基于精细解剖结构的左心室心肌缺血仿真

吕伟刚^{1,2},王宽全¹,左旺孟¹,黎 捷¹,张恒贵^{1,2}

(1.哈尔滨工业大学 计算机科学与技术学院,150001 哈尔滨, lwg_2001@163.com;2. 曼彻斯特大学 物理与天文学院,曼彻斯特,英国)

摘 要:为解释心肌缺血诱发心律失常的机理,基于精细的人体心脏解剖数据,构建了一个整合的人体心室 组织模型,并模拟了心肌缺血对折返波的影响. 在处理无通量边界问题上,采用相场法来自动处理复杂的边 界条件.通过增加缺血区域内细胞外钾离子浓度值,模拟了心肌缺血环境下折返波的传播过程.实验结果表 明,折返波会随着缺血程度的改变而变化.随着缺血程度的增加,折返波越来越不稳定,甚至会发生断裂现 象.缺血组织的心肌细胞动作电位也将发生改变,导致动作电位的空间不一致性.

关键词: 电生理;心肌缺血;折返波;相场法;仿真

中图分类号: R318.04 TP391.9 文献标志码: A 文章编号: 0367-6234(2011)03-0058-04

Simulation of left ventricular ischemia based on anatomically detailed geometry

LÜ Wei-gang^{1,2}, WANG Kuan-quan¹, ZUO Wang-meng¹, LI Jie¹, ZHANG Heng-gui^{1,2}

(1. School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, 150001 Harbin, China, lwg_2001@163.com;
2. School of Physics and Astronomy, University of Manchester, Manchester, UK)

Abstract: Based on the anatomically detailed geometry of human heart, an integrated human ventricle model is proposed to simulate the reentrant wave propagation for studying the generation mechanism of arrhythmia caused by myocardial ischemia. To deal with the no-flux boundary conditions, the phase-field method is adopted to automatically handle the complicated boundary conditions. Through increasing the concentration of extracellular K^+ in the ischemic region, reentrant spiral wave dynamics under different ischemic conditions is simulated. Experimental results show that the degree of myocardial ischemia would have an important influence on the behavior of wave propagation. With the increasing of myocardial ischemia, the reentrant wave would become more and more instable, which eventually leads to breakup. Although the reentrant wave can pass through the ischemic region, the behavior of action potentials of myocardial cells in the ischemic region would be different from the normal behavior, and the inconsistency of action potentials in space is the intrinsic reason for the emergence of arrhythmia.

Key words: electrophysiology; myocardial ischemia; reentrant wave; phase-field method; simulation

近半个世纪以来,心脏病已成为威胁人类健康最严重的疾病之一.根据中华人民共和国卫生 部最新统计,2008年我国城市居民心脏病的死亡 率已由2007年的第3位(仅次于恶性肿瘤和脑血 管病)上升至第2位(仅次于恶性肿瘤),而且仍保

作者简介: 吕伟刚(1980—),男,博士研究生; 王宽全(1964—),男,教授,博士生导师. 持上升趋势.其中心脏猝死造成的后果最为严重. 大多数情况下,心脏猝死是由心律失常所导致^[1]. 室速和室颤是心律失常的两大类症状,往往发生在 心肌缺血期间^[2].

TNNP 模型是 Tusscher 等^[3]于 2004 年提出的人类心室肌细胞模型,该模型基于新的实验数据,包括了所有主要的离子电流,在电生理特性和仿真性能上更接近人体的真实情况,因而更适用于复杂心室组织电生理活动的仿真研究. 袁永峰

收稿日期: 2009-11-26.

基金项目:国家高技术研究发展计划资助项目(2006AA01Z308); 国家自然科学基金资助项目(60872099).

等^[4]研究了规则图形上的心肌缺血仿真研究问题,但是该模型存在2点问题:1)基于规则模型的仿真结果可能难以准确反映折返波在真实人体心室组织的传播过程;2)由于心室几何形状上的复杂性,因此规则图形上的边界求解过程不能直接应用在心室组织上.基于上述问题,本文引入精细的人体心脏解剖数据,同时考虑了心室肌细胞的电异质性,构建了一个整合的人体心室组织模型.在处理无通量边界问题上,使用相场法来自动计算复杂的边界条件^[5-7].

1 方 法

1.1 心室组织模型

心肌组织是由许多单细胞互相电耦合而组成的一个电耦合胞体.在由心肌细胞组成的传导系统中,动作电位是通过偏微分方程来描述的.为了描述心室组织的电兴奋传导过程,使用 TNNP 模型,表述为

$$\begin{cases} \frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{\rm ion} + I_{\rm stim}}{C_m} + \frac{1}{C_m} \nabla \cdot \left(\frac{\sigma}{S_v} \nabla V_m\right), \\ I_{\rm ion} = I_{\rm Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{\rm CaL} + I_{\rm NaCa} + \\ I_{\rm NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa}. \end{cases}$$
(1)

式中: V_m 为跨膜电位,t 为时间, C_m 为跨膜电容, σ 为电导率, S_v 为面积体积比,也可写为 $D = \frac{\sigma}{C_m S_v}$, D 为扩散系数, ∇ 为梯度算子, I_{ion} 为跨膜离子流 总和, I_{stim} 为所施加的刺激电流.

1.2 数值求解方法

心肌组织的电生理模型都需要满足无通量边 界条件^[8],即*n*・*D* ∇ *V_m* = 0,其中*n* 为垂直于表面 的法相矢量.其物理意义为没有电流流入或流出 外部环境.

对于规则图形而言,在不考虑纤维走向各向 异性的前提下,此时的边界条件问题可以简化为

$$n \cdot \left(\frac{\partial v}{\partial x}i + \frac{\partial v}{\partial y}j\right) = 0.$$
 (2)

式中 $n \perp i, n \perp j$. 由式(2)可以得到边界点的跨 膜电位 $V_m(x,y) = V_m(x - 1,y)$ 或 $V_m(x,y) = V_m(x,y - 1)$,即规则图形边界点的跨膜电位等于 其内部沿x或y方向最近邻点的跨膜电位值.

但是对于精细的人体心室组织来说,由于其 几何上的复杂性,计算边界点的法相矢量 n 并求 解边界条件非常复杂且计算量大,在保证计算精 确性的前提下就需要一个高效的方法来处理边界 问题.这里使用相场法来自动计算复杂的边界条 件.相场法是以金兹堡 - 朗道相变理论为基础, 引入新变量 —— 相场 φ 而得名.

引入辅助域 φ 来区分心室组织的内外界,同时建立一个规则图形将心室组织容纳进去,其中 $\varphi = 0$ 为在心室外部, $\varphi = 1$ 为在心室内部.

通过求解式(3) 来确定 φ 值为

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \xi^2 \nabla^2 \varphi - \frac{\partial G(\varphi)}{\partial \varphi}.$$
 (3)

式中 ξ 为控制界面宽度的参数. 当 ξ 值足够小时, 无通量边界条件被满足,证明过程详见文献[7]. $G(\varphi)$ 是任意满足在 $\varphi = 0$ 和 $\varphi = 1$ 有最小值的双 阱函数. 这里,选择 $G(\varphi)$ 为

$$G(\varphi) = -\frac{(2\varphi - 1)^2}{2} + \frac{(2\varphi - 1)^4}{4}.$$
 (4)

下面举1个简单的例子来解释 φ 随时间变化 在不规则图形上的分布情况.建立一个100×100 的正方形,内置一内径20,外径40的圆环,在正 方形内对该圆环求解式(3),当t=500 ms 时刻的 相值分布如图1所示.由图1可见,圆环区域内相 值为1,在圆环边界处相值光滑且连续地从1变 为0,圆环边界处外相值稳定为0.这样,利用相场 法可以在不破坏计算精确性的同时直接使用规则 图形的边界求解方法对复杂边界问题进行数值求 解.由于使用了统一的控制方程来自动处理边界 条件而无需跟踪,因而大大降低了计算复杂度.



图 1 相值 φ 在圆环上的分布 ($\xi = 0.25 \text{ mm}, \Delta x = \Delta y = 0.25 \text{ mm}, \Delta t = 0.015 \text{ ms}, t = 500 \text{ ms}$)

同理,由于在心室组织之外,跨膜电容 C_m ,跨 膜电流($I_{ion} + I_{stim}$)以及电导率 σ 并不存在,所以 分别修正为 $\varphi C_m, \varphi (I_{ion} + I_{stim})$ 以及 $\varphi \sigma$,代入 式(1),可得

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{\text{ion}} + I_{\text{stim}}}{C_m} + \frac{1}{\varphi C_m} \nabla \cdot \left(\frac{\varphi \sigma}{S_r} \nabla V_m\right). (5)$$

化简式(5)可变为 $\frac{\partial V_m}{\partial t} = -\frac{I_{\text{ion}} + I_{\text{stim}}}{C_m} + \nabla \log \varphi \cdot D \nabla V_m + \nabla (D \nabla V_m).$ (6) 这里使用前向欧拉法求解式(6),具体过程 略. 本文选择空间步长 $\Delta x = \Delta y = 0.33$ mm,时间 步长 $\Delta t = 0.02$ ms,界面控制参数 $\xi = 0.33$ mm. **1.3 数据预处理**

本文以美国"可视人计划"(Visible Human Project)解剖结构数据集为基础,提取了女性切片数据中的左心室三维数据,沿 Z 轴方向选择信息量较多的1片左心室组织.考虑到心室肌细胞的电异质性,按照距离内外边界的比例从内向外将心室壁分为3层结构:心内膜层、中间层和心外膜层.其细胞比例为4:3:4,这样就建立了人体左心室切片组织(如图2).



图 2 分层后的人体左心室切片组织

2 结 果

要研究心肌缺血下折返波的传播状况,首先 就要激发出折返波.这里使用 S1 - S2 协议,其中, S2 刺激加在 S1 刺激不应期的尾部,S2 和 S1 的强 度 2 倍于阈值.

2.1 正常组织内的折返波

图 3 为正常的左心室组织内不同时刻折返波 的传播过程.此时折返波没有遇到任何障碍,匀速 平衡的传播.



(a) t = 1 350 ms
(b) t = 1 400 ms
(c) t = 1 600 ms
图 3 正常左心室组织内不同时刻的折返波形态

2.2 心肌缺血时的折返波

当心脏处于异常状态如心肌缺血的情况下,电 兴奋的传播过程将受到影响.心肌缺血是心脏最常 见的局部病理改变,其取决于缺血面积、部位、严重 性等因素.当心肌细胞缺血时,发生的生理和病理 变化有^[9]:1)局部缺氧,ATP 水平下降,酸性代谢产 物积累,细胞内外环境酸化;2)因能量代谢障碍,膜 离子泵功能下降,细胞外钾离子浓度([K⁺]_o)增 高;3)胞内累积的脂质代谢物堆积到细胞膜上,影 响离子通道蛋白与离子载体蛋白的活性;4)细胞内 离子浓度失衡,Ca²⁺和 Mg²⁺升高.

本文仅从缺血严重程度上探讨局部心肌缺血

对折返波的影响,通过在缺血区域内增加 [K^+]。 来仿真心肌缺血环境^[10].模拟的3种缺血情况分 别为局部轻度缺血、局部中度缺血和局部严重缺 血,对应的[K^+]。值分别为7.5、9.0和11.0 mM, 而正常情况下[K^+]。为5.4 mM.

本文在左心室组织切片左上角设置一块大小 约为 30×30 的不规则区域为缺血区域.如图 4 所 示, I 区为缺血区域, II 区为健康区域, I 区和 II 区之间的连接区域 III 区为过渡区.

实验发现由于心内膜细胞的动作电位持续时间太短,导致 T 波倒置,为了更接近真实情况,这 里把其 I_{ks}通道的电导率 G_{ks} 按照文献[11]调整为 0.149 nS/pF,延长其动作电位时程.





图 5~图 7 分别展示了在 3 种典型的时刻不 同缺血情况下折返波的形态.

在t = 1350 ms时,由图 5 可以看到,折返波 已经到达缺血区域,波前出现不同程度的缺口,这 是由于折返波在缺血区域内的传播速度减慢所 致.随着[K^+]。升高,缺血区域对折返波的阻塞 越来越大.局部轻度缺血如图 5(a)所示的情况 下,波前只是出现很小的缺口,缺血程度越严重, 所出现的缺口越明显如图 5(b),(c)所示.



(t = 1 350 ms)

在 t = 1 400 ms 时,由图 6 可以看到,局部轻 度缺血对折返波影响不大,只是传播速度略微减 慢,之后仍能穿过缺血区域继续向上传播如 图 6(a)所示.局部中度缺血的情况下,缺血区域 内的波速明显慢于周围正常组织,但是折返波试 图穿过缺血区域继续传播如图 6(b)所示.局部严 重缺血时,折返波已经很难穿过缺血区域,然而其 周围的正常组织内折返波继续向上传播,这样折 返波的传播发生很大程度的偏转如图 6(c)所示.

在 t = 1 600 ms 时,由图 7 可以看到,局部轻

度缺血和中度缺血时,折返波已经完全穿过了缺血区域继续传播如图7(a),(b)所示.局部严重缺血时,折返波在缺血区域处发生断裂,波前绕过缺血区域,汇合之后继续传播如图7(c)所示.



图 7 不同局部缺血情况下同一时刻折返波形态 (t = 1 600 ms)

对比上述仿真结果,不难看出,缺血情况越严重,对折返波的影响越大.当缺血严重到一定程度的时候,折返波变得很不稳定,最终很难穿过缺血区域,这与文献[4]的研究结果一致.

同时,通过对正常组织和缺血组织的心肌细胞分析发现,缺血时期 [K⁺]。的提高可以明显地影响缺血组织心肌细胞动作电位时程(APD).缺血越严重,缺血组织心肌细胞 APD 缩短程度越大.出现这种现象主要是由于 [K⁺]。的提高在某种程度上增大了内部校正和延迟校正通道的传导速率,从而导致了 APD 的减小.即使折返波穿过了缺血区域,缺血组织心肌细胞的动作电位(AP) 也已经发生了改变,这种改变使得动作电位空间不一致,引起各种离子以及代谢物的扩散.从电生理角度看,这些变化会改变心肌细胞动作电位的形态、兴奋性、传导速率等,进而导致心脏组织传导阻塞,这极大的不利于折返波的稳定传播,从而诱发心律失常.

3 结 论

1)基于 TNNP 模型,考虑了心室肌细胞的电 异质性,构建了人体左心室组织电生理模型,在处 理无通量边界问题上,引入了一种高效的算 法——相场法来求解.

2)通过设置缺血区域,同时在该区域内增加
 [K⁺]。仿真了局部心肌缺血情况下折返波在心室
 组织的传播过程.

3)实验结果表明,心肌缺血情况下,在缺血

区域,折返波的传播受到影响.缺血程度越严重, 折返波越不稳定,甚至会发生断裂现象.

4)通过分析实验结果发现,即使折返波穿过 了缺血区域,缺血组织的心肌细胞动作电位也发 生改变,导致动作电位的空间不一致性,这是诱发 心律失常的本质原因.

参考文献:

- Ten TUSSCHER K H, BERNUS O, HREN R, 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.
- [2] HEIDENREICH E A, RODRIGUEZ J F, DOBLARE M, et al. Electrical propagation patterns in a 3D regionally ischemic human heart. a simulation study [C]// Proceedings of Computers in Cardiology 2009. Park City: IEEE, 2009: 665-668.
- [3] Ten TUSSCHER K H, NOBLE D, NOBLE P J, et al. A model for human ventricular tissue[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004, 286(4): 1573 – 1589.
- [4] 袁永峰,王宽全,田慧丽.二维人体心室心肌缺血模型中的折返波仿真研究[J].生物医学工程学杂志, 2009,26(6):1329-1334.
- [5] KARMA A, RAPPEL W J. Quantitative phase-field modeling of dendritic growth in two and three dimensions
 [J]. Physical Review E, 1998, 57(4): 4323 - 4349.
- [6] FENTON F H, CHERRY E M, KARMA A, et al. Modeling wave propagation in realistic heart geometries using the phase-field method[J]. Chaos, 2005, 15(1): 013502.
- BUENO-OROVIO A, PEREZ-GARCIA V M, FENTON F H. Spectral methods for partial differential equations in irregular domains: the spectral smoothed boundary method [J]. SIAM Journal on Scientific Computing, 2006, 28(3): 886-900.
- [8] CLAYTON R H, PANFILOV A V. A guide to modeling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles[J]. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2008, 96(1/3): 19-43.
- [9] 朱浩, 尹炳生, 朱代谟. 基于单细胞电位计算心电: 若干异常仿真心电图[J]. 生物物理学报, 2001, 17(1): 123-134.
- [10]XU A, GUEVARA M R. Two forms of spiral-wave reentry in an ionic model of ischemic ventricular myocardium[J]. Chaos, 1998, 8(1): 157 - 174.
- [11] ZHANG H, HANCOX J C. 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 and Biophysical Research Communications, 2004, 322(2): 693-699.

(编辑 张 红)