

## 基于修订的心室肌细胞模型的 短 QT 综合征病理仿真

刘纪红<sup>1,2</sup>, 林 杨<sup>2</sup>, 林海叶<sup>2</sup>

(1. 东北大学 信息科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110819; 2. 东北大学 中荷生物医学与信息工程学院, 辽宁 沈阳 110819)

**摘 要:** 基于已公布的人体心室肌细胞模型数据建立了一维心室肌细胞模型, 仿真了伪心电图及心内膜细胞、心中间膜细胞和心外膜细胞这三种细胞的动作电位. 基于构建的模型进行周期实验, 针对实验中出现的将修订模型中的参数. 将修订后模型的仿真结果与已经公布的实验数据进行对比, 从而验证模型修订的合理性和可靠性. 最后基于修订的心室肌细胞模型对与 KCNJ2 有关的短 QT 综合征的病理情况进行仿真, 分析仿真结果, 验证了修订模型的实用性.

**关 键 词:** 病理仿真; 离子通道; 动作电位时程; 膜电导; 短 QT 综合征

中图分类号: R 318.11 文献标志码: A 文章编号: 1005-3026(2015)08-1097-05

## Pathology Simulation of Short QT Syndrome Based on an Improved Model of Ventricular Myocytes

LIU Ji-hong<sup>1,2</sup>, LIN Yang<sup>2</sup>, LIN Hai-ye<sup>2</sup>

(1. School of Information Science & Engineering, Northeastern University, Shenyang 110819, China; 2. Sino-Dutch Biomedical and Information Engineering School, Northeastern University, Shenyang 110819, China. Corresponding author: LIU Ji-hong, associate professor, E-mail: liujihong@ise.neu.edu.cn)

**Abstract:** Based on the data of the existing human ventricular cell model, a one-dimensional ventricular cell model is established. The pseudo ECG, action potentials for the endocardium cell, the mid-myocardium cell and the epicardium cell are simulated. The cycle simulation is carried out based on the established model, the parameters in the model are revised according to the problems encountered in the simulation process. It can be seen by comparing the existed experiment data with the simulation results that the improved model is reasonable and reliable. The KCNJ2-correlated short QT syndrome pathological conditions is also simulated by the improved model and the model proposed is validated.

**Key words:** pathology simulation; ion channel; action potential duration; membrane conductance; short QT syndrome

心脏作为人体最重要的器官之一,其实体研究不仅周期长,费用高,风险性大,而且往往得到的实验效果也不是很理想.为了更好地研究心脏的生理和病理情况,人们应用计算机对心脏的结构与生理功能进行模拟,构建一个具有微观模型的虚拟心脏<sup>[1]</sup>.虚拟心脏可以通过不同的离子通道变化仿真心脏功能的改变,在心脏疾病的研究中更快捷,方便,易于操控.短 QT 综合征(SQTS)

会导致心律失常,并且与心源性猝死密切相关<sup>[2]</sup>,所以目前针对 SQTS 的研究也变得尤为重要,而计算机模型再现了 K<sup>+</sup>通道变异引起的 QT 间期变短的症状<sup>[3-5]</sup>.本文根据文献[3-4]发表的 SQTS 仿真分析结果,结合心室的电生理模型对与 KCNJ2 有关的短 QT 综合征(SQT3)进行了病理仿真.

本文根据 ten Tusscher 等<sup>[6]</sup>在 2006 年发表的

人类心室模型(TNNP 模型)数据和初始化参数,仿真了心室壁内、中、外三层心肌细胞的动作电位及其一维心肌细胞电兴奋传导计算的伪心电图.在仿真实验中发现心室中间膜(Mcell)的动作电位复极化到 90% 的时间(APD90)在 410 ms 以上,与临床数据不符,并且随着仿真周期的增大,模型呈现出不稳定性.因此本文根据实验中出现的問題修订 TNNP 模型.最后基于修订的心室肌细胞模型仿真 SQT3 病理情况,验证了修订模型的使用性.

## 1 心肌细胞数学模型

### 1.1 心肌细胞静息电位

细胞膜具有通透性,某些离子可以在一定的条件下进出细胞,导致离子在细胞膜的两侧存在浓度差,从而在细胞膜上形成跨膜电位,即静息电位  $E_x$ .当细胞膜对某种离子通透时,该离子在细胞膜上形成的静息电位可用 Nernst 方程计算:

$$E_x = \frac{RT}{Z_x F} \ln \left( \frac{[x]_o}{[x]_i} \right). \quad (1)$$

式中:  $E_x$  为静息电位;  $R$  为气体常数 (8 314 J/(kmol·K));  $T$  为绝对温度 (310 K);  $F$  为法拉第常数 (96 487 C/mol);  $Z_x$  为离子  $x$  的离子价;  $[x]_i$  为细胞内离子浓度;  $[x]_o$  为细胞外离子浓度.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Cl}^-$  这 4 种离子是静息状态下细胞膜电位形成和维持的主要离子.

### 1.2 心肌细胞动作电位

当细胞受到一定的外部刺激后,细胞膜上的离子通道会打开或关闭,带电离子通过细胞膜形成离子流,内外两种离子流会改变细胞的膜电位.影响心肌细胞动作电位的离子电流主要包括  $I_{\text{Na}}$ ,  $I_{\text{CaL}}$ ,  $I_{\text{To}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$ ,  $I_{\text{NaCa}}$ ,  $I_{\text{NaK}}$ ,  $I_{\text{pCa}}$ ,  $I_{\text{pK}}$ ,  $I_{\text{bNa}}$ ,  $I_{\text{K1}}$ ,  $I_{\text{bCa}}$  等 12 种电流<sup>[7]</sup>.本文研究的心室壁细胞的动作电位主要分为 5 相(如图 1 所示).

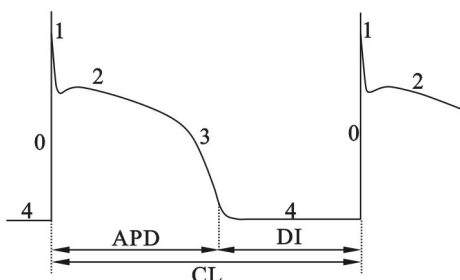


图 1 心肌细胞动作电位

Fig. 1 Ventricular cell action potentials

动作电位持续时间(APD)、舒张期(DI)、循环周期(CL)等参数均用来分析心肌细胞动作电位.人类心肌细胞 APD 的正常范围是 275 ~ 400 ms, Mcell 的 APD 要比 Endo 和 Epi 长.在仿真过程中发现 Mcell 的 APD90 与临床数据不符并且呈现出不稳定性,所以本文主要针对 Mcell 的相关参数进行修订,以使模型更加接近人类心室,增加模型的稳定性.

### 1.3 心肌细胞电生理数学模型

心肌细胞在静息状态下受到特定刺激产生动作电位,再恢复到静息状态过程的跨膜电位,可以由微分方程表示:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{(I_{\text{stim}} + I_{\text{ion}})}{C_m}. \quad (2)$$

式中:  $V_m$  是细胞的跨膜电压;  $t$  是时间;  $I_{\text{stim}}$  是刺激电流;  $I_{\text{ion}}$  是总的跨膜离子电流;  $C_m$  是膜电容.

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{CaL}} + I_{\text{To}} + I_{\text{Kr}} + I_{\text{Ks}} + I_{\text{K1}} + I_{\text{NaCa}} + I_{\text{NaK}} + I_{\text{bNa}} + I_{\text{bCa}} + I_{\text{pCa}} + I_{\text{pK}}. \quad (3)$$

心肌细胞模型主要是模拟各个离子电流的变化,本文心肌细胞离子通道数学模型是基于 Hodgkin-Huxley 的数学模型建立的.

### 1.4 体表伪心电图计算

在临床上测得的体表心电图是用于判断心脏疾病的重要依据之一.体表伪心电图的计算:

$$\phi_e = \frac{a^2 \sigma_i}{4\sigma_o} \int (-\nabla V_m) \left[ \nabla \frac{1}{r} \right] dr. \quad (4)$$

$$r = \sqrt{(x-x')^2 + (y-y')^2 + (z-z')^2}. \quad (5)$$

式中:  $r$  表示细胞到测量点距离;  $\sigma_i$  和  $\sigma_o$  分别表示细胞内外的电阻率;  $\nabla V_m$  是跨膜电压  $V_m$  的空间梯度;  $a$  表示细胞半径.室壁最外侧到计算体表伪心电图的距离是 2 cm.

## 2 一维心肌细胞模型修订

### 2.1 一维心肌细胞仿真

本文借助 Visual Studio 2010 开发工具,采用 C++ 语言对心肌细胞进行仿真研究.模型根据 ten Tusscher 在 2006 年发表的模型数据建立.本文研究 3 种细胞: Endo, Mcell, Epi.在每个周期的第 10 ms 施加刺激,每次刺激持续 1 ms,刺激强度为  $-52 \text{ pA/cm}^2$ ,相邻刺激间隔为 1 000 ms.考虑到模拟的稳定性与系统计算的速度,默认每次仿真均计算和显示第 6 个周期的动作电位和伪心电图. TNNP 模型仿真得到的动作电位和体表伪心电图如图 2 所示.

在仿真过程中随着仿真周期的增加,APD90 的值出现了波动现象. 分别仿真 8,11,15,20,30,50 个周期,计算 3 种细胞 APD90. 结果如表 1 所示:随着仿真周期的增加,Endo 与 Epi 的 APD90 基本稳定,而 Mcell 的 APD90 不仅逐渐增大而且波动也较为明显. 当仿真周期大于 15 后,Mcell 的 APD90 会大于 450 ms,并且 Mcell 与 Endo 和 Epi 的 APD90 差值也在 200 ms 左右,这两点均与临床数据不符.

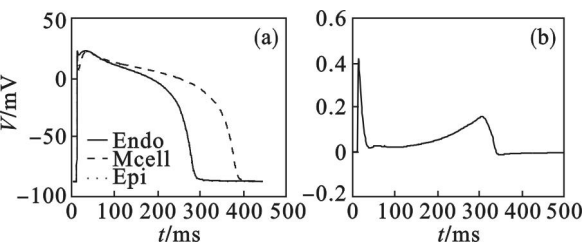


图 2 TNNP 模型动作电位和伪心电图  
Fig. 2 Action potentials and pseudo ECG of TNNP model  
(a)—动作电位; (b)—伪心电图.

表 1  $G_{Ks}=0.098\text{ nS/pF}$  ( $G_{Ks}=0.152\text{ nS/pF}$ ) 时不同周期的 APD90  
Table 1 Different cycle measuring APD90 when  $G_{Ks}=0.098\text{ nS/pF}$  ( $G_{Ks}=0.152\text{ nS/pF}$ )

细胞	APD90/ms					
	8 个周期	11 个周期	15 个周期	20 个周期	30 个周期	50 个周期
Endo	301.8 (301.8)	280.4 (280.4)	280.7 (280.7)	280.8 (280.8)	298.6 (298.6)	281.6 (281.6)
Mcell	410.0 (364.2)	428.3 (367.6)	455.7 (357.1)	378.9 (352.7)	476.6 (373.1)	478.0 (347.6)
Epi	286.5 (286.5)	281.8 (281.8)	294.2 (294.2)	287.2 (287.2)	273.9 (273.9)	278.5 (278.5)

注:括号中数字为  $G_{Ks}=0.152\text{ nS/pF}$  时的 APD90.

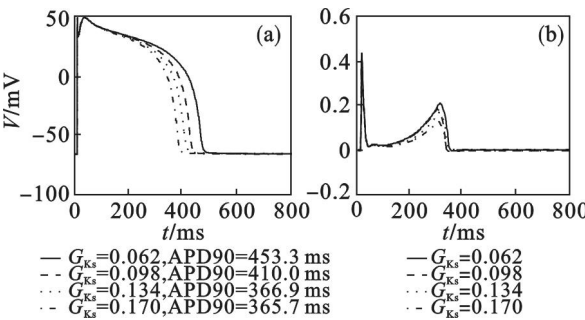


图 3 不同  $G_{Ks}$  下 Mcell 的动作电位和伪心电图  
Fig. 3 Mcell action potentials and pseudo ECG with different  $G_{Ks}$   
(a)—动作电位; (b)—伪心电图.

当  $G_{Ks}$  等于  $0.152\text{ nS/pF}$  时第 8 周期 Mcell 的 APD 90 是  $364.2\text{ ms}$ ,在不同  $G_{Ks}$  条件下,仿真计算得到的伪心电图相差不大. 针对  $G_{Ks}$  等于  $0.152\text{ nS/pF}$  情况进行周期仿真实验,计算 3 种细胞的 APD90,结果见表 1.

2.2 心肌细胞模型参数修订结果

模型中 Mcell 的 APD90 比 Endo 和 Epi 长,主要是因为 Mcell 的慢速延迟整流电流 ( $I_{Ks}$ ) 的最大电导值 ( $G_{Ks}$ ) 比 Endo 和 Epi 小得多<sup>[8]</sup>;因此对周期仿真实验中出现的问题,主要调整的是 Mcell 的  $G_{Ks}$ . ten Tusscher 在文献[6,8]中提出的 Mcell 的  $G_{Ks}$  分别为  $0.062\text{ nS/pF}$  和  $0.098\text{ nS/pF}$ ;本文以二者的差值  $0.036\text{ nS/pF}$  为步长,以  $0.062\text{ nS/pF}$  为初始值进行 8 个周期的仿真实验. 因为只改变了 Mcell 的  $G_{Ks}$  值,所以 Endo 和 Epi 的动作电位并没有发生变化. Mcell 在不同  $G_{Ks}$  值下仿真的动作电位和体表伪心电图如图 3 所示.

仿真结果显示,随着  $G_{Ks}$  增加,动作电位复极化加快,APD90 减小,T 波幅值下降并且向左移动. 当  $G_{Ks}$  变化到  $0.134\text{ nS/pF}$  和  $0.170\text{ nS/pF}$  时 APD90 变化幅度减小,继续增加  $G_{Ks}$ ,APD90 差值也开始增加;当  $G_{Ks}$  大于  $0.245\text{ nS/pF}$  时,伪心电图的 T 波开始下凹或倒置. 因此,以  $0.134\text{ nS/pF}$  为初始值,以  $0.09\text{ nS/pF}$  为步长再进行仿真实验,结果如图 4 所示.

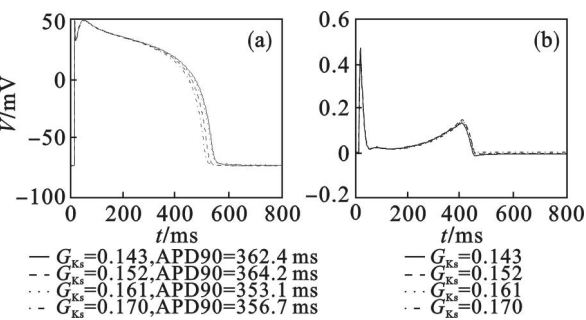


图 4 再次修订  $G_{Ks}$  后 Mcell 的动作电位和伪心电图  
Fig. 4 Mcell action potentials and pseudo ECG with the readjusted  $G_{Ks}$   
(a)—动作电位; (b)—伪心电图.

2.3 心肌细胞模型参数修订结果分析

根据表 1 绘制 3 种细胞的 APD90 变化趋势,如图 5 所示.

在 TNNP 模型下,Mcell 的 APD90 随着仿真周期的增加而增加并且变化趋势不稳定;而在修

订模型下, Mcell 的 APD90 基本稳定在 360 ms 左右. 模型的修订增加了模型的稳定性. 在伪心电图中 R 波无变化, T 波幅值随着  $G_{Ks}$  增大而降低, 并且波形向左移动. 在仿真过程中, 当  $G_{Ks} = 0.125$  nS/pF 时 Mcell 的 APD90 稳定在 390 ms 左右, 当  $G_{Ks} = 0.152$  nS/pF 时 Mcell 的 APD90 稳定在 360 ms 左右, 所以本文将其范围定为 0.125 ~ 0.152 nS/pF. 在模型参数  $G_{Ks}$  修订过程中需要注意的是, 不能将参数设置得过大, 因为当  $G_{Ks}$  超过 0.245 nS/pF 之后, 伪心电图的 T 波会呈现下凹或是倒置现象.

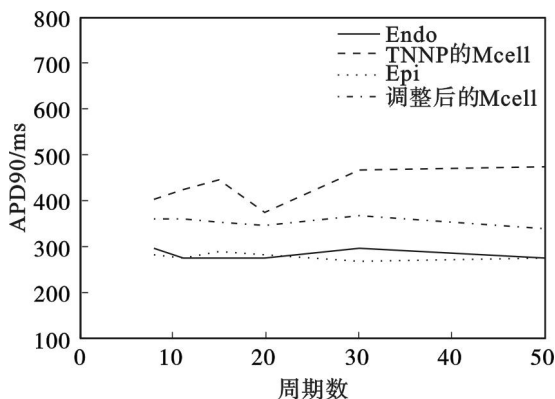


图 5 APD90 变化趋势  
Fig. 5 Change trend of APD90

### 3 短 QT 综合征病理仿真

#### 3.1 短 QT 综合征病理仿真的生理基础

心脏离子通道病是一种心肌细胞膜离子通道蛋白质结构和功能变异进而导致的心脏疾病<sup>[9]</sup>, 本文仿真的短 QT 综合征 (SQTS) 是一种可引起心脏性猝死但心脏结构正常的遗传性离子通道病<sup>[10]</sup>. KCNJ2 功能增益性突变被认为是短 QT 综合征的一种 (SQT3)<sup>[11]</sup>, 内向整流钾通道 Kir2.1 $\alpha$  亚单元是由 KCNJ2 基因编码. KCNJ2 发生突变是指基因的核苷酸序列 514 处的鸟嘌呤 (G) 突变为腺嘌呤 (A), 导致通道蛋白密码子 172 处的氨基酸由天冬氨酸突变为天冬酰胺, 使得内向整流钾电流 ( $I_{K1}$ ) 获得性增益外向成分增加, 加快了细胞的复极化过程, 缩短了有效不应期和 QT 间期, T 波波形变得窄而高. KCNJ2 基因是成对的, 存在 3 种情况: 野生型 (WT), 杂合子突变 (WT - D172N) 和纯合子突变 (D172N). 文献 [12] 提出了基于 TNNP 模型的 SQT3 模型, 模型如式 (6) ~ 式 (13) 所示, 其结合了实验观察到的 WT, WT - D172N 和 D172N 突变的动力学特点. 该模型在 TNNP 模型上改进了  $I_{K1}$  数学模型, 是目

前研究 SQT3 病理情况最稳定的模型, 具体描述如下所示.

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{K_o}{5.4}} x_{K1\infty} (V - E_K), \quad (6)$$

$$x_{K1\infty} = \frac{\alpha_{K1}}{\alpha_{K1} + \beta_{K1}}. \quad (7)$$

$$\text{WT: } G_{K1} = 4.8 \text{ nS/pF},$$

$$\alpha_{K1} = \frac{0.07}{1 + e^{0.017(V - E_K - 200.2)}}, \quad (8)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0003(V - E_K - 100.2)} + e^{0.08(V - E_K - 8.7)}}{1 + e^{-0.024(V - E_K)}}. \quad (9)$$

$$\text{WT - D172N: } G_{K1} = 6.27 \text{ nS/pF},$$

$$\alpha_{K1} = \frac{0.1}{1 + e^{0.023(V - E_K - 199.9)}}, \quad (10)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0002(V - E_K + 100.4)} + e^{0.07(V - E_K - 9.8)}}{1 + e^{-0.021(V - E_K)}}. \quad (11)$$

$$\text{D172N: } G_{K1} = 11.32 \text{ nS/pF},$$

$$\alpha_{K1} = \frac{0.1}{1 + e^{0.05(V - E_K - 199.9)}}, \quad (12)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0002(V - E_K + 100.1)} + e^{0.08(V - E_K - 10.3)}}{1 + e^{-0.006(V - E_K)}}. \quad (13)$$

式中:  $[K]_o$  表示细胞膜外的钾离子浓度;  $x_{K1\infty}$  是时间依赖的激活门开放程度的稳态值;  $\alpha_{K1}$  和  $\beta_{K1}$  是门控变量从一个状态到另一个状态的电压依从率.

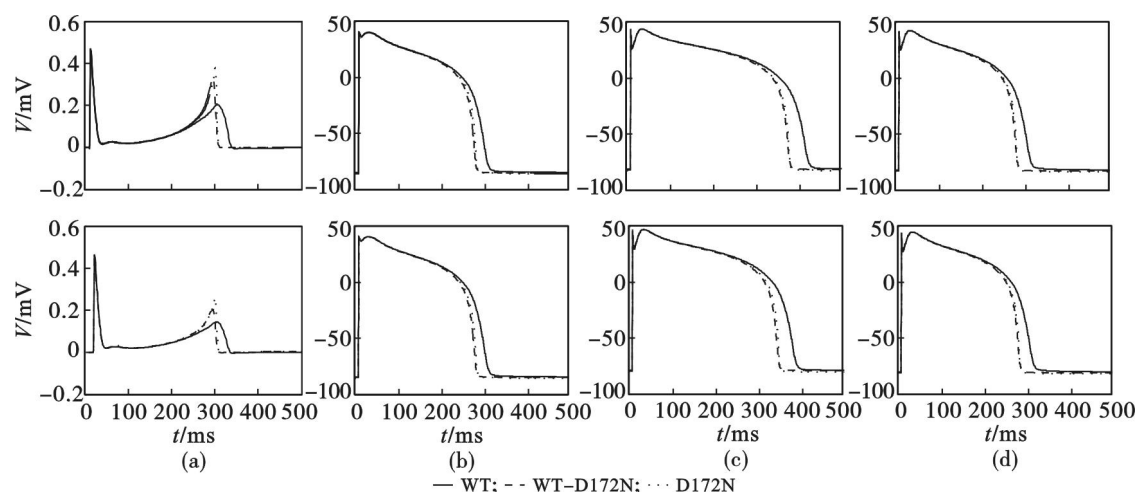
#### 3.2 短 QT 综合征病理仿真结果

模型的修订并没有改变 Endo 和 Epi 的参数, 所以在仿真 SQT3 时, Endo 和 Epi 的变化完全一致, 主要对比修订模型和 TNNP 模型的伪心电图和 Mcell 的动作电位. 使用 TNNP 模型和修订模型对 SQT3 进行病理仿真, 结果如图 6 所示.

#### 3.3 短 QT 综合征病理仿真结果分析

在 WT, WT - D172N, D172N 情况下, TNNP 模型仿真得到的 QT 间期分别为 341, 312 和 307 ms. 修订模型分别为 338, 315 和 303 ms. 将 TNNP 模型仿真结果与修订模型仿真结果对比分析可以发现, 两种模型 Endo 和 Epi 在 WT, WT - D172N, D172N 3 种情况下动作电位变化一致, Mcell 动作电位和体表伪心电图的变化趋势一样. 两种模型仿真得到的结论也相类似, 在 SQT3 病理过程中, Endo, Mcell, Epi 的动作电位复极加快, APD90 减小, 体表伪心电图 T 波幅值变高, 宽度变窄, QT 间期缩短. 对比仿真结果, 表明模型的修订不仅调整了 Mcell 的 APD90, 增加了模型稳定性, 并且保证了模型的实用性.





上排图是 TNNP 模型仿真结果,下排图是修订模型仿真结果

图6 TNNP 模型和修订模型在 WT, WT-D172N, D172N 情况下仿真的体表伪心电图和心室壁细胞动作电位  
Fig. 6 Simulation of pseudo ECG and action potentials under WT, WT-D172N, D172N condition based on TNNP model and improved model

(a)—体表伪心电图; (b)—Endo 动作电位; (c)—Mcell 动作电位; (d)—Epi 动作电位.

## 4 结 论

参数修订后模型的 Mcell 的动作电位和 APD90 更符合临床数据,并且克服了 TNNP 模型周期实验中出现的不稳定性. 本文给出的参数修订调整范围是  $0.125 \sim 0.152$  nS/pF. 在 SQT3 病理仿真中,修订模型的  $G_{Ks}$  选为  $0.152$  nS/pF. 对比 TNNP 模型和修订模型仿真结果可知,模型的修订不仅增加了模型稳定性,并且保证了模型的实用性.

心室的电生理模型中有许多参数,参数改变产生的影响也各不相同. 本文主要是修订了其中的一个参数,未来可以更进一步地分析其他参数,以便可以更好地利用虚拟心脏研究心脏疾病及其治疗药物.

### 参考文献:

- [1] Allah E, Aslanidi O V, Tellez J O, et al. Postnatal development of transmural gradients in expression of ion channels and  $Ca^{2+}$ -handling proteins in the ventricle [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2012, 53(2): 145-155.
- [2] Maury P, Extramiana F, Sbragia P, et al. Short QT syndrome. update on a recent entity [J]. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2008, 101(11): 779-786.
- [3] Adeniran I, Hancox J C, Zhang H. In silico investigation of the short QT syndrome, using human ventricle models incorporating electromechanical coupling [J]. *Frontiers in Physiology*, 2013, 4: 1-16.
- [4] Adeniran I, El Harchi A, Hancox J C, et al. Proarrhythmia in KCNJ2-linked short QT syndrome: insights from modeling [J]. *Cardiovascular Research*, 2012, 94(1): 66-76.
- [5] Deo M, Ruan Y, Pandit S V, et al. KCNJ2 mutation in the short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(11): 4291-4296.
- [6] ten Tusscher K H W J, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model [J]. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 2006, 291(3): H1088-H1100.
- [7] 刘泰樾. 心肌细胞电生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 10-117.  
(Liu Tai-peng. Myocardial cell electrophysiology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 10-117.)
- [8] ten Tusscher K H W J, Noble D, Panfilov A V, et al. A model for ventricular tissue [J]. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 2004, 286(4): H1573-H1589.
- [9] Marban E. Cardiac channelopathies [J]. *Nature*, 2002, 415(6868): 213-218.
- [10] 严干新, 郭继鸿, 崔长琮, 等. 心律失常的现代治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 337-343.  
(Yan Gan-xin, Guo Ji-hong, Cui Chang-cong, et al. Management of cardiac arrhythmias [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 337-343.)
- [11] Priori S G, Pandit S V, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene [J]. *Circulation Research*, 2005, 96(7): 800-807.
- [12] El Harchi A, McPate M J, Zhang Y H, 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.