

一种新的心肌细胞电生理模型的描述方法

杜佳菲, 王宽全, 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: 心肌细胞电生理模型是心脏仿真研究的基础工具, 现有的模型描述方法存在着通用性、兼容性差的问题。应用 CellML 语言描述心肌细胞电生理模型, 可以有效地解决以上的问题, 该文介绍了 CellML 语言的结构, 描述了心肌细胞电生理模型以及该模型在心肌细胞仿真中的实验结果。

关键词: 心脏仿真; 心肌细胞; 电生理模型; CellML

Approach to Describe Cardiac Myocytes Electrophysiological Model

DU Jiafei, WANG Kuanquan, YUAN Yongfeng

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

【Abstract】 Cardiac myocytes electrophysiological model plays an essential role in research of heart simulation. However, there are some issues that need to be addressed in current research, such as: standard for model description need to be defined; compatibility of models need to be improved. So models can be easily understood by researchers and used in various simulation systems. CellML is a free, open-source, extensible markup language based standard for defining mathematical models of cellular function. It uses content MathML to provide both a human- and computer-readable description. Using CellML can effectively fulfill the aforementioned needs. This paper summarizes the structure of CellML, also gives some examples to specify how to describe models by CellML and the experimental result of cardiac myocytes simulation based on the model which is described by CellML.

【Key words】 Heart simulation; Cardiac myocytes; Electrophysiological model; CellML

1 概述

由于生物结构行为复杂, 因此直观地理解是不可能的。此外, 生物众多的状态变量不可观、不可控。改变结构和参数来分析生物的特性, 难以通过实际的生物实验来完成, 而只有建立模型, 通过对模型的仿真研究来获得对生物的理解、预测生物的行为。仿真不仅仅是理解生物结构的工具, 而且是设计生物结构的工具。

在生物系统的仿真中, 心脏仿真倍受人们的关注。心脏仿真是指利用计算机强大的运算处理能力和图形表达能力, 通过建立活体心脏的心肌、血液的动力学、生电传导、生化特征以及生理病理条件下变异的数学模型, 从解剖结构和生理功能上对人体心脏活动过程的真实再现。心脏仿真的研究将新近出现的虚拟现实技术引入到心脏的生理病理研究中, 结合多年来心血管系统的研究成果, 有益于进一步认识心血管系统的规律和本质、深入研究心血管系统疾病和临床表现之间的关系。在各种心脏仿真模型中, 电生理模型的研究是探讨心脏生理病理机制的比较有效方法。因为心脏电生理方面的理论研究已较为成熟, 如心肌细胞的电生理特性、心肌的除极、复极以及电兴奋传播过程, 所以本文注重在心脏仿真中心肌细胞电生理模型的建立。

当前的研究工作中模型的通用性和兼容性还有待提高, 研究人员使用各自单独的方法进行模型描述, 如纯文本文件、C++文件、Java 文件、Matlab 文件等, 这给其他研究人员对模型内容的理解带来了困难。另外这些模型文件只能在特定的仿真系统中使用, 这样即浪费资源又使得研究人员做

了很多重复的工作。

如何使得描述出来的模型既有标准易懂的结构, 又可以在各式各样的仿真系统中使用成为急待解决的问题, 本文提出了基于 CellML 的心肌细胞电生理模型描述, 由于 CellML 是在 XML 语言的基础上扩展而成的, 因此这种方法可以使人们更加容易地理解模型所描述的内容, 而且以 XML 格式存储的电生理模型文件不受实现仿真系统的程序语言和操作系统限制, 可以有效地解决在不同的仿真系统和数据存储模式之间的兼容性问题。

2 CellML

CellML 是一种基于 XML 的标记语言, 它专门用来描述细胞级和亚细胞级的生物模型。在 CellML 中定义的元素充分地反映了生物模型的结构, 同时它集成了 MathML 来描述生物模型中的数学公式, 这样人们就能够很清楚地了解模型中包含的内容。由于用 CellML 描述的模型文件独立于系统的实现方法, 使得仿真系统也可以很好地对这些文件中的数据进行模拟。CellML 为描述生物模型提供了一个框架, 一个标准的 CellML 文件由许多元素构成, 下面介绍几个主要的元素(图 1)。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目“E-heart 仿真平台及关键技术研究”(60571025)

作者简介: 杜佳菲(1982 -), 男, 硕士生, 主研方向: 生物信息技术; 王宽全, 教授、博导; 袁永峰, 博士生

收稿日期: 2006-05-21 **E-mail:** dujiafei@hit.edu.cn

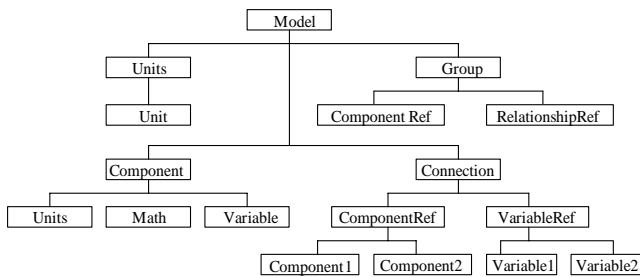


图 1 CellML 中定义的用来描述模型的元素

(1) Model

Model 是一个 CellML 文件的根元素,它包含了整个生物模型所要描述的内容。

例如:描述一个名为“hodgkin_huxley_squid_axon_1952”的模型,即

```
<model
name="hodgkin_huxley_squid_axon_1952"
xmlns="http://www.cellml.org/cellml/1.0#">
...
</model>
```

(2) Units

Units 用来表示该模型中用到的非预定义计量单位,在 CellML 语言中定义了一些常用的基本计量单位,但是在实际应用中会用到很多由多个基本计量单位组合而成的复合计量单位。Units 提供多种属性来表示各个基本计量单位之间的关系。

描述“毫安每平方厘米”(mA/cm²)这个单位,即

```
<units name="microA_per_cm2">
  <unit prefix="micro" units="ampere" />
  <unit prefix="centi" units="metre" exponent="-2" />
</units>
```

(3) Component

Component 用来表示一个细胞中的某个实体,一个 component 中含有 units、variable、math 3 个部分,分别表示用到的计量单位、参数变量、相关数学公式。每个 component 中的 variable 都拥有一个 interface 的属性,一个 Component 将 units、variable、math 进行内部数据封装,通过定义的 interface 与其它的 component 进行互联。

例如:描述名为“sodium_channel”的实体为

```
<component name="sodium_channel">
  <variable name="i_Na" public_interface="out"
units="microA_per_cm2" />
...
<math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
...
</component>
```

(4) Group

Group 用来表示多个 component 之间的结构关系,group 描述的不是各个 component 之间如何传递变量,而是描述各个 component 如何在生理上相关联的。

例如:描述由 sodium_channel, sodium_channel_m_gate、sodium_channel_h_gate 组成的结构,即

```
<group>
  <relationship_ref relationship="encapsulation" />
  <component_ref component="sodium_channel">
  <component_ref component="sodium_channel_m_gate" />
```

```
<component_ref
component="sodium_channel_h_gate" />
</component_ref>
</group>
```

(5) Connection

Connection 用来表示各个 component 之间的互联关系,connection 连接两个 component 中各自 variable 定义的 interface,通过 interface 访问内部的变量,实现参数传递。

例如:描述 membrane 和 sodium_channel 之间的联系为

```
<connection>
  <map_components component_1="membrane"
component_2="sodium_channel" />
  <map_variables variable_1="V" variable_2="V" />
  <map_variables variable_1="E_R" variable_2="E_R" />
  <map_variables variable_1="i_Na" variable_2="i_Na" />
</connection>
```

(6) Math

Math 用来表示 component 内定义的 variable 所涉及到的数学公式,CellML 使用 MathML 来描述这些数学公式,MathML 是基于 XML 语言的一种专门用来描述数学公式的标记语言。

例如:描述一个 E_Na_calculation 的数学公式为

```
<math xmlns="http://www.w3.org/1998/Math/MathML">
  <apply id="E_Na_calculation"><eq />
  ...
</math>
```

一个完整的用 CellML 描述的模型的结构如图 2。

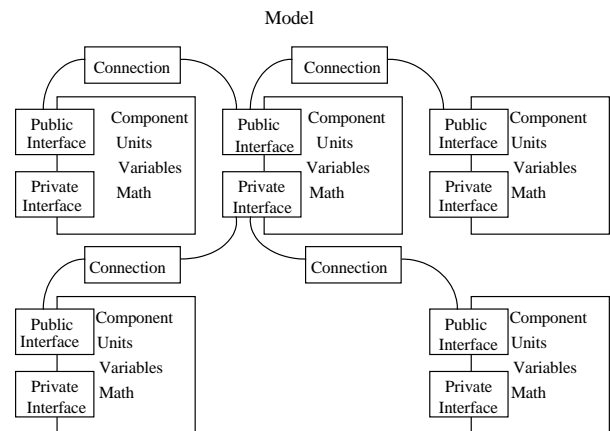


图 2 CellML 描述的模型的结构

另外,CellML 还提供 import_model 元素来导入已经编辑好的模型以实现模型的复用,新模型就可以由多个已有的模型通过相互连接而产生。

3 心肌细胞电生理模型

心肌细胞由于在执行心脏功能中的重要意义,多年来一直倍受人们关注。人们对各种属动物的各种电生理指标进行了深入的研究,研究手段也经历了从心电图、玻璃微电极、电压钳到膜片钳的记录技术的改进,获得了大量的关于心肌电生理的指标,不仅为了解生物电的产生提供了有利的工具,也为用生物电解释许多生理现象,为进一步研究离子通道的分子机理开辟了新的途径。但这些结论的获得,无一不以复杂的电生理实验为基础。

电生理模型指的是根据细胞动作电位方程建立的模型,由于细胞动作电位方程是由离子通道电流组成的,与细胞内

外离子浓度、通道状况、神经递质及药物影响密切相关，因此模型能与细胞电生理和临床病理之间建立确切的联系，进行模型验证，这对于心脏的建模和仿真研究是至关重要的。心电活动的基本层次在细胞，正常与异常心电的产生与传导在细胞水平上遵从相同的生理学规律，这些规律的数学公式已相当明确，就是 Hodgkin-Huxley 方程形式的动作电位方程。尽管不同的细胞有不同的方程，但方程的形式及基本要素是相同的。细胞之间通过缝隙通道相互连接，作为兴奋传导的结构基础。虽然缝隙连接的分布及电学性质随细胞而异，但其微观结构和电学性质由最简单的电学规律即可刻画。研究心脏的电生理模型仿真首先应研究细胞级的心肌细胞的电生理模型仿真，再通过对多个心肌细胞以及心电传导过程的研究最终真实重现心脏的生理活动。心肌细胞的电生理模型又主要集中在心肌细胞动作电位的数学模型上，描述一个心肌细胞中各种离子通道的数学公式可以充分反映该细胞的活动机理，对心肌细胞电生理模型中的动作电位数学公式进行模拟得出相应的波形图这一方法可以很好地对心肌细胞进行研究。表 1 比较了使用不同的方法描述的心肌细胞电生理模型的特点。

表 1 不同描述方法之间的特点比较

纯文本文件 (txt, word, ...)	易于阅读，易于理解，难于用在程序中执行
程序代码 (C++, Java, ...)	难于阅读，难于理解，仅限在特定 OS，特定程序中执行
细胞标记语言 (CellML)	易于阅读，易于理解，不局限于在特定 OS，特定程序中执行

4 仿真实验

以窦房结的心肌细胞电生理模型为例，本文使用 CellML 语言描述该模型，生成一个 XML 文件，将该文件在 University of Washington 的 National Simulation Resource (NSR) 的开源项目 JSim 仿真系统中执行，得到该模型的动作电位和离子电流的波形图。

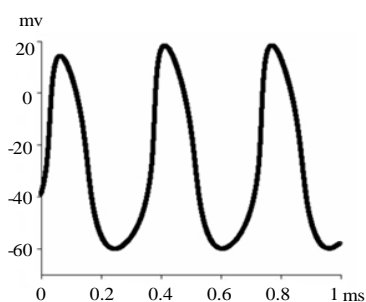


图 3 动作电位 V

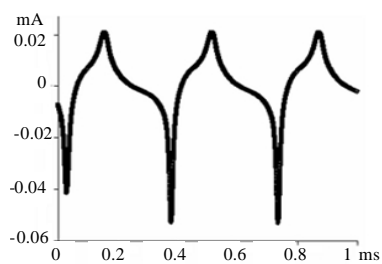


图 4 总电流 i_{tot}

在图 3~图 6 中，本文列举其中的一些波形图来说明。通过 CellML 描述的模型能够得到的仿真结果。

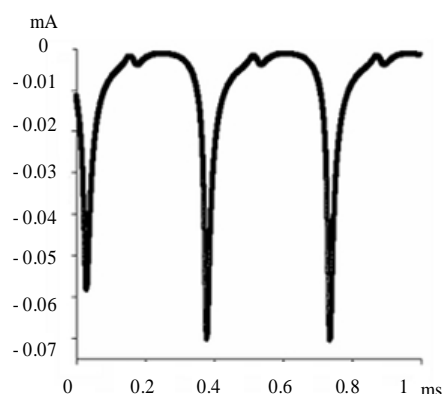


图 5 钙离子电流 i_{CaL}

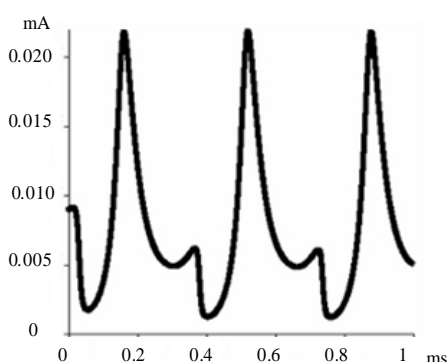


图 6 钾离子电流 i_{Kr}

5 结论

通过仿真实验本文得出以下结论：

(1) 使用 CellML 语言可以充分地描述出一个心肌细胞的电生理模型，包括生理结构和相关数学公式，得出的模型易于阅读、易于理解，模型文件兼容性高，可以用在各种仿真系统中。

(2) 使用 CellML 语言描述的心肌细胞电生理模型通过仿真系统得出的波形图与医学实验中得出的真实结果相符合，可以准确地反映出心肌细胞的电生理特性。

本文使用 CellML 语言来描述心肌细胞电生理模型，该模型可以有效地解决当前心脏仿真研究工作中细胞模型的通用性和兼容性的问题。

参考文献

- 1 Lloyd C M, Halstead M D B, Nielsen P F. CellML: Its Future, Present and Past[J]. Progress in Biophysics & Molecular Biology, 2004, 85(2): 433-450.
- 2 Nielsen P, Halstead M, Cuellar A, et al. CellML Evolution[D]. New Zealand: Bioengineering Institute, University of Auckland, 2003-09.
- 3 Panfilov A V, Holden A V. Computational Biology of the Heart[M]. Wiley Press, 1997-03.
- 4 University of Auckland. CellML Specification[Z]. 2001-08. http://www.cellml.org/public/specification/20010810/cellml_specification.html.
- 5 University of Auckland. CellML.org-What is CellML[Z]. 2002. http://www.cellml.org/public/about/what_is_cellml.html.