

Effect of Acid-Base Balance Disturbance on Pacemaking of Sinoatrial Node System

Jiqian Zhang^{1,2*}, Hongming Qian, Wenyang Ma¹, Lisi Liang¹, Fei Gao¹

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: Dec. 2nd, 2012; revised: Dec. 6th, 2012; accepted: Jan. 23rd, 2013

Abstract: In this paper, by using a 2D anatomical model of the intact SA node and surrounding atrial muscle of the rabbit heart, the effect of the acid-base balance disturbance on the formation of cell membrane voltage and its conductive process is investigated by computer simulation. The results show, on one hand, once the body showed acidosis or alkalosis and to a certain level, it can be found, the pacemaking active block of sinoatrial node-atrium appears, which indicates the acid-base balance disturbance can cause dysfunction of the cardiovascular system just like the clinical mentioned; On the other hand, we found this oscillation death could be eliminated by introducing the appropriate external low frequency signal stimulation, thereby the normal pacemaking activity could be restored in the SA node tissue. These results may contribute to the understanding about the effect of acid-base balance disturbance on the complex cardiac system, and provide a theoretical guidance on the clinical diagnosis of cardiovascular diseases.

Keywords: Acid-Base Balance Disturbance; Arrhythmia Cordis; Conductive Process; Computer Simulation

酸碱平衡失调对窦房结起搏活动的影响

张季谦^{1,2*}, 钱宏明¹, 马文洋¹, 梁立嗣¹, 高飞¹

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: 2012年12月2日; 修回日期: 2012年12月6日; 录用日期: 2013年1月23日

摘要: 本文采用兔子心脏的窦房结-心房组织完整的二维细胞解剖模型, 通过计算机仿真模拟研究了酸碱平衡失调对细胞膜电压形成及传导过程的影响。模拟结果显示, 一方面, 可以观测到, 当机体呈现一定程度的酸中毒或碱中毒时, 窦房结起搏活动发生阻滞, 这与临床上酸碱平衡失调引起心血管系统的功能障碍相吻合; 另一方面, 可以通过引入适当的外界低频信号刺激来消除这种死振, 从而让窦房结组织重新恢复正常搏动功能。上述结果将有助于揭示酸碱平衡失调对复杂的心脏体系内在机能的影响, 对人类心血管疾病的临床诊断与治疗有一定的理论指导作用。

关键词: 酸碱失调; 心律失常; 传导过程; 仿真模拟

1. 引言

由于器官功能紊乱或细胞代谢障碍, 使 PH 值发生变动, 当超过机体调节能力范围时, 就会引起酸碱

平衡紊乱。人们根据原发的改变是代谢成分还是呼吸成分, 可将酸碱平衡紊乱分为代谢性、呼吸性酸中毒和碱中毒两类。各种类型酸碱平衡紊乱的产生机理不同, 对心脏搏动过程的影响也有差异^[1]。

对于第一类, 代谢性酸中毒由于可竞争抑制与肌

*通讯作者。

钙蛋白钙结合亚单位的结合,影响 Ca^{2+} 内流以及心肌细胞肌浆网释放 Ca^{2+} ,结果使得心肌收缩力减弱。而人们发现的心律失常,是由于细胞外 H^+ 进入细胞内与 K^+ 交换,导致 K^+ 逸出,或者是酸中毒对肾小管上皮泌 H^+ 增加,排 K^+ 减少所造成的;呼吸性酸中毒也是由于 H^+ 浓度增加导致心肌收缩力减弱,或由于高血钾引起的。

对于第二类,无论代谢性碱中毒还是呼吸性碱中毒导致的心律失常,有两种原因可由严重的低钾血症引起;一是细胞内 H^+ 逸出而细胞外 K^+ 向内移动;二是肾小管上皮细胞排 H^+ 少,故 H^+-Na^+ 交换减弱而 K^+-Na^+ 交换增强。

可见,在酸中毒达到一定程度时,由于 Ca^{2+} 电流的降低会导致心肌收缩力的减弱,由于 K^+ 电流的增强会导致心律失常;而碱中毒达到一定程度时,由于 K^+ 电流的减弱也会导致心律失常。

众所周知,窦房结(sinoatrial node, SAN)是主导心脏自律性的主要起搏器,控制着整个心脏的兴奋和收缩过程^[2,3]。临床研究发现,窦房结的异常动力学行为会引起许多心脏类疾病,而窦房结的异常搏动所引起的心律失常是造成心脏猝死的主要原因之一。有许多因素均可引起窦房结细胞体系死振现象,例如窦房结组织细胞由于老龄化或损伤等原因导致死亡比例超过15%^[2];因相关基因HCN4表达的增高和Cx45表达的减少,引起窦房结出现病理改变;细胞代谢障碍以及酸碱平衡失调等等原因,均可引起窦房结的死振现象,从而导致心源性猝死。

由于各种原因所造成的机体酸碱平衡失调则会造成窦房结异常搏动。常见的心脏骤停后发生明显的血液气体异常及酸碱平衡失调均会影响心肺复苏^[4]。严重缺氧、贫血所导致的机体酸中毒也会诱发心脏功能障碍^[5]。虽然现代医学上关于酸碱平衡失调对心脏的影响有所了解,但其对复杂心脏体系的起搏功能的影响及其机制还需要进一步了解。

随着模拟技术与手段的不断改进,人们相继建立了许多模拟心肌动作电位及动力学过程的理论模型,如,早期描述细胞膜离子通道的电压门控特性H-H模型^[6];反映心脏电生理活动的电流偶极子阵列模型^[7],描述心脏传导波动特征的FitzHugn-Nagumo模型,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^[8,9]。人们对这些模型进行了相应的改进,并陆续报道了相关的研究成果。例如,生物体系可以利用内外环境中随机扰动因素的影响,来提高和改善感受外界信息的能力^[10]。应用钙离子通道激动剂提高慢内向钙电流的最大电导率,从而抑制心脏组织中的螺旋波和时空混沌^[11]。哺乳动物迷走神经受到刺激所释放的乙酰胆碱对心脏具有负变异性影响,可降低窦房结细胞的自律性^[12,13]。乙酰胆碱的浓度受环境影响呈非周期变化,则会导致心脏出现混沌现象^[14]。人右心室瞬间外向钾电流不均匀性能够导致心律失常^[15]。心肌细胞中有基因突变的病人容易出现心脏猝死,这和临床上观察到的结果吻合^[16]。我们近期通过计算机仿真模拟发现,血钾浓度对窦房结起搏活性有较大的影响和调控作用^[17,18]。可以通过引入适当的外界环境扰动来消除异常搏动,从而让心脏重新恢复正常^[19,20]。上述模拟结果使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。

2. 模型与方法

本文采用兔子窦房结和周围心房肌细胞构成的完整解剖实验模型^[2],借助C语言编程进行仿真模拟,考察酸碱平衡失调对窦房结起搏活动及传导功能的影响。每个细胞动力学方程为:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{\text{tot}} \quad (1)$$

其中 V 是细胞膜电压, C_m 是膜电容, t 是时间,细胞中各类通道电流之和:

$$I_{\text{tot}} = I_{\text{Ca,L}} + I_{\text{Ca,T}} + I_{\text{Na}} + I_{\text{Na/K}} + I_{\text{Na/Ca}} + I_{\text{K,r}} + I_{\text{K,s}} + I_{\text{to}} + I_{\text{st}} + I_{\text{f}} + I_{\text{K,ACh}} + I_{\text{b,K}} + I_{\text{b,Na}} + I_{\text{b,Ca}} \quad (2)$$

上式等号右侧膜电流均与窦房结细胞中控制起搏活动的动作电位相关。包括钙电流($I_{\text{Ca,L}}, I_{\text{Ca,T}}$),钠电流(I_{Na}),钠/钾泵电流($I_{\text{Na/K}}$),钠/钙交换电流($I_{\text{Na/Ca}}$),钾电流($I_{\text{K,r}}, I_{\text{K,s}}$),和其它电流($I_{\text{to}}, I_{\text{st}}, I_{\text{f}}, I_{\text{b}}, I_{\text{K,ACh}}$)。乙酰胆碱(ACh)通过胆碱能受体,可调节 $I_{\text{b}}, I_{\text{Na}}, I_{\text{K,ACh}}$ 电流。细胞内环腺苷三磷酸cAMP可直接调节电流 $I_{\text{Na/K}}, I_{\text{f}}$,也可通过激活PKA激酶系统来调节电流 $I_{\text{K,s}}, I_{\text{K,r}}, I_{\text{Ca,L}}$ 。肌浆网通过释放钙离子,与电流 $I_{\text{Ca,L}}, I_{\text{Ca,T}}$ 共同调节细胞浆内的 Ca^{2+} 浓度。

人们研究发现,有四种电流的变化会引起酸碱平衡失调,从而导致窦房结起搏异常。即快速、慢速延时调整钾电流 $I_{K,r}$, $I_{K,s}$ 。L型和T型钙电流 $I_{Ca,L}$, $I_{Ca,T}$ 。它们满足如下方程^[2,21]:

$$\begin{aligned} I_{K,r} &= g_{K,r} P_a P_i (V - E_K) \\ I_{K,s} &= g_{K,s} x_s^2 (V - E_{K,s}) \\ I_{Ca,L} &= g_{Ca,L} \left[f_L d_L + \frac{0.006}{1 + e^{-(V+14.1)/6}} \right] (V - E_{Ca,L}) \\ I_{Ca,T} &= g_{Ca,T} d_T f_T (V - E_{Ca,T}) \end{aligned} \quad (3)$$

其中, $g_{K,r}$, $g_{K,s}$, $g_{Ca,L}$, $g_{Ca,T}$ 分别是相应电流的电导。本文中,我们将这些电导作为调控参数,选取满足方程(1)~(2)细胞单元为基础构建 375×45 的二维耦合体系,通过调控这些电流来探讨酸碱平衡失调对窦房结细胞耦合体系动力学行为的影响。耦合体系满足:

$$\begin{aligned} C_m^x(i,j) \frac{dV^x(i,j)}{dt} &= -I_{tot}^x(i,j) - D \times \nabla^2 V^x(i,j) \\ g_{Na}^x(i,j) &= \frac{[65 - C_m^x(i,x)] g_{Na,c} + [C_m^x(i,j) - 20] g_{Na,p}}{45} \end{aligned} \quad (4)$$

格点 (i,j) 表示细胞的空间位置,上标“ x ”可分别表示窦房结或心房细胞, g^x 表示细胞之间的连接电导。 D 是间隙连接的扩散系数,方程(4)第一式右侧第2项表示细胞之间的扩散耦合项,每个细胞与四个最邻近细胞相耦合。公式(1)~(4)中各参数的物理含义及数值等可参考文献[2]。选取时间步长为 0.001 ms ,对上述方程用五点差分法进行数值积分,积分时间为 3×10^5 个时间步长。记录二维耦合体系中间一条线上各细胞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

3.1. 酸碱平衡情形

在正常机体中,若酸碱达到平衡状态,则可观察到窦房结起搏信号正常,并且膜电压信号可由窦房结中心区域依次向边缘区域和心房方向传递。如图 1(a) 所示(两振荡峰之间的时间间隔 $CL = 368 \text{ ms}$)。

3.2. 酸中毒情形

无论是代谢性酸中毒还是呼吸性酸中毒,都会因

为 K^+ 浓度增大而导致膜电压振荡异常;同时,由于 Ca^{2+} 电流的减弱,心肌收缩力会减弱,这两类酸中毒都会降低动作电位的强度及持续复极化。其中,当血钾浓度升高时,会影响窦房结的正常起搏活动。我们设置钾离子通道的电导 $g_{K,r}$, $g_{K,s}$ 为正常值的 α 倍 ($\alpha > 1$),模拟由于钾电流升高而导致的酸中毒现象,结果如图 1(b) 所示。从图中可以看出,膜电压的振荡周期变长(振荡部分的 $CL = 480 \text{ ms}$,比正常振荡周期增加 112 ms)并且在 3.5 s 后窦房结逐渐停止搏动。

为了更全面地了解酸中毒时不同血钾浓度和窦房结起搏持续时间之间的关系,我们考察不同倍数 α 与窦房结能够起搏的持续时间 T_α 的关系,可得到图 2(a) 所示结果。从图中可以看到随着 α 逐渐增大,起搏持续时间 T_α 逐渐减小,表明血钾浓度越高,越易引起死振。此外,当我们通过调控模型中的控制参量 $g_{Ca,L}$, $g_{Ca,T}$ 来改变钙电流时,可模拟钙电流减少引起的酸中毒所导致窦房结异常起搏现象,得到与图 1(b) 类似的结果(振荡部分的 $CL = 385 \text{ ms}$,比正常周期增加 17 ms)。考察酸中毒时钙电流的减小程度与窦房结起搏持续时间的关系,设钙电流与正常水平的倍数为 β ($\beta < 1$),窦房结起搏的持续时间为 T_β ,得到图 2(b) 所示结果;随着 β 的逐渐减小,起搏持续时间 T_β 也逐渐减小。说明钙电流减小的越多,则越容易引起死振。

在临床上,有时血钾浓度升高以及钙离子浓度减小这两种酸中毒情形是同时存在。因此,可以通过同时调控该模型中的控制参量 $g_{K,r}$, $g_{K,s}$, $g_{Ca,L}$, $g_{Ca,T}$

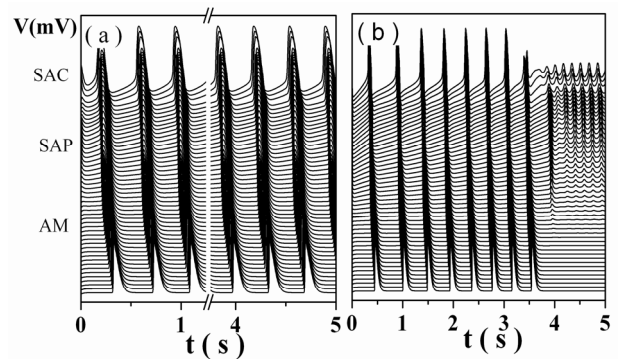


Figure 1. The time sequence diagrams of the membrane voltage's transmitting from SA center (SAC) to SA periphery (SAP) and atrium (AM). (a) Acid-base balance, formation and transmission of the membrane voltage are in normal level; (b) Potassium increased, the membrane voltage couldn't keep oscillation when $\alpha = 7$.
图 1. 膜电压信号由窦房结中心区域向边缘和心房区域传递的时间序列图。(a) 酸碱平衡时,膜电压形成与传导均正常;(b) 血钾升高,即当 $\alpha = 7$ 时,膜电压不能持续振荡

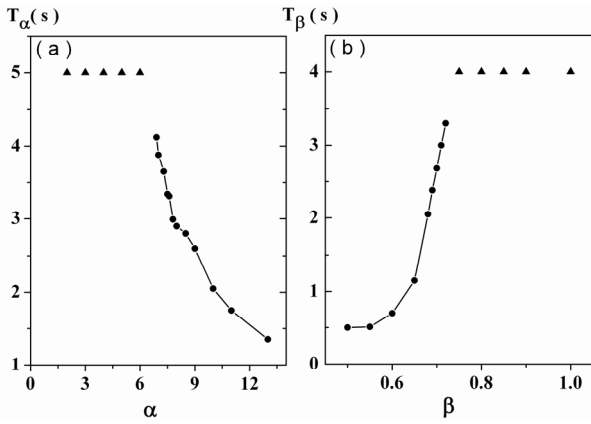


Figure 2. In the acidosis case, the diagrams about relations between the duration of SA pacemaking and (a) potassium concentration or (b) calcium current's value. The upper triangular denotes the region which the oscillation could sustain
图 2. 酸中毒时, 窦房结起搏持续时间与(a)血钾浓度或(b)钙电流大小的关系示意图。图中上三角形表示能持续振荡区域

来观察这种混合类型的酸中毒情形。得到窦房结 - 心房肌细胞区域起搏信号传导受阻行为与图 1(b)中结果类似(此时振荡部分的 $CL = 425 \text{ ms}$, 比正常振动周期增加 57 ms)。

3.3. 碱中毒情形

当机体处于碱中毒情形时, 由于 H^+ 浓度的减小会导致低钾血症, 而严重的低钾血症会导致心律失常, 利用该模型, 调控控制参量 $g_{K,r}$, $g_{K,s}$ 即设置 $\gamma = 0.6$ 可以观测到血钾浓度的降低, 使得窦房结起搏异常现象, (此时振荡部分 $CL = 280 \text{ ms}$, 比正常振动周期减少 85 ms), 振荡持续时间也有所缩短($t < 1.5 \text{ s}$), 如图 3(a)所示。

同样, 为了得到不同程度碱中毒和窦房结起搏持续时间的关系, 我们设 $I_{K,r}$, $I_{K,s}$ 与正常水平的倍数为 $\gamma (\gamma < 1)$, 窦房结能够起搏的持续时间为 T_γ 秒, 得到图 3(b)所示结果。从图中我们可以看出随着血钾浓度 γ 逐渐减小, 窦房结起搏时间 T_γ 也逐渐减小。并且当 $\gamma < 0.55$ 时, T_γ 值较小且变化较慢, 当 $\gamma > 0.55$ 时, T_γ 值变化较快。当 $\gamma > 0.62$ 时, 体系处于正常搏动状态。

3.4. 振荡恢复

从上述模拟结果可以看出, 当机体出现酸碱平衡失调时, 无论是酸中毒还是碱中毒, 都会引起窦房结起搏活动传导阻滞, 从而引发心律失常并导致心血管

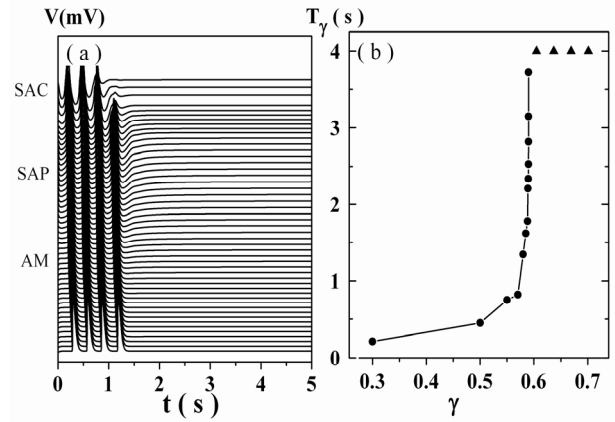


Figure 3. The diagrams for the alkalosis case. (a) Diagram about the pacemaking active block of SA node-atrium; (b) The relation between duration of SA pacemaking and potassium concentration
图 3. 碱中毒结果示意图。(a) 窦房结-心房肌细胞区域起搏信号传导受阻示意图, $\gamma = 0.6$; (b) 窦房结起搏持续时间与血钾浓度大小之间关系

系统的功能障碍现象。要避免出现这种异常现象, 除了要保持机体的酸碱平衡外, 是否可以利用外界环境的信号刺激来减轻或消除这种死振现象, 从而使窦房结恢复正常的搏动状态?

因方程(2)中电流 $I_b, I_{Na}, I_{K,ACh}$ 三个电流受到迷走神经系统分泌的乙酰胆碱的调节作用, 因此, 我们合理地假设心交感和心迷走神经系统对心脏节律的调节作用, 是通过对这三个电流中乙酰胆碱浓度的调控过程来实现的。其中电流 $I_{K,ACh}$ 中含有与 ACh 密切相关的调控参数电导 $g_{K,ACh}$, 以及由 ACh 激活的 $I_{K,ACh}$ 部分的阻滞 L 型 Ca^{2+} 通道(b)和 I_f 电流激活曲线的移动(s)可以用下列方程来描述^[2,16]:

$$I_{K,ACh} = g_{K,ACh} \left(\frac{[K]_e}{10 + [K]_e} \right) \times \left(\frac{V_m - E_K}{1 + \exp[(V_m - E_K - 140)F/2.5RT]} \right) \quad (5)$$

$$g_{K,ACh} = g_{K,ACh \max} jk \frac{[ACh]^{n_{K,ACh}}}{K_{0.5,K,ACh}^{n_{K,ACh}} + [ACh]^{n_{K,ACh}}}$$

$$b = b_{\max} \frac{[ACh]}{K_{0.5,Ca} + [ACh]}; s = s_{\max} \frac{[ACh]^{n_f}}{K_{0.5,f}^{n_f} + [ACh]^{n_f}}$$

其中 $g_{K,ACh}$ 是电导(单位 μs), $[K]_e$ 是细胞外钾离子浓度(单位 mmol/L), V_m 是膜电压(单位 mV), $[ACh]$ 是 ACh 浓度(单位 mol/L)。 j, k 是控制细胞膜上钾离子通道的门变量。 b_{\max} 是对 L 型钙离子电流 $i_{Ca,L}$ 的最大阻

滯量, s_{\max} 是 I_f 激活曲线的最大偏移量, b 和 s 是相应被阻滞及偏移的比例。ACh 对窦房结细胞的变异性影响包括 ACh 激活钾离子通道电流 $I_{K,ACh}$, 诱导改变通道电导和 $I_{Ca,L}$ 与 I_f 的动力学行为, 这些结果已经被实验所证实。可见来自系统外部环境中的刺激可以通过影响神经系统分泌的 ACh 浓度来调节窦房结细胞的起搏活动, 从而控制心脏体系的节律。将低频刺激引入到该参数后, 其分泌的神经递质 ACh 浓度的改变可以描述如下:

$$[ACh] = [ACh]_0 (1 + A \sin(2\pi ft)) \quad (6)$$

模拟实验中, 我们尝试调控低频信号的频率(4~8 Hz), 来考察作用于迷走神经系统分泌乙酰胆碱的调节过程。[ACh]₀ 设置为常数 1.0×10^{-7} mol, 选取合适的频率, 得到结果如图 4 所示。

对于图 1(b)所示酸中毒所引起的死振现象, 我们按照(6)式所示方式引入低频信号刺激, 调节其频率到适当值 $f = 5.4$ Hz 时, 发现体系可以重新振动起来, 如图 4(a)所示。对于图 3(a)所示碱中毒所引起的死振现象, 我们可以引入同样的低频信号刺激来恢复窦房结系统的振荡行为, 如图 4(b)所示。图中箭头表示外界刺激所引入的时间点。

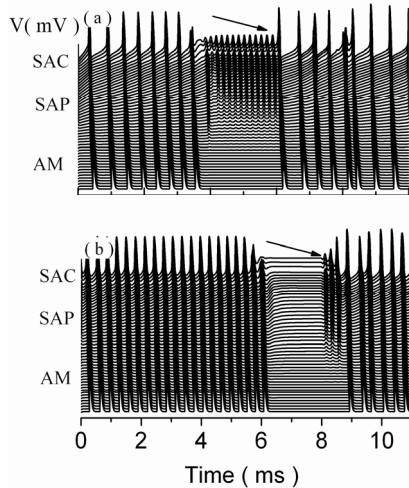


Figure 4. The pacemaking activity could be activated by introducing the external stimuli with lower frequency ($f = 5.4$ Hz) for acidosis case at (a) $t = 6.5$ s or (b) $t = 8.0$ s, respectively. The arrow indicates the starting point of time when the external stimuli is introduced

图 4. 酸碱中毒后引入外界低频刺激信号的恢复振荡示意图, 图中箭头表示加入外界刺激的时间点。(a) 图 1b 酸中毒情形下, 在 $t = 6.5$ s 时引入外界 $f = 5.4$ Hz 的低频刺激信号, 振荡恢复。(b) 图 3b 碱中毒情形下, 在 $t = 8.0$ s 时引入外界 $f = 5.4$ Hz 的低频刺激信号, 振荡恢复

4. 结论

本文以兔子心脏窦房结 - 心房完整的二维模型为研究对象, 运用数值模拟方法, 主要研究了机体酸碱失调对心脏起搏活动的影响。结果发现, 首先, 利用该模型可模拟出酸中毒和碱中毒达到一定程度时, 由于血钾浓度和钙离子浓度发生变化而导致的窦房结起搏传导阻滞, 因而产生心律失常现象; 其次, 模拟发现, 可以通过引入适当的外界低频信号来消除这种死振现象, 从而恢复窦房结组织的搏动功能, 这效果类似于医学临床上用电击治疗的方式来减轻或消除心律异常搏动特别是猝死的病人从而让病人心脏复苏(如电击除颤等)。该研究结果表明, 酸碱平衡失调是引发心律失常的内在原因之一, 我们不仅可以调节体系内部的酸碱浓度大小, 还可以通过引入适当外部的刺激信号来恢复和改善心脏的起搏功能。这将为医学上临床诊断和预防人类的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] 陈主初. 病理生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 131-149.
- [2] H. G. Zhang, Y. Zhao, M. Lei, H. Dobrzynski, J. H. Liu, A. V. Holden and M. R. Boyett. Computational evaluation of the roles of Na^+ current, i_{Na} , and cell death in cardiac pacemaking and driving. American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology, 2007, 292(1): 165-174.
- [3] 张力峰, 吴国华, 夏玲. 跳动心脏的心电仿真模型建构[J]. 生物物理学报, 2001, 17(1): 114-122.
- [4] 朴镇恩. 心脏骤停的血液气体和酸碱平衡失调[J]. 中国急救医学, 1983, 3: 1-2.
- [5] C. Steenbergen, G. Deleew, T. Rich and J. R. Williamson. Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart. American Heart Association, 1977, 41(6): 849-858.
- [6] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. Journal of Physiology, 1952, 117(4): 500-544.
- [7] 王倩, 马平, 华宁, 陆宏, 唐雪正, 唐发宽. 基于心磁信号的心脏阵列成像及相关性质的研究[J]. 物理学报, 2010, 59: 2882-2888.
- [8] R. A. FitzHugn. Impulses and physiological states in the theore-

- tical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, 1961, 1(6): 445-466.
- [9] C. E. Clancy, Y. Rudy. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia. *Nature*, 1999, 400(6744): 566-569.
- [10] 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: 6315-6320.
- [11] 钟敏, 唐国宁. 局域反馈抑制心脏中的螺旋波和时空混沌[J]. *物理学报*, 2010, 59(3): 1593-1599.
- [12] M. E. Mangoni, J. Nargeot. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiological Reviews*, 2008, 88(3): 919-982.
- [13] J. Q. Zhang, A. V. Holden, O. Monfredi, M. R. Boyett and H. G. Zhang. Stochastic vagal modulation of cardiac pacemaking may lead to erroneous identification of cardiac "chaos". *Chaos*, 2009, 19: 1-4.
- [14] 臧伟进, 陈莉娜, 于晓江. 迷走神经对心室功能的调控机制研究进展[J]. *生物物理学报*, 2005, 57(6): 659-672.
- [15] 杨新春, 周鹏, 苏丕雄, 刘秀兰, 张建军, 汪爱虎, 杨舒玲. 人右心室瞬间外向钾电流电不均一性的初步研究[J]. *中华心律失常学杂志*, 2006, 10(1): 28-32.
- [16] T. D. Butters, O. V. Aslanidi, S. Inada, M. R. Boyett, J. C. Hancock, M. Lei and H. G. Zhang. Mechanistic links between Na⁺ channel (SCN5A) mutations and impaired cardiac pacemaking in sick sinus syndrome. *Circulation Research*, 2010, 107(1): 126-137.
- [17] 陈春磊, 张季谦, 梁立嗣, 马文洋, 张恒贵. 利用 Java 编程对窦房结体系搏动过程进行视图仿真[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2012, 26(2): 156-159.
- [18] 王萌, 张季谦, 马文洋, 李翔. 计算机模拟异常血钾浓度对窦房结起搏活性的影响及其调控[J]. *心脏杂志*, 2012, 24(2): 146-153.
- [19] 王业道, 张季谦, 斯小琴, 汪春道, 张恒贵. 噪声对窦房结体系钠通道电导作用的计算机仿真研究[J]. *生物物理学报*, 2011, 5(27): 443-452.
- [20] 斯小琴, 张季谦, 陈春磊, 王业道, 张恒贵. 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[J]. *应用物理*, 2011, 1: 35-40.
- [21] H. G. Zhang, A. V. Holden, I. Kodama, H. Honjo, M. Lei, T. Varghese and M. R. Boyett. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrialnode. *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, 2000, 279(1): 397-403.