

心肌细胞团搏动整数倍节律的非线性动力学机制

刘志强¹, 古华光¹, 杨明浩¹, 李莉¹, 刘红菊¹, 范少光², 任维¹

(1.航天医学工程研究所, 北京 100094;

2.北京大学医学部生理学系, 北京 100083)

摘要: 利用心肌细胞耦合模型研究心肌整数倍节律的动力学机理。确定性模型仿真揭示了心肌细胞团同步搏动加周期分岔的节律变化规律; 随机模型仿真发现在加周期分岔序列中分岔点附近会出现整数倍节律, 其中, 0-1 整数倍节律产生于从静息到周期 1 的 Hopf 分岔点附近, 1-2 整数倍节律产生于周期 1 和周期 2 极限环间的加周期分岔点附近; 对系统相空间轨道的分析进一步揭示出整数倍节律是由系统运动在相邻的两个轨道之间随机跃迁形成的。上述分析结果不仅阐明了心肌整数倍节律的机理, 并且揭示了各种整数倍节律与加周期分岔序列中相邻节律的内在联系, 为重新认识心律变化的规律开辟了新的途径。

关键词: 心肌细胞团; 整数倍节律; Chay 模型; 耦合; 加周期分岔

中图分类号: R331.38

1 引言

自 Hodgkin 和 Huxley 等^[1]的开创性工作以来, 包括心肌细胞在内的可兴奋细胞的兴奋原理已逐步被人们清晰地认识。以著名的 H-H 方程为起点, 人们进一步建立了从生物物理过程出发描述可兴奋细胞兴奋过程的动力学方程, 使得关于细胞生物电活动的研究达到了定量化的理论深度。严格依据生物学实验建立了一批优秀的这种方程, 它们能够很逼真地仿真再现实验结果, 甚至能够理论预见细胞的行为而指导实验, 很好地起到了帮助人们认识实验中复杂关系和变化机理的作用^[2-4]。

近年来, 非线性动力学理论的迅速发展和仿真计算能力的提高, 使人们能够对这些复杂的方程进行系统和深入的研究, 展示了一大批以前未被很好认识的现象, 更好地认识许多生物电活动的复杂形式及其机理。例如, 在混沌现象和通向混沌的倍周期分岔道路提出后不久, 人们就在神经细胞和心脏细胞的连续兴奋活动中发现了类似行为, 并借助理论方程给出了恰当的解释^[5-7]。目前, 对于心肌兴奋的复杂多样的节律模式, 人们也已逐步能够以非线性动力学中具有严谨理论背景的、关于自然系统运动形式的概念来命名 (如周期、混沌和随机等), 而且在逐渐揭示各种节律模式生成的动力学机理和不同节律间转变的客观规律。例如, Glass 等^[7]发现心肌细胞节律在外激励下可表现出各种周期和混

沌等复杂的运动状态, 并证实通过倍周期分岔心肌细胞节律可进入混沌运动状态。在对心电活动中的 T 波交替等现象的研究中, 人们也已提出心律失常的发生与心电活动中的倍周期分岔过程有关^[8]。

与既往研究多采用外加刺激观察心肌细胞的响应策略不同, 本研究注重心肌起搏节律自身的形成机制和变化规律, 认为窦房结起搏细胞系统内在地具有节律变化的能力, 外激励、神经体液调节等外在因素是通过影响起搏细胞的活动而发挥作用的。在实验中, 我们以培养心肌细胞团为工作模型, 研究心肌起步节律的产生机理与变化规律时已经发现了丰富的节律模式, 并发现这些模式之间依据倍周期分岔的规律可以相互转化^[9]。近期的实验研究又观察到心肌细胞团的整数倍节律及其与相邻节律的转迁关系^[10], 在心脏节律的研究中还没有有关该类节律模式产生机理的理论解释。本文针对实验使用的细胞团, 建立耦合细胞模型, 通过数值模拟、理论分析深入地研究了实验所见的整数倍节律的机理, 并发现以实际系统中加周期分岔的节律变化规律可以完整地揭示表现不同的两种整数倍节律的类似机理。

收稿日期: 2004-02-25

基金项目: 总装备部试验技术重点项目(01103302)

通讯作者: 刘志强, 电话: (010)66365626,

E-mail: renwei1964@vip.sina.com

2 心肌细胞团耦合模型

整数倍节律的实验观察对象是由多个细胞组成的细胞团，它们通过缝隙连结形成功能合胞体，可以同步兴奋^[11,12]，在针对实验现象的理论仿真中，需要使用将多个细胞模型耦合起来的耦合模型。在显微镜下可见，细胞团中的各个细胞的体积等生理参数不完全相同，我们对各个单细胞模型中与体积直接相关的参数膜电容进行了随机化处理。真实的心肌细胞团的活动不可避免地受到内外噪声的影响，因此，在首先利用确定性耦合模型研究了节律变化的基本情况的基础上，我们在模型中引入噪声项，着重研究了随机耦合模型的行为，发现随机模型能够更加完整地仿真实验现象并揭示其动力学机理。

2.1 Chay 模型

以 Chay 模型^[9]为单元建立耦合模型来模拟实验中发现的整数倍节律现象。Chay 模型是在 H-H 方程的基础上结合生理学实验而建立的、可以描述可兴奋细胞（包括神经细胞和心肌细胞）动力学特征的最小离子通道模型。Chay 模型由快慢两个子系统组成：快子系统类似 H-H 方程，产生动作电位峰；慢子系统可以调节快子系统，是产生复杂节律模式的基础。快子系统对应于产生动作电位的电压依赖性的各种离子通道（如 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道），慢子系统对应于起调节作用的离子通道（如钙依赖性钾通道）。Chay 模型由如下微分方程构成：

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_m m_\infty^3 h_\infty (v_l - V) + g_{kv} (v_k - V) n^4 + g_{kc} \frac{C}{1+C} (v_k - V) + g_l (v_l - V) + I_0 \quad (1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{m_\infty^3 h_\infty (v_c - V) - k_c C}{\tau_c} \quad (3)$$

(1)式表示细胞膜电位的变化规律；(2)式表示 K^+ 通道门打开概率的变化规律；(3)式表示膜内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 变化规律， I_0 为偏置电流。其它有关参数的详细说明参看文献^[9]。

本文采用的参数如下： $v_k = -75$ ， $v_l = 100$ ， $v_c = -40$ ，

$g_{kv} = 1700$ ， $g_l = 1800$ ， $g_i = 7$ ， $g_{kc} = 10$ ， $k_c = 3.3/18$ ， $\tau_c = 100/27$ ， $v_c = 470$ ， $\lambda_n = 237.5$ 。

2.2 非均一耦合模型

2.2.1 确定性耦合模型

为了模拟实验所用细胞团中相互耦合的心肌细胞搏动节律，建立由多个 Chay 模型单元振子组成的两维耦合模型。在耦合模型中，每一个细胞都与其相邻的四个细胞通过直接电耦合相互作用，耦合方程为：

$$C_{m(i,j)} \frac{dV_{(i,j)}}{dt} = -I_{\text{tot}(i,j)} + g_j (v_{(i-1,j)} + v_{(i+1,j)} + v_{(i,j-1)} + v_{(i,j+1)} - 4 \times V_{(i,j)}) \quad (4)$$

$$\frac{dn_{(i,j)}}{dt} = \frac{n_\infty - n_{(i,j)}}{\tau_n} \quad (5)$$

$$\frac{dC_{(i,j)}}{dt} = \rho [m_\infty^3 h_\infty (v_c - V_{(i,j)}) - k_c C_{(i,j)}] \quad (6)$$

$C_{m(i,j)}$ 为细胞膜电容， $I_{\text{tot}(i,j)}$ 为细胞总电流， $V_{(i,j)}$ 为膜电位， g_j 为耦合电导。不失一般性，本文取 $1 \leq i \leq 4$ ， $1 \leq j \leq 4$ ，方程采用循环边界条件。考虑到实际参与同步化搏动的心肌细胞之间是具有差异的，而不同细胞之间最明显的差异表现在细胞体积的不同，与细胞大小直接相关的参数是膜电容 C_m 。在 Chay 模型中， C_m 为单位膜面积，其值为 1，故本研究将 C_m 在 0.95~1.05 的小范围内随机化，使得在该阵列中，每个细胞具有不同的电学特性。

2.2.2 随机耦合模型

考虑到实际的心肌细胞中存在弱小随机扰动（如细胞内部分子的热涨落和灌流环境的微小变化），在方程(4)中加入高斯白噪声 $\xi(t)$ ，使其变为耦合随机模型，模拟实验中心肌细胞的实际情况。 $\xi(t)$ 具有以下性质：统计平均值为零 ($\langle \xi(t) \rangle = 0$)；不同时刻的 $\xi(t)$ 互不相关， $\langle \xi(t), \xi(t') \rangle = 2D\delta(t-t')$ ，其中 D 为噪声强度，代表噪声的涨落程度。因实际噪声强度相对较弱，选取噪声强度 $D = 0.01$ 的结果模拟实验现象。若噪声强度在 0.0005~0.2 之间，结果类似。若不考虑 $\xi(t)$ ，模型为确定性模型。由于噪声是直接加入方程(4)，故以 I_0 作为分岔调节参数。

2.2.3 数值积分和搏动间期分析

采用四阶龙格-库塔数值积分法求解，经计算发现，当积分步长为 1.0×10^{-3} s 时误差较小。对确定性和随机耦合模型进行数值积分，求出膜电位 V 。当完全同步化放电形成以后（耦合系统中各单元同时发放动作电位），以 $V = -25.0$ 的庞加莱截面

计算兴奋节律的搏动间期 (inter beat interval, IBI) 序列。对各种节律的 IBI 序列, 采用与实验数据处理中完全相同的方法获得 IBI 序列、一元回归映射、IEI 分布统计直方图 (inter event interval histogram, IEIH)、以及非线性预报分析^[10]。

经计算表明, 其他参数都固定的情况下, 当耦合系数 $g_j > 14$ 时, 耦合系统中各单元可形成完全同步化; 而当 $g_j < 14$ 时, 经 5×10^7 次迭代运算, 各单元仍不能达到完全同步, 故 $g_j \approx 14$ 为完全同步化阈值。考虑到心肌细胞间的耦合电流较大, 是膜通道电流的几十倍, 甚至上百倍^[13,14], 可视为强耦合系统, 加之本研究针对的是实验所见的各种同步化节律及其转迁, 因此, 仅考察非均一耦合振子的完全同步化模式, 取 $g_j > 14$ (例如, 本文仿真实例中, $g_j = 30$)。

3 确定性耦合模型的仿真结果

通过实验在心肌细胞团搏动的不同活动水平观察到了两种表现不同的整数倍节律^[10], 为与实验对比, 在耦合模型仿真研究中, 以去极化偏置电流 I_0 为分岔参数仿真不同活动水平的节律变化。如图 1 所示, 当 I_0 从小到大逐渐增加时, 耦合系统的完全同步化搏动节律经历 Hopf 分岔 ($I_0 \approx -11.3$) 由静息到达周期 1 节律, 随后经历一个加周期分岔 ($I_0 \approx 89.3$), 由周期 1 到达周期 2 节律。图 1A 为分岔图, 图 1B 为周期 1 搏动节律膜电位的时间序列, 图 1C 为周期 2 搏动节律膜电位的时间序列。理论仿真提示, 继续增加 I_0 , 搏动节律还会出现更高周期数的加周期变化, 如当 $I_0 \approx 299.0$ 时, 耦合系统经加周期分岔进入周期 3, 而后经一系列复杂的节律转化, 由逆倍周期分岔进入周期 1, 但这些节律变化过程在目前的实验中尚未观察到。

这样一个节律变化的过程, 揭示了心肌细胞团在逐步增强的去极化电流的作用下, 从静止转迁到周期 1 搏动节律、从周期 1 搏动节律转迁到类似于二联律的周期 2 节律的加周期分岔历程, 提示了心肌细胞团起搏节律转化的一种规律性历程的基本面貌。在这个历程中, 静息状态和周期 1 节律之间、周期 1 节律和周期 2 节律之间, 均未见整数倍节律出现, 但耦合系统在 $I_0 \approx -11.3$ 存在从静息到周期 1 的 Hopf 分岔点。在 $I_0 \approx 89.3$ 时存在从周期 1 突变到周期 2 的加周期分岔点。这提示, 这种差异可

能是因为确定性模型没有考虑真实系统中必然存在的微小而复杂的涨落造成的。为验证这种设想, 我们进一步对随机耦合模型进行了仿真研究。

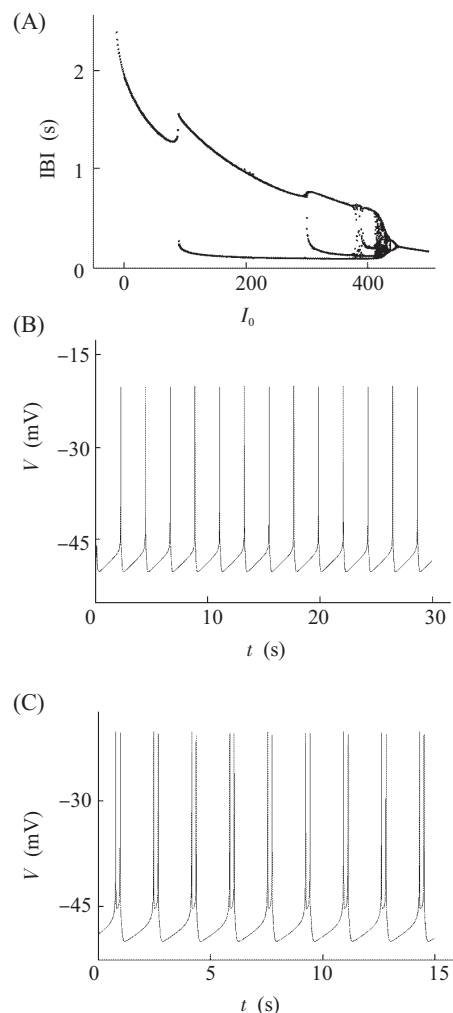


Fig.1 (A) Bifurcation of IBI with respect to I_0 in the deterministic coupled Chay model; (B) The period 1 beating trains of completely synchronous rhythm ($I_0 = -9.0$); (C) The period 2 beating trains of completely synchronous rhythm ($I_0 = 95.0$)

4 随机耦合模型的仿真结果

在随机耦合模型中 ($D=0.01$), 当增加 I_0 时, 其完全同步化搏动节律经历的分岔过程与上述在确定性系统所见的分岔过程在整体结构上相似, 但在分岔点附近有新节律出现, 如在 $-20 < I_0 < -1.5$ 参数区间, 出现了 0-1 整数倍节律; 在 $63 < I_0 < 119$ 参数区间, 出现了 1-2 整数倍节律 (图 2A)。如实验中所见, 上述两种整数倍节律分别是由静息状态和周

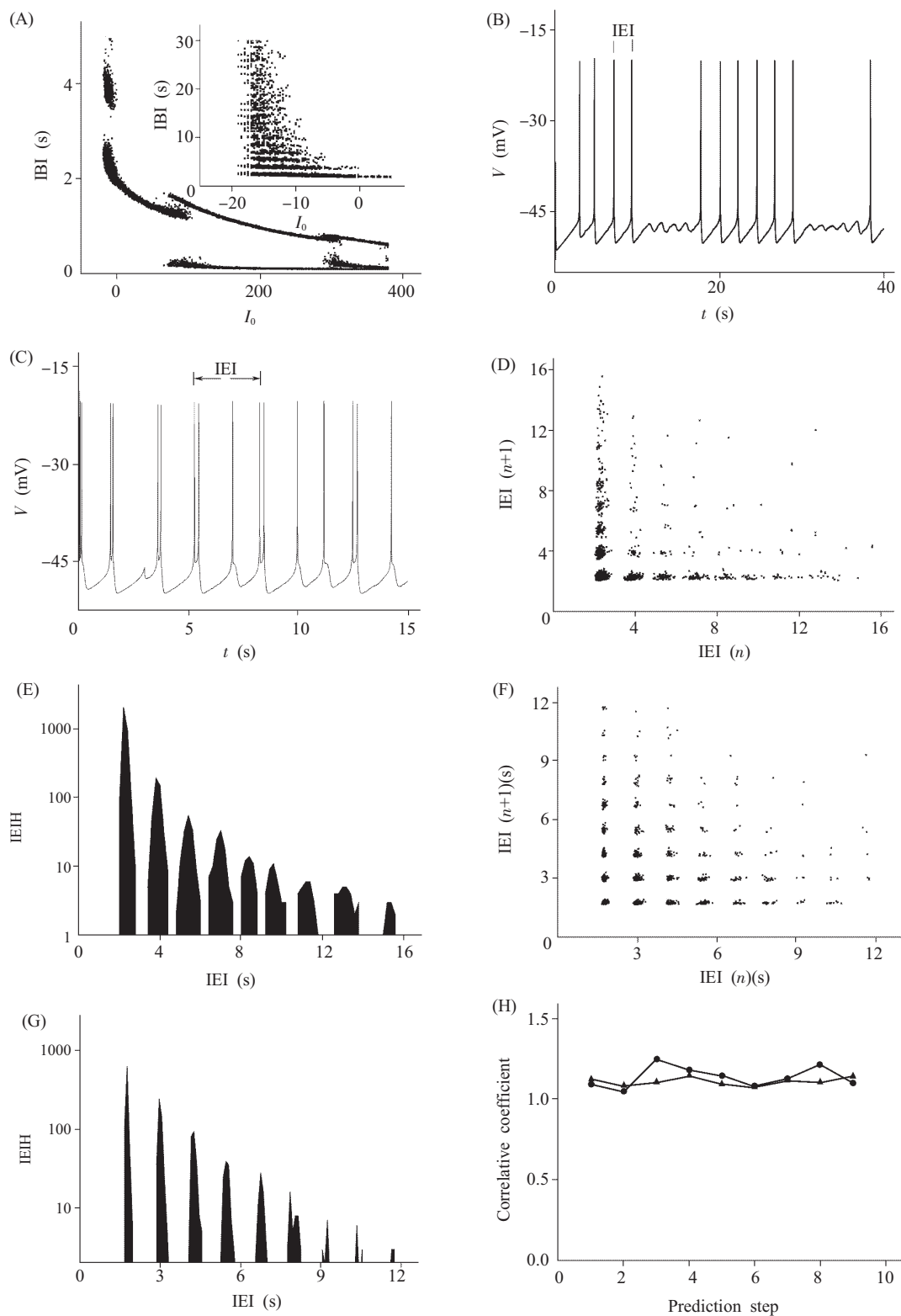


Fig.2 Synchronous integer multiple rhythm in the stochastic coupled Chay model ($D=0.01$). (A) Bifurcation of IBI with respect to I_0 . The inserted graph is details of corresponding range from $I_0=5.0$ to $I_0=-20.0$; (B) 0-1 integer multiple rhythm ($I_0=-9.0$); (C) 1-2 integer multiple rhythm ($I_0=89.0$); (D, E) The return map and IEIH of the 0-1 multi-mode rhythm, respectively; (F, G) The return map and IEIH of the 1-2 multi-mode rhythm, respectively; (H) The NPE versus prediction step, \bullet —: 0-1 integer multiple; \blacktriangle —: 1-2 integer multiple

期1搏动的交替(图2B)、周期1搏动和周期2搏动的交替(图2C)构成的。依前文^[10],分别定义0-1整数倍节律中的周期1搏动、1-2整数倍节律中的周期2搏动为事件,在仿真的整数倍节律中也见到IEI序列的整数倍特征,表明其中交替出现的事件中每一种也是以整数倍的间期出现的(图2D为0-1整数倍,图2F为1-2整数倍)。两种整数倍节律的IEI序列的统计分布(图2E,2G)和非线性预报分析(图2H)也表明其中的交替是随机出现的。

这一随机模型的加周期分岔序列的仿真结果,清晰再现了实验观察的整数倍节律及其与相邻节律的联系,并且更为明确地展示了产生两种整数倍节律的机制之间的关系。它表明,随着心肌细胞团起搏机制的活动水平从弱到强(对应于恒定去极化程度参数 I_0 从小到大),起搏节律可以遵从加周期分岔的规律从静息起始依次向0-1整数倍节律、周期1节律、1-2整数倍节律、周期2节律,以及更高周期的节律转迁。前文^[10]实验所见的“节律谱系”,就是理论分析指出的加周期分岔序列的一个部分。

上述结果提示,在心肌细胞起搏系统运动性质发生定性改变的分岔点附近,微弱的随机涨落能够使系统运动的节律模式出现剧烈的变化,持续的动态涨落与系统的非线性性质一起引发了新的节律模式——整数倍节律的出现。在上述加周期分岔序列中的Hopf分岔点和周期1到周期2的加周期分岔点附近,我们逐步改变噪声强度 D 和分岔参数 I_0 ,系统地仿真了随机耦合模型产生的全部节律模式,完整展示了整数倍节律的存在范围及其与相邻节律的关系,结果见图3A和3B。图中可见,在分岔点附近,在相当大的噪声强度范围内,都可见整数倍节律出现。当噪声强度过大时,噪声将破坏系统动作电位结构,没有实际意义。而当噪声强度较小时,系统在分岔点附近存在三种同步化运动形式,即整数倍节律和与之相邻的两种形式。

从这三种运动形式对应于参数 I_0 的分布可以看出,随着噪声强度的增加,整数倍节律在参数 I_0 上存在的区间增大。若给定噪声强度而改变参数

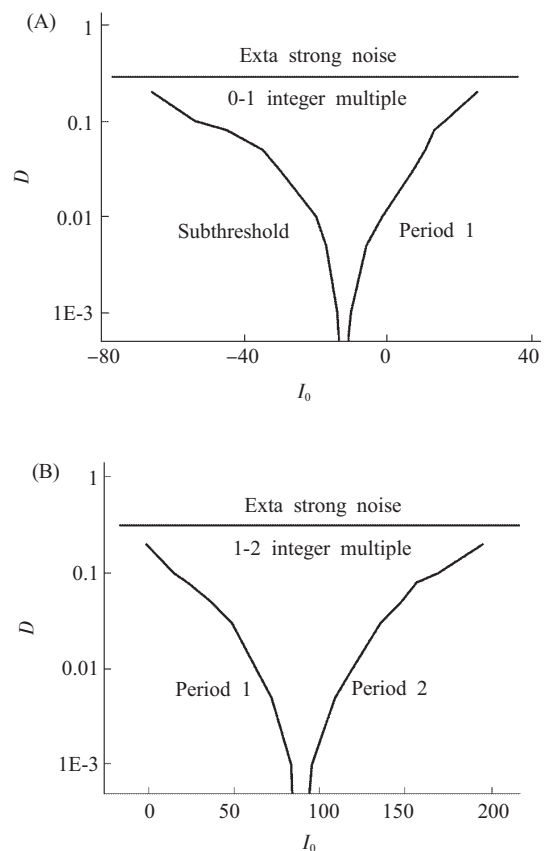


Fig.3 Distributions of different beating patterns in I_0 - D plane. (A) Neighbourhood of Hopf bifurcation point; (B) Neighbourhood of period adding bifurcation point from period 1 to period 2

I_0 ,则整数倍节律中两种搏动形式的出现概率相应地改变。与实验所见完全相同,整数倍节律是处于加周期分岔序列中与之相邻的两种节律中间的一种渐变的、过渡的节律模式,不同过渡阶段整数倍节律的IEI的统计直方图上的阶数能反映整数倍节律所处的参数位置^[15]。例如,对图3A所示的0-1整数倍节律,阶数越大,则 I_0 越小,放电节律越靠近静息而远离周期1节律,当 I_0 分别为-9.5、-7.5和-4.0时,IBI序列分别为8阶、5阶和2阶(图4)。在这种机制下,若给定 I_0 而改变噪声强度,则整数倍节律的动态性质也会发生改变,IEI序列的信噪比会随噪声强度的增加先升高再降低,表现出随机自共振(ASR)的现象。

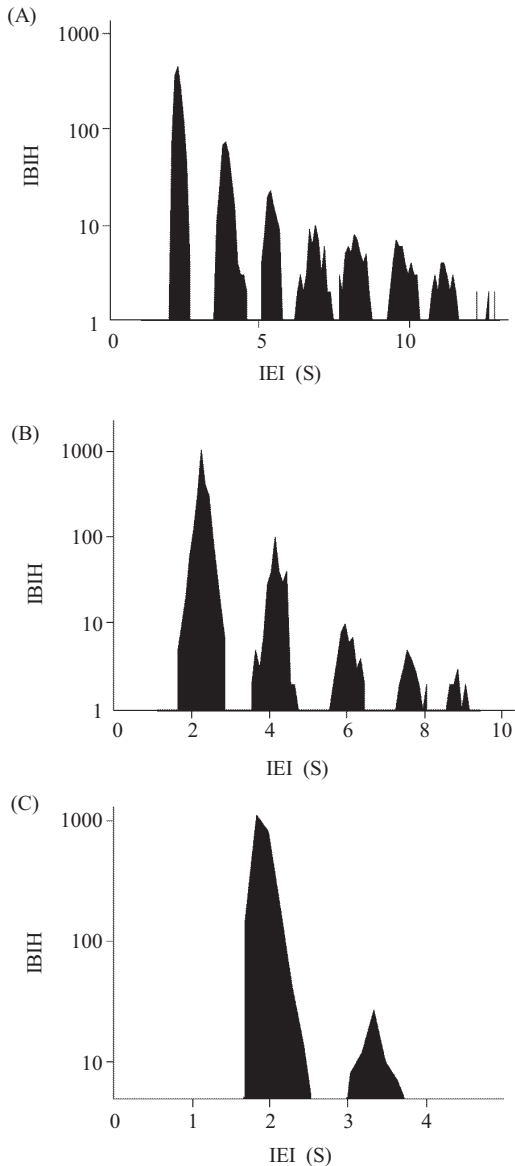


Fig.4 Changes of IEI histogram of the 0-1 integer multiple rhythms from coupling model with respect to I_0 ($D=0.01$). (A) $I_0=-8.5$; (B) $I_0=-7.0$; (C) $I_0=-4.0$

5 整数倍节律的随机跃迁机制

实验和模型中所见的整数倍节律的发生机制，可在系统运动的相空间（这里以 V vs C 相平面为例）中获得更直观的理解。在 Hopf 分岔点附近，假设系统当前的振荡节律为周期 1，该周期 1 轨道附近存在阈下振荡“伪轨道”（图 5A）^[6]。当系统运动到周期 1 轨道上的某些关键相位区域（critical phase，图 5A 中箭头 C 所示）时，如果此时存在恰当的随机力，系统的运动就会在 C 点处由周期 1 轨道“跳跃”到与其临近的阈下振荡轨道上，

反之亦可由阈下振荡轨道“跳跃”到周期 1 轨道上，从而使得系统在两种搏动形式之间来回跃迁，形成周期 1 振荡和阈下振荡交替出现的现象。同样，在加周期分岔点附近，周期 1 轨道附近存在周期 2 轨道，两个轨道上同样存在关键相位点（图 5B 中的标记 C）。随机因素使得系统在关键相位点处发生两个极限环之间的跃迁，形成周期 1 与周期 2 交替出现现象。

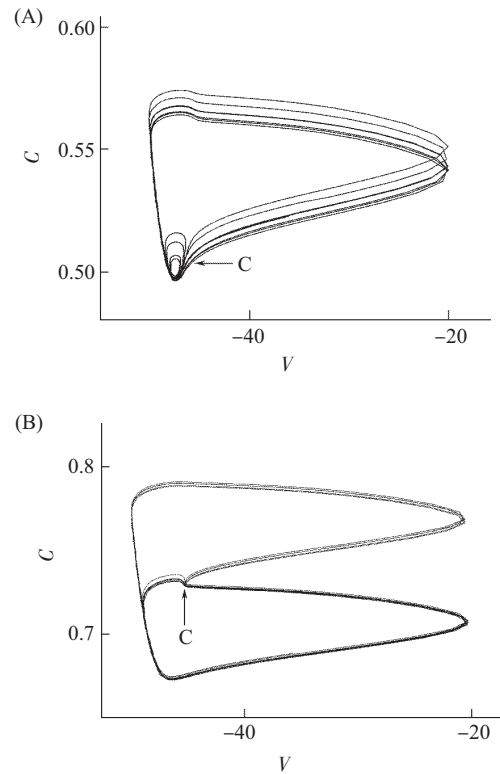


Fig.5 The attractor of C vs V in stochastic coupled Chay model. (A) The trajectories of 0-1 integer multiple rhythm exhibiting stochastic alternating between period 1 and subthreshold oscillator near Hopf bifurcation point; (B) The trajectories of 1-2 integer multiple rhythm exhibiting stochastic alternating between period 1 and period 2 oscillator near Hopf bifurcation point. Where C is the critical point

可见，整数倍节律是心肌细胞团这样一个非线性系统在随机力的动态驱动下产生于加周期分岔序列中分岔点附近的一种“稳态随机运动”。在每个基本的运动周期，当系统运动到关键相位区域时，系统都会在随机力的驱动下在两个“动态共存”的轨道中选择其一。产生这种运动时随机力的作用、系统分岔的性质等深入的非线性动力学机制等问题，我们将在以后的论文中进一步进行介绍。

6 讨论及结论

近年来,类似的整数倍节律兴奋模式在有关神经放电的研究中已有较多报道,由于感觉神经末梢、神经元能够以产生整数倍节律的方式,通过引人注目的随机共振和随机自共振机制更好地编码弱信号,神经系统中的整数倍节律受到了较大的关注^[17-19]。与神经细胞同为可兴奋细胞的心肌细胞能否产生整数倍节律,若能够产生,会有什么样的生理学意义,迄今尚不清楚。

1988年, Glass^[20]在其论著中预见了心肌的周期性兴奋可能会因为在恰当相位的扰动而发生兴奋的“脱落”,指出这种脱落可以使兴奋以相当于基本兴奋周期的整数倍的间隔连续产生。Winfree^[21]最早提出了关键相位的观念。随后,起步振荡节律在关键相位处特殊的表现受到人们的关注:对H-H方程相位重置行为的定量研究表明^[22],在刺激强度和相位的某一狭窄的取值范围内,有可能对振荡施加扰动后使其进入“黑洞”,导致振荡的湮灭,这一狭窄的取值范围就是关键相位。Jalife等^[23,24]在心脏的实验中发现,无论是去极化脉冲还是超极化脉冲,如在周期的关键相位上给予,都会引起起步振荡的湮灭。上述研究已经初步涉及了本文和前文^[10]系统研究的整数倍节律中的一种,即0-1整数倍节律。

我们前文^[10]的实验观察,则首次系统全面地描述了心肌细胞团起搏活动中产生的整数倍节律,并发现在起搏活动水平不同时,分别表现为0-1整数倍节律和1-2整数倍节律,它们虽表现不同但动态特征和产生机制相同。而且,实验观察到这些整数倍节律与其相邻节律模式的转迁关系。本文的研究结果表明,心肌细胞团的起搏节律可以依从加周期分岔的规律发生规律性的转变,并且,在加周期分岔的一系列分岔点附近,噪声在关键相位作用于系统的非线性性质,引发整数倍节律的产生。这些结果,不仅初步阐明了整数倍节律的发生机制,并且展示了一类心肌起搏节律的转迁规律——加周期分岔序列,在这个规律性的背景中表明了整数倍节律与其它节律的关系。我们的发现表明,除此前发现的心肌起搏节律变化的倍周期分岔外,还存在着心肌起搏节律的加周期分岔变化规律。这些结果提示心肌节律在不同的条件下可以表现为多种形式,这些不同的形式可以依据若干关于自然界运动性质变

化的非线性动力学规律发生相互转变,借助这些动力学规律,能够揭示出包括正常节律、病理节律等多种节律模式之间的变化机理。我们介绍并揭示了心肌起搏的整数倍节律及其与相邻节律的关系,阐明了在实验系统中心肌起搏从周期1节律向0-1整数倍节律和1-2整数倍节律的过渡过程,这对重新认识临床所见的窦性停搏、窦性早搏等病理节律的产生过程和产生机理,显然具有非常重要的启发意义。

参考文献:

- [1] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 1952,117:500-544
- [2] Beeler G, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibers. *J Physiol Lond*, 1977,268:177-210
- [3] DiFrancesco D, Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos. Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1985,307:353-398
- [4] Chay TR. Chaos in a three-variable model of an excitable cell. *Physic D*, 1985,16:233-242
- [5] Elber T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiological Reviews*, 1994,74:1-47
- [6] Aihara K, Matsumoto G, Ichikawa M. An alternating periodic-chaotic sequence observed in neural oscillators. *Physics Letters*, 1985,16:251-255
- [7] Glass L, Guevara MR, Shrier A. Bifurcation and chaos in a periodically stimulated cardiac oscillator. *Physica D*, 1983,7:89-101
- [8] Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T-wave. *Science*, 1991,252:437-440
- [9] 刘志强,古华光,杨明浩,杨芬,范少光,任维. 心肌细胞自发性搏动节律的分岔和混沌现象. *生物物理学报*, 2003,19(3):279-285
- [10] 刘志强,古华光,杨明浩,李莉,刘红菊,范少光,任维. 心肌细胞搏动的整数倍节律的实验观察. *生物物理学报*, 20(5):355-362
- [11] Cohen N, Soen Y, Braun E. Spatio-temporal dynamics of networks of heart cell in culture. *Physica A*, 1998,249:600-604
- [12] Kimura H, Oyamada Y, Ohshika H, Mori M. Reversible inhibition of gap junctional intercellular communication synchronous contraction, and synchronism of intracellular Ca²⁺ impulse in cultured neonatal rat cardiac myocytes by hepanol. *Exp Cell Res*, 1995,220:348-356
- [13] Niggil E, Rüdüsüli A, Maurer P. Effects of general anesthetics on current flow across membranes in guinea pig myocytes.

- Am J Physiol*, 1989,256(2):C273~C281
- [14] Takens-Kwak BR, Jongsma HJ, Rook MB. Mechanism of heptanol-induced uncoupling of cardiac gap junctions: a perforated patch-clamp study. *Am J Physiol*, 1992,262: C1531~C1538
- [15] 古华光, 杨明浩, 李莉, 刘志强, 任维. 神经自发整数倍放电节律的随机性和确定性的比较. *生物物理学报*, 2003,19(3): 272~277
- [16] Izhikevich EM. Neural excitability, spiking and bursting. *Int J Bif & Chaos*, 2000,10:1171~1266
- [17] Gu HG, Ren W, Lu QS, Wu SG, Yang MH, Chen WJ. Integer multiple spiking in the experimental neuronal pacemaker without external periodic stimulation. *Phys Lett A*, 2001, 285:63~68
- [18] Gu HG, Yang MH, Li L, Liu ZQ, Ren W. Experimental observation of the stochastic bursting caused by coherence resonance in the neuronal pacemaker. *NeuroReport*, 2002,13: 1657~1660
- [19] Longtin A. Autonomous stochastic resonance in bursting neurons. *Phys Rev E*, 1997,55:868~876
- [20] Glass L, Mackey MC. From clocks to chaos, the rhythm of life. Princeton: Princeton University Press, 1988. 95
- [21] Winfree AT. Phase control of neural pacemaker. *Science*, 1977,197:761~763
- [22] Best EN. Null space in the Hodgkin-Huxley equations. A critical test. *Biophys J*, 1979,27:87~104
- [23] Jalife J, Antzelevitch C. Phase resetting and annihilation of pacemaker activity in cardiac tissue. *Science*, 1979,206: 695~697
- [24] Jalife J, Antzelevitch C. Pacemaker annihilation: diagnostic and therapeutic implications. *Am Heart J*, 1980,100:128~130

NONLINEAR DYNAMIC MECHANISMS OF THE INTEGER MULTIPLE RHYTHMS GENERATED BY CARDIAC MYOCYTES

LIU Zhi-qiang¹, GU Hua-guang¹, YANG Ming-hao¹, LI Li¹, LIU Hong-ju¹, FAN Shao-guang², REN Wei¹
(1. Institute of Space Medico-Engineering, Beijing 100094, China;
2. Department of Physiology, Beijing University Health Science Center, Beijing 100083, China)

Abstract: Coupled models of cardiac myocytes were used to investigate the mechanisms of integer multiple rhythms discovered experimentally. Simulation in the deterministic model elucidated a rhythm transition process governed by a period adding bifurcation scenario. Simulation using the stochastic model further revealed that integer multiple rhythms occurred near each of the bifurcation points in the bifurcation scenario. The 0-1 integer multiple rhythm appeared near the Hopf bifurcation point, while the 1-2 integer multiple rhythm appeared near the period adding bifurcation point between two limit cycles. The analysis of the phase space trajectories clearly elucidated that the integer multiple rhythms were formed by a stochastic alternating of the system between two neighbouring orbits. Such theoretical analysis not only revealed the dynamic mechanism of the integer multiple rhythms, but also elucidated the relations of the integer multiple rhythms with other rhythm patterns within the context of a period adding bifurcation scenario. Our experimental and theoretical works created a new way for the study of the principles of the cardiac rhythm transitions.

Key Words: Cardiac myocytes; Integer multiple rhythms; Chay model; Coupling; Period adding bifurcation