸中毒、以及酸中毒恢复初期三个阶段心电图 QT 间期、T 波的宽度和幅值的变化．

由图 3 可知，在正常情况下 QT 间期为 342 ms,

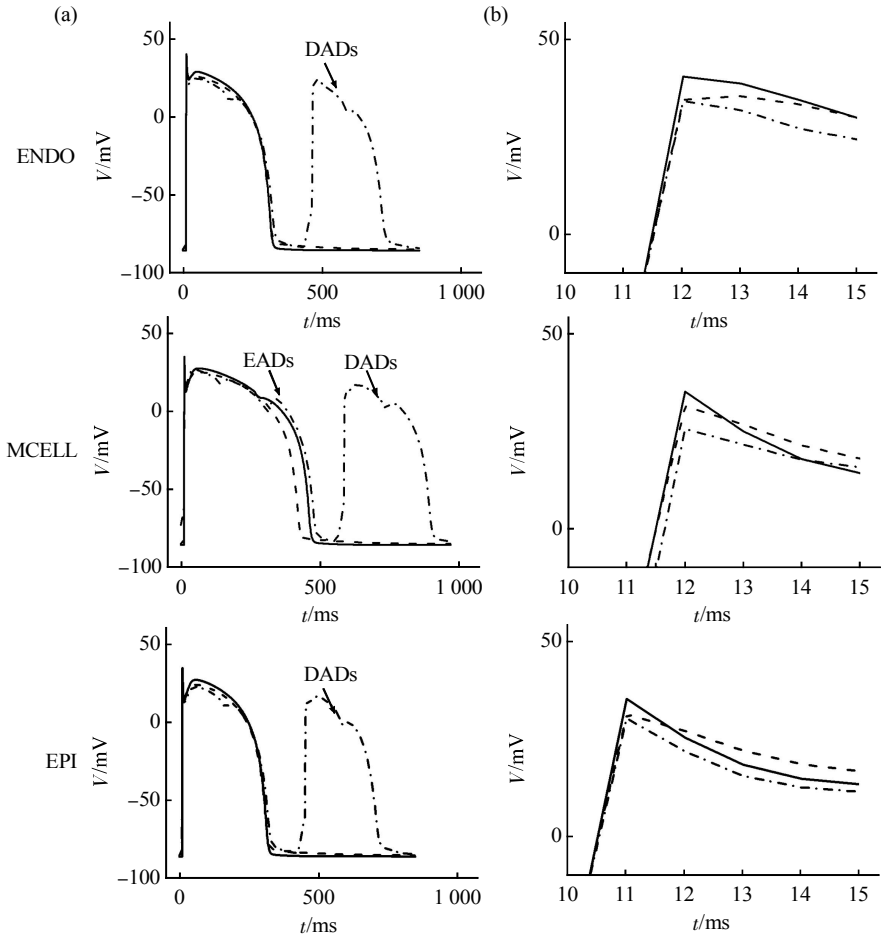

Fig. 2　AP curves for ENDO, MCELL and EPI cells during acidosis process

(a) Action potentials for ENDO, MCELL and EPI during normal (solid), acidosis (dash) and post acidosis (dash dot) periods. (b) Enlarged records of depolarization of action potentials for ENDO, MCELL and EPI. ——: Normal; - - - -: Acidosis; -·-·-: Post acidosis.

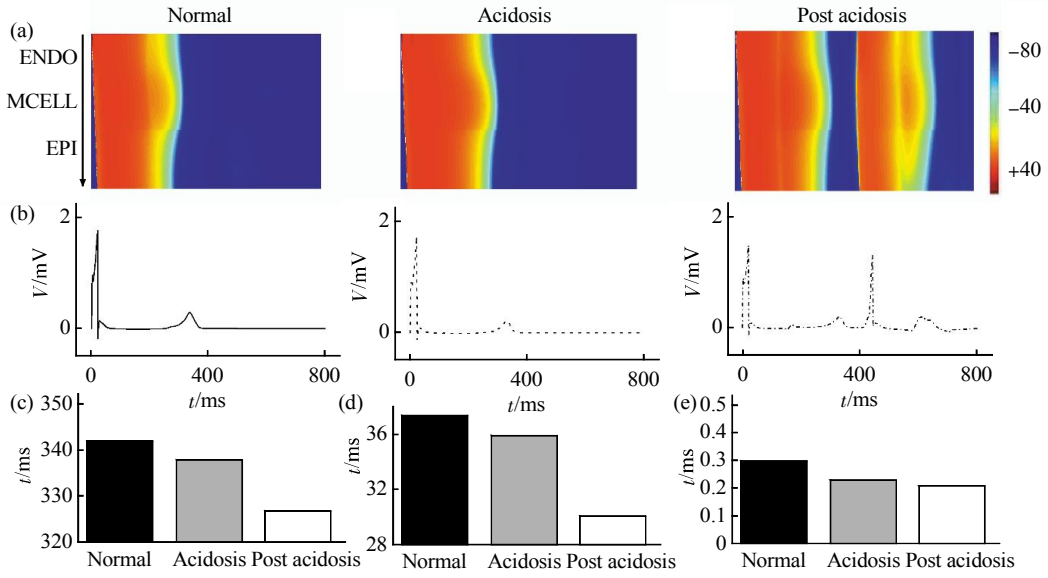

Fig. 3　Comparison of ECG among normal, acidosis and post acidosis

(a, b) Excitation waves for forming ECG and corresponding ECG. (c～e) Comparison of QT interval (c), width of T wave (d) and amplitude of T wave (e) among normal, acidosis and post acidosis.

进入酸中毒期间后 QT 间期缩短至 338 ms，酸中毒恢复初期 QT 间期为 326.9 ms (图 3c) (酸中毒恢复初期组织在复极后产生自发除极，导致心电图紊乱如图 3a, b，这里及以下对比的是正常刺激周期)，酸中毒恢复后期恢复至 342 ms．与正常情况相比，酸中毒和酸中毒恢复初期 T 波宽度分别减少 4%和 19.4% (图 3d)，T 波幅值分别减少了 16%和 34% (图 3e)．酸中毒恢复初期，电传导波表现为异位复极 (t=150 ms) 和异位早搏 (t=400 ms)(图 3a)，而对应的心电图在 t=150 ms 产生一个较小的波动，且在 t=400 ms 时表现为紊乱的异位心律(图 3b)．

3 分析与讨论

3.1 酸中毒后微观电活动变化与宏观心电图之间的关系

酸中毒期间，心电图 QT 间期缩短、T 波幅值和宽度减小．在酸中毒恢复初期，心电图表现为室性早搏．

产生上述变化的原因如下：

QT 间期的变化与细胞 APD 的缩短密切相关，因为 QT 间期反映的是心室组织复极时间，由电传导波 (图 3a) 与心电图(图 3b)的对应关系可知，中间区域复极最晚，而由跨膜细胞复极时间的对比也说明了这一点(图 4d),而在该纤维中，中间区域由 MCELL 细胞构成，因此 MCELL 的 APD 可以间接地反映 QT 间期．从 QT 间期形成的角度来看，正常情况，中间层细胞最大的 APD90 为 360.04 ms (图 4a，该数据与单细胞结果有所差异(表 4)．这是因为组织中细胞之间存在电力耦合作用，因此造成组织中细胞 APD 较单细胞有所减小)，心室复极时间为 360.04 ms (图 4d)，QT 间期为 342 ms (图 3c)，三者之间差别不大．对比 QT 间期缩短的程度，酸中毒情况下，QT 间期缩短了 1.2%、心室复极时间减少 1%、MCELL 的 APD90 减少 1% (图 4a)．

心电图表示心脏电势场变化的梯度(图 4b)，T 波的幅度是由膜电位的异质性造成的，主要反映的是中间区域和外层区域膜电位的差异性(图 4b)．对比正常、酸中毒和酸中毒恢复初期发现，MCELL 与 EPI 之间的最大 δV (T 波处，MECLL 与 EPI 的动作电位差的最大值) 逐渐减小(图 4f)，与 T 波的变化一致(图 3e)．另外，这种异质性也反映在跨膜复极梯度上(图 4e)，中间区域和外层区域连接处复极梯度最大，并且在三个阶段中复极梯度最大值与 T 波幅值的变化趋势一致(正常 14.4 mV/ms，酸中毒 12.6 mV/ms，酸中毒恢复 11.0 mV/ms) (图 4h)．

在心电图中，T 波的宽度反映的是跨膜复极离散度．酸中毒导致三种细胞动作电位时程的时间差异性降低，使得跨膜复极离散度减弱，造成 T 波宽度减小．酸中毒和酸中毒恢复初期跨膜复极离散度分别减少了 4%和 19.4% (图 4g)，这与 T 波宽度较少程度几乎一致．

此外，电传导波产生的异位复极 (t=150 ms) 和异位早搏 (t=400 ms)(图 3a)，使对应的心电图产生了较小的波动 (t=150 ms) 和室性早搏 (t=400 ms) (图 3b)，与文献[19]观察到的动物实验现象一致．同时，这一实验结果也与临床上观察到的人体室性早搏对应的心电图的形态有相似之处[20]．将本文仿真结果与临床现象对比：两者都可以观察到室性早搏这一现象．在正常的刺激周期之后，由于细胞产生的触发活动，使对应心电图的 QRS 波提前出现．但是，两者也存在不同之处：临床上观察到早搏对应的 R 波波峰较正常情况有所增高，这与本文实验结果不一致．主要原因可分为：a．本文是在一维虚拟的人体心室纤维上仿真的心电图，而临床上是从体表测量整个心脏的电活动，因此基于一维虚拟心室纤维的心电图与真实的人体数据仍存在差别．b．临床上观察到的室性早搏多种多样，因人而异．因此，本文仿真所得心电图与临床上观察到的现象不尽相同．由图 4a 可知心电图的上述变化是由细胞动作电位的提前复极和延迟后除极造成的．细胞产生的延迟后除极与肌浆网的钙浓度和 CaMKⅡ的激活有关[4]．从图 1 可以观察到当 pH 值从 6.7 刚刚恢复到 7.15 的时候(t=7 min)，细胞内 $[Na^+]_i$ 和 $[Ca^{2+}]_i$ 明显升高，$[Ca^{2+}]_{SR}$ 超载，细胞产生 DADs，而这些变化又与 CaMKⅡ的激活密切相关，因为 CaMKⅡ可以磷酸化钠通道，增加 I_{NaL}，促进 $[Na^+]_i$ 升高，CaMKⅡ也可以磷酸化 L 型钙通道和 SR 上 RyR2，增加 $[Ca^{2+}]_i$，更重要的是 CaMKⅡ的高度激活可以增进钙泵的作用，导致 $[Ca^{2+}]_{SR}$ 增强，而肌浆网的钙释放与钙摄取失衡，导致自发的瞬时钙释放增加，最终诱发 DADs 的产生，细胞的触发活动导致电传导波在组织上产生了异位除极，进而使心电图表现为室性早搏．因此，酸中毒期间 CaMKⅡ的高度激活很可能是导致酸中毒恢复初期细胞产生 DADs 及造成心电图紊乱的主要原因．

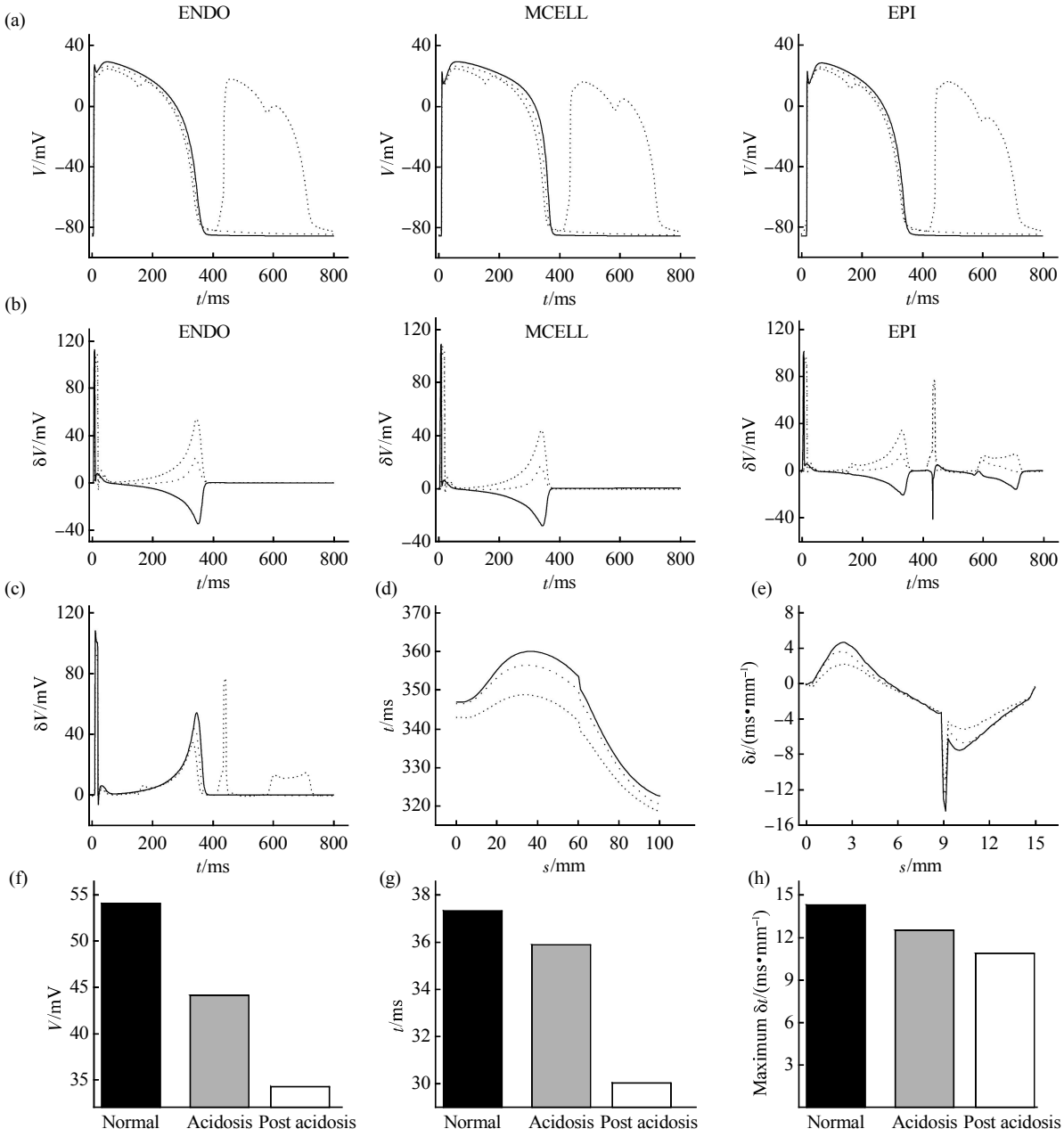

Fig. 4　Action potentials, membrane potential heterogeneity and repolarization time heterogeneity among in normal, acidosis and post acidosis

(a) Action potentials of ENDO, MCELL and EPI along the 1D strand among normal (solid), acidosis (dash) and post acidosis (dash dot). (b) Differences in action potentials of ENDO, MCELL and EPI for normal, acidosis and post acidosis. (c～e) Comparison of MCELL-EPI for forming T wave (c), distribution of APD_{90} along the strand (d) and spatial gradient of APD_{90} along the strand (e). (f～h) Maximum of MCELL-EPI to represent amplitude of T wave (f), dispersion of transmural repolarization to represent width of T wave (g) and maximum of gradient to clarify the extent for conduction block (h). ——: Normal; ……: Acidosis; ——: Post acidosis.

3.2　酸中毒后室性心律失常机制

在分子水平上：酸中毒期间，高度激活的CaMKⅡ磷酸化钙和钠相关的蛋白，促进细胞内$[Na^+]_i$和$[Ca^{2+}]_i$升高，导致$[Ca^{2+}]_{SR}$超载；在酸中毒恢复后，CaMKⅡ的作用降低，使得肌浆网的钙释放与钙摄取失衡，导致自发的瞬时钙释放增加，诱发了DADs的产生，造成细胞产生触发性电动势．在细胞水平上：酸中毒对动作电位复极化期间钙通道的抑制作用，导致细胞动作电位时程缩短；酸中毒对动作电位去极化期间钠通道的抑制作用，使得

最大去极化速率降低；酸中毒对钾相关蛋白的调节，使得静息电位抬高．以上变化导致组织传导速率降低 (正常到酸中毒下降了 8.4%)，从而造成了传导缓慢和传导阻滞．在组织中：酸中毒期间，细胞动作电位时程的缩短，使得复极时间减少，导致 QT 间期缩短；动作电位时程的时间差异性降低，使得复极离散化减弱，导致 T 波宽度减小；动作电位时程的空间异质性降低，使得电压离散化减弱，导致 T 波幅值降低；酸中毒恢复初期细胞产生的触发性电动势，使得电兴奋波在组织中传导时产生了异位复极和异位除极．

4 结　论

为了分析酸中毒后心律失常产生的机制，我们构建了多尺度 (离子通道、细胞、组织)和多模态 (正常、酸中毒、酸中毒后) 的心脏电生理模型，基于该模型我们建立了酸中毒过程中微观病理变化与宏观心电图之间的联系，从分子、细胞、组织三个层次，阐述了酸中毒后心律失常产生的机理，说明了酸中毒微观病理发生、发展、转化为宏观心律失常的过程．从酸中毒后心律失常的发生和发展来看，酸中毒促进了肌浆网的钙超载，引起了细胞的延迟后除极，导致组织电传导的室性早搏；从酸中毒后心律失常的转化来看，酸中毒有利于室性早搏转化为室速．这是因为酸中毒导致了形成折返波的条件 (传导缓慢、传导阻滞和异位早搏)：酸中毒导致细胞静息电位的抬高和最大去极化速率的降低，造成了组织电兴奋的缓慢传导和传导阻滞．而酸中毒后初期细胞的触发活动引起组织产生异位早搏，这些共同促进了室速的产生．

综上所述，酸中毒期间细胞的触发活动和心脏动力学的变化是诱发心律失常产生的主要原因，肌浆网钙超载是引起细胞触发活动的主要因素，高度激活的 CaMKⅡ与肌浆网钙超载密切相关，因此，我们认为 CaMKⅡ是防止酸中毒后心律失常的重要靶点．

参 考 文 献

[1] Ong S B, Samangouei P, Kalkhoran S B, *et al*. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol, 2015, **78**: 23−34

[2] Kalogeris T, Baines C P, Krenz M, *et al*. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rev Cell Mol Biol, 2012, **298**: 229−317

[3] Saegusa N, Moorhouse E, Vaughan-Jones R D, *et al*. Influence of pH on Ca^{2+} current and its control of electrical and Ca^{2+} signaling in ventricular myocytes. J Gen Physiol, 2011, **138**(5): 537−559

[4] Said M, Becerra R, Valverde C A, *et al*. Calcium-calmodulin dependent protein kinase Ⅱ (CaMKⅡ): a main signal responsible for early reperfusion arrhythmias. J Mol Cell Cardiol, 2011, **51**(6): 936−944

[5] Lascano E C, Said M, Vittone L, *et al*. Role of CaMKⅡ in post acidosis arrhythmias: a simulation study using a human myocyte model. J Mol Cell Cardiol, 2013, **60**: 172−183

[6] Crampin E J, Smith N P. A dynamic model of excitation-contraction coupling during acidosis in cardiac ventricular myocytes. Biophys J, 2006, **90**(9): 3074−3090

[7] Hund T J, Decker K F, Kanter E, *et al*. Role of activated CaMKⅡ in abnormal calcium homeostasis and I_{Na} remodeling after myocardial infarction: insights from mathematical modeling. J Mol Cell Cardiol, 2008, **45**(3): 420−428

[8] Roberts B N, Christini D J. The relative influences of phosphometabolites and pH on action potential morphology during myocardial reperfusion: a simulation study. PloS One, 2012, **7**(11): e47117

[9] Decker K F, Heijman J, Silva J R, *et al*. Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, **296**(4): H1017−1026

[10] Ten Tusscher K H, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, **291**(3): H1088−H1100

[11] Saegusa N, Moorhouse E, Vaughan-Jones R D, *et al*. Influence of pH on Ca^{2+} current and its control of electrical and Ca^{2+} signaling in ventricular myocytes. J Gen Physiol, 2011, **138**(5): 537−559

[12] Gautier M, Zhang H, Fearon I M. Peroxynitrite formation mediates LPC-induced augmentation of cardiac late sodium currents. J Mol Cell Cardiol, 2008, **44**(2): 241−251

[13] Sag C M, Dybkova N, Neef S, *et al*. Effects on recovery during acidosis in cardiac myocytes overexpressing CaMKⅡ. J Mol Cell Cardiol, 2007, **43**(6): 696−709

[14] O'hara T, Virag L, Varro A, *et al*. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. PLoS Comput Biol, 2011, **7**(5): e1002061

[15] Crampin E J, Smith N P. A dynamic model of excitation-contraction coupling during acidosis in cardiac ventricular myocytes. Biophys J, 2006, **90**(9): 3074−3090

[16] Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, *et al*. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. J Am Coll Cardiol, 1995, **26**(1): 185−192

[17] 白杰云, 谢松君, 王宽全, 等. 基于虚拟心脏的早期后除极导致室颤的仿真研究. 生物化学与生物物理进展, 2015, **42**(10): 955−961
Bai J Y, Xie S J, Wang K Q, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2015, **42**(10): 955−961

[18] Lu W, Wang K, Zhang H, *et al*. Simulation of ECG under ischemic

condition in human ventricular tissue//CINC. Computing in Cardiology. Belfast: CINC, 2010: 185-188

[19] Myles R C, Wang L, Kang C, *et al*. Local beta-Adrenergic stimulation overcomes source-sink mismatch to generate focal arrhythmia. Circ Res, 2012, **110**(11): 1454-1464

[20] Thomsen P E B, Hansen T F, Jons C, *et al*. Myocardial performance is reduced immediately prior to ventricular ectopy. Heart Rhythm, 2012, **9**(1): 86-90

Simulation Study of Ventricular Arrhythmia in Post Acidosis*

LIU Huan-Ling**, BAI Jie-Yun**, WANG Kuan-Quan***, LI Qin-Ce, YUAN Yong-Feng

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

Abstract In this paper, a human ventricular acidotic model with pathophysiological consequences of acidosis, such as reduced pH and highly activated calcium/calmodulin dependent protein kinase Ⅱ (CaMK Ⅱ), was developed to analyze the functional influence of acidosis on cardiac electrical activity and ventricular arrhythmia. Dynamic changes of cellular and tissue electrical activity were simulated and the acidosis-induced changes of electrocardiogram waveform were quantified. Results demonstrated that acidosis led to shortened action potential duration and decreased transmural dispersion of repolarization, resulting in reduced QT interval and shortened amplitude and width of T wave. In addition, acidosis also resulted in high resting membrane potential and reduced maximum upstroke velocity, leading to the generation of slow conduction and conduction block. Most importantly, at the early stage of the post acidosis, sarcoplasmic reticulum calcium load increased calcium leak, leading to delayed afterdepolarizations in the cellular membrane potential and premature ventricular contractions in the cardiac tissue model. Slow conduction, conduction block and delayed afterdepolarizations collectively promote and facilitate the formation and maintenance of ventricular re-entry, which may convert into ventricular tachycardia. Therefore, triggered activities induced during post acidosis period play an important role in the genesis of post acidosis arrhythmias.

Key words computation modeling and simulation, arrhythmias, electrocardiogram, delayed afterdepolarization

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0070

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

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author.

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

Received: March 2, 2016 Accepted: May 17, 2016