

基于心脏电生理模型的心律失常机制研究进展*

白杰云¹⁾ 王宽全^{1)**} 张恒贵^{1, 2)}

(¹⁾ 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001;

²⁾ Biological Physics Group, School of Physics and Astronomy, University of Manchester, Manchester M139PL, UK)

摘要 揭示发病机制是心律失常诊断、治疗、药物研发和设备设计的关键。整合当前在心脏分子生物学、生物化学、生理学及解剖学方面的最新成果, 构建从离子通道、心肌细胞、心肌纤维、心肌组织、心脏器官到躯体各个层次的多尺度多模态心脏电生理模型, 用于系统研究微观局部变化发生、发展、转化为宏观心律失常表现的过程, 将彻底改变传统从基因突变、蛋白质表达、细胞电生理、临床表现单独研究心律失常的方式, 实现微观与宏观研究的统一, 使心脏电生理模型成为系统研究心律失常发病机制的有力手段。本文综述了心脏电生理模型的构建方法和研究进展, 讨论了多尺度心脏电生理模型在揭示心律失常机制研究中的作用和地位, 给出了基于心脏电生理模型心律失常研究的挑战和重要发展方向。

关键词 系统生物学, 生理组学, 计算心脏学, 虚拟心脏, 心律失常, 心脏电生理模型, 建模与仿真

学科分类号 R318.04, TP391.9

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0302

心律失常是指心脏电冲动的频率、节律、起源部位、传导速度和激动次序的异常, 其直接后果是心源性猝死和心力衰竭。据估计, 我国有 2.9 亿心血管患者, 其中心律失常的患者高达 26.8%, 而其患病率和死亡率仍处于上升阶段^[1]。目前, 针对心律失常的诊断方法有各种成像技术、心电图和心电图成像等, 治疗手段包括抗心律失常药物、人工起搏器、心脏移植、心脏支架、心脏搭桥、射频消融等。虽然先进的诊疗技术和药物降低了心律失常的致死率, 但是某些治疗方式(如抗心律失常药物和射频消融)不但没有治愈心律失常, 反而成为导致心律失常的关键因子, 使得心律失常的致死率居高不下^[2], 而解决该问题的关键在于揭示心律失常的内在机理。

目前, 关于心律失常产生机制的研究, 心脏生理病理学家大都从细胞、基因、蛋白质、分子等微观层次上研究心律失常的离子机制, 通过实验得到的结果往往仅能反映亚细胞或单细胞的局部特性, 无法进一步阐明微观变化演变为宏观整体心脏病的过程; 临床心脏学家则重点从解剖结构等宏观层次上研究心律失常的传导机制, 通过临床心电图诊断得到的结果仅能反映心律失常病症的表现, 而忽略

心律失常的微观起源。因此, 当前对于心律失常机制的研究呈现两极分化的特点, 亟需解决的问题是实现微观与宏观研究的统一。

心脏电生理模型提供了从复杂系统角度认识心脏结构、行为和控制机理, 综合解析心血管系统运转规律, 破解、改造和设计生命的方法。近年来, 随着先进生物学信息获取技术(如膜片钳技术、基因蛋白质分离分析技术和各种组织成像技术)和信息统计分析处理技术(如数据挖掘、三维重建、数值计算和建模仿真技术)的发展, 大大加快了心律失常量化研究的步伐。心脏电生理模型就是运用计算机技术, 综合当前在分子生物学、生物化学、生理学及解剖学方面的最新成果, 量化以及模式化地处理心血管系统到器官、组织、细胞、生物大分子等各个层次的解剖、生化及生理学信息, 从大量电生理实验数据中发现新知识, 建立各个层次的生理模型, 并实现层次模型间的整合, 其致力建立一组

* 国家自然科学基金(61173086, 61571165)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0451-86412671, E-mail: wangkq@hit.edu.cn

收稿日期: 2015-09-29, 接受日期: 2015-12-31

完善的心脏生理模型系统, 构筑了从微观分子到宏观器官变化的桥梁, 成为认识心脏电活动强有力的手段^[2-3](图 1), 提供了研究微观变化对于整个复杂

心脏系统功能作用的系统方法, 为心律失常相关研究带来新的曙光.

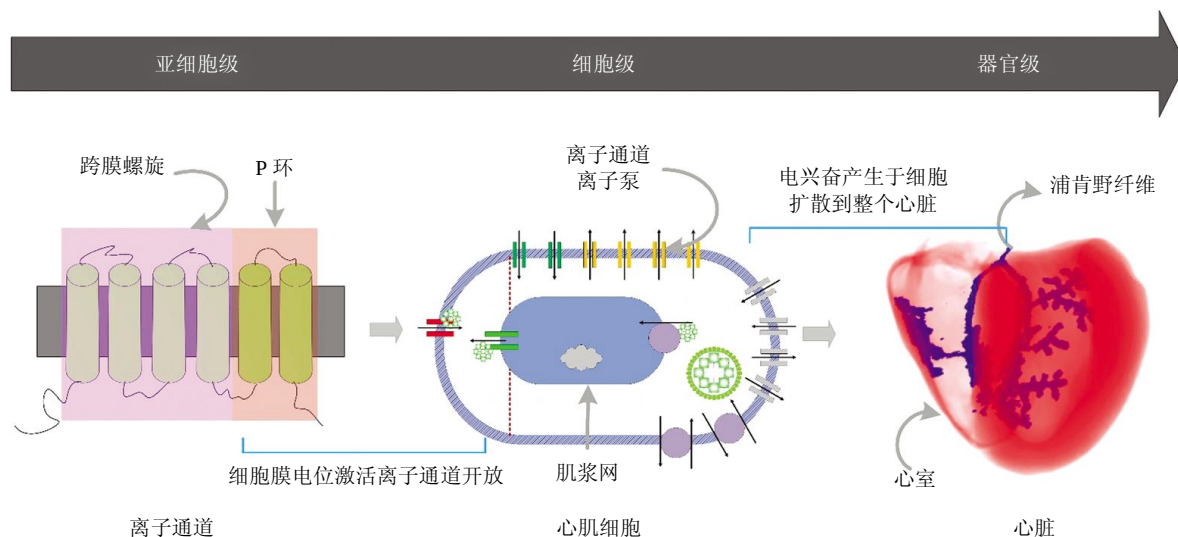


Fig. 1 The schematic of multi-physics and multi-scale heart

图 1 多物理尺度心脏示意图

1 多尺度心脏电生理模型

多尺度心脏电生理模型实现了心脏生理病理大数据的整合和数据挖掘, 实现了宏观与微观研究的统一. 该模型利用基因组学、蛋白质组学、代谢组学、医学影像学以及生物芯片技术等获取疾病相关的生物分子信息, 从离子通道蛋白、心肌细胞、心肌纤维、切片组织, 三维心脏和心脏躯干的多尺度建立心脏电生理模型, 并从多尺度多模态的角度分析离子通道电产生、心肌细胞动作电位形成和心肌组织电传导的过程. 其中, 多尺度心脏的构建是进行病理研究的基础.

1.1 多尺度心脏电生理模型的研究进展

多尺度心脏电生理建模是进行心脏生理、病理和药理学研究的重要手段, 将为心律失常诊断、治疗和设备开发提供理论和技术支撑, 因此, 多尺度心脏电生理建模成为当前国内外的一个研究热点, 但是目前主要集中在通用模型的构建研究, 而面向疾病的个体化心脏建模与病理研究还处于初级阶段.

在国外对于多尺度心脏电生理建模与病理研究已经有几十年的积累, 研究对象更加多样化, 研究方法更加丰富(表 1). 在欧洲, 牛津大学建立了第一个心肌细胞模型^[4], 提出了基于多尺度心脏生理

病理研究的理论^[5], 联合奥克兰大学开发了统一建模语言 CellML^[6], 在心脏模型中引入了力学特征, 构建了电力耦合模型^[7], 并开发了用于建模与仿真的软件^[6], 近年来又发起了“个性化心脏诊疗建模”的计划^[8]; 乌得勒支大学主要对心脏非线性动力学进行了理论研究, 分析折返波的产生、维持和转化的过程^[9-13], 这为基于多尺度心脏研究心律失常奠定了理论基础; 曼彻斯特大学从构成心脏系统的各个部分出发, 不仅构建了窦房结^[14]、房室结^[15]、心房^[16]、浦肯野纤维网络、心室^[17]、躯干^[18]和肺静脉^[19]等模型, 而且还基于多尺度心脏电生理模型深入研究基因突变^[20]、电重构^[21]、药物作用^[22-25]、特殊结构^[19]和力学形变^[20]对于心律失常发生的作用. 在美国, 弗吉尼亚大学主要利用最新的生化数据, 建立分子动力学模型, 研究细胞信号调控对于心肌细胞电生理的作用^[26-27]; 加利福尼亚大学基于心肌细胞电生理数据, 在细胞模型中引入了钙循环模块, 建立了细胞级别的电力耦合模型^[28], 研究细胞信号对于心律失常产生的作用^[29-30]; 约翰霍普金斯大学在微观研究方面, 基于细胞内钙稳态^[31]、细胞信号^[32]、能量代谢^[33]的生化数据, 建立了细胞级别的电-力-代谢细胞模型^[34], 研究心律失常产生的离子机制^[35-36], 在宏观研究方面, 基于患者的医

学图像^[37]、提取纤维走向^[38]、构建面向病人的个体化多尺度心脏模型,探讨纤维化^[39-40]、力学形变^[41]、电重构^[42]、能量代谢^[43]对于心律失常产生的作用;康奈尔大学对心脏非线性动力学进行了理论研究,探讨心肌组织和心脏中心律失常产生的过程,研究温度^[44]、电击^[45]、组织类型和大小^[44]、刺激位置和方式^[46-47]对于心脏非线性动力学的影响,同时结合实验研究病理情况下心律失常产生的机制^[48];华盛顿大学不仅建立了马尔科夫离子通道和细胞模

型,结合实验与仿真来探讨了心律失常产生的离子机制^[49-50],而且利用多尺度心脏模型开发了心电图成像设备^[51],结合仿真与临床诊断探讨了心律失常产生的传导机制^[52-53]。另外 IBM 研究院利用超级计算机构建了有限元心脏电力耦合模型^[54],用于研究心脏的生理病理功能。日本心血管系统研究中心也在开发和研究面向病人的多尺度心脏模型,并用于心律失常诊断、治疗和防治的研究^[55]。

Table 1 Major research institutions and scientific achievements

表 1 主要的研究机构和科研成果

研究单位 (教授)	网址	描述
Department of Physiology (Denis Noble)	http://noble.physiol.ox.ac.uk/	多尺度心脏研究的最早发起单位
Auckland Bioengineering Institute (Peter Hunter)	https://unidirectory.auckland.ac.nz/profile/phun025	心脏电 - 力模型的标准化
Biological Physics Group (Henggui Zhang)	http://www.manchester.ac.uk/research/h.zhang-3/personaldetails	多尺度心脏的病理学研究
Department of Physics and Astronomy Gent University (Alexander V.Panfilov)	http://www.binf.bio.uu.nl/panfilov/	心脏非线性动力学理论研究
Department of Biomedical Engineering University of Virginia (Jeff Saucerman)	http://bme.virginia.edu/saucerman/	分子动力学建模与病理学研究
Department of Pharmacology (Donald M.Bers)	https://somapp.ucdmc.ucdavis.edu/Pharmacology/bers/	细胞模型构建与病理学研究
Institute for Computational Medicine (Raimond L. Winslow and Natalia A.Trayanova)	http://pages.jh.edu/~trayanova/website/about.html	电 - 力 - 代谢细胞模型与个性化心脏构建
Cardiac Bioelectricity and Arrhythmia Center (Yoram Rudy)	http://rudylab.wustl.edu/	心律失常的基础与应用研究
The Virtual Heart Project Group (Elizabeth M. Cherry and Flavio H.Fenton)	http://thevirtualheart.org/	心脏非线性动力学理论研究
Cardioid Cardiac Modeling Project Group (John Jeremy Rice)	http://researcher.watson.ibm.com/researcher/view_group.php?id=2992	心脏电力耦合模型构建
Laboratory of Biomedical Sciences and Information Managemen (Kazuo Nakazawa)	http://www.ncvc.go.jp/english/res/ldebis/ldebis_001.html	基于多尺度心脏的心律失常预测研究
School of Computer Science and Technology (Henggui Zhang and Kuanquan Wang)	http://biometrics.hit.edu.cn/	基于模型的个性化心脏和生物起搏器研究
College of Biomedical Engineering & Instrument Science (Ling Xia)	http://mypage.zju.edu.cn/personnelCard.htm?userId=0096046	心脏电生理病理学研究和设备研发

在国内,对于心血管系统建模研究才刚刚开始,《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2012-2030年)》提出探索研究如何从复杂系统角度认识生物体的结构、行为和控制机理,综合解析生物系统运转规律,破解、改造和设计生命这一科学前沿问题。其中多尺度心脏就是一个重要的课题,国内在这个领域已经有了一些成果,主要的研究单位有浙江大学和哈尔滨工业大学等。浙江大学主要专注于心脏电生理建模与病理仿真^[56-57],构建了多

尺度的电力耦合模型,并应用于心脏非线性动力学^[58]、生理病理机制^[59]、设备开发研究^[60-62];哈尔滨工业大学则是一方面发挥计算机建模与可视化方面的优势,开发更加详尽的多尺度电 - 力耦合心脏^[63],另一方面利用计算机仿真技术发掘病理机制^[64-65]和药物筛选^[66],目前专注于面向病人的个体化心脏模型构建与病理研究。

当前,系统心脏学家正在构建详尽的面向病人的心脏模型。一方面,随着对于各种通道蛋白质从

基因到表达、从结构到功能、从正常到异常的深入研究, 他们正在建立更加详尽的电 - 力 - 代谢 - 细胞信号心肌细胞模型; 另一方面, 随着超级计算机和医学影像技术的发展, 系统心脏学家正在构建面向病人的心脏模型, 使得心脏电生理模型能够应用于病理研究、疾病诊断、药物开发和设备研发。

1.2 多尺度心脏电生理模型的构建过程

模型构建和验证的一般流程是(图 2): 采用心脏分子细胞生物学家的实验数据构建离子通道和心肌细胞模型, 利用心脏解剖结构数据构建组织器官几何结构和纤维走向, 结合细胞电生理模型和组织结构, 构建心肌纤维、心肌组织、心脏和躯干心脏虚拟生理模型, 将躯干表面仿真的心电图与临床心

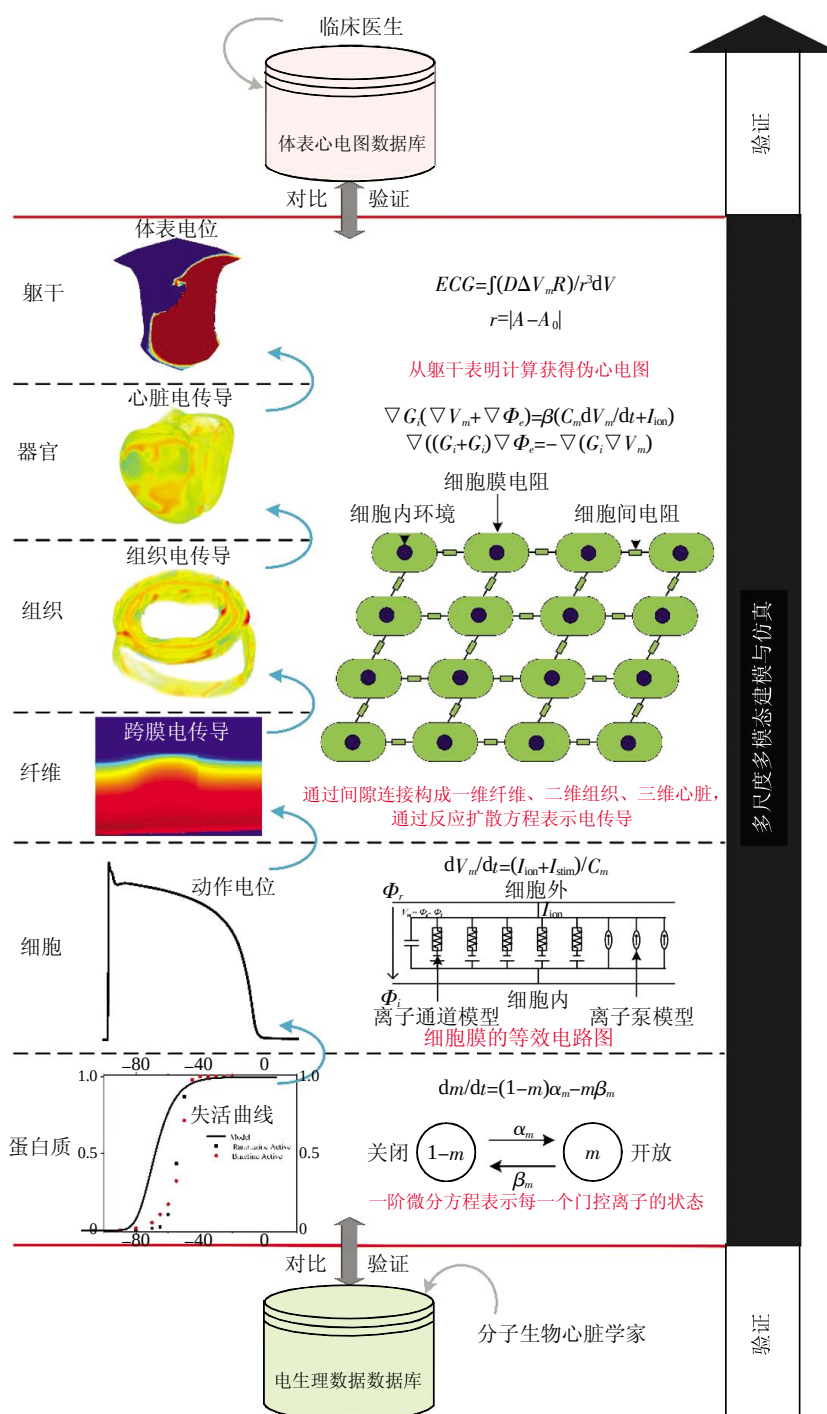


Fig. 2 Integrating multi-scale data to create a virtual physiological heart: cardiac electrophysiology from cell to bedside

图 2 基于多尺度数据的虚拟生理心脏的构建过程: 从细胞学到临床电生理学

脏学家的心电图对比验证, 通过多尺度心脏电生理模型构筑了心脏分子细胞生物学家与临床心脏学家之间的桥梁, 使该模型成为研究心律失常的有利工具^[2, 67].

其中, 离子通道模型是基于离子通道蛋白的动力学特性开发的, 这不仅要考虑蛋白质的功能和结构, 而且考虑蛋白质状态转变受内环境的影响. 对于离子通道门控模型的构建, 其通过蛋白质的分布和动力学数据来设定通道的开放和关闭状态; 基于通道对于电压、温度、药物浓度等的敏感性来设定状态转变的速率; 依据状态转换的过程, 用一阶微分方程来描述离子通道开放状态的变化概率^[68](图 2).

心肌细胞模型是以各种离子通道和离子泵模型为基础, 通过细胞膜将细胞内和外环境分割开来, 将其等效为一个电路图, 用一阶微分方程来描述. 该模型用于描述细胞膜动作电位随时间变化的过程, 它反映的是所有离子通道和离子泵随时间和膜电压开放、关闭产生离子流的总体变化过程. 目前, 依据心脏传导系统中的心肌细胞电生理的特点, 已建立了包括窦房结、心房、浦肯野纤维和心室细胞在内的多物种细胞模型^[69](图 2).

心肌组织模型是单细胞模型的扩展, 其通过间隙连接将周围的细胞连接起来, 并考虑不同维度方向上间隙连接的电异质性, 用一个电阻网络来近似心肌组织, 其中对于组织中的每一个细胞来讲, 其包括细胞内电阻、间隙连接的外电阻和细胞内环境. 心肌组织模型用于量化描述电兴奋在组织中的传导过程, 该过程包括了单个离子通道离子流的产生、单细胞动作电位的形成和多细胞通过间隙连接的电传导, 使用反应-扩散模型来描述心肌组织模型^[69](图 2).

对于三维心脏和躯干模型来讲, 一方面它是一维纤维、二维心肌组织的扩展, 另一方面它考虑了心脏各部分的解剖结构和纤维走向, 也是通过反应-扩散模型来描述电传导过程^[70](图 2). 其中, 三维心脏模型用于研究特殊几何结构和组织异质性对于电传导的影响, 从整体上分析电传导过程, 而结合躯干结构构建的心脏躯干模型, 用于研究心脏电传导与体表心电图的对应关系, 它通过积分方式计算体表心电图, 与临床心电图对比验证(图 2), 从而可以将模型应用于临床诊疗当中.

心脏电生理模型建立了基因在离子通道、细胞、纤维、组织、器官和更高层次上的生理功能联系, 可用于研究正常生理功能和病理发病机制. 从

模型构建过程来讲, 对于心律失常机制的研究, 可以从以下三个方面进行研究: 离子通道模型仿真离子通道蛋白质的动力学, 研究心律失常的电产生机制; 细胞电生理模型仿真动作电位的产生过程, 用于研究心律失常的触发机制; 而组织器官的电生理模型仿真电兴奋的传导过程, 用于研究心律失常的电传导机制.

2 离子通道模型与心律失常的电产生机制

心肌细胞中各种离子通道和离子泵开放与关闭引起的离子流是心律产生的基础, 各种门控蛋白的有序协调活动在细胞膜上形成动作电位, 细胞通过间隙连接的电耦合在组织中产生电兴奋波. 而对于特定的离子通道来说, 心律失常的电产生异常表现为离子电流幅值、总电流和电流随时间形态的变化, 这些变化源自离子通道蛋白质结构、功能、数量和分布的改变. 按照心律失常电产生的原因, 将心律失常分为遗传性心律失常和获得性心律失常.

对于遗传性心律失常, 主要是由于基因突变引起离子通道功能和蛋白质表达的改变, 从而导致离子通道或相关蛋白的功能性异常: 失活异常和激活异常. 这类疾病包括长 QT 综合征(long QT syndrome, LQT)、短 QT 综合征(short QT syndrome, SQT)、Brugada 综合症(brugada syndrome, BrS)和儿茶酚胺多形性室性心动过速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT). 然而基因突变与临床表现之间的关系非常复杂: a. 不同离子通道特定位置点的突变可以导致相同的临床表现. 如 LQT, 虽然动作电位表现为复极延迟, 心电图表现为 QT 间期延长, 但是有多种离子通道的功能异常都可以表现为 QT 间期延长. b. 对于特定的离子通道, 不同的基因位点突变可以导致相同的功能改变. 如 L 型钙通道在 BrS9、BrS4、BrS3、SQT4、SQT5、SQT6 都表现为功能减弱^[71]. c. 同一基因不同位点突变也能引起不同的临床表现. 如 L 型钙通道基因突变导致的 BrS 表现为: 右束支阻滞、右胸导联 ST 呈下斜形或马鞍形抬高、T 波倒置^[72]. 而其导致 SQT 表现为: QT 间期明显缩短, 胸导联上 T 波高尖、对称或不对称^[73]. d. 基因突变引起的心律失常不只是离子通道功能的异常, 很多时候包括细胞内环境稳态的改变(如细胞内钙处理的改变)^[74], 从而引起临床表现的差异. 因此, 对于心律失常的基因突变机制需要理解特殊基因突变在整个复杂心脏系统中的作用. 离子通道模型可

以量化离子通道功能的变化, 依据分子和细胞生物学实验数据, 建立在各种病态情况下的离子通道模型, 通过分析激活曲线、失活曲线、激活时间常数和失活时间常数等, 研究离子通道门控动力学的改变. 计算失活曲线与激活曲线构成窗电流的大小和 $I-V$ 曲线的幅值, 分析通道蛋白表达和功能异常对于该离子电流幅值和总电流的影响. 依据测量的反转电位, 仿真电流随时间和膜电压变化的形态, 分析电流形态变化对于动作电位的影响, 从而建立门控动力学改变与离子电流幅值、总电流和电流形态的改变关系. 因此, 离子通道模型可以分析不同病态情况下产生相同临床表现的不同本质, 预测特定病理情况下心律失常的危险等级. 目前, 已通过离子通道模型证实了基因突变在细胞层面的表现与心律失常之间的关系^[75]. 其独特性在于其能够从复杂的电活动中找出影响电产生机制的关键因素, 来解释混乱的遗传突变与心律失常表现之间的关系^[76].

对于获得性心律失常来说, 主要是由于代谢、能量供应、缺血和炎症等内外环境的改变, 导致心脏电和结构的重构^[37, 42], 表现为离子通道数量和分布、细胞信号转导和组织结构等的变化. 如伤疤或心室功能障碍形成的心肌梗死, 有很高的心律失常发病率. 在这些心肌损伤部位, 组织电和结构的重构包括血液动力学的改变、神经体液调节系统对于离子通道功能的改变、细胞内钙处理障碍、钙信号转导障碍^[36]、间质细胞增生和间隙连接数量与分布的改变^[39]等, 以上所有的这些变化是导致房颤和室颤的基础, 而包括电解质紊乱、神经内分泌激活、药物作用和缺血等因素可能构成了心律失常触发的机制. 因此对于获得性心律失常, 需要系统地研究其病变过程, 而离子通道模型提供了系统研究获得性心律失常的有利手段. 一方面, 离子通道模型提供了无法在临床条件下解释和检验假设的方法, 因为实验研究总是从单一因素出发, 研究该因素对于心律失常电产生异常的作用, 殊不知, 在一种病理情况下, 离子通道受到多种内外环境的作用, 而离子通道模型不仅可以研究特定因素对于电产生异常的作用, 而且可以研究特定病理情况下, 多因素相互作用的结果, 深入理解心律失常电产生异常的发病机制. 另一方面, 心脏电生理模型提供了预测心律失常电产生异常的临床表现, 可以通过多尺度仿真, 研究特定条件下离子通道电产生异常对于整体心脏发生心律失常的影响, 预测心律失常发生、发展、转化和演变的过程^[37, 77], 提出诊断的生物学指

标, 给出临床治疗的解决方案, 确定研发抗心律失常药物的靶目标. 从系统生物学的角度, 深入挖掘心律失常的电产生机制.

3 心肌细胞模型与心律失常的触发机制

在心肌细胞中, 心律失常的触发活动是指在病理情况下, 心肌细胞在一次正常动作电位之后出现的自发振荡电位, 当这种振荡电位到达一定阈值时, 形成的单个或多个异位去极化波, 可能导致触发性心动过速. 按照异位去极化活动发生时段的不同, 触发活动分为早期后除极 (early afterdepolarizations, EADs) 和延迟后除极 (delayed afterdepolarizations, DADs), 其中 EADs 发生在动作电位的 2、3 期, DADs 发生在动作电位的 4 期. 通过心肌细胞模型不仅可以分析单个离子电流对于心律失常触发活动的作用, 而且还可以解析多种离子电流引起触发活动的离子机制, 另外, 也可以从非线性动力学角度, 分析细胞中触发活动对于在组织中形成心律失常折返波的作用.

心肌细胞模型可以用于分析各种电流在心律失常触发活动中的作用. 触发活动主要表现为细胞动作电位形态和时程的改变, 而这些改变与细胞膜和细胞内离子电流的改变密不可分. 因为动作电位是各种离子流相互作用的结果, 而各种电流对于动作电位的形成起着不同的作用. 心肌细胞模型提供了分析各种电流作用的量化指标, 促进了心律失常触发机制的研究: a. 对于动作电位的 0 期, 通过计算最大膜电位、动作电位幅值和最大除极速率, 可以分析快钠电流对电兴奋波形成和传导的作用; b. 对于动作电位的 1 期, 通过对比分析 1 期的最小膜电位, 一方面可以确定瞬时外向钾电流对于动作电位形态的影响, 另一方面可以分析瞬时外向钾电流对于 L 型钙通道开放的作用; c. 对于动作电位的 2 期, 通过计算平台期膜电位和平台期时程, 可以分析内向电流 (L 型钙电流) 和外向电流 (快速延迟整流钾电流和缓慢延迟整流钾电流) 对于动作电位时程、有效不应期、动作电位形态 (后除极) 的作用; d. 对于动作电位的 3 期, 计算动作电位时程和有效不应期, 可以分析外向电流 (快速延迟整流钾电流和缓慢延迟整流钾电流) 对于动作电位快速复极的作用; e. 对于动作电位的 4 期, 通过计算静息电位, 可以分析内向整流钾电流对于自律性异常的作用. 例如, 在心律失常触发活动研究中, EADs 表现为动作电位的延长和复极期间的异位去

极化, 其中导致动作电位延长的电流包括晚钠电流、L 型钙电流、快速延迟整流钾电流和缓慢延迟整流钾电流等, 引起复极期间的异位去极化的电流包括 L 型钙电流和(或)钠钙交换电流, DADs 表现为细胞内钙超载和复极完成后的异位除极, 其中导致细胞内钙超载的离子电流包括 L 型钙电流、钠钙交换电流和细胞内钙相关的离子流, 引起复极完成后的除极电位的电流包括钠钙交换电流和内向整流钾电流。

心肌细胞模型可以从系统生物学的角度解析多种离子电流引起触发活动的离子机制。由于动作电位的形成是细胞离子通道和蛋白质相互作用的结果, 而导致触发活动是多种离子电流相互作用的复杂过程, 心肌细胞模型可以分析动作电位形态变化对应离子电流和细胞内离子浓度的变化, 分析产生触发活动的离子机制, 找出造成触发活动的关键因素。研究发现, 2 期的 EADs 与 L 型钙电流相关, 3 期的 EADs 与钠钙交换电流相关, 另外动作电位的延长容易导致 EADs 的产生, 这与平台期内向电流和外向电流密切相关, 因为动作电位的平台期是一个高电阻低电流的阶段, 任何去极化或者复极化电流的微小变化都会导致动作电位时程和形态的改变, 这些电流包括晚钠电流、L 型钙电流、快速延迟整流钾电流和缓慢延迟整流钾电流。另外, 研究也发现, EADs 不仅与细胞膜上的离子通道有关, 而且也受到细胞内环境的影响^[78], 如钠钙交换电流相关的 EADs 与细胞内的钙超载相关, 所以能够增强细胞内钙超载的相关蛋白都可能参与了病变的过程, 而细胞内钠负载增强也能够引起细胞内钙超载, 因此, 引起细胞内钠浓度升高的蛋白也可能参与了病变的过程^[20]。有趣的是, 4 期的 DADs 也与细胞内的钙超载相关^[79], 但是与 3 期的 EADs 发生的时间不同, 并且两者的频率依赖性也不同。通过心肌细胞模型, 不仅可以仿真导致细胞内钙超载相关的因素, 还可以仿真频率刺激对于细胞内钙超载的作用, 研究造成异位除极发生时间不同的原因, 从而揭示在不同病理情况下发生触发活动的机制, 提出在特定病理情况下, 治疗心律失常的靶目标。另外, 通过心肌细胞模型仿真可以确定导致触发活动自发产生新动作电位的临界值, 确定单细胞产生的触发活动在组织中引起可传导折返波的关键致病因子, 为抗心律失常治疗提供理论依据。

心肌细胞模型从非线性动力学角度解析细胞中触发活动对于在组织中形成心律失常折返波的作用。

利用心肌细胞模型计算有效不应期、最小舒张期、动作电位的频率依赖性和跨膜细胞的电与时间异质性等参数, 分析细胞在组织中产生折返和单向阻滞的时空特性, 分析动作电位时程曲线最大斜率和动作电位时程交替的最大刺激周期, 确定折返波稳定与破裂的临界条件, 从而给出由心动过速转变为室颤或房颤的特征参数^[58, 80]。

最重要的是, 心肌细胞模型可以模拟不同条件下, 产生触发活动的因素, 并通过动物实验来验证理论的正确性, 以此来理解心律失常的触发机制。包括对于特定的心肌细胞模型, 可以研究特定电流对于触发活动的影响作用, 对于不同的心肌细胞, 可以研究特定细胞对引起心律失常的作用, 为治疗和预防心律失常提供依据。

4 心肌组织模型与心律失常的电传导机制

在心肌组织中, 心律失常表现为折返波, 而折返波形成的重要条件有: a. 心肌组织有两个或多个部位的传导性与不应期各不相同, 相互连接形成一个闭合环; b. 其中一条通道发生单向传导阻滞; c. 另一通道传导缓慢, 使原先发生阻滞的通道有足够时间恢复兴奋性; d. 原先阻滞的通道再次激动, 从而完成一次折返激动。电兴奋波在环内反复循环, 产生持续而快速的心律失常。由此可知, 导致心律失常的传导异常可以概括为传导速率、复极离散度和传导阻滞的改变。组织中心律失常的电传导机制研究中, 需要解决的问题包括心律失常传导异常形成的条件和过程; 离子通道电产生异常和细胞触发活动发展和转化为组织心律失常电传导异常的过程; 特殊解剖结构和几何特征对于形成心律失常电传导异常的作用和心律失常电传导异常导致体表心电图变异的过程。

心肌组织模型是量化分析心律失常传导异常的有力工具。在心肌组织模型中, 通过计算电兴奋波的波长(有效不应期与传导速度的乘积)来衡量该组织是否满足形成闭合回路的条件, 如果能够形成闭合回路, 那么就能够保证该组织能够循环往复的自我激发兴奋波。对于传导缓慢条件, 其一方面受到细胞本身去极化速率的影响, 另一方面还与影响扩散系数的间隙连接密度有关, 两者共同决定了电兴奋波的传导速度。缓慢传导使得已兴奋的组织有足够的时间复极后再次兴奋, 增强了组织心律失常的易感性。对于单向传导阻滞条件, 这主要是由于组织的异质性导致的, 而这种异质性可以表现为复极

离散化, 因为复极离散化表现为组织细胞有效不应期的不同, 即在同一时间, 有效不应期长的区域未完成复极, 使得一个区域的电兴奋波传导失败, 而有效不应期短的区域复极已经完成, 使得另一个区域的电兴奋波传导成功, 从而形成单向传导阻滞, 可以通过计算易感窗来衡量跨膜组织形成单向传导的能力. 对于循环反复传导成功的另一个重要条件是克服电流负载的不匹配, 因为已经兴奋的组织提供能量(电流), 向未兴奋的组织(负载)传导, 只有电流大于负载的情况下, 才能够传导成功, 从而保证了折返波的形成, 在心肌组织模型中, 可以通过计算安全因子来衡量组织安全传导的能力. 而以上的理论已经被大量的仿真与实验所证实. Rudy 等^[81]在仿真研究中发现缓慢传导能够引起安全因子和兴奋性降低, 导致传导阻滞. 实验研究证实了以上理论的正确性: 一方面, 在心肌缺血致心律失常研究中, 发现电流负载的不匹配可以加重心肌缺血的严重性, 这说明安全因子的降低可能引起单向阻滞和折返的产生; 另一方面, Aslanidi 等^[82]进一步设计了研究电流负载不匹配性的浦肯野纤维与心室连接组织模型, 通过计算安全因子确定最优的传导速率, 量化引起组织单向传导阻滞的临界条件; 同时, 在心肌缺血研究中证实了以上理论的正确性, 在缺血组织中发现成纤维细胞增加、组织的兴奋性减低、有效不应期延长、细胞间电传导阻碍增加和心肌细胞静息电位去极化增多, 促进了心律失常的发生^[12, 39-40]. 因此, 成纤维细胞增生导致了电兴奋的缓慢传导, 表现为安全因子的降低, 引起了传导阻滞, 促进心律失常的产生.

心肌组织模型建立了电产生异常、细胞触发活动与心律失常之间的关系. 将心脏系统看作一个时空非线性系统, 利用心肌组织模型仿真心律失常的根本动力^[83]. 例如, 在心肌组织中, 长短交替的动作电位时程容易导致室颤的产生^[79-80], 研究也发现在动作电位时程交替的组织中, 细胞动作电位时程曲线比较陡峭. 通过心肌组织模型证实了动作电位时程交替与陡峭的动作电位时程曲线的相关性, 同时在实验和仿真中也发现较平坦化的动作电位时程曲线可以减少室颤的发病率^[84]. 对于动作电位时程交替的离子机制研究发现, 这种交替是由于离子通道门控的随机开放造成的, 可以通过分析通道的随机开发来进行预测^[85], 同时大量的实验和仿真研究也证实了动作电位时程的交替与细胞内钙瞬时交替的相关性^[79]. 因此, 通过心肌组织模型、细胞模型

和离子通道模型, 建立了离子通道门控随机开放和钙瞬时交替(电产生异常)、动作电位时程交替(细胞触发活动)、室颤(传导异常)之间的关联, 从而系统地理解室颤的发生机制.

三维心脏模型可以研究组织结构和几何特征对于心律失常的影响. 心脏是一个高度异质性的组织, 在心肌细胞之间和内部, 心肌的厚度、纤维的走向和离子通道的密度都影响电兴奋波的传导和肌肉的收缩力. 这些异质性被认为是引起房颤和室颤中螺旋波破裂的重要因素^[10, 13, 19]. 另外, 组织的几何结构可以作为电兴奋的边界, 在心律失常中作为螺旋波的转子, 因此, 构建真实组织的三维模型对于深入研究心律失常也至关重要, 目前获得的纤维走向和几何切片数据已经应用于心室模型中^[37-38, 57], 其他的模型已经并入了肺循环的闭环系统^[25], 一些逼真的三维模型用来研究心力衰竭情况下的收缩力变化^[43]、心肌梗死下组织结构变化^[37, 39]、药物致心律失常的机制^[22, 24]、电击对于组织的易损性^[45]等. 近年的研究发现, 浦肯野纤维系统构成的细胞网络是电传导重要部分, 并将其并入到心室组织中, 这些研究可以深入了解浦肯野纤维的电刺激对于室颤的作用^[47], 从而为心衰疾病提供新治疗方案.

心脏躯干模型构建了模拟仿真与临床应用的桥梁. 可以将测量的心电图的特征与临床心电图对比验证. 在心律失常情况下, 通过测量折返波的生命周期, 确定心律失常维持的时间, 采用傅里叶变换计算折返波主频率, 测量心律失常的频率, 描绘折返波转子轨迹, 研究折返波的稳定性, 如果折返波转子轨迹为周期的稳定路线, 说明心律失常折返波能够稳定地维持, 否则不能够维持, 有可能消失或破裂, 从而导致室颤或者房颤的产生. 另外, 通过躯干-心脏模型, 可以仿真心体表心电图, 与临床心电图对比研究, 建立从离子通道电流、细胞动作电位、组织器官的电兴奋波、体表电兴奋波、心电图波形变化的关系^[17-18].

5 挑战和展望

心脏电生理模型对于理解心律失常发病机制和发现新疗法有重要作用. 一方面, 心脏电生理模型运用计算机技术, 综合心血管系统到器官、组织、细胞、生物大分子等各个层次的解剖、生化及生理学信息, 从大量电生理实验数据中发现新知识, 促进对于心脏病理机制的研究; 另一方面, 心脏电生理模型通过仿真离子通道门控动力学、细胞动作电

位、纤维电传导速度、组织折返波、心脏电传导、心脏-躯干体表心电图,从多物理尺度阐明分子、细胞及组织的功能障碍对产生心律失常的影响,从多时间尺度模拟分子微观变化发展为心律失常的过程,从多模态角度分析正常心脏转化为心律失常的因素,阐明分子病变引起体表心电图改变的原因,建立微观病理变化与宏观心脏发病的关系.更重要的是,基于心脏电生理模型揭示心律失常的研究方法能够补充实验和临床研究的不足,实现实验微观研究与临床宏观诊断的统一,使其成为国际上的热点前沿研究领域,并被认为是将引领未来心血管疾病研究方向.然而科学家主要集中在通用模型的构建和病理研究,而这些模型的病理仿真结果往往与个体化临床诊断结果相矛盾,因此,对于人类心脏模型的临床转化应用仍然存在许多挑战:

- a. 由于人类电生理数据非常有限,目前开发并验证的心脏模型都是使用大量不同个体的动物数据,虽然这些模型对于假设验证和解释某些特定的动物数据非常有用,但是它对于研究人类某些疾病具有先天性缺陷;
- b. 由于个体差异性,使用通用的虚拟生理心脏模型来推断个体病人的疾病仍然存在许多困难;
- c. 由于缺少统一的模型构建标准,许多模型只能反映有限的生理指标,而模型之间又存在差异,需要建立统一建模框架和标准;
- d. 目前电生理模型不能够完全反映心脏电活动,因为细胞内的电力耦合、新陈代谢、信号调控等都会影响心脏的电活动,需要构建更加精细的细胞模型;
- e. 由于多尺度多模态心脏模型的时间和空间复杂性,多尺度多模态海量数据的融合策略和病人电活动的实时仿真技术将是临床应用的关键.

尽管如此,心脏电生理模型对于理解心律失常发病机制、药物研发和病人个性化无损治疗仍有重要的意义,其将对目前居高不下的心律失常猝死研究与治疗起到重大促进作用,目前,基于心脏电生理模型发病机制研究的发展方向包括以下五方面:

- a. 通过心脏电生理模型深入理解从分子、细胞、组织到器官生理功能.

心脏电生理模型将心脏看作一个动力系统,整合从基因到器官各个层次的电生理数据和从细胞到组织的解剖数据,有机结合心脏的结构和功能,建立从动物实验到患者心脏的统一架构,提供量化理解心脏的心律机制和泵血功能的方法.由于心脏功能障碍是由多种因素造成的,心脏电生理模型可以研究从正常到异常患者发病过程,提供在各种因素

组合下研究发病机制的平台^[2].

- b. 心脏电生理模型提供定量推断从动物实验到患者疾病的发病机制.

尽管心脏电生理模型是研究心律失常的有力手段,但是目前面临的巨大的挑战是人类电生理和解剖结构的数据非常有限,不能直接用于仿真人类心律失常和心脏运转过程.心脏电生理建模可以有效整合人类与动物的实验数据,从动物实验中获得有关人类心脏的知识,建立它们之间的联系,从而推断人类在病理状态下的发病机制^[86].

- c. 利用心脏电生理模型进行面向病人的个性化治疗.

近年来,医学影像在疾病评价中的重要性越来越显著,可以获得大量有关病人心脏功能和结构的数据,利用心脏电生理和解剖结构数据构建特定病人从离子通道到电传导系统的心脏模型^[37-38],进行定制化诊断、治疗和防治心律失常^[8, 52-53],这将在不久的将来成为可能.目前,个性化治疗仍面临诸多挑战,其中包括心脏切片图像分辨率低、无法获得病人纤维走向、动态心脏的四维重构困难和无法进行模型有效性验证等问题.而高速建模技术将是实现临床应用的关键.

- d. 基于心脏电生理模型的心律失常药物评价.

许多药物由于致心律失常副作用大,甚至弊大于利,因此未能在临床上获得成功.目前许多模型可用来预测药物如何改变离子通道和致心律失常的过程.随着更多相关数据的获得,一方面模型中结合了药物的电属性和对离子通道的亲和性,可以用来预测药物疗效,另一方面模型中有效整合更多的人类组织电生理数据,使得模型不仅可以反映药物对动物的疗效,而且能够反映人类对于各种药物的反应.针对当前药物研发存在的问题,如资金耗费大、开发周期长、药物测试结果不完全和测试对象针对性差(药物测试对象主要为各种动物,但是不同物种的电生理特性和药理反应并不相同,药物对某种疾病的研究也是将动物进行人工诱导产生相近的病症进行的,不能全面可靠地反映药物对于人类的疗效),心脏电生理模型可以用来仿真心律失常机制和药物治疗过程、可以减少研发资金、缩短开发周期、加快研究不同剂量药物对于不同物种不同病理情况的疗效、基于正常人和病人构建的虚拟生理心脏模型可以更真实地反映药物对于疾病的疗效.因此虚拟生理心脏模型可以协助药物的研发^[24, 55, 66].

e. 使用心脏电生理模型开发新的治疗技术和设备.

心律失常的治疗得益于射频消融和生物起搏器技术的发展. 对于复发性心动过速的患者, 采用引导消融治疗, 从而扰乱心律失常的路径和触发机制, 但是该方法分辨率低, 无法在临床上观察心律失常的过程并且准确地指导消融治疗. 利用心脏电生理模型设计的一种非侵入心电图成像技术, 结合心电图数据和 CT 扫描数据来重构人体高分辨率电激活图, 并应用于指导室性心动过速病人的心外膜消融治疗^[52-53], 通过虚拟心脏模型还可以估算目标位置^[87]、使用电压大小^[88]、应用遗传学成果^[89]等, 使得除颤更加准确和安全. 另外, 对由于窦房结、房室结或者心脏传导阻滞引起心动过缓的患者, 通常采用植入人工心脏起搏器进行治疗, 尽管这些设备非常有效, 但是受制于电池寿命和故障, 而设计和开发生物起搏器是一种有效的解决方案. 但是这是一个非常具有挑战性的工作, 因为该起搏器不仅需要考虑非匀质细胞、细胞的耦合间隙连接、钙处理、离子通道分布和密度等, 而且还要保持传导和协调收缩的无缝耦合, 而心脏电生理模型将是实现生物起搏器的有效工具.

参 考 文 献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要. 中国循环杂志, 2015, **07**: 617-622
Chen W W, Gao R L, Liu L S, *et al.* Chin Circ J, 2015, **07**: 617-622
- [2] Glynn P, Unudurthi S D, Hund T J. Mathematical modeling of physiological systems: An essential tool for discovery. Life Sci, 2014, **111**(1): 1-5
- [3] Boissel J P, Auffray C, Noble D, *et al.* Bridging systems medicine and patient needs. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2015, **4**(3): 135-145
- [4] Noble D. Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations. Nature, 1960, **188**(11): 495
- [5] Noble D. Physiology is rocking the foundations of evolutionary biology. Exp Physiol, 2013, **98**(8): 1235-1243
- [6] Cooper J, Spiteri R J, Mirams G R. Cellular cardiac electrophysiology modeling with Chaste and CellML. Front Physiol, 2015, **5**(1): 511
- [7] Wray S, Burdya T, Noble D, *et al.* Progress in understanding electro-mechanical signalling in the myometrium. Acta Physiol, 2015, **213**(2): 417-431
- [8] Smith N, De Vecchi A, McCormick M, *et al.* euHeart: personalized and integrated cardiac care using patient-specific cardiovascular modelling. Interface Focus, 2011, **1**(3): 349-364
- [9] Dierckx H, Arens S, Li B W, *et al.* A theory for spiral wave drift in reaction-diffusion-mechanics systems. New J Phys, 2015, **17**(4): 043055
- [10] Defauw A, Vandersickel N, Dawyndt P, *et al.* Small size ionic heterogeneities in the human heart can attract rotors. Am J Physiol Heart C, 2014, **307**(10): H1456-H1468
- [11] Defauw A, Dawyndt P, Panfilov A V. Initiation and dynamics of a spiral wave around an ionic heterogeneity in a model for human cardiac tissue. Phys Rev E, 2013, **88**(6): 062703
- [12] Nayak A R, Shajahan T K, Panfilov A V, *et al.* Spiral-wave dynamics in a mathematical model of human ventricular tissue with myocytes and fibroblasts. PLoS One, 2013, **8**(9): e72950
- [13] Dierckx H, Brisard E, Verschelde H, *et al.* Drift laws for spiral waves on curved anisotropic surfaces. Phys Rev E, 2013, **88**(1): 012908
- [14] Zhang J Q, Li X, Liang L S, *et al.* Effects of external stimuli on the pacemaker function of the sinoatrial node in sodium channel gene mutations models. Sci China Life Sci, 2013, **56**(9): 818-822
- [15] Li J, Inada S, Schneider J E, *et al.* Three-dimensional computer model of the right atrium including the sinoatrial and atrioventricular nodes predicts classical nodal behaviours. PLoS One, 2014, **9**(11): e112547
- [16] Butters T D, Aslanidi O V, Zhao J, *et al.* A novel computational sheep atria model for the study of atrial fibrillation. Interface Focus, 2013, **3**(2): 20120067
- [17] Adeniran I, Hancox J C, Zhang H. Effect of cardiac ventricular mechanical contraction on the characteristics of the ECG: a simulation study. J Biomed Sci Eng, 2013, **6**(12): 47-60
- [18] Alday E A, Colman M A, Langley P, *et al.* A new algorithm to diagnose atrial ectopic origin from multi lead ECG systems-insights from 3D virtual human atria and torso. PLoS Comput Biol, 2015, **11**(1): e1004026
- [19] Aslanidi O V, Colman M A, Varela M, *et al.* Heterogeneous and anisotropic integrative model of pulmonary veins: computational study of arrhythmogenic substrate for atrial fibrillation. Interface Focus, 2013, **3**(2): 20120069
- [20] Adeniran I, Hancox J C, Zhang H. In silico investigation of the short QT syndrome, using human ventricle models incorporating electromechanical coupling. Front Physiol, 2013, **4**(5): 16
- [21] Colman M A, Aslanidi O V, Kharche S, *et al.* Pro-arrhythmogenic effects of atrial fibrillation-induced electrical remodelling: insights from the three-dimensional virtual human atria. J Physiol, 2013, **591**(17): 4249-4272
- [22] Kharche S R, Satory T, Colman M A, *et al.* Effects of human atrial ionic remodelling by β -blocker therapy on mechanisms of atrial fibrillation: a computer simulation. Europace, 2014, **16**(10): 1524-1533
- [23] Du C, El Harchi A, Zhang H, *et al.* Modification by KCNE1 variants of the hERG potassium channel response to premature stimulation and to pharmacological inhibition. Physiol Rep, 2013, **1**(6): e00175
- [24] Di Veroli G Y, Davies M R, Zhang H, *et al.* hERG inhibitors with similar potency but different binding kinetics do not pose the same proarrhythmic risk: implications for drug safety assessment. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, **25**(2): 197-207
- [25] Colman M A, Varela M, Hancox J C, *et al.* Evolution and

- pharmacological modulation of the arrhythmogenic wave dynamics in canine pulmonary vein model. *Europace*, 2014, **16**(3): 416–423
- [26] Amanfu R K, Saucerman J J. Modeling the effects of β 1-adrenergic receptor blockers and polymorphisms on cardiac myocyte Ca^{2+} handling. *Mol Pharmacol*, 2014, **86**(2): 222–230
- [27] Yang J H, Polanowska-Grabowska R K, Smith J S, *et al.* PKA catalytic subunit compartmentation regulates contractile and hypertrophic responses to β -adrenergic signaling. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, **66**(1): 83–93
- [28] Negroni J A, Morotti S, Lascano E C, *et al.* β -adrenergic effects on cardiac myofilaments and contraction in an integrated rabbit ventricular myocyte model. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, **81**(4): 162–175
- [29] Morotti S, Edwards A G, McCulloch A D, *et al.* A novel computational model of mouse myocyte electrophysiology to assess the synergy between Na^+ loading and CaMKII. *J Physiol*, 2014, **592**(6): 1181–1197
- [30] Xie Y, Grandi E, Bers D M, *et al.* How does β -adrenergic signalling affect the transitions from ventricular tachycardia to ventricular fibrillation? *Europace*, 2014, **16**(3): 452–457
- [31] Walker M A, Williams G S B, Kohl T, *et al.* Superresolution modeling of calcium release in the heart. *Biophys J*, 2014, **107**(12): 3009–3020
- [32] Greenstein J L, Foteinou P T, Hashambhoy-Ramsay Y L, *et al.* Modeling CaMKII-mediated regulation of L-type Ca^{2+} channels and ryanodine receptors in the heart. *Front Pharmacol*, 2014, **5**(4): 60
- [33] Gauthier L D, Cortassa S, Greenstein J L, *et al.* Mechanistic electron transport chain model explains ROS production in different respiratory modes. *Biophys J*, 2013, **104**(2): 304a–305a
- [34] Kembro J M, Aon M A, Winslow R L, *et al.* Integrating mitochondrial energetics, redox and ROS metabolic networks: a two-compartment model. *Biophys J*, 2013, **104**(2): 332–343
- [35] Gauthier L D, Greenstein J L, O'rourke B, *et al.* An integrated mitochondrial ROS production and scavenging model: implications for heart failure. *Biophys J*, 2013, **105**(12): 2832–2842
- [36] Foteinou P T, Greenstein J L, Winslow R L. Mechanistic Investigation of the Arrhythmogenic Role of Oxidized CaMKII in the Heart. *Biophys J*, 2015, **109**(4): 838–849
- [37] Ukwatta E, Arevalo H, Rajchl M, *et al.* Image-based reconstruction of three-dimensional myocardial infarct geometry for patient-specific modeling of cardiac electrophysiology. *Med Phys*, 2015, **42**(8): 4579–4590
- [38] Vadakkumpadan F, Arevalo H, Trayanova N A. Patient-specific modeling of the heart: estimation of ventricular fiber orientations. *J Vis Exp*, 2013, **71**(1): e50125
- [39] McDowell K S, Vadakkumpadan F, Blake R, *et al.* Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation. *Biophys J*, 2013, **104**(12): 2764–2773
- [40] McDowell K S, Zahid S, Vadakkumpadan F, *et al.* Virtual electrophysiological study of atrial fibrillation in fibrotic remodeling. *PloS One*, 2015, **10**(2): e0117110
- [41] Hu Y, Gurev V, Constantino J, *et al.* Effects of mechano-electric feedback on scroll wave stability in human ventricular fibrillation. *PloS One*, 2013, **8**(4): e60287
- [42] Trayanova N A, Boyle P M, Arevalo H J, *et al.* Exploring susceptibility to atrial and ventricular arrhythmias resulting from remodeling of the passive electrical properties in the heart: a simulation approach. *Front Physiol*, 2014, **5**(11): 435
- [43] Yuxuan Hu M S E, Gurev V, Constantino J, *et al.* Optimizing CRT to minimize ATP consumption heterogeneity throughout the left ventricle: a simulation analysis using a canine heart failure model. *Heart Rhythm*, 2014, **11**(6): 1063–1069
- [44] Filippi S, Gizzi A, Cherubini C, *et al.* Mechanistic insights into hypothermic ventricular fibrillation: the role of temperature and tissue size. *Europace*, 2014, **16**(3): 424–434
- [45] Bragard J, Simic A, Elorza J, *et al.* Shock-induced termination of reentrant cardiac arrhythmias: comparing monophasic and biphasic shock protocols. *Chaos*, 2013, **23**(4): 043119
- [46] Gizzi A, Cherry E M, Gilmour Jr R F, *et al.* Effects of pacing site and stimulation history on alternans dynamics and the development of complex spatiotemporal patterns in cardiac tissue. *Front Physiol*, 2013, **4**(4): 71
- [47] Garzón A, Grigoriev R O, Fenton F H. Continuous-time control of alternans in long Purkinje fibers. *Chaos*, 2014, **24**(3): 033124
- [48] Bueno-Orovio A, Cherry E M, Evans S J, *et al.* Basis for the Induction of Tissue-Level Phase-2 Reentry as a Repolarization Disorder in the Brugada Syndrome. *Biomed Res Int*, 2015, **2015**(2015): 197586
- [49] Jeyaraj D, Wan X, Ficker E, *et al.* Ionic bases for electrical remodeling of the canine cardiac ventricle. *Am J Physiol Heart C*, 2013, **305**(3): H410–H419
- [50] Heijman J, Zaza A, Johnson D M, *et al.* Determinants of beat-to-beat variability of repolarization duration in the canine ventricular myocyte: a computational analysis. *PLoS Comput Biol*, 2013, **9**(8): e1003202
- [51] Desouza K A, Joseph S M, Cuculich P S, *et al.* Noninvasive mapping of ventricular activation in patients with transplanted hearts. *J Electrocardiol*, 2013, **46**(6): 698–701
- [52] Vijayakumar R, Silva J N A, Desouza K A, *et al.* Electrophysiologic substrate in congenital long QT syndrome noninvasive mapping with electrocardiographic imaging (ECGI). *Circulation*, 2014, **130**(22): 1936–1943
- [53] Zhang J, Desouza K A, Cuculich P S, *et al.* Continuous ECGI mapping of spontaneous VT initiation, continuation, and termination with antitachycardia pacing. *Heart Rhythm*, 2013, **8**(10): 1244–1245
- [54] Gurev V, Constantino J, Rice J J, *et al.* Distribution of electromechanical delay in the heart: insights from a three-dimensional electromechanical model. *Biophys J*, 2010, **99** (3): 745–754
- [55] Tsumoto K, Ashihara T, Haraguchi R, *et al.* Ischemia-related subcellular redistribution of sodium channels enhances the proarrhythmic effect of class I antiarrhythmic drugs: a simulation study. *PloS One*, 2013, **9**(10): e109271

- [56] 孙 奇, 唐 闽, 夏 灵, 等. 犬左心房间肌细胞动作电位的计算机建模仿真研究. 中国分子心脏病学杂志, 2013, **1**: 433-437
Sun Q, Tang M, Xia L, *et al.* Mol Cardiol Chin, 2013, **1**: 433-437
- [57] Zhan H, Xia L, Shou G, *et al.* Fibroblast proliferation alters cardiac excitation conduction and contraction: a computational study. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, **15**(3): 225-242
- [58] Zang Y, Xia L. Cellular mechanism of cardiac alternans: an unresolved chicken or egg problem. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, **15**(3): 201-211
- [59] Zang Y, Dai L, Zhan H, *et al.* Theoretical investigation of the mechanism of heart failure using a canine ventricular cell model: especially the role of up-regulated CaMKII and SR Ca^{2+} leak. J Mol Cell Cardiol, 2013, **56**(4): 34-43
- [60] Chen Z, Guo-Fa S, Hong L, *et al.* A new magneto-cardiogram study using a vector model with a virtual heart and the boundary element method. Chin Phys B, 2013, **22**(9): 90701-90705
- [61] Jiang M, Zhang H, Zhu L, *et al.* Noninvasive reconstruction of cardiac transmembrane potentials using a kernelized extreme learning method. Phys Med Biol, 2015, **60**(8): 3237-3253
- [62] Jiang M, Wang Y, Xia L, *et al.* The combination of self-organizing feature maps and support vector regression for solving the inverse ECG problem. Comput Math Appl, 2013, **66**(10): 1981-1990
- [63] Yang F, Zhang L, Lu W, *et al.* Multi-boundary cardiac data visualization based on multidimensional transfer function with ray distance. Bio-Med Mater Eng, 2014, **24**(6): 3025-3032
- [64] 白杰云, 谢松君, 王宽全, 等. 基于虚拟心脏的早期后除极导致室颤的仿真研究. 生物化学与生物物理进展, 2015, **42**(10): 955-961
Bai J, Xie S, Wang K, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2015, **42**(10): 955-961
- [65] Bai J Y, Wang K Q, Zhang H G. Pro-arrhythmic effects of camodulin kinase II (CaMKII) in thmothy syndrome arising from a new CACNA1C mutation. Cardiology, 2015, **131**(suppl 2): 303
- [66] Bai J Y, Wang K Q, Zhang H G. GW26-e3983 Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase modulation of torsade de pointes arrhythmogenesis and identification of targeted sites of antiarrhythmic therapy in human Timothy Syndrome arising from a new CACNA1C mutation. J Am Coll Cardiol, 2015, **66**(16_S): C75
- [67] Trayanova N A, Tice B M. Integrative computational models of cardiac arrhythmias-simulating the structurally realistic heart. Drug Discov Today Dis Models, 2009, **6**(3): 85-91
- [68] Clayton R H, Bernus O, Cherry E M, *et al.* Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions. Prog Biophys Mol Biol, 2011, **104**(1): 22-48
- [69] Fink M, Niederer S A, Cherry E M, *et al.* Cardiac cell modelling: observations from the heart of the cardiac physiome project. Prog Biophys Mol Biol, 2011, **104**(1-3): 2-21
- [70] Trayanova N A. Whole-heart modeling applications to cardiac electrophysiology and electromechanics. Circ Res, 2011, **108**(1): 113-128
- [71] Venetucci L, Denegri M, Napolitano C, *et al.* Inherited calcium channelopathies in the pathophysiology of arrhythmias. Nat Rev Cardiol, 2012, **9**(10): 561-575
- [72] Wilde A A, Antzelevitch C, Borggrefe M, *et al.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome consensus report. Circulation, 2002, **106**(19): 2514-2519
- [73] Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, *et al.* Short QT syndrome. Cardiovasc Res, 2005, **67**(3): 357-366
- [74] Lahat H, Pras E, Eldar M. RYR2 and CASQ2 mutations in patients suffering from catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation, 2003, **107**(3): e29-e29
- [75] Jons C, Jin O, Moss A J, *et al.* Use of mutant-specific ion channel characteristics for risk stratification of long QT syndrome patients. Sci Transl Med, 2011, **3**(76): 76ra28
- [76] Roberts B N, Yang P C, Behrens S B, *et al.* Computational approaches to understand cardiac electrophysiology and arrhythmias. Am J Physiol Heart C, 2012, **303**(7): H766-H783
- [77] Arevalo H, Plank G, Helm P, *et al.* Tachycardia in post-infarction hearts: insights from 3D image-based ventricular models. PLoS One, 2013, **8**(7): e68872
- [78] Shiferaw Y, Aistrup G L, Wasserstrom J A. Intracellular Ca^{2+} waves, afterdepolarizations, and triggered arrhythmias. Cardiovasc Res, 2012, **95**(3): 265-268
- [79] Clusin W T. Calcium and cardiac arrhythmias: DADs, EADs, and alternans. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003, **40**(3): 337-375
- [80] Weiss J N, Nivala M, Garfinkel A, *et al.* Alternans and arrhythmias from cell to heart. Circ Res, 2011, **108**(1): 98-112
- [81] Shaw R M, Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue roles of the sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling. Circ Res, 1997, **81**(5): 727-741
- [82] Aslanidi O V, Stewart P, Boyett M R, *et al.* Optimal velocity and safety of discontinuous conduction through the heterogeneous Purkinje-ventricular junction. Biophys J, 2009, **97**(1): 20-39
- [83] ten Tusscher K H W J, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. Am J Physiol Heart C, 2006, **291**(3): H1088-H1100
- [84] Riccio M L, Koller M L, Gilmour R F. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. Circ Res, 1999, **84**(8): 955-963
- [85] Lemay M, de Lange E, Kucera J P. Uncovering the dynamics of cardiac systems using stochastic pacing and frequency domain analyses. PLoS Comput Biol, 2012, **8**(3): e1002399
- [86] MacLellan W R, Wang Y, Lusis A J. Systems-based approaches to cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol, 2012, **9**(3): 172-184
- [87] Ashikaga H, Arevalo H, Vadakkumpadan F, *et al.* Feasibility of image-based simulation to estimate ablation target in human ventricular arrhythmia. Heart Rhythm, 2013, **10**(8): 1109-1116
- [88] Rantner L J, Tice B M, Trayanova N A. Terminating ventricular tachyarrhythmias using far-field low-voltage stimuli: mechanisms and delivery protocols. Heart Rhythm, 2013, **10**(8): 1209-1217
- [89] Karathanos T V, Boyle P M, Bayer J D, *et al.* Opsin spectral sensitivity determines the effectiveness of optogenetics-based defibrillation. Biophys J, 2015, **108**(2): 148a

Potential Pathogenesis Discovery of Arrhythmia Based on Cardiac Electrophysiological Models: Research Progress*

BAI Jie-Yun¹⁾, WANG Kuan-Quan^{1)**}, ZHANG Heng-Gui^{1,2)}

¹⁾ School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China;

²⁾ Biological Physics Group, School of Physics and Astronomy, University of Manchester, Manchester M139PL, UK)

Abstract Revealing the pathogenesis of arrhythmia is a key task involved in diagnosis, treatment, drug development and equipment design. Multi-scale and multi-mode models of cardiac electrophysiology from ion channel, cell, fiber, tissue, heart to torso-heart integrated various physiological and pathological data from molecular biology, biochemistry, physiology and anatomy of the heart, changed research methods based on gene mutation, protein expression, cell electrophysiology and clinical symptoms completely and created a systematic approach for studying development and transformation of arrhythmias from microscopic changes to macroscopic pathology. The most important is that the cardiac electrophysiological model, which is a powerful tool for studying the mechanisms of arrhythmia, becomes the unified method of micro and macro research. In this paper, we summarized the method of constructing cardiac electrophysiological models, discussed the role and status of the multi-scale cardiac electrophysiological model in the study of cardiac arrhythmia mechanism, and outlined important research prospects and challenges of the electrophysiological modeling and simulation of arrhythmia in the future.

Key words systems biology, physiology, computational cardiology, virtual heart, cardiac arrhythmia, cardiac electrophysiology model, modeling and simulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0302

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (61173086, 61571165).

**Corresponding author.

Tel: 86-451-86412671, E-mail: wangkq@hit.edu.cn

Received: September 29, 2015 Accepted: December 31, 2015