

Effect of Distribution of Dead Cells on Pacemaking and Driving Function of Sinoatrial Node in the Myocardium

Xiaoqin Si¹, Jiqian Zhang^{1,2}, Chunlei Chen¹, Yeqiu Wang¹, Henggui Zhang²

¹College of Physics and Electronic information, Anhui Normal University, Wuhu

²Biological Physics Group, School of Physics & Astronomy, the University of Manchester, Manchester, UK

Email: zhangcdc@mail.ahnu.edu.cn

Received: Apr. 30th, 2011; revised: May 24th, 2011; accepted: May 25th, 2011.

Abstract: In this paper, by using a 2D anatomical model of the intact sinoatrial node (SA) node and surrounding atrial muscle of the rabbit heart proposed by Zhang et al., the effect of the distribution of death cells on the pacemaking and conductivity of SA node is investigated by computer simulation. The results show, on the one hand, using this model, we can obtain the phenomenon of abnormal rhythm in heart with physiological defect, such as, once the number of the myocardial death cell to reach a certain level in the aging heart due to SA-atrium conduction block, etc., and these will induce the cardiac sudden death. On the other hand, more importantly, the effect of the cardiac pacemaker can be understood by analyzing the spacial distribution of dead cells in the myocardium: Under the regulation of acetylcholine with certain concentration excreted by nervous system, and as well as the number of dead cells reaches in a certain proportion, such conduction block of pacemaker activity is closely relate to the spatial distribution of dead cells. It is not only proportional to the number of death cells, and the ratio of dead cells to normal cells in the organization, but also inverse proportion to the distance of dead cells location. Finally, we discussed the effect of thus distribution for different concentrations of acetylcholine. Our simulation results may contribute to the understanding about the internal mechanism of the abnormal rhythm in complex cardiac system, and provide a theoretical guidance on the clinical diagnosis of sick sinus syndrome and prevention.

Keywords: Conduction Block; Cardiac Sudden Death; Computer Simulation; Dead Cell Distribution

心肌组织死亡细胞分布对窦房结搏动信号传导功能的影响

斯小琴¹, 张季谦^{1,2}, 陈春磊¹, 王业道¹, 张恒贵²

¹安徽师范大学物理与电子信息学院, 芜湖

²曼彻斯特大学物理与天文系, 生物物理中心, 曼彻斯特, 英国

Email: zhangcdc@mail.ahnu.edu.cn

收稿日期: 2011年4月30日; 修回日期: 2011年5月24日; 录用日期: 2011年5月25日

摘要: 本文利用 Zhang 等人构建的兔子心脏窦房结 - 心房细胞完整的二维解剖模型, 通过计算机仿真模拟研究了死亡细胞分布对心脏起搏和传导的影响。模拟结果发现, 一方面, 利用该模型可以重现有生理缺陷的心脏体系异常搏动现象, 例如老龄化的心脏因部分心肌细胞死亡数达到一定比例时所引起的窦房结传导受阻, 甚至会产生心脏猝死现象。另一方面, 我们可以通过分析心肌组织中死亡细胞的分布情况, 了解其对心脏搏动功能的影响: 在神经系统分泌一定浓度的乙酰胆碱调节作用下, 心肌组织中细胞死亡达到一定比例时, 引起起搏活动的传导阻滞与死亡细胞的空间分布密切相关。其不仅与组织中某区域内细胞死亡数及占正常细胞比例大小成正比, 而且还与离死亡细胞所在位置的距离成反比。最后我们讨论了不同乙酰胆碱浓度对这种分布效果的影响。上述结果将有助于揭示复杂的心脏体系异常搏动的内在形成机理, 并为病态窦房结综合症的临床诊断和预防提供一定的理论指导。

关键词: 传导阻滞; 心脏猝死; 仿真模拟; 死亡细胞分布

1. 引言

窦房结(sinoatrial node, SAN)是心脏最主要的起

搏器, 它位于上腔静脉和右心房的交界处, 是主导心脏自律性的细胞, 控制着整个心脏的兴奋和收缩过程^[1]。

大量的临床研究发现, 窦房结的异常动力学行为会引起心脏的许多疾病, 如窦房结的异常搏动所导致的心律失常是造成心脏猝死的主要原因之一。心率失常有快速性心率失常和缓慢性心率失常, 主要由于各种原因引起的心脏冲动的起源或传导出现异常所致。其中缓慢性心率失常占 20%左右, 包括严重房室传导阻滞、窦性心动过缓、窦性停搏等, 而在临床上缓慢性心率失常的重要类型之一是心脏传导阻滞^[2]。近年来, 缓慢性心率失常引起的心脏性猝死越来越为人们所关注。

严重的缓慢性心率失常的重要表现形式是病态窦房结综合症(sick sinus syndrome, SSS), 常会导致心脏性猝死。它主要是由于窦房结自身的器质性病变或其周围组织病变引起窦房结起搏不足或窦房结与心房之间传导障碍, 病变不仅局限于窦房结及其周围组织, 也可波及心房甚至整个传导系统, 从而导致的多种心律失常。主要以窦性心动过缓、窦房传导阻滞、窦性停搏为主, 也可出现心动过缓-心动过速综合征。常见的病因有冠心病、风湿性心脏病、高血压心脏病等^[2,3]。

窦房结功能障碍和房室传导阻滞是产生缓慢性心率失常常见的内在原因, 且主要由遗传、感染、供血障碍等引起的自律细胞数量减少或传导功能障碍所致^[4]。临床上研究发现, 出现与呼吸暂停有关的过缓性心率失常的窦房阻滞患者几乎接近 10%, 如窦房结起搏不足或房室传导阻滞等心率失常, 甚至会出现心脏性猝死现象。虽然目前心脏起搏器已成为治疗缓慢性心率失常有效的医学工具^[2], 但由于引起心率失常的内在原因较为复杂, 其形成机理还不是很清楚, 因此通过心脏起搏器的辅助作用使得绝大多数的窦房结阻滞患者的病情有所缓解, 却不能够从根本上得到根治。

近年来, 人们一直在探讨导致心脏猝死的内在原因, 初步研究发现: 其一, 交感神经和迷走神经双重支配着心脏, 对心脏功能的调控具有重要的作用。迷走神经是心脏抑制性神经, 对心脏的作用表现为负性传导、负性频率和负性肌力作用。其兴奋时可降低窦房结细胞的自律性, 并引起心肌收缩力减弱, 兴奋传导减慢, 心率减慢^[4]。迷走神经这种抑制作用是通过受外界刺激时释放一种神经递质: 乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)来完成的。乙酰胆碱能减慢窦房结的自发活性, 表现为减慢心率的一种负延迟效应, 浓度越高这种负延迟效应就越明显^[5]。若分泌过多, 则会使得心率下降

较大, 兴奋传导减慢, 甚至死亡。其二, 对于有心脏疾病的患者或老年人群来说, 随着年龄的增加, 心肌组织中的死亡细胞数目就不断增加, 当死亡细胞的比例接近 15%时, 容易导致窦房结起搏活性的停止^[1,6,7]。其三, 临床上发现, 即使体征正常的人, 若心肌细胞中存在基因突变, 则在睡觉时也容易引发猝死^[8,9]。由此可见, 引起老年性心律变慢、心律失常、心脏猝死等疾病已成为危害人类生命健康的杀手。

随着科技的不断进步, 国内外许多研究小组相继建立了用来模拟心肌动作电位和相应的动力学过程理论模型, 比如, 描述心脏传导波动特征的 FitzHugn-Nagumo 模型^[10]; 探讨心律失常与细胞膜离子通道基因突变内在联系的 L-R 模型^[11]; 以及研究心室肌细胞动作电位的 D-N 模型。

随着研究的不断深入, 人们对这些模型进行了相应的改进, 并借助计算机进行仿真模拟, 陆续报道了相关的一些研究成果。例如, 在研究人和哺乳动物心脏中发现, 当钠电流改变时, 心脏的起搏活性也会随之发生改变: 钠电流减小, 会减慢心脏起搏速率; 钠电流减少到一定程度时, 会出现窦房结起搏活性不足, 心脏传导受阻^[11,12,13]。在最近的模拟中 Zhang 等人证实了心肌细胞中有基因突变的病人容易出现心脏猝死, 与临床上观察到的结果吻合^[8]。这些数学模型的建立, 让人们对电生理细胞活性有了定性的理解, 并可以从中获得一些有价值的信息。当然, 一方面, 目前大部分的模型数据来自哺乳动物的心脏, 离真实描述人体心脏的动力学过程还存在一定的距离。另一方面, 由于生物体系所处的内外环境中不可避免存在大量的随机扰动因素的影响, 理论模型中应该考虑它们的影响^[14]。因此, 探索人类心脏心律失常的内在机理仍是现在医学研究领域的一大挑战。

本文利用 Zhang 等人构建的兔子窦房结-心房二维理论模型, 借助于 C 语言编程进行计算机仿真模拟, 引入环境随机扰动因素, 考察由此而引起的心肌组织中死亡细胞分布对窦房结起搏活动及传导功能的影响, 以及由迷走神经系统分泌的乙酰胆碱浓度的改变对心脏窦房结起搏活性的调控作用。

2. 模型与方法

心脏的起搏活性和传导性能不仅取决于窦房结细

细胞的特性、心肌细胞组织的空间结构，还与同周边心肌细胞之间的连接情况以及神经系统的调节作用密切相关。

本文采用二维实验解剖模型，构建方式如下：以兔子心脏为实验对象，选取包含窦房结、心房等组织在内的组织切片，并用不同的抗体标记不同类型的特征和连接^[1]。图 1 长方形虚线框表示兔子包含窦房结在内的一个低倍率蓝染色组织切片的左半部分示意图。其中阴影部分，从右至左包括中心窦房结、外围窦房结和至界嵴的心房组织三部分，其它部分为结缔组织。结合组织切片的构成特点，曼彻斯特大学生物物理中心的 Zhang 等人，把整个切片处理为由窦房结、心房、结缔组织等细胞耦合成的一个 375×45 的二维网络模型，网络中的每个格点表示一个细胞。在模拟中为考察由窦房结处发出的搏动信息向心房肌细胞传播情形，选取图中记录线(粗黑虚线)上的细胞进行模拟研究。

根据细胞的电生理特征和实验数据，每个心肌细胞动作电位的动力学方程可表示为^[1]：

$$i_{K, ACh} = g_{K, ACh} \left(\frac{[K]_e}{10 + [K]_e} \right) \times \left(\frac{V_m - E_K}{1 + \exp[(V_m - E_K - 140)F / 2.5RT]} \right); \quad g_{K, ACh} = g_{K, ACh \max} jk \frac{[ACh]^{n_{K, ACh}}}{K_{0.5, K, ACh}^{n_{K, ACh}} + [ACh]^{n_{K, ACh}}} \quad (2)$$

[ACh]表示乙酰胆碱浓度(单位 Mol/L)， $g_{K, ACh}$ 是电导(单位 us)， $[K]_e$ 是细胞外钾离子浓度(单位 mMol/L)。乙酰胆碱对窦房结细胞的变异性影响包括 ACh 激活的 $i_{K, ACh}$ ，诱导改变通道电导和 L 型钙电流 $i_{Ca, L}$ 与 i_f 的动力学行为，这些结果已经被实验所证实^[5]。以方程(1)为基础，构建的二维网络满足如下动力学方程：

$$C_m^x(i, j) \frac{dV^x(i, j)}{dt} = -I_{tot}^x(i, j) - D^x \times \nabla^2 V^x(i, j)$$

$$g_{Na}^x(i, j) = \frac{[65 - C_m^x(i, j)]g_{Na, c} + [C_m^x(i, j) - 20]g_{Na, p}}{45} \quad (3)$$

其中，上标“x”可表示窦房结或心房等细胞， D^x 表示间隙连接电导，格点坐标 (i, j) 表示每个细胞的空间位置。上式第 1 方程右侧第二项表示细胞之间的扩散耦合项，每一个细胞与四个最邻近的细胞相耦合。选取时间步长为 0.05 ms，空间步长为 0.04 mm，采用零流边界条件，在数值模拟中对方程(2~3)用五点差分法进行数值积分，记录二维耦合体系中间一条记录

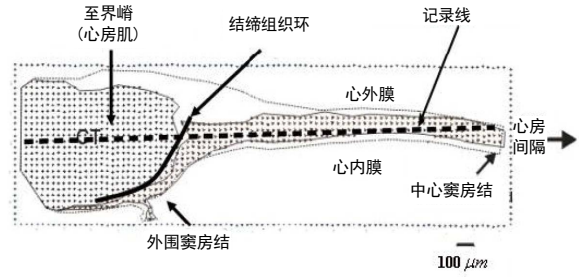


Figure 1. The diagram of the 2D anatomic model for the tissue slice of SA node cells and atrial muscle around its left side
图 1. 窦房结和它外围左侧心房肌组织切片的二维解剖模型示意图

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} (i_{tot} + i_f + i_{Ca, L} + i_{K, ACh}) \quad (1)$$

其中 V 是细胞的膜电压(单位 mV)， C_m 是细胞膜电容(单位 μF)。 $i_{K, ACh}$ 是乙酰胆碱激活的钾离子通道电流，L 型 Ca^{2+} 通道电流 $i_{Ca, L}$ ，和超极化敏感电流 i_f ，其余各类通道电流之和为 i_{tot} 。方程内各物理量和参数的含义与取值可详细参见文献^[1,15,16]。电流 $i_{K, ACh}$ 中含有与乙酰胆碱密切相关的电导 $g_{K, ACh}$ ，它们满足的方程描述如下：

线上(如图 1 粗黑虚线所示)各细胞的膜电压，并计算相应的振荡周期，然后进行相关分析。

3. 结果与讨论：

为了研究老龄化心脏组织中细胞死亡对心脏起搏活动的影响，固定乙酰胆碱浓度，设置细胞死亡的比例 p (组织切片中死亡细胞数占总细胞数的比值)为控制参量，并且假定这些死亡细胞是按高斯分布规律随机分布在整个心肌组织中，利用上述模型进行数值模拟，我们得到如下两个结果：其一，可以重现传导受阻现象。图 2 给出了当乙酰胆碱浓度为 $[ACh] = 10^{-7}$ Mol/L 时，不同死亡细胞比例情况下的振荡信息传递示意图。对应于图 1 记录线的位置，图 2 中从上到下依次为中心窦房结、边缘窦房结和心房细胞(SA centre; SA periphery; Atrium)。当组织中没有死亡细胞或细胞死亡比例较小时($0 < p < 0.15$)，窦房结正常起搏，且搏动信号能顺利地向心肌组织的其它部位传递，如图 2(a)所示。当细胞死亡比例超过 15%(即死亡细胞数为：

375 × 45 × 15%)时, 通常情况下, 窦房结的搏动无法传到心房组织, 表明此条件下体系中出现了传导阻滞现象, 如图 2(b)所示, 这与临床上报道的老龄病人中有 16%的细胞死亡引起的心脏猝死现象基本吻合^[8]。

其二, 当我们反复验算时发现另一有趣的现象: 在确定的乙酰胆碱浓度下, 即使死亡比例相同, 虽然较多情况下会使得体系呈现出死振现象, 但体系仍能正常振荡也占有一定的几率。下面我们从两个方面对模拟计算结果加以统计分析, 从而探讨上述现象产生的内在机制。

3.1. 窦房结细胞死亡比例对搏动信号传导的影响

当然, 若垂直记录虚线的某列细胞全部死亡时, 毫无疑问会引起传导阻滞, 本文只讨论除这种特例之外的其它情形。

在固定总的细胞死亡比例 $p = 15\%$ 条件下, 我们统计处于图 1 阴影部分区域中窦房结和心房细胞死亡所占有的比例 p_{SA} 。模拟过程中可以发现当窦房结区域中的细胞死亡比例达到一定程度时, 很容易引起传导受阻, 严重的甚至会引起心脏猝死。如图 3 所示, 当 $p_{SA} = 2\%$ 时, 信号无法传到心房区域(图 3a); 当 $p_{SA} = 4\%$ 时, 信号无法传至边缘窦房结细胞区域(图 3b); 当 p_{SA} 达到或超过 6%, 7% 时, 不仅信号无法向下传递, 窦房结本身的振荡性能也大为减弱(图 3c, 3d)。由此可见只要随机产生的死亡细胞分布于窦房结这些关键区域中的比例 p_{SA} 达到一定程度时, 体系中就容易出现传导阻滞现象。

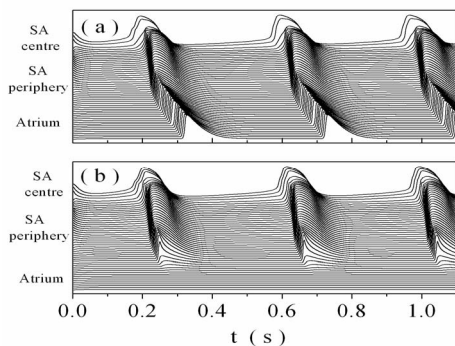


Figure 2. The figure of pacemaking and its transferring process in SA node cell for the different cell death rate

a) $0 < p < 0.15$; b) $p \geq 0.15$

图 2. 不同细胞死亡比例情况下, 窦房结起搏信号传递示意图

a) $0 < p < 0.15$; b) $p \geq 0.15$

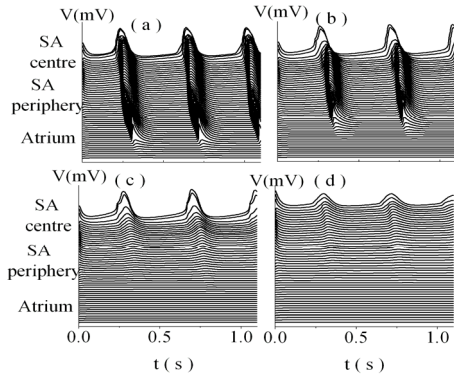


Figure 3. The plot of the relationship between the different proportion of dead cell number in area of SA node-atrial muscle cells and the pacemaking process a) $p_{SA} = 2\%$; b) $p_{SA} = 4\%$; c) $p_{SA} = 6\%$;

d) $p_{SA} = 7\%$, the total death proportion in tissue is $p = 15\%$
图 3. 窦房结 - 心房肌细胞区域中不同死亡细胞数目与起搏信号传导的关系示意图 a) $p_{SA} = 2\%$; b) $p_{SA} = 4\%$; c) $p_{SA} = 6\%$;
d) $p_{SA} = 7\%$, 细胞组织中总的死亡比例为 $p = 15\%$

3.2. 死亡细胞空间分布情况对搏动信号传导的影响

有时, 即使总的死亡比例达到 15%, 且关键区域的细胞死亡比例达到上述所描述的情形, 但还会出现正常的振荡现象, 这显然是由更深层次的原因引起的。众所周知, 心脏是一个十分复杂的耦合体系, 其内外环境中又不可避免存在各种随机扰动因素的影响, 因此在模拟过程中, 我们设想死亡细胞随机分布在整个心脏切片区域中是合理的, 以本机时间作为随机数种子, 按高斯随机分布规律来确定各个死亡细胞在区域中的位置分布, 多次计算并保存每次运算结果, 很显然每次分布都有所不同。图 4 是从运算结果中随机抽出一个产生死振的情形。

下面, 我们来探讨分布于该区域中的死亡细胞对起搏活动传导过程的影响。图 4 是总的细胞死亡比例为 15% 时的分布图。图中每个小方格表示一个细胞, 灰白色方块表示中心窦房结细胞, 红色表示结缔组织细胞, 绿色区域为心房组织细胞, 粉红色区域为其它组织细胞。为清楚起见, 图中只标出了分布于中部区域中死亡细胞所在位置(黑色圆点)。经分析可知, 一方面, 由于该区域中的细胞是具有自主节律性的细胞, 在心脏起搏电活动的发起和传导过程中起着十分重要的作用, 因此, 一旦这些细胞大量死亡, 就会减弱其节律性活动及传导性能。统计区域中每列死亡细胞数占该列原正常细胞数的比例, 发现该比例越大,

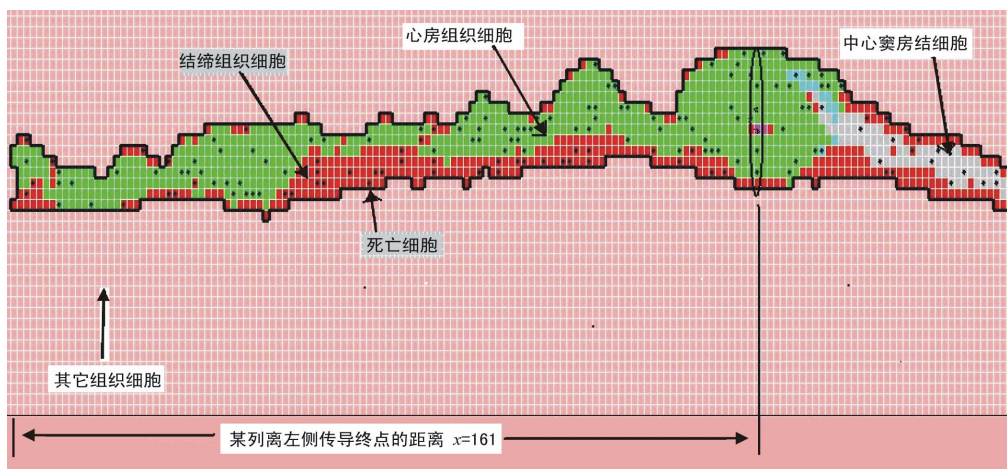


Figure 4. The figure of the dead cells randomly distributed in the central region for the total percentage of dead cells was 15%
图 4. 总死亡细胞比例为 15% 时, 中部区域中随机分布死亡细胞示意图

越容易产生传导受阻现象。如图 4 中 $x = 161$ 所在的那列中(椭圆所在的列), 正常细胞 13 个, 现在死亡的细胞分布占有 5 个, 该列死亡比例接近 50%。这样的列出现的越多, 对传导性能的影响也越大; 另一方面, 死亡细胞比例较大的那列距传导终点距离的远近对搏动信息过程也有影响, 可将该列死亡的那些细胞看作是一个障碍物, 该障碍物越大, 影响效果越明显, 离终端越近, 由上游传递下来的信息越容易被阻滞。因此, 综合上述两个方面的因素, 我们可以引入一个量来表征这些因素对搏动信息过程的影响, 其定义如下:

$$\eta = \sum_{i=1}^{200} \frac{a_i}{a_0} * \frac{a_i}{x_i} \quad (4)$$

公式中 a/a_0 表示曲线所围区域中第 i 列分布的死亡细胞数与该列原正常细胞数之比, a_i/x 表示该列细胞死亡数与所在的位置距末端距离之比。 $\sum_{i=1}^{200} (*)$ 表示统计所有从窦房结区域到左侧心房区域中死亡细胞的贡献。因此该量 η 即可用来表示对搏动信息传导影响的程度, 该量越大, 越容易引起传导阻滞。

我们将计算所得的 η 值与对应的时间序列图进行比较, 统计出每次时间序列中搏动信息传导至左侧末端的情况, 用 N 表示搏动信息无法传到的列数(即没有引起振动的那些列的数目)。图 5 给出了不同乙酰胆碱浓度下三个典型的 N 随 η 变化的曲线图。从图中可以看出, 固定 $[ACh] = 10^{-7} \text{ Mol/L}$, 细胞死亡比例为 15%, 多次进行模拟计算, 虽然每次随机取得的死亡总数不变, 但每次的位置分布不同, 因此得到一系列不同的 η 值。

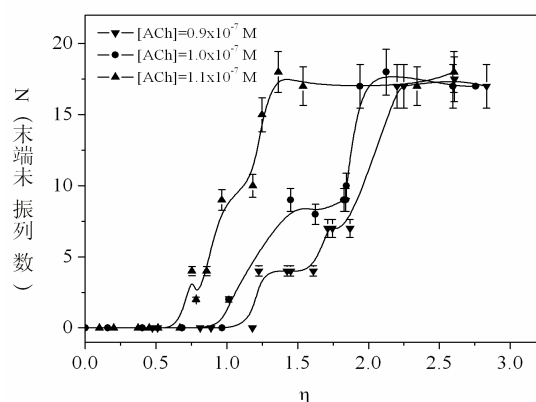


Figure 5. With three typical concentration of acetylcholine, the diagram of the number of columns N is not vibration changes with the parameter η in the end of tissue section. And lower triangular(\blacktriangledown), real round(\bullet) and the triangle(\blacktriangle) correspond to $[ACh] = 0.9 \times 10^{-7} \text{ Mol/L}, 1.0 \times 10^{-7} \text{ Mol/L}, 1.1 \times 10^{-7} \text{ Mol/L}$ respectively

图 5. 三个典型的乙酰胆碱浓度下组织切片末端未振动的列数 N 随参数 η 变化的曲线图。其中下三角形、实圆形、上三角形所在曲线分别对应于 $[ACh] = 0.9 \times 10^{-7} \text{ Mol/L}, 1.0 \times 10^{-7} \text{ Mol/L}, 1.1 \times 10^{-7} \text{ Mol/L}$

对应于不同的结果: 当 $\eta < 0.9$ 时, $N = 0$, 表明搏动信息能传递下去; 当 $\eta > 0.9$ 时, 记录数据中, 末端有 2~5 列左右会出现死振现象, 表明产生了传导受阻; 而当 $\eta > 2$ 以上时, 则出现了明显的阻滞现象(见图 5 中实心圆点所在的曲线, 对应于图 2b 状态)。可见, 只要死亡细胞的某种分布状态使得 $\eta < 0.9$, 即组织中分布的这些死亡细胞对搏动信息的传播影响较小, 心脏仍然表现为正常搏动状态(对应于图 2a 状态)。否则, 一旦这种分布状态使得 $\eta > 0.9$, 这些死亡细胞作为“障

碍物或杂质”对窦房结搏动信息传递的阻碍作用就增大,心脏就会由原来的搏动状态转变为死振状态。

改变乙酰胆碱的浓度分别为 $[ACh] = 0.9 \times 10^{-7}$ Mol/L, 1.1×10^{-7} Mol/L 时,可以得出类似的结论,分别对应于图 5 中下三角和上三角形所在曲线。从该图还可看出,乙酰胆碱浓度对搏动过程的传导也有重要影响,浓度越大,发生传导阻滞时对应的 η 值越小,表明越容易发生从正常振荡到死振的转变,即越容易产生心脏猝死现象。

4. 结论

综上所述,在二维耦合细胞体系中,我们以兔子心脏窦房结-心房组织的完整的解剖模型为基础,运用数值模拟的方法,主要考察了因老龄化引起心肌细胞死亡分布对于心脏起搏活动及其传递过程的影响。结果发现,在一定的乙酰胆碱浓度下,一方面,利用该模型不仅可以模拟出因心肌细胞死亡数目达到一定比例时所导致的传导阻滞这种心率失常现象,另一方面,可以观察到与死亡细胞分布特点密切相关的现象。通过统计分析比较,发现在同一死亡比例下,能否引起死振现象,与死亡细胞这种障碍物对细胞组织传导能力的影响 η 大小有关, η 越大,表明对应死亡细胞的空间分布越不利于信号的传导,越容易引起心脏猝死。这就提醒年龄较大的人群,因心脏系统内外环境中大量存在着各种随机扰动因素,如突然惊吓,情绪激动、服用药物等等,应尽量注意避免这些因素的刺激,否则,平常那些死亡细胞的分布虽然处于不会诱发心脏猝死状态,一旦被外部不利因素触发,引起重新分布,则会使心脏猝死几率大为增加。这些研究结果不仅有助于揭示因老龄化造成心肌细胞死亡而引发心脏猝死的内在机制,同时也可作为医学上临床诊断和预防病态窦房结综合症提供一定的理论参考。

5. 致谢

感谢国家自然科学基金理论物理专款项目

(11047017); 安徽省自然科学基金(2009KJ099B); 威廉信托基金 Wellcome Trust (Grant No.081808/Z/06/Z) 和英国生物工艺生物科学研究基金 BBSRC (Grant No. BBS/B1678X), UK。

参考文献 (References)

- [1] H. G. Zhang, Y. Zhao, M. Lei, et al. Computational evaluation of the roles of Na^+ current, INa , and cell death in cardiac pacemaking and driving. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2007, 292(1): 165-174.
- [2] 李玉娟. 心率失常引起心脏猝死原因的探讨[J]. *医学综述*, 2009, 15(2): 243-245.
- [3] 胡志海. 病态窦房结综合征的治疗体会[J]. *中外医疗*, 2009, 28(34): 110-110.
- [4] 尹军祥, 郭继鸿. 迷走神经干刺激建立缓慢型心率失常动物模型的研究[J]. *临床心电学杂志*, 2008, 17(2): 134-137.
- [5] H. G. Zhang, A. V. Holden, D. Noble, et al. Analysis of the chronotropic effect of acetylcholine on sinoatrial node cells. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2002, 13(5): 465-474.
- [6] I. Shiraishi, T. Takamatsi, T. Minamikawa, et al. Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging. *Circulation*, 1992, 85: 2176-2189.
- [7] 刘志强, 古华光, 杨明浩等. 心肌细胞自发性搏动节律的分岔和混沌现象[J]. *生物物理学报*, 2003, 19(3): 279-285.
- [8] T. D. Butters, O. V. Aslanidi, S. Inada, et al. Mechanistic links between Na^+ channel (SCN5A) mutations and impaired cardiac pacemaking in sick sinus syndrome. *Circulation Research*, 2010, 107: 126-137.
- [9] J. P. P. Smits, T. T. Koopmann, R. Wilders, et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2005, 38(6): 969-980.
- [10] R. FitzHugn. Impulses and physiological states in the theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1961, 1(6): 445-466.
- [11] C. E. Clancy, Y. Rudy. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia. *Nature*, 1999, 400: 566-569.
- [12] H. G. Zhang, J. H. Liu, and A. V. Holden. Computing the age-related dysfunction of cardiac pacemaker. *Computers in Cardiology*, 2006, 33: 665-668.
- [13] M. Lei, H. G. Zhang, A. A. Grace, et al. SCN5A and sinoatrial node pacemaker function. *Cardiovascular Research*, 2007, 74(3): 356-365.
- [14] 申传胜, 张季谦, 陈含爽. 细胞丛状化分布对二维耦合体系尺度选择效应的影响[J]. *物理学报*, 2007, 56(11): 6315-6320.
- [15] H. Zhang, A. V. Holden, I. Kodama, 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): 397-421.
- [16] J. Q. Zhang, A. V. Holden, M. R. Boyett, et al. Stochastic vagal modulation of cardiac pacemaking can denigrate a “chaotic” sinus rhythm. *Chaos*, 2009, 19(2): Article ID 028509.