

窦房结节律调控的动力学机制综述

黄晓东,汪瑞

(华南理工大学 物理与光电学院,广州 510641)

摘要: 窦房结是包埋在右心房的一小片可以自发电位振荡的组织,是整个心脏搏动的发起点.其节律失常会诱发一系列的综合征.窦房结节律的发起和调控,是心脏电生理和医学在窦房结研究领域的关注点.随着近几十年来非线性动力学被引入心律失常领域,心脏疾病与物理学的结合研究为这一医学范畴的问题带来了重要的理论发展.旨在综述从非线性动力学的角度研究窦房结节律所取得的一些重要成果,比较详细地介绍窦房结数值模型、节律调控的分岔机制、信号传导条件、心率变异等方面的研究进展.从目前的发展趋势来看,非线性动力学有可能成为一个有效解释窦房结节律调控的理论框架,因此,建议在多尺度建模和基于多尺度模型进行基础动力学理论分析方面做进一步的研究工作.

关键词: 生物物理;非线性动力学;窦房结;数值模拟

中图分类号: O415

文献标志码: A

文章编号: 1000-2367(2024)06-0097-10

窦房结是一片可自发搏动的心肌组织,是心脏节律的发起点.在一次心动周期内,窦房结的自发去极化电信号通过细胞间的间隙耦合,传导至心房引起收缩回血,继而依次传导至房室结,浦肯野纤维,最后引起心室收缩泵血,完成一次心跳活动.可见,窦房结的自发起搏节律决定着整个心脏的节律.虽然窦性心律失常的危害不如室性甚至房性心律失常,但其功能失常也会导致一系列恶性后果,总称为病态窦房结综合征^[1].包含窦性心律过缓、传导阻滞,窦性停搏等表征.由此可能释放心房或者房室结内的潜在起搏点起搏导致房性或者室上性心动过速,从而引发心脑血管损伤.因此,窦房结节律也是心血管疾病研究的一个重要问题.

在20世纪80—90年代,WINFREE^[2-3],GLASS^[4]把非线性动力学的观念和方法引入到心律乃至生理节律问题的研究,建立起有效的数学模型和框架.此后人们在心脏电生理医学和物理学之间探索出了一条有效的交叉学科研究道路^[5],极大促进了心脏病医学理论的发展.用数理科学研究生物医学问题有其突出的优势.医学研究一般根据动物模型或者临床数据发掘现象之间的关联而刻画其因果联系,但许多现象之间其实并无因果关系或者需要共同作用才能导致特定的结果.这就使得医学上很难辨析疾病的诱因.而建立数理模型并进行计算和理论分析,能有效而清晰地展示现象的产生机制,并明确其参数条件,从而为医学研究提供富有指导意义的理论.

在生物物理交叉学科的推动下,窦房结节律的研究逐渐积累了丰富的理论成果,但目前对这些成果未有较系统的综述.因此,本文拟在建模计算以及非线性动力学的框架下,综述这方面取得的一些重要认识,并尝试进一步刻画其发展的前景.本文结构安排如下:第1节介绍窦房结的结构和它相应的数值模型,这是动力学分析的工具基础;第2节集中讨论窦房结的节律发生及调控,主要介绍其非线性动力学的分岔和同步机制;

收稿日期: 2023-12-04; **修回日期:** 2024-01-10.

基金项目: 国家自然科学基金(11205062);广东省自然科学基金(2021A1515010500).

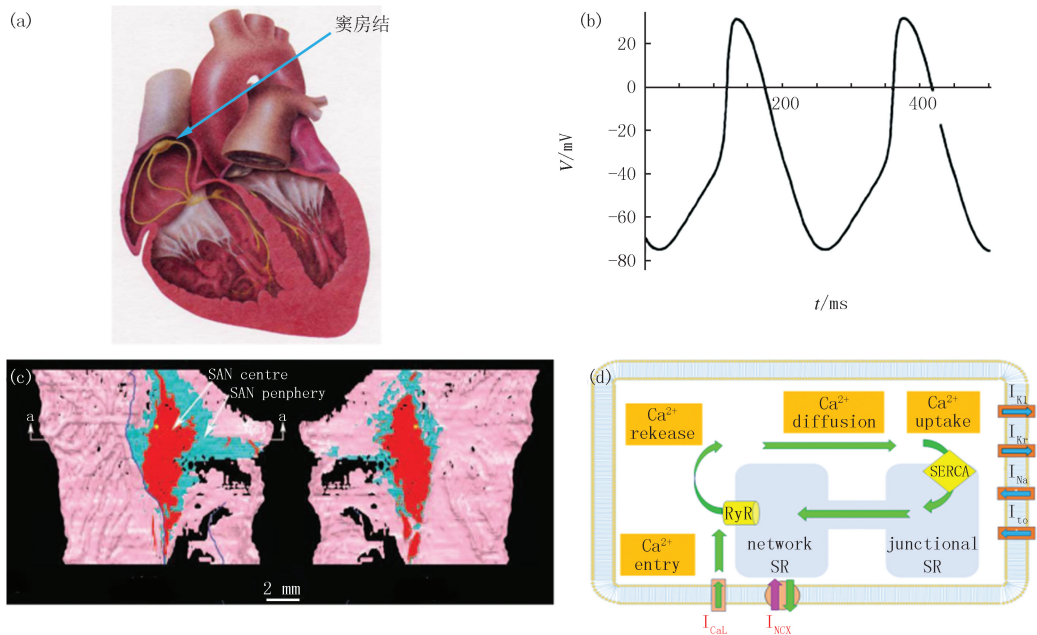
作者简介(通信作者): 黄晓东(1983—),男,湖北黄梅人,华南理工大学副教授,博士,研究方向为理论物理, E-mail: schuangxd@scut.edu.cn.

引用本文: 黄晓东,汪瑞.窦房结节律调控的动力学机制综述[J].河南师范大学学报(自然科学版),2024,52(6):97-106.
(Huang Xiaodong, Wang Rui. A review on the dynamical mechanisms of rhythmic regulation of sinoatrial node [J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2024, 52(6): 97-106. DOI: 10.16366/j.cnki.1000-2367.2023.12.04.0003.)

第3节介绍窦房结电信号传出心房的条件;第4节着重讨论心率变异的问题,该问题至今仍未有清晰的结论,而从统计物理学的角度进行研究可能会带来新的认识;最后是对这个领域的总结与展望,提出了未来工作的方向.

1 窦房结的结构与数值模型

窦房结处于心脏的上腔静脉与右心房交界处(见图1(a)),位置隐蔽且体积很小(约 $10\text{ mm} \times 4\text{ mm} \times 1.5\text{ mm}$),结内有若干神经节细胞与交感和副交感神经相连,故其节律受神经系统调节.窦房结内细胞组分复杂多样,且混合分布^[6].窦房结的自律性来自结内的起搏细胞,它可以自发去极化,周期发放电冲动,从而成为整体心率的主导,其典型动作电位(即细胞膜电位随时间的变化曲线,图1(b)).窦房结内心肌细胞的组成方式目前仍未取得统一认识.主流的模型有2种:镶嵌模型和过渡模型.镶嵌模型^[6]认为窦房结内起搏细胞和心肌细胞(属于可激发细胞)混合分布,中央区以起搏细胞为主(约占60%),周边区以心肌细胞为主(约占40%).过渡模型^[7]则认为从中央区到周边区,细胞的形态和功能从窦房结细胞连续过渡到心肌细胞.图1(c)是BOYETT团队展示的解剖结果^[7],其形态基本支持过渡模型.他们进一步计算了2种模型给出的动作电位形态和频率变化^[8],发现镶嵌模型的结果与实验不符,故他们主张过渡模型.



(a) 窦房结在心脏中的位置^[6], 靛蓝箭头所指黄色区域为窦房结; (b) 窦房结细胞的动作电位^[6]; (c) 窦房结的解剖示意^[7], 红色区域是中央区, 绿色是周边区; (d) 窦房结细胞的钙-电耦合模型^[4]. 周边框代表细胞膜, 其上镶嵌的是膜离子通道, 钙离子循环在细胞内部进行, 由绿色箭头示意. 钙循环与膜电流相互调节决定细胞电位节律.

图1 窦房结结构及其动作电位

Fig.1 The structure of sinoatrial node(SAN) and its action potential

针对窦房结细胞的数值模型最早由VAN DER POL等^[9]开始探索,是把起搏活动视作极限环振子来进行描述.其后,随着电生理实验技术的发展,人们陆续开发出多个电生理数值模型^[10],并把过渡模型的空间不均匀性考虑进去^[11-12],为理论研究窦房结运动奠定了坚实的工具基础.模型的基本方程可表示为

$$C(x) \frac{dV}{dt} = -I_{\text{ion}}(x), \quad (1)$$

其中, $C(x)$ 是膜电容, V 为膜电位, I_{ion} 是 x 处细胞的离子通道总和.在非均模型下,电容和离子电流(或者说离子通道的电导)均为空间的函数.近年来,随着实验的深入,人们发现了心率调控更微观的机理^[13-15],即细胞内部钙离子循环也参与到心率调控中.它与细胞膜电位耦合而决定起搏细胞的频率,如图1(d)示意.因此,建立一个细胞内钙循环与细胞膜电位耦合的窦房结模型是窦房结建模工作的发展方向^[16].而对这类新

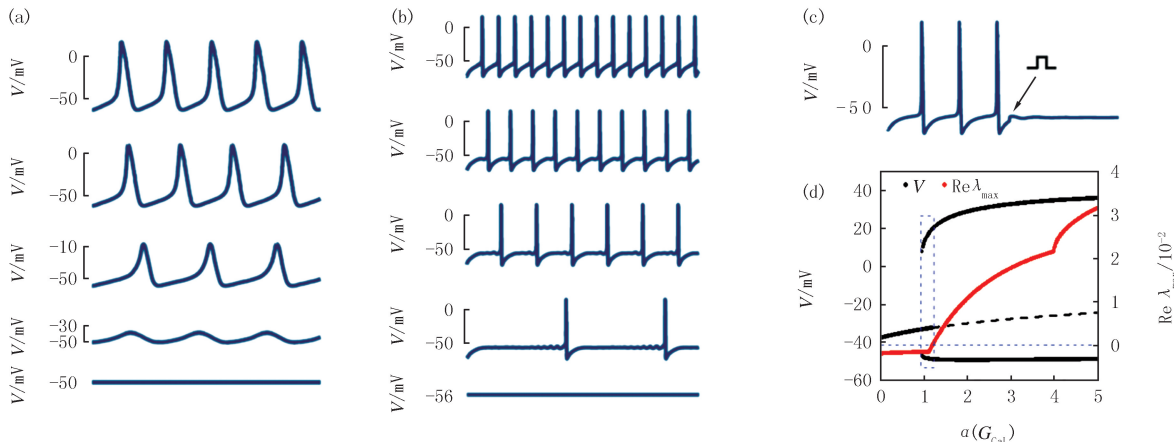
一代模型的数理研究将进一步推进对窦房结节律的认识.

2 窦房结的节律发生及调控

窦房结内起搏细胞的性质不尽相同,他们如何组织起来起搏,并在外界因素影响下调控节律,是窦房结研究的核心问题.文献[17]从生理学角度对该问题作了详尽的综述.借助窦房结数值模型从物理学角度开展研究,则可更清晰地揭示其基本机制.本节将从非线性动力学的角度对这些研究结果进行综述.

2.1 起搏机制

窦房结细胞如何能自发起搏,是窦房结节律的首要问题.WINFREE^[18]最早从理论上指出生物振子可以存在振荡停止现象,后来在若干数值模型中发现了停搏现象^[19-21].GUEVERA 等^[19]总结了停搏和起搏转换的分岔机制:霍普夫分岔(图 2(a)),同宿轨道分岔(图 2(b)),定态-极限环双稳(图 2(c)).但这些早期工作都是在较简单的单细胞数值模型中完成的.后来 KURATA 等^[22-25]基于更复杂的离子电流模型,详尽分析了主要起搏电流的分岔效应,确认了霍普夫分岔导致起搏(停搏)这一基本机制.之后文献[26]在 ZHANG 等^[11]开发的非均匀兔窦房结细胞模型中系统性地研究了中央区细胞,周边区细胞,和非均匀组织(采取过渡模型)的停搏机制与条件,获得了以亚临界霍普夫分岔导致的定态-极限环双稳态为起搏-停搏转换的普遍机制(分岔图示于图 2(d)),并发现了非均匀组织停搏的新的运动特征,例如延迟停搏和去耦合导致的停搏.



(a) 霍普夫分岔机制^[19]; (b) 同宿轨道分岔机制^[19]; (c) 定态-极限环双稳机制^[19]; (d) 调节细胞钙离子通道电导时的亚临界霍普夫分岔^[26], 黑色点表示动作电位振荡的膜电位极大和极小值, 红色点代表系统定态解的雅可比矩阵最大本征值的实部.

图2 窦房结的停搏-起搏分岔机制

Fig.2 The bifurcation mechanisms of annihilation-pacemaking of SAN

上述工作从系统定态解的结构及其稳定性的角度,对窦房结起搏机制给予了清晰的解释.它为探寻窦性停搏的生理条件提供了理论和方法基础,从而有助于开发针对性的治疗手段.

2.2 同步起搏

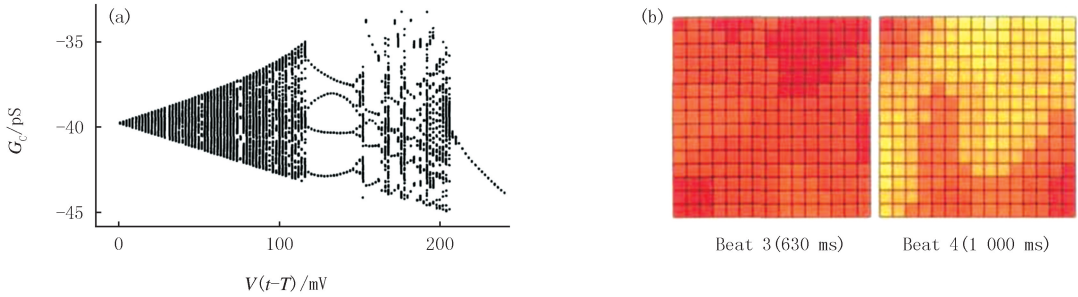
窦房结组织内一般含有几千个起搏细胞(例如兔窦房结内含 5 000 个左右).它们形态各异,其固有频率略有差别.但整体输出心率是确定的.这些细胞群之间是如何同步振荡而给出整体节律的?

文献[27]首先从实验上确认了结内细胞是基于缝隙连接(沟通 2 个细胞质之间的通道蛋白)通过电耦合实现的,并据此建立了细胞耦合的数值模型,即每个细胞的动力学在式(1)的基础上加上一项来自邻近细胞的耦合电流

$$C(x) \frac{dV_i}{dt} = -I_{ion}(x) + I_{i,couple}, \tag{2}$$

其中, $I_{i,couple} = \sum_j G_{ij}(V_j - V_i)$, 求和对第 i 个细胞的所有近邻细胞 j 进行, G_{ij} 是第 i 个和第 j 个细胞之间间隙耦合的等效电导. 可见,这个模型的物理实质是欧姆定律.从非线性动力学的角度看,上述的耦合电流实质是动力系统的线性耦合,而理论上已清楚,足够强度的线性耦合可以使系统同步.这正是物理规律在生物

系统中的普适体现.后来人们在实验^[28]和理论^[29]上详细研究了2个耦合窦房结细胞的同步运动,发现随着耦合强度的变化,可以出现复杂 $M:N$ 式的同步模式(即一个细胞振动 M 次时间内另一个恰好振动了 N 次),而且存在混沌,见图 3(a).另外,文献[30]研究了二维窦房结组织,观察到了组织层次的同步振荡斑图,并且确认了窦房结内电信号以相位波的形式传播,同时也模拟出了优先起搏点(即相位领先的细胞)在乙酰胆碱(由迷走神经分泌)作用下的漂移(图 3(b)),于是从同步斑图的角度解释了整体窦房结信号的产生机制.



(a) 2个窦房结细胞的同步性随着耦合强度的变化情况^[29],采用延迟坐标构建出吸引子的电位分布; (b) 二维窦房结组织中的优先起搏点漂移^[30],在第3次起搏(Beat 3, 优先起搏点在右上方深红色区域)过后施加乙酰胆碱电流,导致下一次起搏(Beat 4)的优先起搏点转移到右.

图3 窦房结细胞间的同步运动

Fig. 3 Synchronization of SAN cells

可见,窦房结整体搏动是多个起搏细胞线性相互作用下的同步活动,因此,非线性科学中的同步理论可以成为研究窦房结整体振荡的基本理论.

2.3 频率调控

人体的心率可以根据需求改变,从而满足不同状态下的器官供血量.例如剧烈运动时需氧需血量大,心率会加快以提高血液循环的速率,而安静休息时则降低.这些行为均由窦房结发放的振荡频率决定,因此,频率调控是窦房结运动的核心问题.

窦房结的频率是由自振荡(已达到同步)的窦房结组织与神经递质(表现为结外的刺激性的电流)相互作用形成的^[17],其中有非常复杂的电生过程.但是如果关心的是最基础的机制,则可从物理学的角度考察,其实质可视为周期性的外部刺激与具有固有频率的非线性振子之间的相互作用.因此,窦房结的频率调控实质是非线性振子的锁频行为.锁频指一个振子在外界驱动下,其振荡频率与外驱频率达到确定的有理数比值.理论上容易获知,线性振子和外驱频率必定达到 $1:1$ 同步(例如弹簧振子的受迫振动),但是非线性振子则可呈现复杂的频率比.锁频行为普遍存在于物理和生物系统中,例如物理领域里有周期驱动下的阻尼摆锤^[31],范德波尔振子^[32],生物领域里有神经系统^[33],胚胎心肌细胞^[34],窦房结细胞^[30]等等.锁频使这些系统

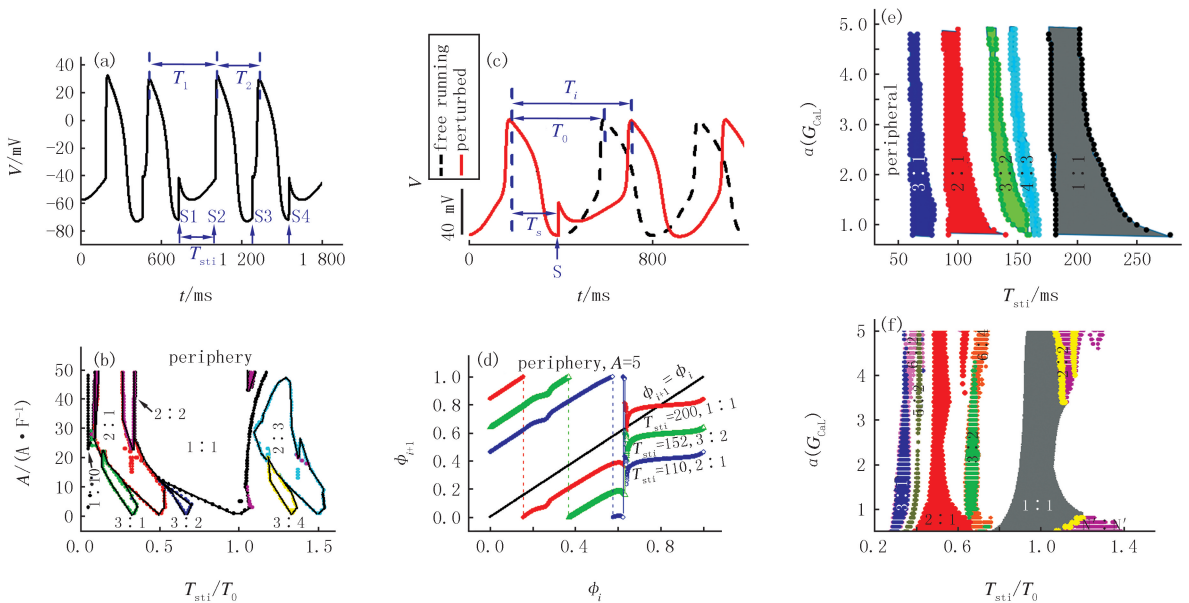
具有频率可调性从而适应外界环境.引入旋转数可定量的描述锁频: $\rho = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{MT_{sti}}{\sum_{i=1}^M T_i}$, 其中 T_i 为第 i 次

和第 $i+1$ 次振荡的时间间隔, T_{sti} 为刺激周期(见图 4(a)).当 $\rho = M/N$ 时,即有 $\sum_{i=1}^M T_i = NT_{sti}$, 此时系统振荡 M 次的时间等于外界刺激 N 次的时间,称为 $N:M$ 锁频,而当 ρ 为无理数时,为准周期或者混沌.

黄晓东等^[35]对一个实际的窦房结模型进行数值模拟,展示了窦房结细胞锁频行为的一般特征,见图 4(b).这种结构称为阿诺德舌头,其中锁频区间的分布符合“法拉树规则”,即任何 2 个 $N_1:M_1$ 和 $N_2:M_2$ 的锁频区间之间,会存在 $(N_1+N_2):(M_1+M_2)$ 的锁频. WINFREE^[18]最早提出了对生物振子锁频行为的理论解释:相位重置理论.细胞经受一次刺激后,后续的振荡会出现一个相位移,导致 2 次振荡峰之间的时间间隔会变化(标记为 T_i),如图 4(c)所示.在周期 T_{sti} 刺激下,每一次刺激都会引起相应的相位变化,最终使 M 次振荡和 N 次的外界刺激时间达到相等.从定量上研究,若设第 i 次刺激落在相位 $\phi_i = T_s/T_0$ (T_0 为固有振荡周期,见图 4(c)),引起的相位移为 $\Delta\phi_i = (t_i - T_0)/T_0$, 则下一次刺激所在的相位

$$\phi_{i+1} = f(\phi_i) = \text{mod}(\phi_i - \Delta\phi_i + \frac{T_{sti}}{T_0}, 1), \quad (3)$$

模 1 操作是因为相位定义在 $[0, 1)$ 区间.式(3)正是圆映射的基本形式,而圆映射的锁频性质在数学上已有详尽的研究^[36].式(3)被称为相位转移映射(phase transition map, PTM).它决定着锁频的基本特征,因此成为了研究锁频的基本数学物理工具.实验和理论^[34, 37-40]均对 PTM 做了大量的研究工作,详细研究了 PTM 拓扑结构对分岔的影响.图 4(d)是窦房结细胞的 PTM 数值模拟结果.根据 PTM 可以解释频率变化的原因,用非线性动力学的语言可表达为 $N : M$ 锁频对应 $\phi_{i+M}^* = f^M(\phi_i^*) = \phi_i^*$ 的定态解 ϕ_i^* 稳定,它通过切分岔或者倍周期分岔失稳(如图 4(d)所示刺激周期从 200 ms 下降到 152 ms 过程就会出现切分岔导致 1 : 1 失稳而进入 3 : 2 锁频),使振荡进入新的锁频状态.这个理论可以很好地解释神经递质调节下的窦房结节律变化^[41].后来更进一步研究了非均匀窦房结组织的锁频,详细讨论了耦合强度^[35],离子通道电导^[42](图 4(e)),内钙循环^[43](图 4(f))等因素对 PTM 的分岔行为及锁频的影响,并提出了一个根据自振荡周期来定量计算锁频区间的公式^[42-43].



(a) 单个窦房结细胞的锁频^[43], S1~S4是周期为 T_{sti} 的外界刺激, T_1, T_2 是细胞2次振荡的峰值间隔, $3T_{sti} = T_1 + T_2$, 即为3 : 2锁频; (b) 外界刺激周期-强度参数空间中的锁频区域分布(阿诺德舌头)^[35], 本图是ZHANG模型^[11]周边区细胞的数值模拟结果; (c) 相位重置性质^[43], 单次刺激S可使下一次振荡峰来临的时间间隔变为 T_i (原来为自振周期 T_0); (d) PTM曲线^[35], 当PTM与有交点且其上斜率小于1, 则该交点代表的定态解稳定, 如箭头所指的红色PTM与黑色直线的交点, 该交点可通过分岔失稳(通常为切分岔或者倍周期分岔), 图示情况为 T_{sti} 降低时发生的切分岔失稳导致锁频从1 : 1转入3 : 2; (e) 阿诺德舌头随着钙离子通道电导的变化情况^[42]; (f) 内钙循环系统影响下阿诺德舌头随钙电导的变化情况^[43].

图4 房结细胞的锁频行为

Fig. 4 Phase-locking behaviors of SAN cells

以上工作只揭示了窦房结频率调控的一个基本途径,但是实际窦房结有着复杂的拓扑结构,并涉及神经系统的活动,因此该理论还远未完成,需要进一步的实验数据以及更全面地考虑神经活动的模型,才能继续往前迈进.

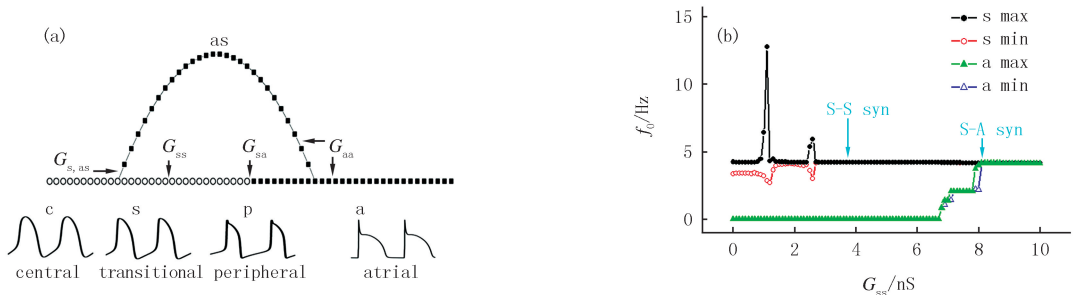
3 窦房结信号的传导

上节讨论了窦房结组织的节律发生及调控,接踵而来的问题是它的节律性电信号是如何传递出去心房的?从直觉上讲,窦房结体积小,被大量非自振的可激发心房肌细胞包裹,心房肌细胞有着更低的静息电位,因此下沉电流会很巨大而导致窦房结电信号难以驱动大量心房肌.数值模拟为这个问题提供了答案.

JOYNER等^[44]首先提出细胞耦合强度(即式(2)中的 G_{ij})需要从中央区到周边区逐渐增强才能实现起搏传导,但是TEN VELDE等^[45]在实验上没有发现 G_{ij} 变化的证据,进而提出存在心房肌束跨越式的连接着窦房结细胞和心房细胞,从而使窦房结信号可以直接从心房肌束传出去,后来WINSLOW等^[46-48]在数值模拟中证实了这一传导机制可以实现.比较有综合性的研究来自OREN等^[49]的数值模拟.他们研究了均

匀、非均匀以及心房肌-窦房结细胞混合的模型,详细讨论了耦合强度的梯度、细胞类型的占比、非心肌细胞组成的纤维束(物理性质属于被动介质)对窦房结起搏和传导的影响,并肯定了窦房结组织的非均匀性和的梯度对信号传导具有决定性的作用。

但是 OREN 和 CLANCY 的组织模型仍过于简单,他们的研究里只设置了 2 种窦房结细胞,并未考虑到窦房结细胞形态的过渡性变化.黄晓东等^[50]则采用过渡形态模型结合具有小世界网络特征的心房肌束,在窦房结-心房组织模型(如图 5(a)所示)中研究了起搏条件和锁频新特征,发现起搏的必要条件是窦房结细胞有较紧密的耦合(图 5(b)),而不要求耦合强度具有梯度,同时跨越窦房结-心房的肌束(图 5(a)的“as”)既能成为传导窦房结信号的优势通路,也能有效降低窦房结组织的振荡频率而使 1:1 锁频区的范围增加.这意味着窦房结对外界刺激的同步能力增加,对心率的稳定有积极意义.可见,窦房结-心房之间的小世界网络性质的拓扑结构,对窦房结起搏和传导具有积极的保护作用。



(a) 窦房结-心房组织的小世界模型^[50],空心圈代表窦房结组织(以s表示,c表示中央区p表示周边区),实心圈代表心房组织(以a代表),各类细胞的动作电位示于下方,as代表跨越窦房结和心房组织连接两者的心房肌束, G_{xy} 代表各区间耦合电导(x,y可为s窦房结或a心房或as心房肌束);(b) 窦房结与心房的同步运动随着结内细胞耦合强度(G_{ss})的变化(窦房结-心房之间的耦合强度 G_{sa} 给定)^[50].当结内耦合达到3.8 nS时窦房结组织同步,然而信号未传出;达到8 nS时候窦房结信号才能完全传导到心房。

图5 窦房结-心房肌组织的信号传导

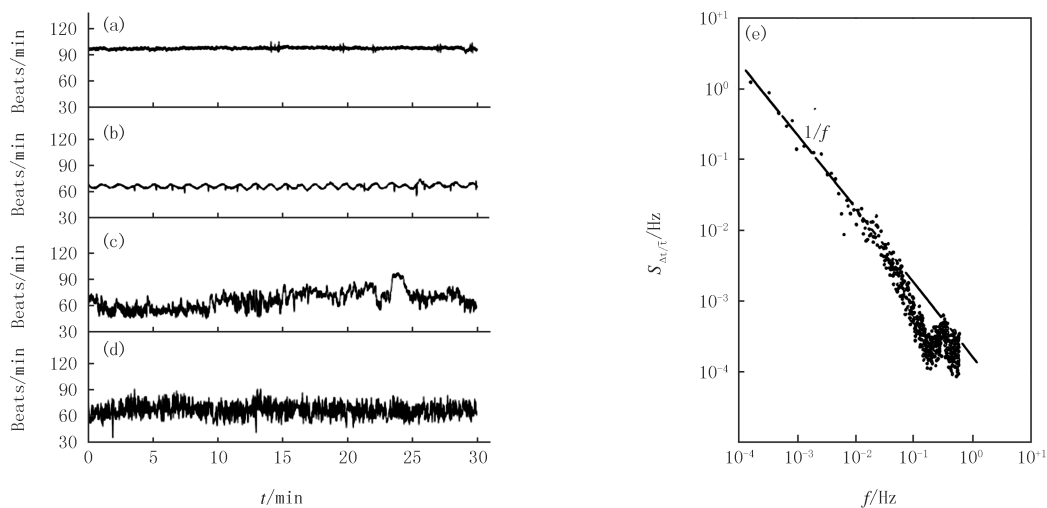
Fig. 5 Signal propagation from SAN to atrial tissue

4 心率变异

人体心跳节律是随时间变化的,称为心率变异(heart rate variability, HRV).图 6 展示了心衰患者、健康人、房颤患者的 HRV 状态.心率过于稳定者和过于不稳定者均为病态,而健康心率介于两者之间.人们发现正常心率的谱密度对频率的分布呈现指数为-1 的幂律关系^[51],即 $S(f) \propto f^{-1}$,这一特征又被称为 $1/f$ 噪声.它普遍存在于各种物理和生物系统中^[52].后来人们采用不同的方法测定了不同疾病人群 HRV 的谱密度对频率的幂律分布指数 α ($S(f) \propto f^{-\alpha}$)^[53-55],发现不同疾病对应的 α 值不同.例如文献^[55]采用去趋势波动分析方法分析了充血性心衰(对应图 6(a)和(b))和心脏猝死(图 6(d)是其中一种诱因)心率的分数指数(等价于 α),得到正常心率、心衰和猝死的分数指数分别为 0.8136 ± 0.2073 , 0.7209 ± 0.1452 和 1.0611 ± 0.2042 ,可见 α (或分数指数)可以用来评估心律失常的风险.但是, $S(f)$ 与 f 的幂律关系的根源是什么?目前仍不清楚.而这对理解和控制 HRV 有着基本而重要的意义。

前述的锁频机制是心率调控的一个基础途径,但是实际心率还受到各种噪声(包括起搏细胞自身的内部噪声和外界神经递质的噪声)的调节,因此 HRV 幂律特征应源自复杂系统的随机动力学性质.其中有一个猜测是中央神经自主调节系统给予 HRV 幂律分布,其证据是去除神经调节后的窦房结组织就没有 HRV 了^[56].有数值模拟的证据表明神经递质的节律或者随机释放可导致窦房结出现混沌节律^[41,57],导致人们猜测混沌是幂律分布的根源.但也有不同手段的测量结果表明窦房结振荡并非混沌^[58],故幂律的根源不是混沌运动.因此窦性心律是混沌的仍是一个有争议的命题^[59].另一个设想是幂律 HRV 来自细胞自身的噪声.近年有一些研究^[60-62]发现一些心室肌细胞群(没有中央神经调节)可以自发起搏,且其周期亦可呈现幂律分布.这说明 HRV 可能来源于细胞在随机噪声下的自组织临界状态.最近 ZHANG 等^[63]采用随机动力学的 Kramer's 逃逸理论^[64]研究了 Hodgkin-Huxley 神经细胞模型的噪声自激发,说明了可激发细胞的幂律节律

来自随机力作用下的定态逃逸.这些研究对 HRV 有重要的启发意义.但是对于振荡窦房结幂律节律的物理机制目前仍未有突破性的进展,这也是窦房结领域在未来的一个重要课题.



(a) 心衰患者. (b) 心衰患者. (c) 健康人. (d) 房颤患者^[53]. (e) 健康人心率的时间序列的功率谱^[51].

图6 心率变异

Fig.6 The characteristics of heart rate variability

5 总结与展望

本文以建模计算和非线性动力学的框架,综述了窦房结节律的研究在数值建模、频率调控、传导和心率变异几个方面所取得的重要成果.可以看到,窦房结的节律问题可以转化为非线性动力学和随机动力学来进行研究,并取得了富有意义的成果.目前从物理学角度获得的主要结论有:1)窦房结组织由非全同的细胞构成,可视为多个异性振子耦合而成的非线性动力系统;2)该系统通过霍普夫分岔起搏,并通过线性耦合实现同步而发放整体节律性电信号;3)神经递质通过锁频机制使窦房结频率改变,不同锁频运动之间的转换可由圆映射的分岔进行解释;4)窦房结细胞间通过紧密耦合实现对周边大量心房细胞的驱动,而跨越窦房结-心房的肌束,即小世界网络性质的拓扑结构,对信号传导和频率调控均有积极意义;5)心率变异呈现幂律特征,有可能是由非线性系统在随机力作用下的定态逃逸机制导致.

可见,非线性科学将有可能成为窦房结节律研究的重要理论框架,因此,本文建议在如下方面做进一步的研究工作:

1)在更广的尺度上建立数值模型.目前的主流窦房结数值模型仍为单细胞尺度的膜电位振子模型.然而,在更微观尺度上,近年来已发现窦房结细胞内部的钙离子循环动力学对窦房结的节律活动有不可忽视的作用^[13-16];在更宏观尺度上,窦房结组织的复杂性(耦合强度的变化、细胞性质的分布、心房肌束的结构等)尚未有定论和相应的模型,遑论窦房结-心房的完整传导系统的建模.因此,窦房结组织需要在更微观和更宏观 2 个方向上积累更多的实验数据并进一步建模,才能使理论研究往前迈进.这样的建模目前已在心室肌组织中开展,即所谓的“心肌多尺度建模”^[65],而窦房结方面目前的进展较为滞后.

2)基础数理问题的探索.应基于上述更细致的多尺度模型,将第 1 至 4 节的问题重新研究,以期发现多尺度运动导致的新效应.这里特别强调 2 个问题:一个是内钙循环对起搏和锁频的影响,内钙循环系统与膜电位系统耦合.这样整个系统的分岔性质会有所改变.例如文献[43]在考虑了内钙循环的模型中发现内钙运动会使系统的定态解性质以及 PTM 的拓扑发生改变,可见内钙会带来更丰富的分岔和锁频效应,而对其分析涉及更复杂的钙-电耦合系统的定态稳定性分析,随着细胞内部钙网络建模的进一步发展^[66].这个基础问题值得进一步开展研究.另一个是心率变异问题.如前所述,这个问题目前尚没有取得较大的进展.笔者也做了一些初步研究,发现对细胞膜通道赋予高斯白噪声无法出现 $1/f$ 幂律,而对内钙释放通道赋予高斯白噪

声则可改变幂律指数以接近 -1 ,因此笔者猜测 HRV 的 $1/f$ 特征来自于内钙释放的随机性.这个问题需要在更精确更接近实际的多尺度模型下做进一步研究.

参 考 文 献

- [1] 李澈.窦房结[M].北京:北京医科大学出版社,2001.
- [2] WINFREE A T.Sudden cardiac death;a problem in topology[J].Scientific American,1983,248(5):144-161.
- [3] WINFREE A T.When time breaks down[M].Princeton;Princeton University Press,1987.
- [4] GLASS L.Dynamics of cardiac arrhythmias[J].Physics Today,1996,49(8):40-45.
- [5] QU Z,HU G,GARFINKEL A,WEISS J N.Nonlinear and stochastic dynamics in the heart[J].Physics Reports,2014,543:61.
- [6] VERHEIJCK E E,WESSELS A,VAN GINNEKEN A C G,et al.Distribution of atrial and nodal cells within the rabbit sinoatrial node[J].Circulation,1998,97(16):1623-1631.
- [7] DOBRZYNSKI H,LI J,TELLEZ J,et al.Computer three-dimensional reconstruction of the sinoatrial node[J].Circulation,2005,111(7):846-854.
- [8] ZHANG H,HOLDEN A V,BOYETT M R.Gradient model versus mosaic model of the sinoatrial node[J].Circulation,2001,103(4):584-588.
- [9] VAN DER POL B,VAN DER MARK J.LXXII.The heartbeat considered as a relaxation oscillation,and an electrical model of the heart[J].The London,Edinburgh,and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science,1928,6(38):763-775.
- [10] WILDERS R,JONGSMA H J,VAN GINNEKEN A C.Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node.A comparison of mathematical models[J].Biophysical Journal,1991,60(5):1202-1216.
- [11] ZHANG H,HOLDEN A V,KODAMA I,et al.Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,2000,279(1):H397-H421.
- [12] LOVELL N H,CLOHERTY S L,CELLER B G,et al.A gradient model of cardiac pacemaker myocytes[J].Progress in Biophysics and Molecular Biology,2004,85(2/3):301-323.
- [13] LAKATTA E G,MALTSEV V A,VINOGRADOVA T M.A coupled SYSTEM of intracellular Ca^{2+} clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker[J].Circulation Research,2010,106(4):659-673.
- [14] MALTSEV V A,LAKATTA E G.Synergism of coupled subsarcolemmal Ca^{2+} clocks and sarcolemmal voltage clocks confers robust and flexible pacemaker function in a novel pacemaker cell model[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,2009,296(3):H594-H615.
- [15] NOBLE D,NOBLE P J,FINK M.Competing oscillators in cardiac pacemaking[J].Circulation Research,2010,106(12):1791-1797.
- [16] MALTSEV V A,YANIV Y,MALTSEV A V,et al.Modern perspectives on numerical modeling of cardiac pacemaker cell[J].Journal of Pharmacological Sciences,2014,125(1):6-38.
- [17] MANGONI M E,NARGEOT J.Genesis and regulation of the heart automaticity[J].Physiological Reviews,2008,88(3):919-982.
- [18] WINFREE A T.The geometry of biological time[M]//Biomathematics.New York;Springer-Verlag,1980.
- [19] GUEVARA M R,JONGSMA H J.Three ways of abolishing automaticity in sinoatrial node:ionic modeling and nonlinear dynamics[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,1992,262(4):H1268-H1286.
- [20] REINER V S,ANTZELEVITCH C.Phase resetting and annihilation in a mathematical model of sinus node[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,1985,249(6):H1143-H1153.
- [21] LANDAU M,LORENTE P,MICHAELS D,et al.Bistabilities and annihilation phenomena in electrophysiological cardiac models[J].Circulation Research,1990,66(6):1658-1672.
- [22] KURATA Y,HISATOME I,IMANISHI S,et al.Roles of L-type Ca^{2+} and delayed-rectifier K^{+} currents in sinoatrial node pacemaking: insights from stability and bifurcation analyses of a mathematical model[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,2003,285(6):H2804-H2819.
- [23] KURATA Y,MATSUDA H,HISATOME I,et al.Regional difference in dynamical property of sinoatrial node pacemaking:role of Na^{+} channel current[J].Biophysical Journal,2008,95(2):951-977.
- [24] KURATA Y,MATSUDA H,HISATOME I,et al.Roles of hyperpolarization-activated current I_f in sinoatrial node pacemaking: insights from bifurcation analysis of mathematical models[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,2010,298(6):H1748-H1760.
- [25] KURATA Y,HISATOME I,SHIBAMOTO T.Roles of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} cycling and Na^{+}/Ca^{2+} exchanger in sinoatrial node pacemaking: insights from bifurcation analysis of mathematical models[J].American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology,2012,302(11):H2285-H2300.
- [26] LI K M,CHU Z K,HUANG X D.Annihilation of the pacemaking activity in the sinoatrial node cell and tissue[J].AIP Advances,2018,

- 8(12):125319.
- [27] MICHAELS D C, MATYAS E P, JALIFE J. Dynamic interactions and mutual synchronization of sinoatrial node pacemaker cells. A mathematical model[J]. *Circulation Research*, 1986, 58(5):706-720.
- [28] VERHEIJCK E E, WILDERS R, JOYNER R W, et al. Pacemaker synchronization of electrically coupled rabbit sinoatrial node cells[J]. *The Journal of General Physiology*, 1998, 111(1):95-112.
- [29] CAI D M, LAI Y C, WINSLOW R L. Complex dynamics in coupled cardiac pacemaker cells[J]. *Physical Review Letters*, 1993, 71(15):2501-2504.
- [30] MICHAELS D C, MATYAS E P, JALIFE J. Mechanisms of sinoatrial pacemaker synchronization; a new hypothesis[J]. *Circulation Research*, 1987, 61(5):704-714.
- [31] OTT E. *Chaos in Dynamical Systems*[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
- [32] PARLITZ U, LAUTERBORN W. Period-doubling cascades and devil's staircases of the driven van der Pol oscillator[J]. *Physical Review A*, 1987, 36(3):1428-1434.
- [33] ALINEJAD H, YANG D P, ROBINSOM P. Mode-locking dynamics of corticothalamic system responses to periodic external stimuli[J]. *Physica D*, 2019, 420:132231.
- [34] ZENG W Z, GLASS L, SHRIER A. Evolution of rhythms during periodic stimulation of embryonic chick heart cell aggregates[J]. *Circulation Research*, 1991, 69(4):1022-1033.
- [35] HUANG X D, MI Y Y, QIAN Y, et al. Phase-locking behaviors in an ionic model of sinoatrial node cell and tissue[J]. *Physical Review E*, 2011, 83(6):061917.
- [36] 陈式刚. 圆映射[M]. 上海:上海科技教育出版社, 1998.
- [37] COSTER A C F, CELLER B G. Phase response of model sinoatrial node cells[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2003, 31(3):271-283.
- [38] TSALIKAKIS D G, ZHANG H G, FOTIADIS D I, et al. Phase response characteristics of sinoatrial node cells[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2007, 37(1):8-20.
- [39] GLASS L. Cardiac arrhythmias and circle maps; a classical problem[J]. *Chaos: an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 1991, 1(1):13-19.
- [40] KOWTHA V C, KUNYSZ A, CLAY J R, et al. Ionic mechanisms and nonlinear dynamics of embryonic chick heart cell aggregates[J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1994, 61(3):255-281.
- [41] MICHAELS D C, CHIALVO D R, MATYAS E P, et al. Chaotic activity in a mathematical model of the vagally driven sinoatrial node[J]. *Circulation Research*, 1989, 65(5):1350-1360.
- [42] HUANG X D, CHU Z K, LI K M. The influences of the ionic channel conductances and kinetics on the phase-locking behaviors of modeled sinoatrial node cells and tissue[J]. *Physics Letters A*, 2018, 382(37):2677-2688.
- [43] FANG Y, LI K M, HUANG X D. Role of intracellular calcium cycling in sinoatrial node myocyte phase-locking[J]. *AIP Advances*, 2020, 10(9):095220.
- [44] JOYNER R W, VAN CAPELLE F J L. Propagation through electrically coupled cells[J]. *Biophysical Journal*, 1986, 50:1157.
- [45] TEN VELDE I, DE JONGE B, VERHEIJCK E E, et al. Spatial distribution of Connexin43, the major cardiac gap junction protein, visualizes the cellular network for impulse propagation from sinoatrial node to atrium[J]. *Circulation Research*, 1995, 76(5):802-811.
- [46] WINSLOW R L, VARGHESE A. Modeling the functional role of SA node-atrial interdigitation[C]//*Computers in Cardiology 1994*. [s.l.]:IEEE Comput Soc Press, 1994:649.
- [47] WINSLOW R L, CAI D M, LAI Y C. Factors controlling generation and propagation of pacemaker potentials in network models of mammalian SA node[C]//*Proceedings of Supercomputing94*. Washington D C:IEEE Comput Soc Press, 1995:560.
- [48] WINSLOW R L. Propagation of electrical activity in the SA node[C]//*Proceedings of 17th International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society*. [s.l.]:IEEE, 1995:3.
- [49] OREN R V, CLANCY C E. Determinants of heterogeneity, excitation and conduction in the sinoatrial node; a model study[J]. *PLoS Computational Biology*, 2010, 6(12):e1001041.
- [50] HUANG X D, CUI X H. The functions of atrial strands interdigitating with and penetrating into sinoatrial node; a theoretical study of the problem[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0118623.
- [51] KOBAYASHI M, MUSHA T. 1/f fluctuation of heartbeat period[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1982(6):456-457.
- [52] HOOGE F N, KLEINPENNING T M, VANDAMME L J. Experimental studies on 1/f noise[J]. *Reports on Progress in Physics*, 1981, 44(5):479-532.
- [53] GOLDBERGER A L, AMARAL L A N, HAUSDORFF J M, et al. Fractal dynamics in physiology; alterations with disease and aging[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(suppl_1):2466-2472.
- [54] CERUTTI S, ESPOSTI F, FERRARIO M, et al. Long-term invariant parameters obtained from 24-h Holter recordings; a comparison between different analysis techniques[J]. *Chaos: an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2007, 17(1):015108.

- [55] 王俊,王春龙.心电病理信号的去趋势波动分析[J].生物医学工程学杂志,2011,28(3):484-486.
WANG J,WANG C L.Detrended fluctuation analysis of pathological cardiac signals[J].Journal of Biomedical Engineering,2011,28(3):484-486.
- [56] LOMBARDI F,STEIN P K.Origin of heart rate variability and turbulence;an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function[J].Frontiers in Physiology,2011,2:95.
- [57] ZHANG J Q,HOLDEN A V,MONFREDI O,et al.Stochastic vagal modulation of cardiac pacemaking may lead to erroneous identification of cardiac "chaos"[J].Chaos;an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science,2009,19(2):028509.
- [58] BAILLIE R T,CECEN A A,ERKAL C.Normal heartbeat series are nonchaotic,nonlinear,and multifractal;new evidence from semiparametric and parametric tests[J].Chaos;an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science,2009,19(2):028503.
- [59] GLASS L.Introduction to controversial topics in nonlinear science:is the normal heart rate chaotic? [J].Chaos;an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science,2009,19(2):028501.
- [60] PONARD J G C,KONDRATYEV A A,KUCERA J P.Mechanisms of intrinsic beating variability in cardiac cell cultures and model pacemaker networks[J].Biophysical Journal,2007,92(10):3734-3752.
- [61] KUCERA J P,HEUSCHKEL M O,RENAUD P,et al.Power-law behavior of beat-rate variability in monolayer cultures of neonatal rat ventricular myocytes[J].Circulation Research,2000,86(11):1140-1145.
- [62] MANDEL Y,WEISSMAN A,SCHICK R,et al.Human embryonic and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes exhibit beat rate variability and power-law behavior[J].Circulation,2012,125(7):883-893.
- [63] ZHANG Z Y,HU G,ZHANG Y H,et al.Kramers rate theory of pacemaker dynamics in noisy excitable media[J].Physical Review Letters,2022,129(4):048101.
- [64] 胡岗.随机力与非线性系统[M].上海:上海科技教育出版社,1994.
- [65] QU Z L,GARFINKEL A,WEISS J N,et al.Multi-scale modeling in biology;how to bridge the gaps between scales? [J].Progress in Biophysics and Molecular Biology,2011,107(1):21-31.
- [66] QU Z L,YAN D S,SONG Z.Modeling calcium cycling in the heart;progress,pitfalls,and challenges[J].Biomolecules,2022,12(11):1686.
- [67] DIFRANCESCO D.The contribution of the "pacemaker" current(if) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes[J].The Journal of Physiology,1991,434:23.

A review on the dynamical mechanisms of rhythmic regulation of sinoatrial node

Huang Xiaodong, Wang Rui

(School of Physics and Optoelectronics, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China)

Abstract: Sinoatrial node(SAN) is a piece of tissue embedded in the right atrium, which is the pacemaker of the whole heart. The abnormal rhythm of SAN may cause diverse arrhythmias. The central focus of SAN in physiology and medicine are the pacemaking initiation and regulation. As nonlinear dynamics was introduced into the research of arrhythmias, in the past few decades the interdisciplinary subject of cardiovascular physics has brought about great progresses for such medical problems. The aim of the present paper is to review the relevant advances of SAN rhythm regulation obtained by nonlinear dynamics, in which the numerical modeling of SAN, the bifurcation mechanisms of heart rate regulation, the conditions of signal propagation, and heart rate variability are discussed. From the developmental trend, we find that nonlinear dynamics may become an effective theoretical framework for SAN. Therefore, we suggest further investigations in multi-scale modeling and the associated dynamical theories in the future.

Keywords: biological physics; nonlinear dynamics; sinoatrial node; numerical simulation

[责任编辑 杨浦 刘洋]