

面向短 QT 综合征的电生理建模与仿真研究进展

罗存金¹, 王宽全¹, 袁永峰¹, 吕伟刚², Henggui Zhang^{1,3}

(1. 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 黑龙江哈尔滨 150001; 2. 中国海洋大学教育技术系, 山东青岛 266100;
3. 英国曼彻斯特大学物理与天文学院, 曼彻斯特 M13 9PL)

摘要: 近年来, 多物理尺度建模仿真心电动力学研究已经取得了显著进展. 本文介绍当前心脏建模仿真领域中心肌细胞钾离子通道基因突变引起短 QT 综合征的研究情况. 首先从 Denis Noble 多物理尺度划分的角度介绍了亚细胞与细胞级模型、心肌纤维与组织级模型、心脏器官级模型以及仿真心电图等数学模型, 并从量化的角度来分析短 QT 综合征基因变异在细胞、组织、器官等多层面上对心电功能的影响; 然后重点列出了三种短 QT 综合征亚型近期的研究成果; 最后进一步探讨了面向短 QT 综合征的电生理建模与仿真的研究方向和应用前景.

关键词: 虚拟心脏; 计算心脏学; 建模与仿真; 短 QT 综合征; 基因突变

中图分类号: TP391 **文献标识码:** A **文章编号:** 0372-2112 (2015)01-0120-09

电子学报 URL: <http://www.ejournal.org.cn> **DOI:** 10.3969/j.issn.0372-2112.2015.01.019

Research Advance on the Electrophysiological Modeling and Simulation of Short QT Syndrome

LUO Cun-jin¹, WANG Kuan-quan¹, YUAN Yong-feng¹, LÜ Wei-gang², Henggui Zhang^{1,3}

(1. School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang 150001, China;
2. Department of Educational Technology, Ocean University of China, Qingdao, Shandong 266100, China;
3. School of Physics and Astronomy, The University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK)

Abstract: Multi-physical scale modeling for simulating the electrophysiological dynamics of the heart is rapidly evolving and has made significant progress in the last decade. In this paper, we briefly review the current development of cardiac modeling field with a particular focus on the modeling of short QT (SQT) syndrome arising from gene mutations in cardiac potassium channels. Firstly, we introduce Denis Noble's definition on multi-physical scale modeling of cardiac systems at sub-cellular, cellular, tissue and whole organ levels. Secondly, we describe quantities that have been used to characterize the functional impacts of SQT gene mutations on the electrical activity of cardiac systems at cellular, tissue and whole organ levels. Then we review up-to-date research results on quantifying the functional impacts of three SQT gene mutations associated with potassium channels on the genesis of cardiac arrhythmia that underlie cardiac sudden death. Finally we outline possible research and application prospects of the electrophysiological modeling and simulation of SQT syndrome in the future.

Key words: virtual heart; computational cardiology; modeling and simulation; short QT syndrome; gene mutation

1 引言

短 QT 综合征 (Short QT Syndrome, SQTS) 是以心电图 QT 间隔期、心室和心房不应期缩短为主要显性特征, 并存在高发心源性猝死 (Sudden Cardiac Death, SCD) 和恶性心律失常 (心房颤动、室性心动过速) 风险的一类遗传性心肌离子通道病^[1-3]. 自 2000 年 Gussak 等^[4] 首次提出 SQTS 概念后, 心脏生理病理学家分别从细胞、基因、蛋白、分子等微观层次上对 SQTS 发病机理进行研究, 然而

实验仅观察到 KCNH2 (HERG, SQT1)、KCNQ1 (KvLQT1, SQT2)、KCNJ2 (Kir2.1, SQT3) 基因突变导致心肌细胞钾离子通道异常以及 CACNA1C (SQT4)、CACNB2b (SQT5)、CACNA2D1 (SQT6) 基因突变导致钙离子通道功能异常与 SQTS 有关联, 至于这些基因突变在病人的心肌组织中如何产生以及如何导致 QT 间隔期缩短和恶性心律失常的内在生理病理机制不得而知. 同时临床心脏病学家则将工作重心放在宏观层次上, 主要关注病人 SQTS 的临床表现, 忽略了 SQTS 的微观起源, 对 SQTS 的诊断

也大多都是建立在体表心电图的分析和经验的决策上。在这种情况下,面向 SQTS 的电生理建模与仿真研究应运而生,即基于 SQTS 的生理实验数据,将心脏从亚细胞、细胞、组织到器官多物理尺度地利用计算机进行数学建模,并通过人机交互的方式来实现仿真实验,其目标是提供一种快速有效并且精确的框架,模拟 SQTS 基因变异的功能,进而探讨 SQTS 基因突变产生致命性心房颤动、心室颤动的发病机制,最终将为 SQTS 病人的临床治疗和抗心律失常药物筛选提供理论依据。表 1 对以上提及的与离子通道基因突变有关的六种 SQTS 亚型进行了总结与比较。

表 1 与离子通道基因突变有关的六种 SQTS 亚型总结与比较

SQTS 亚型	基因	通道电流	突变位点	突变效果
SQT1	KCNJ2(hERG)	I_{Kr}	N588K/R1135H/D50E	$I_{Kr} \uparrow$
SQT2	KCNQ1(KvLQT1)	I_{Ks}	V307L/V141M	$I_{Ks} \uparrow$
SQT3	KCNJ2(Kir2.1)	I_{K1}	D172N	$I_{K1} \uparrow$
SQT4	CACNA1C	I_{Ca-L}	A39V/G490R	$I_{Ca-L} \downarrow$
SQT5	CACNB2b	I_{Ca-L}	S481L	$I_{Ca-L} \downarrow$
SQT6	CACNA2D1	I_{Ca-L}	p.Ser755Thr	$I_{Ca-L} \downarrow$

目前,面向 SQTS 的电生理建模与仿真研究正在如

如火如荼地进行:在国际上有许多知名大学如英国曼彻斯特大学^[5~8]、德国卡尔斯鲁厄大学^[9]、挪威奥斯陆大学^[10]等都成立了专门课题组对 SQTS 的电生理建模与仿真进行研究;在国内哈尔滨工业大学^[11~13]也在进行相关的研究。最近几年,在 Cardiovascular Research^[5]、Experimental Physiology^[10]、EP Europace^[9] 等国际知名期刊以及 Computing in Cardiology^[13] 重要国际会议上开始出现关于 SQTS 的电生理建模与仿真方面的文献。国家自然科学基金委也自 2012 年资助了基于计算心脏模型的遗传性 SQTS 发病机制的研究,涉及的主要内容有:(1) SQT1、SQT2、SQT3 对应的三种基因突变在细胞和亚细胞级、心肌纤维和组织级、心脏器官级、仿真心电图等方面数学建模;(2)模型仿真结果解释 SQTS 的发病机制,其中包括三种基因突变与 SQTS 的内在联系,以及三种基因突变引起恶性心律失常(如房颤、室颤)的发病机制。图 1 给出了“四尺度三步曲”研究 SQTS 发病机制的途径。

目前,国内外还没有关于 SQTS 的电生理建模与仿真研究的综述,鉴于此,本文将综述多物理尺度的电生理建模与仿真实论以及近几年来面向 SQTS 的电生理建模仿真的代表性工作和进展,并提出未来的研究发展方向,希望能引起国内学者对此领域展开研究。

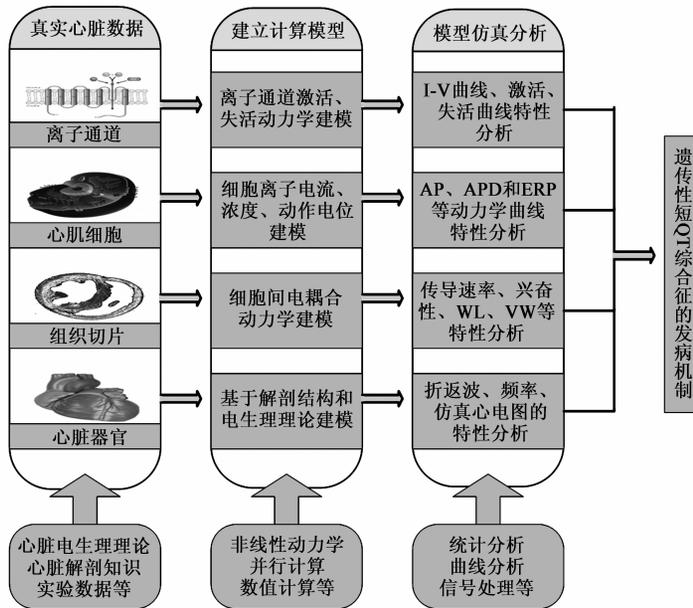


图 1 “四尺度三步曲”研究 SQTS 发病机制的途径

2 多物理尺度电生理建模与仿真

1952 年诺贝尔奖获得者 Hodgkin 和 Huxley 建立了世界上第一个细胞数学模型——乌贼神经元细胞数学模型(HH 模型)^[14],开创了利用数学模型来研究生命活动规律的先河。1960 年 Denis Noble 首次将 HH 模型应用

于心脏,建立了第一个心脏模型——浦肯野细胞 Noble 模型^[15]。经过半个多世纪的发展,在心脏模型领域从亚细胞级到器官级已经取得了丰硕的研究成果。但是,从新西兰奥克兰大学 Peter Hunter 在 2008 年所描绘的虚拟心脏研究的宏伟蓝图^[16]可以看出,目前所取得的研究成果仅仅是其中极小的一部分。

根据 Denis Noble 的多物理尺度划分^[17], 本节分别从亚细胞和细胞级(OD)、纤维级(1D)、组织级(2D)和器官级(3D)四个物理尺度综述心脏电生理模型的研究进展。

2.1 亚细胞和细胞级模型

亚细胞和细胞级模型是心脏电生理建模工作的基石. 此级电生理模型依据膜片钳记录的电流数据、电压钳实验数据, 建立相应的数学方程, 来模拟细胞膜上钠、钾、钙等离子通道和转运子对细胞内外离子转运的控制, 细胞内外离子浓度的变化以及细胞内部钙离子的转运, 同时模拟生理和病理情况下离子通道分子结构改变对离子通道电流的影响. 心肌细胞膜上多种类型的离子通道如图 2 所示, 把细胞膜抽象成电容, 各离子电流和载体电流视为电阻, 其等效电路如图 3 所示, 单细胞的电生理行为用以下微分方程表示:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \\ I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} \\ \quad + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_{NaL} \end{cases} \quad (1)$$

其中 V 为跨膜电位, t 为时间, I_{stim} 为外加刺激电流, C_m 为膜电容, I_{ion} 为跨膜电流总和, 其他离子流参照表 2.

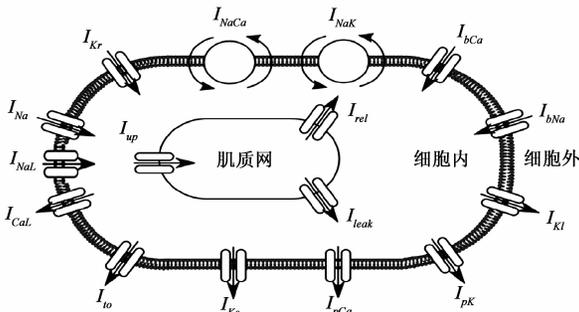


图2 细胞膜离子通道示意图

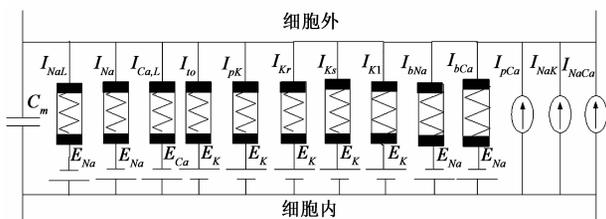


图3 心肌细胞的等效电路图

在亚细胞级, 已经建立了目前已知的几乎所有离子通道, 包括诸如 I_{Na} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{NaCa} 、 I_{K1} 、 I_{CaL} 、 I_{to} 、 I_{NaK} 等离子通道模型^[18~21]和细胞内钙离子动力学模型^[21~24]. 在细胞级, 建立了包括人、狗、兔、猪、大鼠、小鼠和豚鼠在内多个物种, 从窦房结到心室不同细胞类型上百个细胞模型. 其中人类细胞相关的计算模型除房室结外, 其他类型的细胞如浦肯野细胞、窦房结细胞、心房细胞

和心室细胞均已成熟的研究. 第一个计算模型是浦肯野细胞模型(Noble 模型), 由 Denis Noble 在 1962 年提出的^[25], 随后该模型由 DiFrancesco 和 Noble 在 1985 年进行了改进^[26], 另外, 最新的人类浦肯野细胞模型是 2009 年 Stewart 模型^[27]. 窦房结细胞模型有 1980 年 Yanagihara 模型^[28]、1991 年 Wilders 模型^[29]、1994 年 Demir 模型^[30]、2000 年 Zhang 模型^[31], 较新的有 2007 年 Wilders 模型^[32]和 2009 年 Chandler 模型^[33]. 心房细胞模型有 1987 年 Hilgemann 模型^[34]、1998 年 Nygren 模型^[35]和 Courtemanche 模型^[36]、2001 年 Nygren 模型^[37]、2002 年 Knelle 模型^[38]和 Michailova 模型^[39]. 心室细胞模型有 1977 年 BR 模型^[40]、1991 年 Luo-Rudy 模型^[41]、1994 年 Luo-Rudy II 模型^[42]、1998 年 PB 模型^[43]、2004 年 Iyer 模型^[44]和 TNNP04 模型^[18]、2006 年 TP06 模型^[24]. 房室结细胞模型有 Li 模型^[45]和 Katritsis 模型^[46], 这两个模型是基于兔子实验数据建立的. 以上是国外在亚细胞和细胞级模型方面的研究现状, 目前国内只有浙江大学于 2007 年发表了狗心房细胞模型^[47], 未见其他完整的细胞模型, 此方面想与国际接轨仍需不断探索.

表 2 产生心肌细胞动作电位的离子流

离子流	名称
I_{Na}	快钠离子通道电流
I_{K1}	内向整流钾离子电流
I_{to}	瞬时外向电流
I_{Kr}	快速延迟整流钾电流
I_{Ks}	慢速延迟整流钾电流
I_{Ca-L}	L 型钙离子电流
I_{NaCa}	钠钙交换电流
I_{NaK}	钠钾离子泵电流
I_{pCa}	平台期钙离子电流
I_{pK}	平台期钾离子电流
I_{bCa}	钙离子背景电流
I_{bNa}	钠离子背景电流
I_{NaL}	晚钠离子通道电流

2.2 心肌纤维与组织级模型

目前已建立的纤维与组织级模型多数为理想模型. 纤维级模型是由多个细胞通过一定的规则耦合在一起形成一个线性合胞体, 而组织级模型可以视为多个纤维级模型的叠加. 把每个心肌细胞抽象成一个独立的电路单元, 通过电阻相连, 就构成全心脏电传导网络, 其等效电路如图 4 所示. 心脏组织的电生理行为用以下偏微分方程表示:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} + \nabla \cdot (D \nabla V) \quad (2)$$

其中, D 为组织间电导率, ∇ 为梯度算子, 其他参数同单细胞模型。

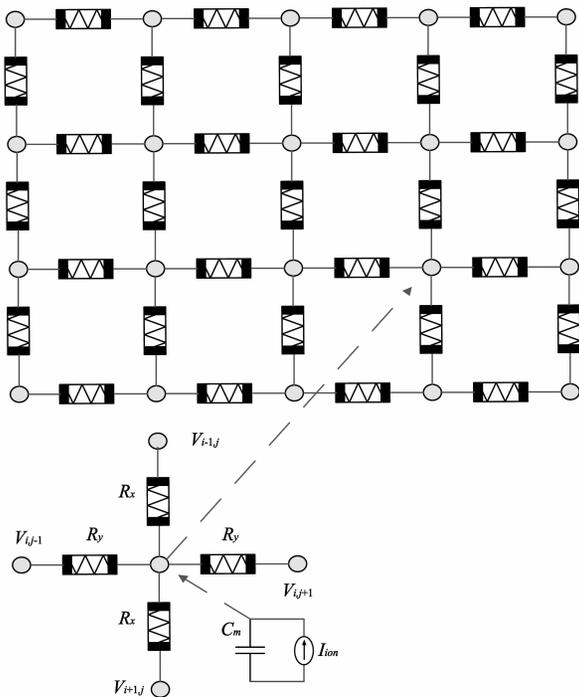


图4 心脏组织等效电路图

心肌纤维与组织级模型可以定量研究离子通道病与心律失常发病机制的问题. 如 Gima 等人^[48]利用纤维模型研究不同离子通道电流对心电图波形形态的贡献, 并加入了在病理条件下进行对心电图仿真. Rodriguez 等人^[49]用纤维与组织级模型研究心肌缺血产生折返波的机制. Sanjiv 等人^[50]用纤维与组织级模型研究钙离子循环对心衰的影响. Tran 等人^[51]用组织模型研究了易感窗, 实验发现易感窗随着动作电位时程回归曲线(APDR)斜率的增大呈现先变大后变小的趋势. 本课题组^[6,8,11,12]用纤维与组织级模型研究了 I_{kr} 电流的失活对短 QT 间隔期产生的因果关系以及 SCN5A E1784K 基因突变增大细胞间的电异质性导致组织易感窗增大, 进而引发心律失常.

2.3 心脏器官级三维模型

心脏器官级三维模型是目前虚拟心脏建模领域的一个多学科交叉的最具前沿性的研究方向. 由于建立此模型不仅需要生理、解剖及几何结构等数据和相关知识, 还需要高性能计算机、并行计算和海量数据可视化技术的辅助, 因此这一级的建模工作难度极大. 目前, 心脏器官级三维建模研究中处于领先地位的团队主要有牛津大学的 Denis Noble^[52], 新西兰奥克兰大学的 Peter Hunter^[53], 挪威奥斯陆大学的 ten Tusscher^[54], 浙江大学的夏灵^[19,55]以及本课题组^[7].

2.4 仿真心电图

心脏的生物电变化通过心脏周围的导电组织和体液, 反应到身体表面上来, 使身体各部位在每一次心动周期(即兴奋由起搏点产生, 依次传导至心房心室的过程中)也都发生有规律的电变化, 这种电变化被心电图仪在体表以图形方式记录出来的心脏电变化曲线, 就叫做临床心电图. 临床心电图反映了心脏兴奋的产生、传播和恢复过程, 目前是心内科医生诊断心脏病的有力工具. 一个健康心脏的心电图一般包括 P 波、PR 间期、QRS 波群、ST 段、T 波、QT 间期等, 详细介绍请参考 K H W J ten Tusscher 论文^[56]及相关临床医学资料.

仿真心电图的建模过程是假设一个无限容积导体, 计算组织内所有点相对于极点的跨膜电位, 如式(3)所示.

$$ECG = \int \frac{D \nabla V_m \cdot \mathbf{r}}{r^3} dV \quad (3)$$

其中, V 可以表示为长度(1D), 可以表示为面积(2D), 也可以表示为体积(3D), \mathbf{r} 表示组织内任意一点到极点的向量, r 为组织内任意一点到极点的距离.

3 SQTS 电生理建模仿真与分析

3.1 建模仿真与分析

除了通过计算心脏学研究者建立多物理尺度的计算心脏模型以外, 还需要通过模型仿真数据分析对正常情况下标准值与突变情况下异常值进行比较, 进而发现 SQTS 突变引起恶性心律失常甚至猝死的发病机制. 由此我们从多物理尺度层面上分别总结模型假设分析的指标参数.

(1) 亚细胞和细胞级: 在亚细胞水平上, 主要是研究 SQTS 基因突变对离子通道电流的变化, 并将仿真结果与实验数据进行量化比对, 以期对模型进行验证. 在细胞水平上, 主要是研究 SQTS 基因突变对心肌细胞动作电位的影响, 看是否能产生 APD 缩短. 通常是量化 SQTS 基因突变对心室外膜、心内膜、中间层及心房、浦肯野等细胞动作电位的影响(例如 APD_{50} 、 APD_{90} 、最大跨膜电位 V_{max} 、动作电位幅值 APA、最大去极速度 dV/dt_{max}). 对每种野生型(Wild Type, WT)通道和其对应的 SQTS 突变型通道, 测量并量化动作电位时程 APD 的变化, 以及有效不应期 ERP 的变化.

(2) 纤维与组织级: 在组织水平上, 主要是研究 SQTS 基因突变对心肌心动电位的非匀质性、心电信号在心肌传导及产生折返波可能性的影响. 可分析的指标有: 动作电位空间非均匀性、传导兴奋能力、易感窗(Vulnerable Window)、折返波最小波长(Minimum Wavelength). 其中, 动作电位空间非匀质性是指组织间细胞兴奋传递的能力, 非匀质性增加, 兴奋传播受阻增加,

兴奋波发生断裂形成折返波;传导兴奋能力是指产生一个全组织内兴奋传导需要的最小刺激,需要的刺激越大,说明组织兴奋的能力就越低,兴奋能力降低会导致心脏收缩异常,产生代偿性自律;易感窗和折返波最小波长反映的是组织发生异常兴奋传导的情况,如果窗口越大,越容易产生折返波,最小波长越小,折返波维持空间越小,越容易产生折返波。

(3)器官级:在器官水平上,主要是研究 SQTs 基因突变对回旋波的动力学特性的影响。可分析的指标有:仿真心电图形态与特征、回旋波自维持时间与旋转轨迹形态、频率分析。其中,仿真心电图的形态与特征和临床心电图比较,如果两者相近的话,离子通道动力学改变与导致通道病的 SQTs 基因突变关联性高;回旋波自维持时间与旋转轨迹形态、频率分析是用来评价离子通道动力学的改变产生异常兴奋传导的危险性。

3.2 最新研究进展

电生理建模与仿真技术的理论不断发展,同时面向 SQTs 的研究也不断深入,特别是近几年,SQTs 的建模仿真方面取得了显著进展。下面分别对 SQTs 各亚型的最新研究进展加以综述,包括 SQTs 各亚型的定义、突变钾离子通道动力学数学建模、多物理尺度虚拟心脏建模仿真、基于模型仿真结果解释 SQTs 发病机制等方面内容。

(1) SQT1: 2004 年,Brugada 等人^[57]报道 KCNH2 (HERG)基因突变导致通道蛋白 I_{Kr} 的 S5-P 环区域 588 处天门冬酰胺被赖氨酸置换(N588K),从而动作电位平台期 I_{Kr} 电流显著增加,动作电位时程 APD 明显缩短,而且通道蛋白的结构也发生了改变。Ismail Adeniran 等人^[7]利用电生理建模仿真技术证实了 SQT1 中 HERG N588K 基因突变导致 I_{Kr} 电流增强而引起心律失常的机制。仿真实验可以得出 N588K 突变与 QT 间隔期缩短有关联,N588K 突变增加了 APD 离散度,缩短了有效不应期 ERP,增加组织的易损性,进而容易产生折返波。此项研究能够对 SQT1 的发病机制进行很详细地解释。

(2) SQT2: 2004 年,Belloq 等人^[58]报道 KCNQ1 基因核苷酸序列 919 区有 1 处错义突变(G919C)导致 KvLQT1 通道蛋白上第 307 个密码子缬氨酸被替换为亮氨酸(V307L)。2005 年,Hong 等人^[59]报道新的 KCNQ1 错义突变(G421A)导致通道蛋白 S1 内第 141 位点缬氨酸被替换为蛋氨酸(V141M)。两者都导致 I_{Ks} 电流增大,缩短心房和心室的动作电位。Henggui Zhang 等人^[6]利用建模仿真技术证实了 SQT2 中细胞电生理的变化增加了心律失常的风险。仿真实验首先是对 KCNQ1 V307L 突变的通道电流 I_{Ks} 进行数学建模,并将其集成到心室动作电位模型和 1D、2D 跨壁组织模型中,然后仿真 SQTs

的一些特征指标,实验结果:QT 间隔期缩短、T 波波峰增高、T 波波峰与 T 波结束时程延长。在单细胞模型仿真中,V307L 突变缩短了心室细胞的 APD_{90} ,增加了跨膜电位的异质性,在组织模型仿真中,单向传导阻滞时间窗口也相应增加,V307L 突变引发折返波。

(3) SQT3: 2005 年,Priori 等人^[60]报道 KCNJ2 基因核苷酸序列 514 处 G 突变为 A 导致通道蛋白密码子 172 处天门冬氨酸替换为天门冬酰胺(D172N),从而表现为 I_{K1} 电流增强,心室复极化加速,心电图 QT 间期缩短,T 波双支不对称,降支陡峭。Ismail Adeniran 等人^[5]对 Kir2.1 D172N 突变引发并维持心律失常的机制进行了深入研究,其工作基础是建立在 TP06 模型上,依据 SQT1 基因突变的生理实验数据,对钾离子通道电流 I_{K1} (包括野生型 WT、杂合体 WT-D172N 和纯合体 D172N 三种情况)进行数学建模,然后建立包括 1D、2D 和 3D 多物理尺度计算心脏模型,通过仿真动作电位回归曲线 ARDR、有效不应期回归曲线 ERPR、组织兴奋能力、折返波的最小波长、1D 伪心电图等指标,依据假设分析和仿真结果来解释 SQT3 的发病机制。仿真实验结果证实了 KCNJ2-D172N 突变与 QT 间隔期缩短之间确实有因果联系,而且明确说明了 KCNJ2 D172N 突变导致心室复极化加速、QT 间隔期缩短、APD 透壁离散度增加、心室组织有效不应期 ERP 缩短。在此基础上,王宽全、罗存金等人^[13]建立 2D 理想模型仿真 WT、WT-D172N、D172N 条件下的心电图,显示了突变条件下的 QT 间期明显缩短、ST-T 形状的特异性改变,证实了增强的 I_{K1} 电流加速心室复极化,容易引起猝死性心律失常。Sanjay Kharche 等人^[61]利用电生理建模仿真技术证实了 Kir2.1 V93I 突变引起心房颤动。此实验首先对野生型 WT、杂合体 Het 和纯合体 Hom 三种情况下的钾离子通道电流进行数学建模,并将其集成到 Courtemanche 细胞模型^[62]中,通过 1D、2D、3D 多物理尺度的仿真实验,计算出动作电位时程回归曲线 APDR、有效不应期回归曲线 ERPR、传导速度 CV、折返波自维持时间与旋转轨迹形态,得出的结论:由于 Kir2.1 V93I 的突变,引起 I_{K1} 电流的增加,通过延长折返波的自维持时间和螺旋波的稳定性来增加心房的易感性,进而容易产生心律失常。

4 SQTs 电生理建模与仿真研究的发展方向

计算心脏学的研究人员首要任务是建立准确、真实的细胞模型,以此为基础,多物理尺度地建模仿真分析 SQTs 的发病机制。目前,SQTs 电生理建模仿真的主要发展方向包括以下五个方面:

(1) 从多物理尺度的角度分析 SQTs 基因突变对心脏功能的影响,并诱发房颤、室颤的发病机制。可以从以下方面入手:SQTs 基因突变导致的钾通道功能改变

与心房、心室细胞 APD 和 ERP 缩短的关系;SQTS 基因突变与短 QT 间隔期缩短及心律失常的关系;SQTS 基因突变与心室组织透壁不应期特异性增加、透壁 APD 梯度差的关系;SQTS 基因突变与折返波易感窗口增加、最小波长以及导致组织内持续折返的关系。

(2)跟踪最新 SQTS 突变基因的临床数据,拟合离子通道突变电流公式,并集成到 1D-3D 组织模型中,进一步仿真出一些特征指标来探讨基因突变引起心律失常的发病机制.如 2012 年 Hattori H 等人发现的 SQT3 第二种亚型 KCNJ2 M301K,这与 QT 间隔期的缩短和心室颤动的诱发有关联^[63],到目前为止,还没有对其进行建模仿真研究.对目前已发现的 SQT4(CACNA1C 基因突变)、SQT5(CACNB2b 基因突变)、SQT6(CACNA2D1 基因突变)等亚型进行建模仿真与分析发病机制也是未来的研究内容。

(3)开发简化 SQTS 细胞模型.大尺度组织仿真可能涉及数以百万的网格点,在这种情况下,使用简化的 SQTS 细胞模型会大大降低时间的开销.简化 SQTS 模型一般有三类:直接减少细节的模型、通用模型、现象模型。

(4)使用并行与分布技术^[64]仿真计算.基于 OpenMP(Open Multi-Processing)、MPI(Message Passing Interface)、GPU(Graphics Processing Units)并行分布^[65,66],来加速实现心脏组织、器官等大尺度地仿真计算。

(5)SQTS 药物仿真.针对目前已发现的 SQT1、SQT2、SQT3、SQT4、SQT5、SQT6 等 6 种亚型分别进行特定药物仿真,比对药物仿真结果与正常情况下指标参数是否一致,甚至可以寻找治疗 2 种或 2 种以上的 SQTS 亚型的“通用型”药物。

除此之外,电生理与力学收缩集成建模与仿真更能体现心脏真实的运行机制,将两者结合寻求 SQTS 发病机制、研制针对性药物将会是未来研究的重点。

5 结论

SQTS 的电生理建模与仿真是目前计算心脏学领域中的一个重要研究方向,具有很好的应用前景.自 SQTS 概念提出以来,经过十余年的发展国内外学术界已经取得了众多研究成果,对某些 SQTS 亚型的发病机制有了一定的了解,但总体而言此项研究仍处于起步阶段,且近几年才引起有关学者及研究机构的关注.本文以现有的电生理建模仿真文献和医学文献为依据,综述了多物理尺度的电生理建模与仿真以及模型仿真数据分析,详细阐述了短 QT 综合征的电生理建模与仿真的一些关键技术及最新研究成果,最后给出研究方向.我们相信随着模型和算法的改进、并行计算和可视化技术的应用,SQTS 的电生理建模与仿真的研究将进入更

深的层次,将有助于临床的早期诊断并提高诊断精度,同时有助于 SQTS 治疗药物的研制,减少新药开发的风险降低药物的毒副作用。

参考文献

- [1] Michael H G, et al. The short QT syndrome proposed diagnostic criteria[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(7): 802 - 812.
- [2] Schimpf R, et al. Clinical and molecular genetics of the short QT syndrome[J]. Current Opinion Cardiology, 2008, 23(3): 192 - 198.
- [3] Harchi A, et al. Action potential clamp and chloroquine sensitivity of mutant Kir2.1 channels responsible for variant 3 short QT syndrome[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2009, 47(5): 743 - 747.
- [4] Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval; a new clinical syndrome? [J]. Cardiology, 2000, 94(2): 99 - 102.
- [5] Adeniran I, et al. Proarrhythmia in KCNJ2-linked short QT syndrome: insights from modelling[J]. Cardiovascular Research, 2012, 94(1): 66 - 76.
- [6] Zhang H, et al. Repolarisation and vulnerability to re-entry in the human heart with short QT syndrome arising from KCNQ1 mutation - A simulation study[J]. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2008, 96(1-3): 112 - 131.
- [7] Adeniran I, et al. Increased vulnerability of human ventricle to re-entrant excitation in hERG-linked variant 1 short QT syndrome[J]. PloS Computational Biology, 2011, 7(12): 1 - 16.
- [8] Zhang H, et al. In silico study of action potential and QT interval shortening due to loss of inactivation of the cardiac rapid delayed rectifier potassium current[J]. Biochemical Biophysical Research Communications, 2004, 322(2): 693 - 699.
- [9] Daniel L, et al. Modelling of short QT syndrome in a heterogeneous model of the human ventricular wall[J]. EP Europace, 2005, 7(s2): S105 - S117.
- [10] K H W J ten Tusscher, et al. Organization of ventricular fibrillation in the human heart: experiments and models[J]. Experimental Physiology, 2009, 94(5): 553 - 562.
- [11] Wang K, et al. The E1784K mutation in SCN5A and phenotypic overlap of Type 3 long QT syndrome and Brugada syndrome: A simulation study[A]. Proceedings of the 36th Computers in Cardiology[C]. USA: IEEE, 2009, 36: 301 - 304.
- [12] Wang K, et al. Simulation ECG waveforms in long QT syndrome based on a model of human ventricular tissue[A]. Proceedings of the 33rd Computers in Cardiology[C]. USA: IEEE, 2006, 33: 673 - 676.
- [13] Wang K, Luo C, et al. Simulation of KCNJ2-linked short QT syndrome in human ventricular tissue[A]. Proceedings of the

- 40th Computing in Cardiology[C]. USA: IEEE, 2013, 40: 349 – 352.
- [14] Hodgkin A L, et al. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve[J]. *The Journal of Physiology*, 1952, 117(4): 500 – 544.
- [15] Noble D. Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations[J]. *Nature*, 1960, 188: 495 – 497.
- [16] Hunter P, et al. Bioinformatics, multiscale modeling and the I-UPS physiome project[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2008, 9(4): 333 – 343.
- [17] Garny A, et al. Dimensionality in cardiac modeling [J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2005, 87(1): 47 – 66.
- [18] K H W J ten Tusscher, et al. A model for human ventricular tissue[J]. *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*, 2004, 286: 1573 – 1589.
- [19] Xia L, Stuart Crozier, et al. Simulation of brugada syndrome using cellular and three-dimensional whole-heart modeling approaches[J]. *Physiological Measurement*, 2006, 27(11): 1125 – 1142.
- [20] Daniel L, et al. Modeling of cardiac ischemia in human myocytes and tissue including spatiotemporal electrophysiological variations[J]. *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering*, 2009, 54(3): 107 – 125.
- [21] Wussling M, et al. Simulation by two calcium store models of myocardial dynamic properties: potentiation, staircase, and biphasic tension development[J]. *Gen Physiol Biophys*, 1986, 5(2): 135 – 152.
- [22] Christian S, et al. Three-dimensional high resolution imaging of cardiac proteins to construct models of intracellular Ca^{2+} signalling in rat ventricular myocytes[J]. *Experimental Physiology*, 2009, 94(5): 496-508.
- [23] Mahajan A, et al. A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates[J]. *Biophysical Journal*, 2008, 94(2): 392 – 410.
- [24] K H W J ten Tusscher, et al. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model[J]. *American Journal Physiology Heart Circulation Physiology*, 2006, 291(3): 1088 – 1100.
- [25] Noble D. A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to purkinje fibre action and pace-maker potentials[J]. *The Journal of Physiology*, 1962, 160: 317 – 352.
- [26] DiFrancesco D, et al. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 1985, 307(1133): 353 – 398.
- [27] Stewart P, et al. Mathematical models of the electrical action potential of Purkinje fibre cells[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 2009, 367(1896): 2225 – 2255.
- [28] Yanagihara K, et al. Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments[J]. *Japanese Journal of Physiology*, 1980, 30(6): 841 – 857.
- [29] Wilders R, et al. Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node. A comparison of mathematical models[J]. *Biophysical Journal*, 1991, 60(5): 1202 – 1216.
- [30] Demir S, et al. A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell[J]. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 1994, 266: 832 – 852.
- [31] Zhang H, et al. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node[J]. *American Journal Physiology of Physiology-Heart Circulatory Physiology*, 2000, 279: 397 – 421.
- [32] Wilders R. Computer modelling of the sinoatrial node[J]. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2007, 45(2): 189 – 207.
- [33] Natalie J, et al. Molecular architecture of the human sinus node-Insights into the function of the cardiac pacemaker[J]. *Circulation*, 2009, 119: 1562 – 1575.
- [34] Hilemann D, et al. Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms[J]. *Proceedings of the Royal Society B*, 1987, 230(1259): 163 – 205.
- [35] Nygren A, et al. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K^+ currents in repolarization[J]. *Circulation Research*, 1998, 82: 63 – 81.
- [36] Marc C, et al. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model [J]. *American of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 1998, 275: 301 – 321.
- [37] Nygren A, et al. Simulations of the human atrial action potential [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A*, 2001, 359(1783): 1111 – 1125.
- [38] Kneller J, et al. Remodeling of Ca^{2+} -handling by atrial tachycardia: evidence for a role in loss of rate-adaptation [J]. *Cardiovasclar Research*, 2002, 54(2): 416 – 426.
- [39] Michailova A, et al. Spatiotemporal features of Ca^{2+} buffering and diffusion in atrial cardiac myocytes with inhibited sarcoplasmic reticulum [J]. *Biophysical Journal*, 2002, 83(6): 3134 – 3151.
- [40] Beeler G, et al. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres [J]. *The Journal of Physiology*, 1977, 268: 177 – 210.
- [41] Luo C H, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction [J]. *Circulation Research*, 1991, 68: 1501 – 1526.
- [42] Luo C H, Rudy Y. A dynamic-model of the cardiac ventricular action-potential; Simulation of ionic currents and concentration

- changes[J]. *Circulation Research*, 1994, 74: 1071 – 1096.
- [43] Leo P, et al. Simulation study of cellular electrical properties in heart failure [J]. *Circulation Research*, 1998, 82: 1206 – 1223.
- [44] Vivek I, et al. A computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte [J]. *Biophysical Journal*, 2004, 87 (3): 1507 – 1525.
- [45] Li J, et al. Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node [J]. *Circulation Research*, 2008, 102: 975 – 985.
- [46] Katritsis G, et al. The atrioventricular nodal reentrant tachycardia circuit: a proposal [J]. *Heart Rhythm*, 2007, 4(10): 1354 – 1360.
- [47] Zhu X, et al. Mathematical model of canine atrial cell [A]. *Proceeding of CBME 2007* [C]. Xi'an China: CBME, 2007. 20 – 27.
- [48] Gima K, et al. Ionic current basis of electrocardiographic waveform: a model study [J]. *Circulation Research*, 2002, 90: 889 – 896.
- [49] Rodriguez B, et al. Modeling cardiac ischemia [J]. *Annals of the New York Academy of Science*, 2006, 1080: 395 – 414.
- [50] Sanjiv M, et al. Action potential dynamics explain arrhythmic vulnerability in human heart failure [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 52(22): 1782 – 1792.
- [51] Tran X, et al. Vulnerability to re-entry in simulated two-dimensional cardiac tissue: effects of electrical restitution and stimulation sequence [J]. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2007, 17(4): 043115/1 – 11.
- [52] Noble D. Modeling the heart—from genes to cells to the whole organ [J]. *Science*, 2002, 295(5560): 1678 – 1682.
- [53] Hunter P, et al. Integration from proteins to organs: the IUPS physiome project [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2005, 126(1): 187 – 192.
- [54] Keldermann R, et al. A computational study of mother rotor VF in the human ventricles [J]. *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiological Physiology*, 2009, 296: 370 – 379.
- [55] Xia L, et al. Analysis of cardiac ventricular wall motion based on a three dimensional electromechanical biventricular model [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(8): 1901 – 1917.
- [56] K H W J ten Tusscher, et al. Comparison of electrophysiological models for human ventricular cells and tissues [J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2006, 90 (1-3): 326 – 345.
- [57] Brugada R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in *HERG* [J]. *Circulation*, 2004, 109: 30 – 35.
- [58] Belloq C, et al. Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome [J]. *Circulation*, 2004, 109: 2394 – 2397.
- [59] Hong K, et al. De novo *KCNQ1* mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero [J]. *Cardiovascular Research*, 2005, 68(3): 433 – 440.
- [60] Silvia G, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the *KCNJ2* gene [J]. *Circulation Research*, 2005, 96: 800 – 807.
- [61] Sanjay K, et al. Atrial proarrhythmia due to increased inward rectifier current (I_{K1}) arising from *KCNJ2* mutation – A simulation study [J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2008, 98(2-3): 186 – 197.
- [62] Courtemanche M, et al. Ionic mechanisms underlying human atrial action potentials: insights from a mathematical model [J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 1998, 275: 301 – 321.
- [63] Tetsuhisa H, et al. A novel gain-of-function *KCNJ2* mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of *Kir2.1* currents [J]. *Cardiovascular Research*, 2012, 93(4): 666 – 673.
- [64] 杨际祥, 谭国真, 王荣生. 并行与分布式计算动态负载均衡策略综述 [J]. *电子学报*, 2010, 38(5): 1122 – 1130.
Yang Jixiang, Tan Guozhen, Wang Rongsheng. A survey of dynamic load balancing strategies for parallel and distributed computing [J]. *Acta Electronica Sinica*, 2010, 38(5): 1122 – 1129. (in Chinese)
- [65] 杨金柱, 赵大哲, 栗伟, 耿欢, 王艳飞. 基于 GPU 的体绘制算法研究 [J]. *电子学报*, 2010, 38(2A): 202 – 206.
Yang Jinzhu, Zhao Dazhe, Li Wei, Geng Huan, Wang Yanfei. The research volume rendering algorithm based on GPU [J]. *Acta Electronica Sinica*, 2010, 38(2A): 202 – 206. (in Chinese)
- [66] 袁友伟. 采用 GPU 加速的三维实体模型绘制 [J]. *电子学报*, 2008, 36(12A): 144 – 146.
Yuan Youwei. 3D solid models rendering based on GPU acceleration [J]. *Acta Electronica Sinica*, 2008, 36(12A): 144 – 146. (in Chinese)

作者简介



罗存金 男, 1984 年生于江苏, 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院博士研究生. 研究方向为计算心脏学、虚拟心脏建模与仿真.

E-mail: hit.luocunjin@gmail.com



王宽全(通讯作者) 男,1964 年生于四川,哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院教授,博士生导师.研究方向为计算心脏学、虚拟现实与可视化、生物特征识别.

E-mail: wangkq@hit.edu.cn



吕伟刚 男,1980 年生于黑龙江,中国海洋大学教育技术系讲师、博士.研究方向为计算心脏学、虚拟心脏建模与仿真、科学计算与可视化.

E-mail: luweigang@ouc.edu.cn



袁永峰 男,1979 年生于黑龙江,哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院讲师、博士.研究方向为计算心脏学、虚拟心脏建模与仿真、科学计算与可视化.

E-mail: yongfeng.yuan@hit.edu.cn



Henggui Zhang 男,1964 年生于安徽,英籍华人,中组部千人计划特聘教授,英国曼彻斯特大学物理与天文学院教授、哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院教授、博士生导师.研究方向为计算心脏学、生物建模与可视化、虚拟组织工程.

E-mail: H. Zhang-3@manchester.ac.uk