

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

## 心律失常机制的建模仿真和理论研究<sup>\*</sup>

宋 震<sup>\*\*</sup>

鹏城实验室 数学和基础理论部,深圳 518066

**[摘 要]** 心血管疾病是全球自然死亡的头号杀手。心律失常一直都是心血管疾病致死的一种主要形式。随着实验和临床数据的积累、非线性动力学的理论应用、计算机算法的优化和算力的提升,通过建立生理生化层面精细的心脏电生理数学模型,开展生理及病理条件下高性能计算仿真已成为探究心律失常机制的一种有效技术手段。本文简要介绍了造成心律失常的几种典型机制,回顾了心脏电生理建模仿真的发展过程并指出了目前面临的主要挑战,包括如何更系统深入地理解心律失常这一可激发介质上多尺度多物理态的复杂时空行为,如何运用电生理建模仿真辅助抗心律失常特效药物研发以及完善一般性药物的心脏安全评估。针对以上的挑战,本文提出如下研究建议:发展计算上可行的多尺度群体化心脏电生理数学模型;进行基于药物与蛋白/离子通道相互作用的虚拟抗心律失常药物靶点的筛查;建立一般性药物心脏毒性检测的虚拟仿真平台。通过深度结合实验和临床数据发展高性能多尺度群体化的心脏电生理虚拟仿真,有望进一步发掘多学科交叉的研究潜力,推动心脏病学发展。

**[关键词]** 心血管疾病;心律失常;多尺度建模;虚拟药物靶点筛查;虚拟药物心脏毒性检测

心室颤动是心脏下腔存在的一种复杂形式的电波湍流,它会使心脏停止跳动,居自然死亡首因。心房颤动是位于心脏上腔的一种非正常波动形式,是临床实践中最常见的心律失常。尽管迄今为止进行了广泛的研究,对心律失常的机制仍知之甚少。主要原因是在实验和临床上很难做到对生物系统的精细控制,而且心律失常是多尺度多物理态的复杂行为。因此,仅通过单一学科,如生物学或生理学,是无法对这一复杂系统进行全面的探索研究。利用计算机技术创建多尺度多物理态的精细计算机仿真模型,并与数学物理理论有机结合,即使用多学科交叉的方法,对实验和临床心脏电生理动力学行为进行机制性的研究为心脏病学发展提供了新的思路。本文简要介绍了心脏电生理行为的基本机制——心肌兴奋收缩耦合,对可引发心源性猝死的心律失常的宏观(组织、器官)和微观(亚细胞、细胞)机制进行了总结;概述了心脏电生理建模仿真的发展以及面临的挑战;提出通过建立虚拟多尺度群体心脏电生理仿真



**宋震** 鹏城实验室数学和基础理论部副研究员。主要从事生物医学系统的建模仿真和理论研究工作,重点侧重于心脏电生理的建模仿真、心律失常的多尺度机制、非线性动力学在可激发生物系统中的应用等领域。主持国家自然科学基金等项目,发表包括 *PNAS*, *Circulation* 等高水平期刊论文 30 余篇。

平台作为解决领域内关键科学问题的有效手段。

### 1 心肌兴奋收缩耦合与心律失常

心脏的正常机械反应依赖于功能良好的心肌兴奋收缩耦合。在细胞水平上,以心室肌细胞为例,其是一个可激发的系统,会响应心室的电刺激而收缩。如图 1 所示,当心室肌细胞从其静息电位被刺激时,去极化电位累积,当膜电位达到阈值时会跃升并产生一个动作电位。然后,电压会在一段时间间隔,即动作电位时程(Action Potential Duration, APD),

收稿日期:2022-01-18;修回日期:2022-03-08

<sup>\*</sup> 本文根据第 296 期“双清论坛”讨论的内容整理。

<sup>\*\*</sup> 通信作者,Email:songzh01@pcl.ac.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82172067)资助。

之后恢复到静息电位。当电刺激传播到心室肌细胞时, L型钙通道(L-type  $\text{Ca}^{2+}$  Channel, LCC) 打开, 钙离子流入细胞质, 造成细胞内局部区域钙离子浓度升高, 进而诱发肌浆网膜上的雷诺定受体(Ryanodine Receptors, RyRs) 通道开放, 释放出肌浆网内大量的钙离子, 产生“钙火花”现象<sup>[1]</sup>。这一过程被称作钙诱导的钙释放( $\text{Ca}^{2+}$  Induced  $\text{Ca}^{2+}$  Release, CICR)。细胞内升高的钙离子浓度增加了钙离子与收缩蛋白的结合, 促使细胞缩短, 从而产生心脏收缩的机械力。除了调节收缩外, 钙离子还是一种主要的信号分子, 它会直接和间接地调节一些离子电流, 从而影响动作电位的特性。因此, 细胞内钙离子浓度会随电压的变化而变化, 同时钙离子浓度也会影响电压, 形成电压与钙离子之间的反馈回路。换言之, 电压和钙离子是双向耦合的。

### 1.1 心律失常引发心源性猝死的宏观机制

在正常的心律下, 心脏会定期跳动, 产生孤立协调的电波脉冲, 临床上表现出正常的心电图(图 2A)。在心律失常下, 例如室性心动过速和心室颤动期间, 由于螺旋波产生的高频电活动反复对心脏进行电刺激, 正常心电行为受到干扰, 心脏产生快速且时空复杂的收缩<sup>[3]</sup>(图 2A), 造成血压骤降。除非执行成功的电除颤, 否则会因心脏缺乏泵血而在几分钟内导致患者死亡。

尽管在病理和生理学方面的理解已有许多进展, 但我们对心律失常宏观机制的主要理解仍基于

经典的触发和基质组合的概念, 这里的触发指不同于自然节律(Sinus Rhythm) 引发的不正常的动作电位, 包括触发活动(Triggered Activity, TA)、自律性(Automaticity)等, 基质指心肌组织传导属性的特定改变。比如, 当触发活动引发的室性早搏(Premature Ventricular Contraction, PVC) 在传播过程中遇到传导阻滞(即某些区域的传导异常缓慢, Conduction Block) 就构成了触发和基质的组合。当满足特定时序要求时, 心肌组织上就会产生持续的螺旋波(图 2B)。在心动过速期间, 单个波持续旋转, 从而产生快速和复杂的心电行为。随着时间演化, 由于螺旋波斑图动力学的不稳定性<sup>[4]</sup> 单个螺旋波可蜕化为多个波, 造成心室颤动。

### 1.2 心律失常在细胞层面的产生机制

在细胞层面, 心律失常的主要表现形式为: 早期后去极化(Early After Depolarization, EAD)、延迟后去极化(Delayed After Depolarization, DAD)、动作电位时程交替(APD alternans)。

#### 1.2.1 早期后去极化

早期后去极化(图 3A) 是发生在动作电位平台期的电压振荡。它通常与危及生命的心律失常有关, 例如心脏疾病中的尖端扭转型室速, 获得性和先天性长 QT 综合征和心力衰竭。半个多世纪前早期后去极化<sup>[7]</sup> 就已被发现, 并成为许多实验和计算研究的主题。一般认为, APD 变长易诱发早期后去极化。但是, 通过增加内向电流或减少外向电流来延

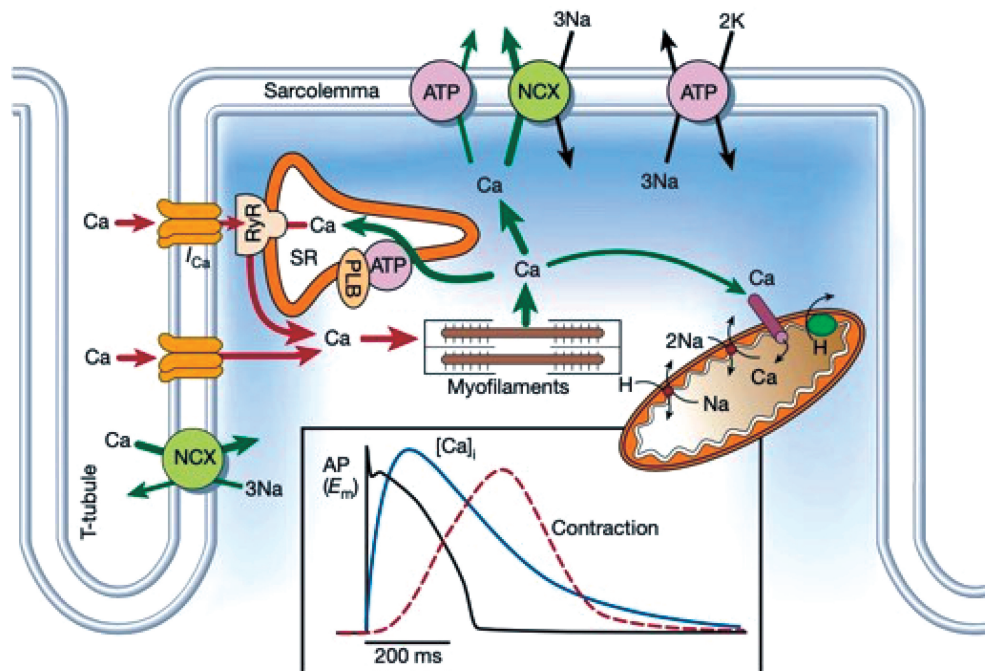


图 1 心肌细胞兴奋收缩耦合示意图<sup>[2]</sup>

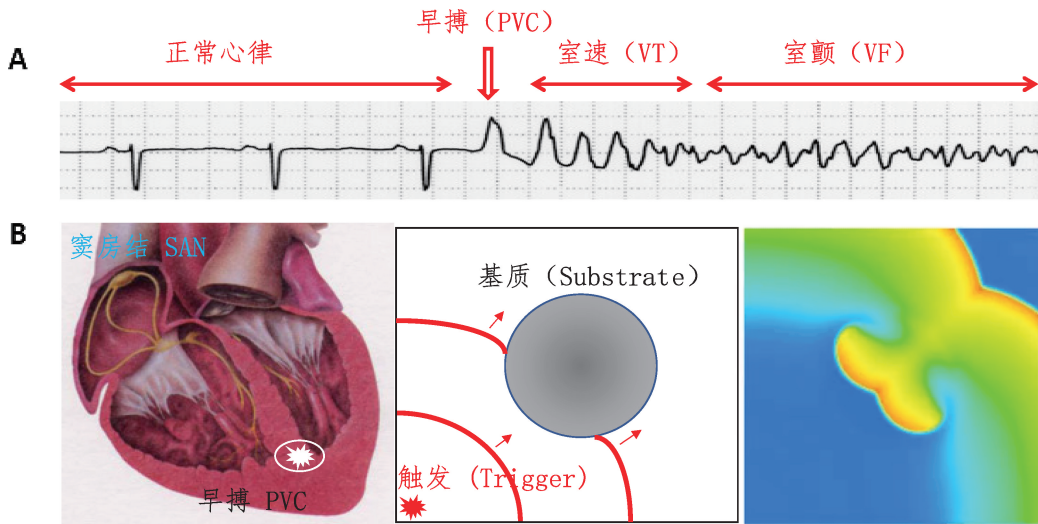


图 2 室性心律失常发作事例

(A) 临床心电图<sup>[5]</sup>记录病人从正常心律突然发生威胁生命的室性心律失常的过程；(B) 早搏作为触发在特定条件下和基质组合产生高频螺旋波造成心律失常的机制示意图(左图来源于<sup>[6]</sup>)。

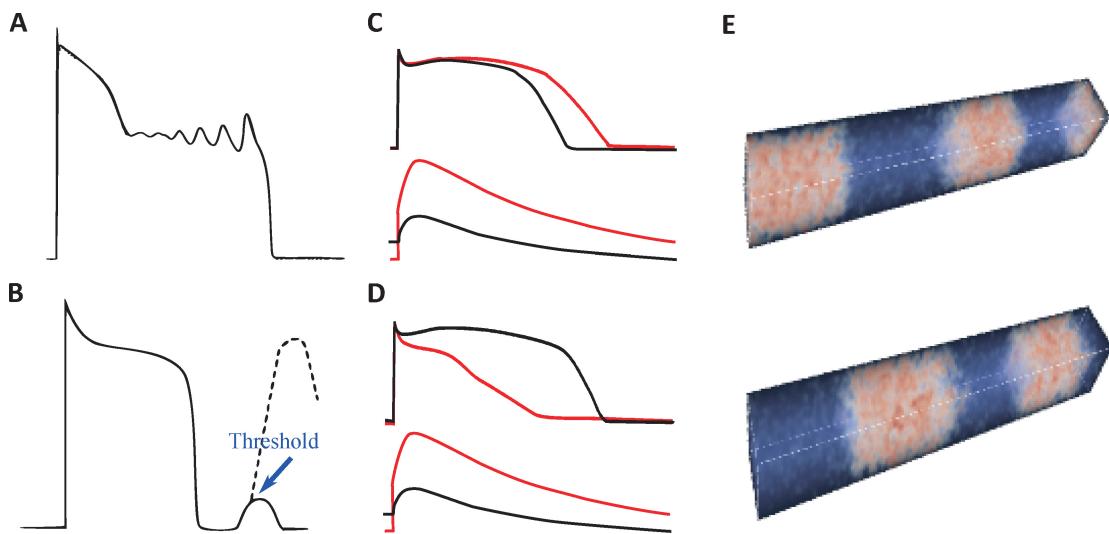


图 3 心肌细胞中心律失常的主要表现形式

(A) 早期后去极化；(B) 延迟后去极化，箭头指示触发动作电位的阈值；(C) 机电协调交替。动作电位时程交替(上)，钙瞬变交替(下)，红色黑色分别表示当前和下一个周期；(D) 机电不协调交替。动作电位时程交替(上)，钙瞬变交替(下)；(E) 心肌细胞时空反位相钙瞬变交替。

长 APD 的药物并不一定会诱发 EAD<sup>[8,9]</sup>。相反，一些药物会导致 EAD，但不会显著延长 APD。越来越多的实验观测和计算研究表明，EAD 在电压平台期的振荡幅度是随时间变化的，而且很多情况下，完全复极化前最后一次的振荡幅度最大，而且在每一个动作电位期间振荡的次数也是动态变化的。最近的研究发展了 EAD 的非线性动力学理论，表明了 EAD 的产生机制可通过分岔理论得到很好的诠释，具体来说其电位振荡产生于霍普夫分岔而终止于同

宿轨道分岔<sup>[10]</sup>，并且指出 EAD 的不规则性(振荡周期、频率、APD 等)是一种混沌行为，来源于动力学不稳定性<sup>[11,12]</sup>。

### 1.2.2 延迟后去极化

延迟后去极化(图 3B)是指在一个动作电位复极后下一个动作电位未开始前这一段舒张期(Diastolic Interval, DI)出现的自发振荡。在患病心脏中(如儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速、洋地黄中毒等)比在正常心脏中更容易诱导 DAD，并且有时不规则地发生。一般认为，DAD 是由自发钙

波引起的, Kass 等<sup>[13]</sup>最先在实验上将胞质钙的升高与 DAD 介导的触发活动联系起来。后续的单细胞研究直接记录了钙波的发生<sup>[14, 15]</sup>。由于钙介导的心律失常始于肌浆网自发释放钙离子, 因此大量研究工作集中在调节 CICR 的蛋白质上。在钙波发生期间, 细胞内钙离子浓度升高, 从而增大钠钙交换电流( $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  Exchanger, NCX) 和其他钙敏感电流。由于 NCX 是内向电流, 因此会导致电压升高。如果电压升高没有达到钠通道激活的阈值, 则只会存在很小的电压偏转。然而, 一旦达到阈值, 就会引发动作电位。最近的研究表明, 钙波的形成是一个自组织过程<sup>[16, 17]</sup>, 表现出很大的波动。因此, DAD 的出现是不规则的。更进一步的, 心肌细胞模型的计算机模拟表明 DAD 介导的触发活动启动和终止本质上是随机事件<sup>[18]</sup>。在这项工作中, 我们通过自发钙波事件的统计分析阐明了随机性的起源。这些事件不遵循在其他真核细胞中观察到的泊松过程, 我们发现自发钙波的振幅遵循广泛的正态分布, 其宽度由独立钙波灶数量的波动决定。这种分布使我们能够计算由动作电位上行和自发钙波之间的正反馈维持的触发活动爆发的启动和终止概率。这一理论框架, 可用于解释与心律失常相关的触发活动的复杂性。

### 1.2.3 动作电位时程交替

动作电位时程交替(图 3C, 上), 也称心脏复极交替, 是一种动作电位持续时间交替变化的电现象。一般认为, 心肌细胞中有两个不稳定性可导致 APD 交替: 电压系统引起的不稳定性 and 细胞内钙循环系统引起的不稳定性。在电压系统中, APD 恢复曲线是关于舒张间期(Diastolic Interval, DI) 一个非线性函数, 可用于分析动力学, 其斜率是一个控制参数, 对倍周期分岔(即 APD 交替) 的产生至关重要<sup>[19]</sup>。APD 恢复曲线的陡峭斜率和非线性也会导致其他复杂的动力学行为, 如混沌。此外, 记忆效应对电压系统的复杂动力学也起着重要作用<sup>[20]</sup>。另一方面, 钙循环系统的调节也非常复杂, 如前文提到的 CICR 本质上是钙的正反馈回路, 会导致钙循环的不稳定性。实验上已证实在 APD 不变的条件下(Voltage Clamp), 可以观察到钙瞬变交替(图 3C, 下)<sup>[21, 22]</sup>。此外, 在许多实验和仿真研究中也观察到细胞内空间反位相的钙瞬变交替<sup>[22-24]</sup>。近年来, 钙瞬变交替的动力学理论研究得到了长足的发展, 其中一些理论工作如陡峭的肌浆网部分钙释放

(Steep Fractional SR  $\text{Ca}^{2+}$  Release)<sup>[25]</sup>、平均场理论<sup>[26]</sup>等, 已经得到了实验证据的支持。由于电压系统和钙系统都可能表现出不稳定性, 因此它们的双向耦合可以调节现有的不稳定性或促进新的不稳定性。在实验研究中, 已观察到两种不同类型的电压/钙交替现象。在一种情况下, 强收缩(高钙) 与长 APD 同步出现, 反之亦然, 这种类型的交替被称为机电协调交替(Electromechanically Concordant Alternans)(图 3C)。在另一种情况下, 强收缩与短 APD 相关, 反之亦然, 这种类型的交替被称为机电不协调交替(Electromechanically Discordant Alternans)(图 3D)。在心肌细胞内时空反位相的钙瞬变交替(图 3E) 方面, Shiferaw 和 Karma<sup>[27]</sup> 的理论研究提出图灵不稳定性是模式形成的原因。尽管此理论是非线性动力学在心脏系统中的美妙应用, 它并不是亚细胞时空反位相钙瞬变交替的唯一机制。比如, 在 Diaz 等<sup>[22]</sup> 的一项实验研究中, 在电压钳位条件下观察到时空反位相的钙瞬变交替, 但是由于实验中钙和电压不耦合, 表明图灵不稳定性无法解释该现象。我们最近的仿真和理论工作<sup>[28]</sup> 系统的研究了可激发系统中空间反位相交错的产生机制和稳定性, 表明延迟全局反馈(Delayed Global Feedback, DGF) 在其中起到至关重要的作用。当 DGF 不存在时, 根据初始条件出现空间同位相和反位相交替模式, 反位相交替模式在空间上是随机的。当  $\text{DGF} < 0$  时, 仅存在空间同位相的交替模式。当  $\text{DGF} > 0$  时, 同位相和反位相交替模式都可能出现; 反位相交替模式在空间上仍然是随机的, 但全局信号(同一时刻的空间平均) 表现出周期性行为。这一机制也给 Diaz 等人实验观测的空间反位相钙瞬变交替现象提供了理论解释。

## 2 心脏电生理建模仿真的发展以及面临的挑战

计算机模型仿真是对心脏电生理实验和临床的有效补充和交叉共融。自从 Noble 等<sup>[29]</sup> 将 Hodgkin 和 Huxley 建立的可激发细胞的数学框架(1963 年的诺贝尔生理学或医学奖) 引入到心肌细胞电生理建模, 这个方向得到了蓬勃的发展。过去几十年, 对电压钳和膜片钳等实验技术的改进使单细胞甚至单个离子通道通量的准确记录成为可能。在 20 世纪 90 年代初期, Luo 和 Rudy 建立了更准确的心室肌细胞动作电位模型<sup>[30, 31]</sup>。随后, 多个课题

组分别开发了更详细的动作电位模型,可准确再现心脏动作电位和整个细胞尺度上平均的钙循环的动态变化<sup>[32-35]</sup>,但是这类模型都是所谓的“整个细胞公共池”(Whole-cell Common Pool)模型(图 4A),他们无法描述导致自发性钙释放并在触发活动中起关键作用的致心律失常的钙波,且此类模型中的大多数都不包括离子通道的随机打开和关闭。但是,离子通道通量是膜电动力学和细胞内钙循环的基础,因此在钙介导的心律失常中起至关重要的作用。为克服这些问题, Winslow<sup>[36]</sup>、Izu<sup>[37]</sup>、Smith<sup>[38]</sup>等课题组分别进行了几次尝试,但仍没有彻底解决这些问题。在这些模型的基础上, Restrepo 和 Karma<sup>[39]</sup>、Nivala 和 Qu<sup>[40]</sup>等进一步实现了仿真真实的包括大约 20 000 个钙释放单元(Ca<sup>2+</sup> Release Units, CRUs)的三维空间网络和随机开关的 RyR 和 LCC 离子通道的生理生化层面细致的心肌细胞空间模型(图 4B)。这类更接近真实系统的模型能够让我们更深入地研究离子通道开合的随机性和 CRU 空间结构对钙介导的触发活动产生的影响。Song 和 Qu 等<sup>[41]</sup>进一步建立了包含随机空间分布的 T 管网络的心肌细胞模型并用于研究 T 管破裂对心律失常的影响。近年来,包含真实的大约 5 000 个线粒体网络的空间心肌细胞模型也已建立,用于研究在非正常和病理情况下线粒体的功能紊乱对心律失常的影响<sup>[42, 43]</sup>。尽管近 70 年来心脏电生理建模仿真取得了长足的发展,这些研究从理论上深入阐释了心律失常的机制性问题,但是我们依然面临诸多需解决的挑战:

(1) 虽然我们对生理生化层面精细的细胞建模

进行了深入的探索,例如精细的心肌细胞电生理模型可以模拟逼真的细胞电生理行为,但虚拟细胞的细胞器结构和功能、离子通道动力学行为、蛋白网络交互、信号通路间相互作用等仍需更近一步地逼近真实细胞,提升人们对于心肌细胞结构和功能对心律失常影响的认知水平。此外,如何对各种病理条件下细胞结构和功能重塑、代偿机制等进行建模仿真仍待进一步研究。

(2) 在更宏观尺度,目前可以通过耦合多个细胞公共池的单点细胞模型进行心肌组织和器官尺度的电生理仿真。国内外学者们,如浙江大学夏灵教授带领的团队,比利时 Gent 大学 Panfilov 教授领衔的团队,尝试把机械钙(Mechano-Calcium)以及机电(Mechano-Electric)反馈纳入到建模中,并取得了很多重要的成果<sup>[44, 45]</sup>。但是,如前所述,这类模型无法仿真心肌中的自发钙释放,缺乏对相应的复杂时空动力学的理解,因此无法深入全面的研究病理条件下(如心脏衰竭等)钙介导的心律失常的机制。

(3) 对于心律失常研究的最终目的是找到更好的治疗方案,最终预防或治愈心律失常相关的疾病。为实现这一目标,最有待解决的关键问题包括如下几方面:准确的风险分层方法;抗心律失常药物或可有效预防的生物疗法;非心律失常药物心脏毒性筛查的有效策略。然而,心律失常有多种原因和机制,药物在分子水平上针对的是靶向实体,但心律失常是横跨细胞,组织和器官多尺度层面上的现象,没有简单的一对一关系。如著名的多国多中心抗心律失常药物的大型临床实验 CAST<sup>[46]</sup>和 SWORD<sup>[47]</sup>所

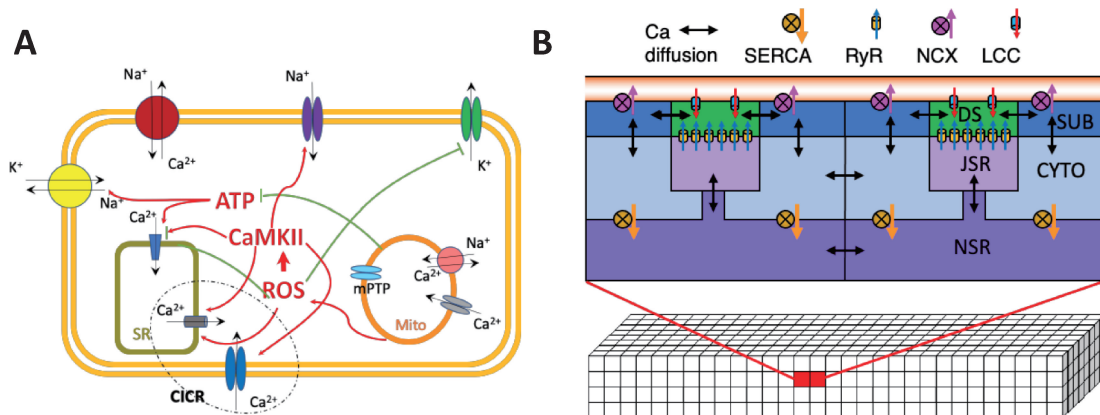


图 4 心肌细胞电生理模型

(A) “整个细胞公共池”(Whole-cell Common Pool)模型,其忽略了钙释放基本单元的网络结构和钙的时空扩散属性,因此无法仿真“钙火花”和自发钙波;(B) 心肌细胞空间模型,其考虑具有真实物理尺寸的 20 000~30 000 个钙释放单元的网络结构和钙的时空扩散属性,因此可以仿真“钙火花”和自发钙波。

示,药物可能会抑制一种特定的心律失常机制,但会增强另一种机制,出乎意料地增加而不是降低死亡率。在人群水平上,由于遗传多样性和复杂的环境差异,一种药物可能对一个人有抗心律失常的作用,而对另一个人则会有诱发心律失常的作用,这也可能是导致当前的抗心律失常药物治疗失败的一个原因。因此,对于抗心律失常药物的发现和一般药物的心脏毒性筛选,我们不仅必须评估分子干预对单一心律失常机制的影响,而且对所有可能的心律失常机制的影响都需要考虑。此外,我们还需考虑遗传或表型多样性和不同的环境压力的影响。但是,仅实验和临床研究在经费和时间上都是极其昂贵的。最近由美国心脏安全研究协会和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出,计算机建模和仿真可以降低成本并加快药物开发过程,可作为辅助方法用于治疗心律失常药物的筛查<sup>[48]</sup>。

### 3 虚拟多尺度群体心脏电生理仿真平台

随着科学知识的积累和技术的进步,心脏建模

在亚细胞尺度和器官尺度都正在往集成精细的生理生化反应的方向迈进,也就是说仿真模型会越来越逼近于真实的心脏系统。同时,随着计算机算力的大幅提升,建立基于遗传多样性的群体心脏模型也已可行。经过过去几十年全球科学家的积累,接下来的几年将是心脏仿真应用于药物研发药物筛选获得突破的关键时间点。基于目前的研究基础,我们提议建立基于高性能并行计算的虚拟多尺度群体心脏电生理仿真平台(图5),将其作为一种新型的计算机平台用于执行“虚拟临床试验”。具体来说,我们可以建立一套包括离子通道/蛋白、亚细胞、细胞、组织、以及器官的多尺度心脏电生理模型集群的仿真平台。现有的大量实验数据(人类心脏相关)可作为约束条件帮助我们确定相关的离子通道/蛋白属性的量化范围,以此为基础建立亚细胞和细胞层面的群体模型,同时用相应的实验数据进行初筛。最终这些细胞群体模型可用于建立组织和器官模型,结合正常和疾病种群的实验和临床数据,我们期望最终可以建立充分考虑遗传多样性的人类心脏电生理群体模型。对于疾病种群的建立,我们可以通

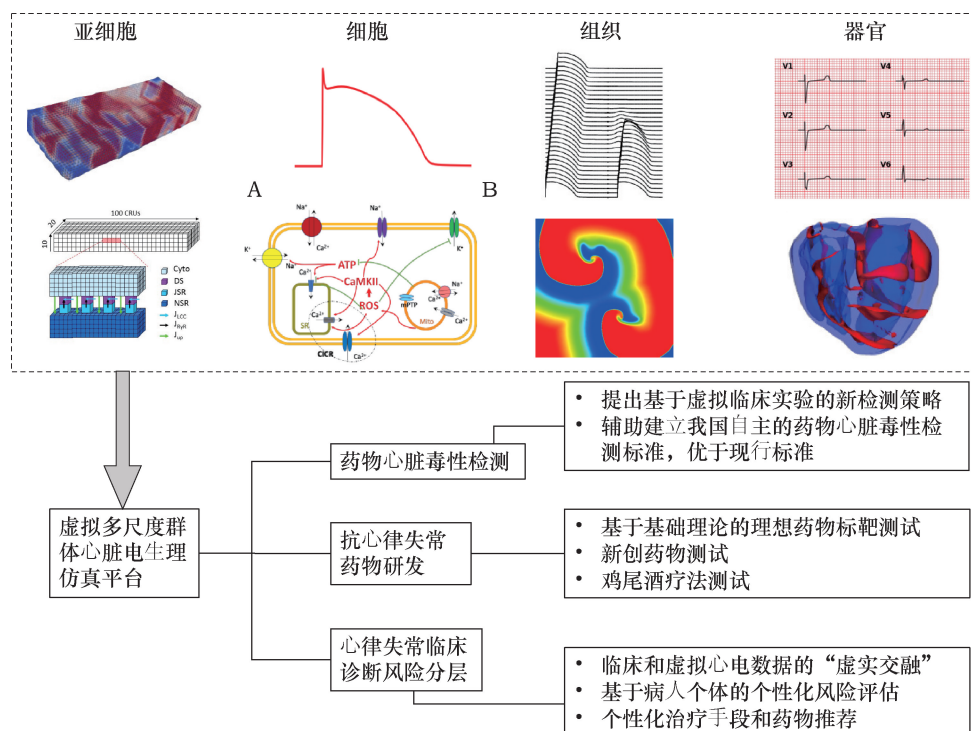


图5 虚拟多尺度群体心脏电生理仿真平台示意图

该平台包括离子通道/蛋白、细胞、组织、以及器官尺度生理生化层面精细的心脏电生理群体模型。可从遗传多样性的角度对人类心脏功能进行群体化分类并开展建模仿真,从而有针对性的进行药物心脏毒性检测、抗心律失常药物研发以及心律失常临床诊断风险分层。

过在正常人群上模拟遗传突变或疾病引起的重塑(比如长 QT 综合征和心力衰竭)来创建疾病群体模型。

该平台建立的最终目的是对新机理、新药物、新治疗措施进行虚拟检测和试验,因此预测结果的准确性是基于该平台中多尺度模型逼近真实心脏系统的程度,所以我们的研究重点也应该集中在这个方向。比如,通过比较正常人群和某类疾病样本人群对已知抗心律失常药物/干预措施临床结果的计算机应答,我们可以对该平台的预测效果进行初始的量化验证。

如果这个平台的建立能够成功,将从三个方面推进心脏病学的发展:

(1) 用于一般性药物的安全性测试。由于心脏器官对于人体的重要性,任何一种药物的评估都必须进行心脏毒性检测。美国 FDA 对药物的评估是不能延长心电图 QTc 间隔超过 5 ms,否则认为有高风险诱发心律失常。但是,由于 QTc 延长只是心律失常的众多危险因素之一,因此延长 QTc 的药物并非必然诱发心律失常,反之亦然。当前的美国 FDA 标准可能已经阻止了许多可以有效治疗其目标疾病而不增加心律失常风险的化合物,导致这些药物无法获得相应的审批和大范围的临床应用。越来越多的研究表明,美国 FDA 现有的心脏毒性评估标准需要更进一步完善。因此,建立一套基于生理生化的、可靠的、更加完善的药物心脏毒性检测的虚拟仿真平台具有迫切性和必要性。

(2) 用于抗心律失常特效药物的研发。通过开发和验证包含正常人群遗传多样性的虚拟正常人群和疾病人群的多尺度群体心脏电生理模型,我们可以通过在不同群体心脏模型(健康人群以及疾病人群亚类)进行各种生理和病理条件下的多尺度仿真,结合非线性动力学理论分析和筛选针对不同人群的抗心律失常治疗策略的有效分子靶标,并通过相应的基础实验进行验证。此外,该平台也可用于新创抗心律失常药物疗效的检测,以及测试多种抗心律失常药物联合使用的“鸡尾酒疗法”的疗效。

(3) 进行个性化的风险分层评估和制定更加精准的治疗策略。目前,基于人工智能算法的很多计算系统都可以做到对临床心电图表现出来的心脏疾病进行分类,但由于同一类病症的底层致病原因的

多样性和复杂性,无法制定有效的治疗策略。比如,长 QT 症状在临床上的表现是 QT 间隔的延长,但致病的原因可以分为遗传性和获得性两大类,单遗传性长 QT 的致病基因就有 16 种之多,只有找到具体致病原因才能对症下药。通过运用虚拟心脏群体模型产生大量的虚拟临床心电图数据,并对其进行机器学习,有望实现对同一类病症(如长 QT 症状、短 QT 症状、Brugada 综合症、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速等)不同致病原因的精确分类。虽然目前的仿真心电图可以逼真模拟真实心电图的很多结构性特征,但仿真心电图和真实心电图仍存在很大差异。未来的一个潜在研究方向是在获取真实临床心电图数据后,通过使用机器学习等算法实现真实心电图的一般性临床特征的抓取,运用 Autoencoder、deepfake 等人工智能算法和技术把虚拟心电图和临床真实心电图的特征相结合,产生海量的具备真实临床心电图特征的虚拟心电图。意义在于这些虚拟心电图中所隐藏的致病机理是在模型中可查询的,因此带有真实临床心电图特征的虚拟心电图作为“大数据”训练的人工智能系统有望帮助医生更精确地判定个体病人的心脏病症类型,甚至不排除在某些特定疾病情况中有望辅助判断基因层面或离子通道层面的致病原因,最终有针对性地推荐治疗药物和策略。

## 4 结 语

心脏电生理建模仿真是连接心脏疾病基础实验和临床诊疗的有效桥梁。从 20 世纪 60 年代开始,世界范围内掀起了心脏电生理建模仿真的热潮,经过半个多世纪的努力,目前从离子通道、蛋白网络到细胞、组织以及心脏器官都已建立起了生理生化层面精细的数学物理模型。通过结合仿真模型、基础实验、临床数据以及非线性动力学理论等多学科知识和技术,心律失常的多尺度机制得到了深入系统的研究。随着计算机技术的发展以及算力的提升,目前包含亚细胞细致结构的心肌组织模型已可通过在图形显卡上运行的高性能并行计算方法进行仿真。因此,在高性能多图形显卡服务器集群进行多尺度群体建模仿真有望发掘新的心律失常机制。在此基础上,我们可以建立生理生化层面精细的心脏电生理计算仿真平台,开展虚拟临床试验以直接评估各种尺度的心律失常风险。通

过持续的完善这一计算上有效的策略,有望通过测量“虚拟心脏”的生物物理和电生理特征直接评估一般性药物的心律失常风险,也可开展抗心律失常特效药物的研发。综上所述,进一步深入开展心脏电生理建模仿真研究有望发现新的心律失常机制,帮助大幅缩短药物研发周期,减少动物和人体临床实验。

**致谢** 成文过程中得到张宏教授和李齐浩博士的帮助,在此表示感谢。

### 参 考 文 献

- [1] Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium Sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science*, 1993, 262(5134): 740—744.
- [2] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 2002, 415(6868): 198—205.
- [3] Xie F, Qu Z, Yang J, et al. A simulation study of the effects of cardiac anatomy in ventricular fibrillation. *Journal of Clinical Investigation*, 2004, 113(5): 686—693.
- [4] Bär M, Eiswirth M. Turbulence due to spiral breakup in a continuous excitable medium. *Physical Review E*, 1993, 48(3): R1635—R1637.
- [5] Chen PS, Wu TJ, Ting CT, et al. A tale of two fibrillations. *Circulation*, 2003, 108(19): 2298—2303.
- [6] Qu ZL, Hu G, Garfinkel A, et al. Nonlinear and stochastic dynamics in the heart. *Physics Reports*, 2014, 543(2): 61—162.
- [7] Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circulation Research*, 1977, 41(4): 415—423.
- [8] Koval OM, Guan XQ, Wu YJ, et al. Cav 1.2  $\beta$ -subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(11): 4996—5000.
- [9] Guo DL, Zhao XJ, Wu Y, et al. L-type calcium current reactivation contributes to arrhythmogenesis associated with action potential triangulation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2007, 18(2): 196—203.
- [10] Tran DX, Sato D, Yochelis A, et al. Bifurcation and chaos in a model of cardiac early afterdepolarizations. *Physical Review Letters*, 2009, 102(25): 258103.
- [11] Sato D, Xie LH, Nguyen TP, et al. Irregularly appearing early afterdepolarizations in cardiac myocytes: random fluctuations or dynamical chaos? *Biophysical Journal*, 2010, 99(3): 765—773.
- [12] Huang XD, Song Z, Qu ZL. Determinants of early afterdepolarization properties in ventricular myocyte models. *PLoS Computational Biology*, 2018, 14(11): e1006382.
- [13] Kass RS, Lederer WJ, Tsien RW, et al. Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibres. *The Journal of Physiology*, 1978, 281(1): 187—208.
- [14] Xie LH, Weiss JN. Arrhythmogenic consequences of intracellular calcium waves. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2009, 297(3): H997—H1002.
- [15] Wasserstrom JA, Shiferaw Y, Chen W, et al. Variability in timing of spontaneous calcium release in the intact rat heart is determined by the time course of sarcoplasmic Reticulum calcium load. *Circulation Research*, 2010, 107(9): 1117—1126.
- [16] Nivala M, Ko CY, Nivala M, et al. Criticality in intracellular calcium signaling in cardiac myocytes. *Biophysical Journal*, 2012, 102(11): 2433—2442.
- [17] Nivala M, Korge P, Nivala M, et al. Linking flickering to waves and whole-cell oscillations in a mitochondrial network model. *Biophysical Journal*, 2011, 101(9): 2102—2111.
- [18] Song Z, Qu ZL, Karma A. Stochastic initiation and termination of calcium-mediated triggered activity in cardiac myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(3): E270—E279.
- [19] Nolasco JB, Dahlen RW. A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *Journal of Applied Physiology*, 1968, 25(2): 191—196.
- [20] Landaw J, Qu ZL. Memory-induced nonlinear dynamics of excitation in cardiac diseases. *Physical Review E*, 2018, 97(4): 042414.
- [21] Chudin E, Goldhaber J, Garfinkel A, et al. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  dynamics and the stability of ventricular tachycardia. *Biophysical Journal*, 1999, 77(6): 2930—2941.
- [22] Díaz ME, Eisner DA, O'Neill SC. Depressed ryanodine receptor activity increases variability and duration of the systolic  $\text{Ca}^{2+}$  transient in rat ventricular myocytes. *Circulation Research*, 2002, 91(7): 585—593.



- [23] Kockskämper J, Blatter LA. Subcellular  $\text{Ca}^{2+}$  alternans represents a novel mechanism for the generation of arrhythmogenic  $\text{Ca}^{2+}$  waves in cat atrial myocytes. *The Journal of Physiology*, 2002, 545(1): 65—79.
- [24] Aistrup GL, Shiferaw Y, Kapur S, et al. Mechanisms underlying the formation and dynamics of subcellular calcium alternans in the intact rat heart. *Circulation Research*, 2009, 104(5): 639—649.
- [25] Eisner DA, Choi HS, Diaz ME, et al. Integrative analysis of calcium cycling in cardiac muscle. *Circulation Research*, 2000, 87(12): 1087—1094.
- [26] Cui XH, Rovetti RJ, Yang L, et al. Period-doubling bifurcation in an array of coupled stochastically excitable elements subjected to global periodic forcing. *Physical Review Letters*, 2009, 103(4): 044102.
- [27] Shiferaw Y, Karma A. Turing instability mediated by voltage and calcium diffusion in paced cardiac cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(15): 5670—5675.
- [28] Song Z, Qu ZL. Delayed global feedback in the genesis and stability of spatiotemporal excitation patterns in paced biological excitable media. *PLoS Computational Biology*, 2020, 16(10): e1007931.
- [29] Noble D. A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 1962, 160(2): 317—352.
- [30] Luo CH, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circulation Research*, 1991, 68 ( 6 ): 1501—1526.
- [31] Luo CH, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 1994, 74 (6): 1071—1096.
- [32] Mahajan A, Shiferaw Y, Sato D, et al. A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates. *Biophysical Journal*, 2008, 94(2): 392—410.
- [33] Greenstein JL, Winslow RL. An integrative model of the cardiac ventricular myocyte incorporating local control of  $\text{Ca}^{2+}$  release. *Biophysical Journal*, 2002, 83 ( 6 ): 2918—2945.
- [34] Zhang H, Holden AV, Kodama I, et al. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2000, 279(1): H397—H421.
- [35] Deng DD, Gong YL, Shou GF, et al. Simulation of biatrial conduction via different pathways during sinus rhythm with a detailed human atrial model. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2012, 13(9): 676—694.
- [36] Tanskanen AJ, Greenstein JL, Chen A, et al. Protein geometry and placement in the cardiac dyad influence macroscopic properties of calcium-induced calcium release. *Biophysical Journal*, 2007, 92(10): 3379—3396.
- [37] Izu LT, Wier WG, Balke CW. Evolution of cardiac calcium waves from stochastic calcium sparks. *Biophysical Journal*, 2001, 80(1): 103—120.
- [38] Wang X, Weinberg SH, Hao Y, et al. Calcium homeostasis in a local/global whole cell model of permeabilized ventricular myocytes with a Langevin description of stochastic calcium release. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2015, 308 ( 5 ): H510—H523.
- [39] Restrepo JG, Weiss JN, Karma A. Calsequestrin-mediated mechanism for cellular calcium transient alternans. *Biophysical Journal*, 2008, 95(8): 3767—3789.
- [40] Nivala M, de Lange E, Rovetti R, et al. Computational modeling and numerical methods for spatiotemporal calcium cycling in ventricular myocytes. *Frontiers in Physiology*, 2012, 3: 114.
- [41] Song Z, Liu MB, Qu ZL. Transverse tubular network structures in the genesis of intracellular calcium alternans and triggered activity in cardiac cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2018, 114: 288—299.
- [42] Song Z, Xie LH, Weiss JN, et al. A spatiotemporal ventricular myocyte model incorporating mitochondrial calcium cycling. *Biophysical Journal*, 2019, 117 ( 12 ): 2349—2360.
- [43] Pandey V, Xie LH, Qu ZL, et al. Mitochondrial depolarization promotes calcium alternans: Mechanistic insights from a ventricular myocyte model. *PLoS Computational Biology*, 2021, 17(1): e1008624.
- [44] Xia L, Huo MM, Wei Q, et al. Analysis of cardiac ventricular wall motion based on a three-dimensional electromechanical biventricular model. *Physics in Medicine and Biology*, 2005, 50(8): 1901—1917.

- [45] Balakina-Vikulova NA, Panfilov A, Solovyova O, et al. Mechano-calcium and mechano-electric feedbacks in the human cardiomyocyte analyzed in a mathematical model. *The Journal of Physiological Sciences: JPS*, 2020, 70(1): 12.
- [46] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *New England Journal of Medicine*, 1991, 324(12): 781—788.
- [47] Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *The Lancet*, 1996, 348(9019): 7—12.
- [48] Li ZH, Mirams GR, Yoshinaga T, et al. General principles for the validation of proarrhythmia risk prediction models: an extension of the CiPA in silico strategy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 107(1): 102—111.

## Modeling, Simulation and Theoretical Study on Mechanisms of Cardiac Arrhythmias

Song Zhen\*

*Department of Mathematics and Theories, Peng Cheng Laboratory, Shenzhen 518066*

**Abstract** Cardiovascular disease is the leading cause of natural death worldwide. Cardiac arrhythmias have long been a major form of cardiovascular mortality. With the accumulation of experimental and clinical data, the theoretical application of nonlinear dynamics, the optimization of computer algorithms and the improvement on computing power, high-performance computing simulations under physiological and pathological conditions can be carried out by establishing a precise mathematical model of cardiac electrophysiology at the physiological and biochemical level. It has become an effective technical means to explore the mechanism of arrhythmia. This paper briefly introduces several typical mechanisms that cause arrhythmias, reviews the development of cardiac electrophysiological modeling and simulation, and points out the main challenges currently facing. These challenges include how to understand arrhythmia, a complex multi-scale spatiotemporal behavior on excitable medium, more systematically and insightfully; and how to use electrophysiological modeling and simulation to assist the development of specific antiarrhythmic drugs as well as improve the cardiac safety assessment of general drugs. In response to the above challenges, this paper proposes the following research topics: developing populations of multi-scale cardiac electrophysiological mathematical models that are computationally feasible, screening virtual antiarrhythmic drug targets based on drug-protein/ion channel interactions, establishing a general simulation platform for the detection of drug cardiotoxicity. By deeply combining experimental and clinical data to develop a high-performance multi-scale simulation platform of cardiac electrophysiology, it is expected to further explore the research potential for multi-disciplinary development of cardiology.

**Keywords** cardiovascular disease; arrhythmia; multi-scale modeling; virtual drug target screening; virtual drug cardiotoxicity detection

(责任编辑 张强)

---

\* Corresponding Author, Email: songzh01@pcl.ac.cn