

面向短 QT 综合征的药物作用建模与仿真研究*

罗存金¹⁾ 王宽全^{1)**} 张恒贵^{1,2,3)**}

¹⁾ 哈尔滨工业大学计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001;

²⁾ School of Physics and Astronomy, The University of Manchester, Manchester M13 9PL, United Kingdom;

³⁾ 深圳市太空科技南方研究院, 深圳 518117)

摘要 短 QT 综合征(short QT syndrome, SQTS)是以心电图 QT 间期、心室和心房不应期明显缩短为主要显性特征, 并伴有晕厥、高发心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)和恶性心律失常风险的一类遗传性心肌离子通道病。据目前资料信息, 关于 SQTS 致病机理的报道比较多, 而对 SQTS 药物治疗的报道罕见。为了揭示在 SQTS 下的药物作用, 本文通过计算机仿真构建人体心室细胞和组织的药物作用模型, 利用该模型, 从亚细胞、细胞、组织三个尺度, 模拟 SQT1、SQT2 和 SQT3 下的普罗帕酮药物作用过程, 并仿真心电图的变化情况。仿真结果表明: 在 SQT1 下普罗帕酮延长了动作电位时程(action potential duration, APD)和心电图 QT 间期, 并降低 T 波幅值; 相反, 在 SQT2 和 SQT3 下普罗帕酮缩短了 APD 和 QT 间期。计算使用药物前后细胞间膜电压和 APD 空间离散度的变化, 定量分析了普罗帕酮降低 T 波振幅的原因。总之, 对 SQT1, 普罗帕酮有效; 对 SQT2 和 SQT3, 普罗帕酮没有改变其致心律失常的危险。仿真结果为普罗帕酮用于临床治疗 SQTS 提供理论参考。

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, 普罗帕酮

学科分类号 R318.04, TP391.9

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0104

短 QT 综合征(short QT syndrome, SQTS)是以心电图 QT 间期、心室和心房不应期明显缩短为主要特征, 并伴有晕厥、高发心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)和恶性心律失常(如阵发性心房颤动、室性心动过速)风险的一类遗传性心肌离子通道病^[1-3]。1993 年 Algra 等^[4]首次发现短 QT 患者与 SCD 危险性增加有关。2000 年 Gussak 等^[1]提出短 QT 为一种新的临床疾病。来自同一家族的 3 例患者心电图表现相似, 该病例报道揭示了短 QT 间期呈家族性, 并与房性和室性心律失常相关。相隔 4 年后, Gaita 等^[5]将其命名为 SQTS, 并证实 SQTS 与家族性猝死有决定性联系。

SQTS 是由编码心脏离子通道的基因突变所致, 根据分子遗传学研究, 目前至少有 3 个参与复极化的不同钾离子通道基因突变, 如 *KCNH2*^[5]、

KCNQ1^[6]、*KCNJ2*^[7]。Brugada 等^[5]首先在两个 SQTS 家族中确定了 SQTS 的第一个致病基因 *KCNH2*, 负责编码心肌细胞延迟整流钾通道电流(I_{Kr})通道 α 亚单位。他们发现位于 *KCNH2* 基因的 S5-P 的环形区域 588 位点出现氨基酸改变, 即赖氨酸置换天门冬酰胺。进一步发现, N588K 突变的通道电流显著增强(功能获得), 引起心肌细胞动作电位(action potential, AP)复极化加快, 动作电位时程

* 国家自然科学基金面上项目(61571165, 61572152)资助。

** 通讯联系人。Tel: 0451-86412671

王宽全。E-mail: wangkq@hit.edu.cn

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

收稿日期: 2017-03-20, 接受日期: 2017-06-08

(action potential duration, APD) 以及有效不应期 (effective refractory period, ERP) 明显缩短, 从而表现为 QT 间期缩短. 因此, *KCNH2* 基因成为第 1 分型 SQT1 的遗传基质. Bellocq 等^[6]在反复发生心室颤动的 SQTS 患者中发现第 2 个致病基因 *KCNQ1*. *KCNQ1* 基因发生突变后, 导致慢激活延迟整流电流 (I_{Ks}) 通道蛋白第 307 位点的缬氨酸被亮氨酸代替. V307L 突变导致 I_{Ks} 通道半激活所需的电位降低, I_{Ks} 通道激活态的加速, 进而 I_{Ks} 通道电流显著增强 (功能获得). 心肌细胞 APD 及 ERP 明显缩短, 表现为 QT 间期缩短. *KCNQ1* 基因成为第 2 分型 SQT2 的遗传基质. Priori 等^[7]在一个家族中发现了第 3 个致病基因 *KCNJ2*. 该基因负责编码心肌细胞内向整流电流 (I_{K1}) Kir2.1 通道蛋白. *KCNJ2* 基因发生突变, 导致 Kir2.1 通道蛋白 172 位点天门冬氨酸被天门冬酰胺取代. 其 D172N 突变使 I_{K1} 显著增强 (功能获得), 心肌细胞 AP 晚期复极化加快, 引起 AP 复极化和 ERP 缩短, ECG 表现为 QT 间期缩短, T 波高耸但不对称, 有一个快速的下降支部分, 此突变称为 SQTS 的第 3 分型 (SQT3).

目前, SQTS 的治疗方法仍不十分明了, SQTS 患者心脏猝死事件时常发生. 迄今为止, SQTS 最有效的治疗手段是植入心脏自动复律除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD)^[8]. Gaita 等^[9]对两个家族的 5 个已植入 ICD 的 SQTS 患者进行随访, 未见猝死发生. 由于电生理检查诱发心室颤动的敏感性仅为 50%, 决定是否植入 ICD 应以临床为基础, 包括短 QT 间期、心律失常症状或表现以及 SCD 家族史^[9-10]. 由于 SQTS 患者的 T 波窄而高尖, 能够被 ICD 检测到, 因此发生不适当电击风险会增加. 例如, Schimpf 等^[2]在 5 例植入 ICD 的 SQTS 患者中观察到有 3 例由于高、尖的 T 波过感知或者紧密相邻的双峰 T 波常被误认为 R 波, 导致误放电, 产生了一些不良后果. Villafane 等^[11]报道了 SQTS 患者植入 ICD 后误放电达到 64%.

由于 SQTS 模型和实验条件的限制, 无法进一步从宏观上分析药物治疗 SQTS 的效果, 有关 SQTS 患者药物治疗的研究非常有限. 近年来, 通过计算机技术建立心脏电生理模型是分析心脏病

理、药理的有效手段^[12-15]. 它是基于分子生物学、生理学、生物化学、临床医学等方面的数据, 建立的一种心脏包括亚细胞、细胞、组织到器官的物理尺度数学模型, 通过人机交互的方式来完成仿真实验. 为了揭示面向 SQTS 的药物作用, 本文通过计算机仿真构建人体心室细胞和组织的药物作用模型, 利用该模型, 从亚细胞、细胞、组织三个尺度, 模拟 SQT1、SQT2 和 SQT3 下的普罗帕酮 (临床已证实普罗帕酮治疗 SQT1 有效^[16]) 药物治疗过程, 并仿真心电图的变化情况. 从系统生物学角度, 探讨了普罗帕酮治疗 SQTS 从微观变化到宏观心电图改变的内在机理.

1 材料与方法

1.1 心肌细胞及组织模型

本文使用单域模型对心肌细胞电兴奋活动进行模拟, 采用的人类心室细胞模型是 ten Tusscher 等^[17]构建的模型. 在单细胞模型中, 细胞 AP 可以用如下微分方程来描述:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} \quad (1)$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{tCa} + I_{tNa} + I_{NaL} \quad (2)$$

其中, V 是跨膜电位, t 是时间, C_m 是跨膜电容, I_{ion} 是离子电流总和, I_{stim} 是外部施加的刺激电流, 其刺激强度为 -52 pA/pF , 刺激时长为 1 ms . I_{ion} 中的 I_{NaL} 电流公式详见参考文献^[15]. 本文使用 Rush 和 Larsen 方法^[18]对门控变量求解和前向欧拉方法对公式 1 进行求解. 计算过程中时间步长为 0.02 ms .

在多细胞组织模型中, 细胞通过细胞间的电耦合方式使电兴奋在组织中传导, 其传导可以通过反应-扩散方程来描述:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} + \nabla \cdot (D \nabla V) \quad (3)$$

这里, D 是描述组织传导性的扩散张量, 用来表示细胞间的电耦合.

我们构建了一维虚拟心室跨壁心肌纤维, 是由单细胞模型整合而成, 其长度为 15 mm, 包含 150 个细胞, 与人类心室壁厚度相近(8~14 mm)^[19]. 同时, 考虑了心室细胞异质性特点^[20-22], 将一维组织由左到右分为 3 层, 即心内膜层(ENDO)、中间层(MIDDLE)和心外膜层(EPI), 各层所占的细胞比为 25 : 35 : 40. 由于仿真中不包含纤维各向异性问题, 因此我们设置 D 值为常数, $D=0.08 \text{ mm}^2/\text{ms}$, 且在中间层和心外膜层的交界处 D 值降低 5 倍^[23]. 偏微分方程 3 使用前向欧拉方法进行数值求解, 时间步长为 0.02 ms, 空间步长为 0.15 mm.

1.2 药物作用建模

药物作用时, 引起的生理变化主要是阻断离子通道电流. 我们通过对离子通道的最大电导乘以阻断系数 k 来模拟药物作用. 参照参考文献[24-25], 普罗帕酮主要阻断 I_{Kr} 和 L 型钙电流(I_{CaL}). 对于低剂量(1 $\mu\text{mol/L}$)的普罗帕酮, I_{Kr} 最大电导乘以阻断系数 $k = 0.2806$, I_{CaL} 最大电导乘以阻断系数 $k = 0.6960$; 对于高剂量(10 $\mu\text{mol/L}$)的普罗帕酮, I_{Kr} 最大电导乘以阻断系数 $k = 0.0376$, I_{CaL} 最大电导乘以阻断系数 $k = 0.3750$, 设置的参数如表 1 所示. 这样, 普罗帕酮的药物作用被整合到人体心室细胞模型中.

Table 1 Ion channel conductivities (% of original value) in the presence of propafenone

	G_{Kr}	G_{CaL}
Low dose (1 $\mu\text{mol/L}$)	28.06%	69.60%
High dose (10 $\mu\text{mol/L}$)	3.76%	37.50%

1.3 SQTS 离子通道建模

本文主要模拟三种 SQTS 分型情况: SQT1、SQT2 和 SQT3. 我们通过设置 SQTS 对应钾通道电流动力学方程的参数. 这里使用的 I_{Kr} 、 I_{Ks} 和 I_{K1} 公式详见细胞模型参考文献[17]. 同时, 根据参考文献[20-22], 本文设置 SQT1-3 模型及参数(见网络版附录).

1.4 仿真心电图计算

仿真心电图的计算, 主要是参照 Gima 和 Rudy 所采用的方法^[23], 通过计算组织内所有细胞相对于极点的跨膜电位密度, 即可得到心电图, 见公式所示:

$$\phi_e(x) = \frac{\alpha^2}{4} \int (-\nabla V_m) \cdot \left[\frac{1}{r} \right] dx \quad (4)$$

这里, α 是组织半径, r 是组织内任意一点到极点的距离. 本文中, 记录的电极被放置在 SQT1 和 SQT2 心室组织心外膜层外边界 2 cm 处, 而在 SQT3 心室组织中电极被放置在心内膜外边界 2 cm 处. 仿真得出的 QRS 波群和 T 波波群与临床波形^[5-7]一致.

2 仿真结果与分析

2.1 SQTS 的动作电位及突变电流

首先仿真计算了心室细胞在 SQT1、SQT2 和 SQT3 下的 AP 以及突变电流. 这里, 基本周期(basic cycle length, BCL)设置为 800 ms. 为了使得实验结果稳定, 本文计算了 20 个基本周期, 即在每个周期起始时, 施加 1 个 S1 刺激, 最后取得的第 20 个周期的 AP 作为实验结果.

图 1 是 SQT1 下的 AP 及 I_{Kr} 突变电流. KCNH2 N588K 突变对心室细胞 AP 的功能影响通过 Ten Tusscher 等^[17]模型耦合 Adeniran 等^[20] I_{Kr} 电流公式. 从图中可以看出, 在 AP 上升期及平台期, WT I_{Kr} 逐渐增加, 相对复极化快速下降末期, 会优先达到最大峰值. 在 N588K 突变下, I_{Kr} 会随着 AP 上升期更快速增加, 达到更高的峰值, 使得 APD 明显缩短, 心室复极化提前. 图 2 和图 3 分别是 SQT2 和 SQT3 情况下的 AP 及突变电流. 仿真计算的动作电位振幅(action potential amplitude, APA)、APD₉₀ 及静息电位(resting potential, RP)结果如表 2 所示. 可以看出, 在心内膜细胞、中间层细胞和心外膜细胞中, SQTS 不管哪种分型, APD 都缩短, 相应突变电流增大, 复极化提前, 而对 RP 和 APA 没有明显影响.

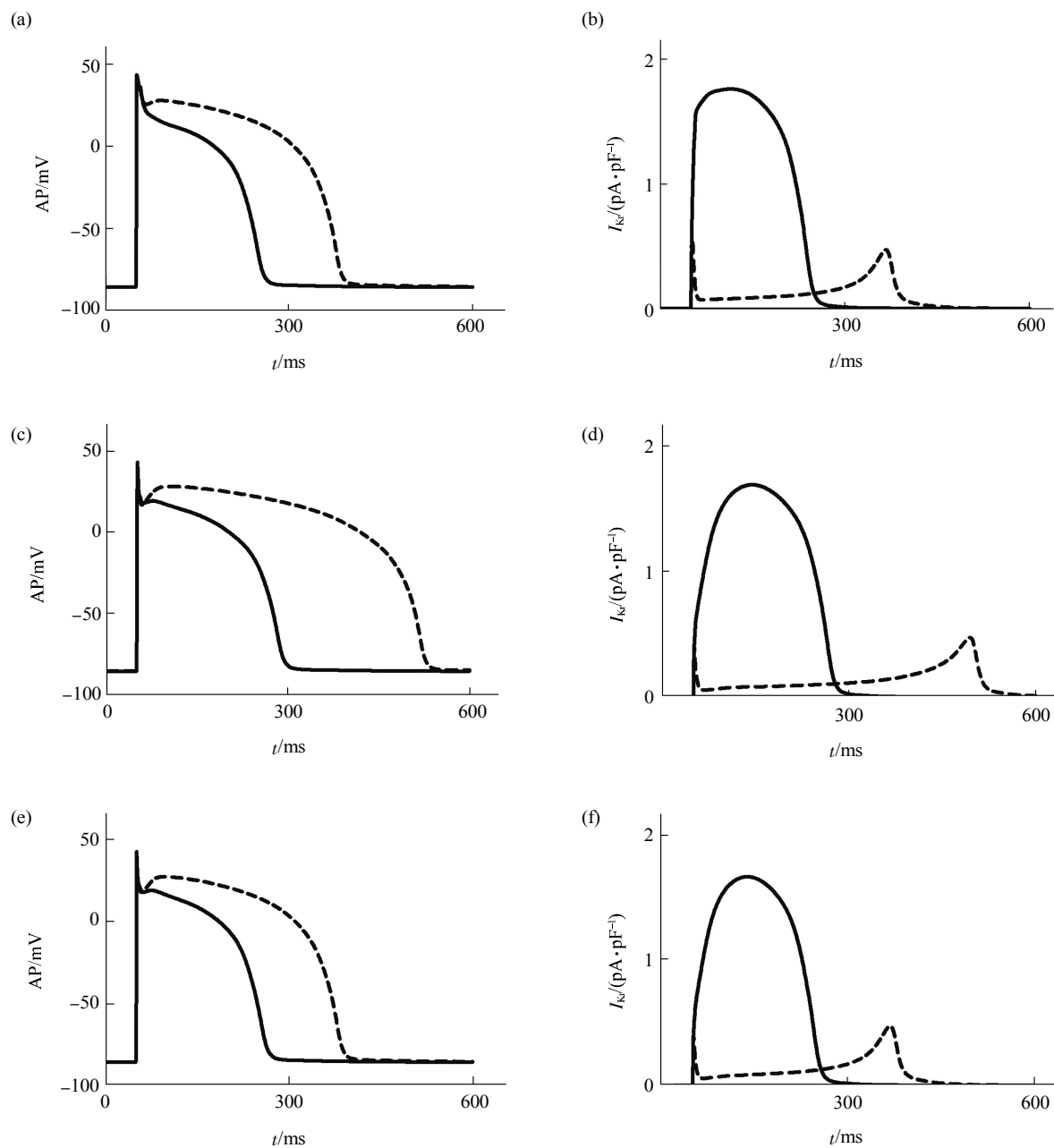


Fig. 1 Simulation of APs in WT and N588K conditions, corresponding time course and amplitude of I_{Kr}

(a, b) ENDO cells. (c, d) MIDDLE cells. (e, f) EPI cells. - - -: WT; —: N588K.

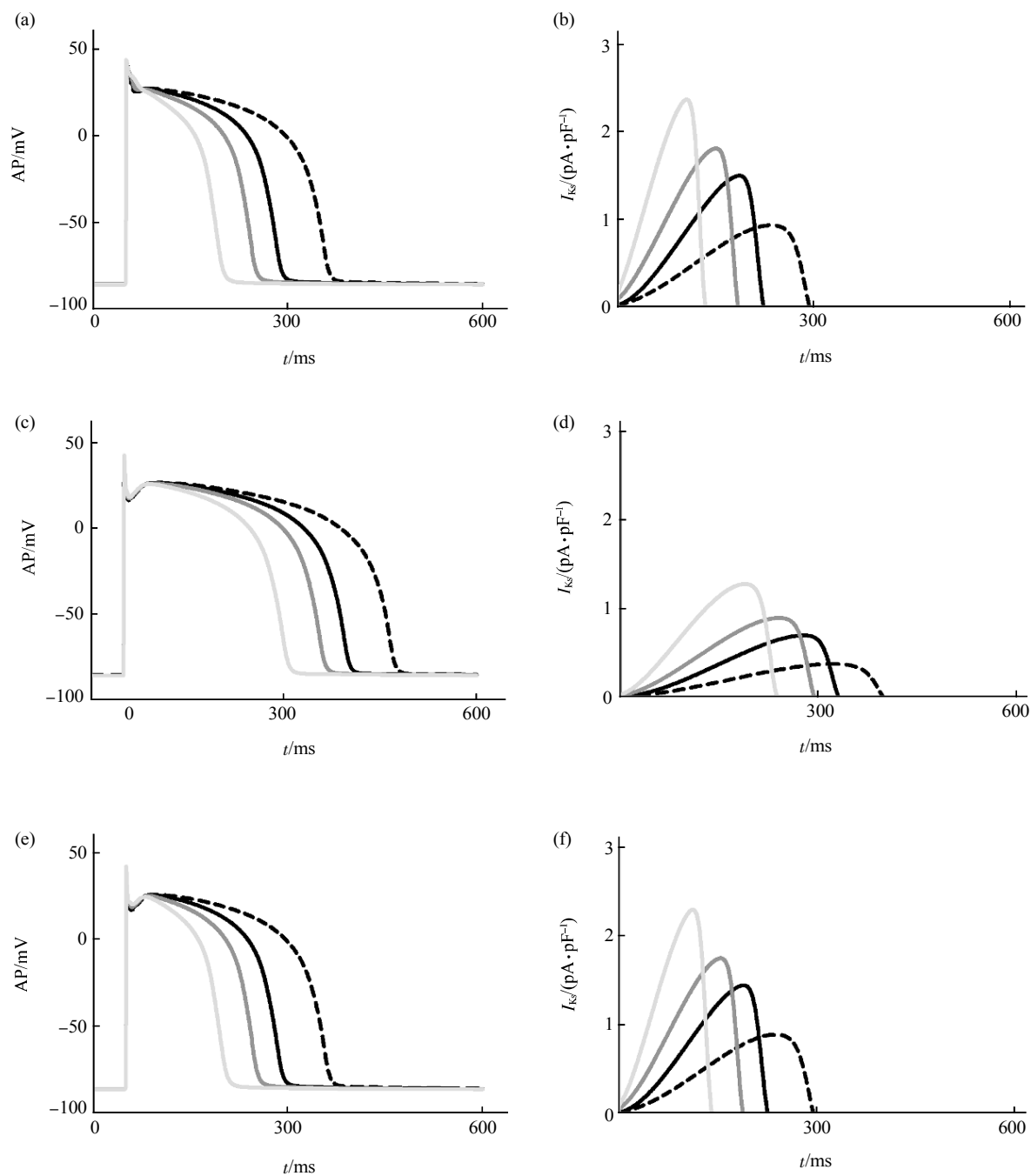


Fig. 2 Simulation of APs in the WT, Het, Hom and HomKCNE1red conditions, corresponding time course and amplitude of I_{Ks}

(a, b) ENDO cells. (c, d) MIDDLE cells. (e, f) EPI cells. - - -: WT; —: Het; — — —: Hom; — — — —: HomKCNE1red.

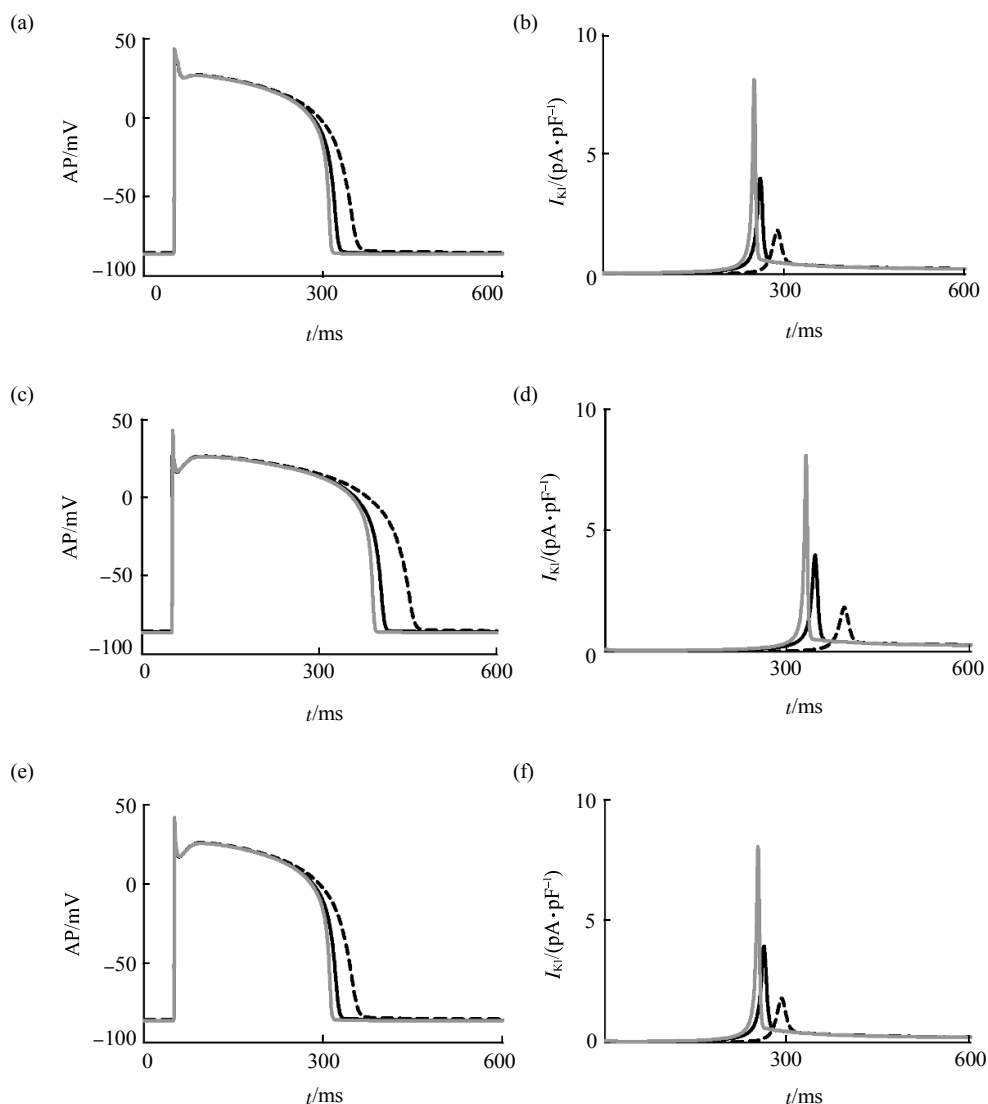


Fig. 3 Simulation of APs in the WT, WT-D172N and D172N conditions, corresponding time course and amplitude of I_{K1} (a, b) ENDO cells. (c, d) MIDDLE cells. (e, f) EPI cells. - - -: WT; —: WT-D172N; —·—: D172N.

Table 2 Cellular characteristics (including APA, APD₉₀ and RP) of human ventricular ENDO, MIDDLE and EPI cells

SQTS	Cell type	APA/mV	APD ₉₀ /ms	RP
SQT1:WT/N588K	ENDO	43.7/43.6	331.9/204.1	-85.5/-85.8
	MIDDLE	42.7/42.5	472.2/237.9	-85.2/-85.7
	EPI	42.6/42.5	333.9/210.7	-85.5/-85.7
SQT2: WT/Het/Hom/ HomKCNE1red	ENDO	43.6/43.6/43.6/43.6	309.4/237.0/197.9/147.3	-85.4/-85.6/-85.7/-85.8
	MIDDLE	42.6/42.6/42.5/42.5	418.4/347.6/309.8/252.7	-85.3/-85.4/-85.5/-85.6
	EPI	42.5/42.6/42.6/42.6	310.8/239.0/201.0/153.0	-85.5/-85.7/-85.8/-85.9
SQT3: WT/WT-D172N/ D172N	ENDO	43.2/43.4/43.3	302.8/273.4/261.8	-85.2/-85.8/-86.2
	MIDDLE	42.1/42.5/42.4	406.0/357.4/341.4	-84.9/-85.7/-86.1
	EPI	42.1/42.4/42.3	304.0/274.5/262.8	-85.2/-85.8/-86.1

2.2 普罗帕酮对 SQTs 动作电位的影响

以 SQT1 N588K、SQT2 Het、SQT3 WT-D172N 细胞为例, 仿真普罗帕酮对 AP 的影响如图 4 所示. 普罗帕酮作用下心内膜 ENDO 细胞、中间层 MIDDLE 细胞以及心外膜 EPI 细胞的 APA、APD₉₀ 以及 RP 等数据见表 3. APA 和 RP 无明显

异常, 说明普罗帕酮主要作用于心室细胞的复极阶段. 高剂量和低剂量普罗帕酮均延长 SQT1 APD. 低剂量普罗帕酮对 SQT2 APD 没有明显影响, 高剂量普罗帕酮缩短 SQT2 APD. 然而, 高剂量和低剂量普罗帕酮均缩短 SQT3 的 APD.

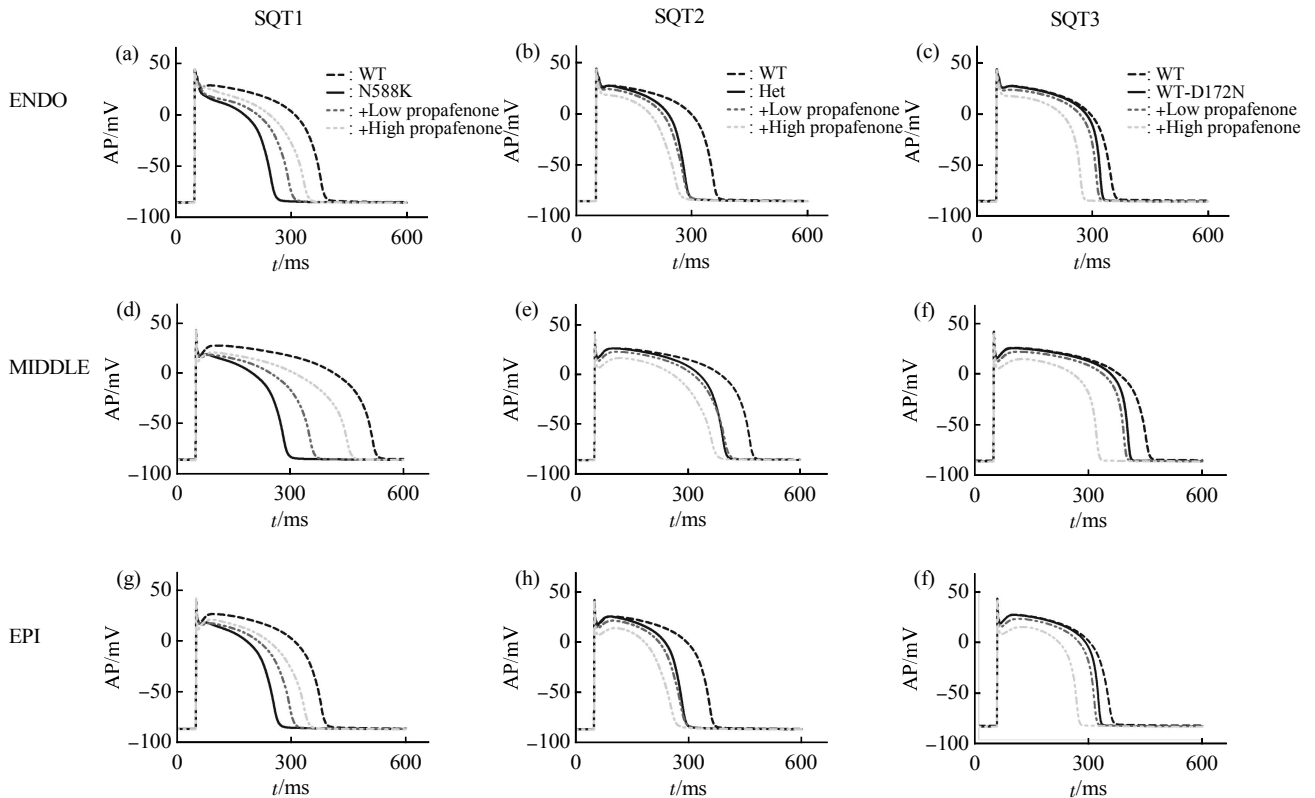


Fig. 4 Simulation of APs in the SQT1, SQT2, and SQT3 conditions in the presence of low and high doses of propafenone (a–c) ENDO cells. (d–f) MIDDLE cells. (g–i) EPI cells.

Table 3 Effects of different doses of propafenone on the cellular characteristics (including APA, APD₉₀ and RP) of human ventricular ENDO, MIDDLE and EPI cells

SQTS	Cell type	Concentrations/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	APA/mV	APD ₉₀ /ms	RP
SQT1:N588K	ENDO	1/10	43.6/43.9	248.6/287.7	-85.8/-85.9
	MIDDLE		42.7/43.2	307.7/405.0	-85.7/-85.8
	EPI		42.7/43.0	251.7/288.9	-85.8/-85.9
SQT2:Het	ENDO	1/10	43.3/43.1	234.5/212.6	-85.7/-85.8
	MIDDLE		42.4/42.2	353.2/318.3	-85.5/-85.6
	EPI		42.4/42.3	236.1/209.7	-85.7/-85.8
SQT3:WT-D172N	ENDO	1/10	43.1/42.8	263.5/222.2	-85.9/-86.0
	MIDDLE		42.3/42.0	347.0/275.4	-85.8/-85.9
	EPI		42.2/42.0	263.8/216.4	-85.9/-86.0

2.3 普罗帕酮对 SQTs 心电图的影响

为了阐明普罗帕酮作用于 SQTs 后对心电图的影响, 基于一维心室跨壁心肌纤维模型, 采用 1.25 Hz 刺激频率, 计算在 SQT1 N588K、SQT2 Het、以及 SQT3 WT-D172N 情况下 AP 兴奋波传导和仿真心电图, 并对比正常、SQTs、普罗帕酮治疗后心电图 QT 间期、T 波幅值的变化. 仿真结果如图 5 所示. 可以看出, SQT1 WT、SQT2 WT、SQT3 WT 的 QT 间期分别为 392、396、366 ms, 基因突变后, 产生了 SQTs 患者明显的特征: QT 间期缩短 (SQT1 N588K、SQT2 Het、SQT3 WT-D172N 的 QT 间期分别为 286、364、332 ms), T 波幅值增加且陡峭. 由于 SQTs 下细胞 APD 缩

短, 复极加速, 且在复极期间对正向跨膜电位梯度贡献更大, 因此 ECG 的 T 波提前且振幅增高.

低剂量普罗帕酮治疗后 SQT1 N588K、SQT2 Het、SQT3 WT-D172N 的 QT 间期分别为 318、354、311 ms, 而高剂量治疗后 QT 间期分别为 336、328、259 ms. SQT1 下的 QT 间期延长, T 波振幅降低. 普罗帕酮延长了 SQT1 细胞 APD, 复极推迟, 且使得 SQT1 细胞在复极间期对正向跨膜电位梯度贡献减弱, 因此 ECG 的 T 波推迟且 T 波振幅降低. 然而, 与 SQT1 情况相反, 普罗帕酮缩短了 SQT2 和 SQT3 情况下 QT 间期. SQT2 和 SQT3 细胞 APD 缩短, 复极更快.

心电图是心脏电势场变化梯度积分产生的(公

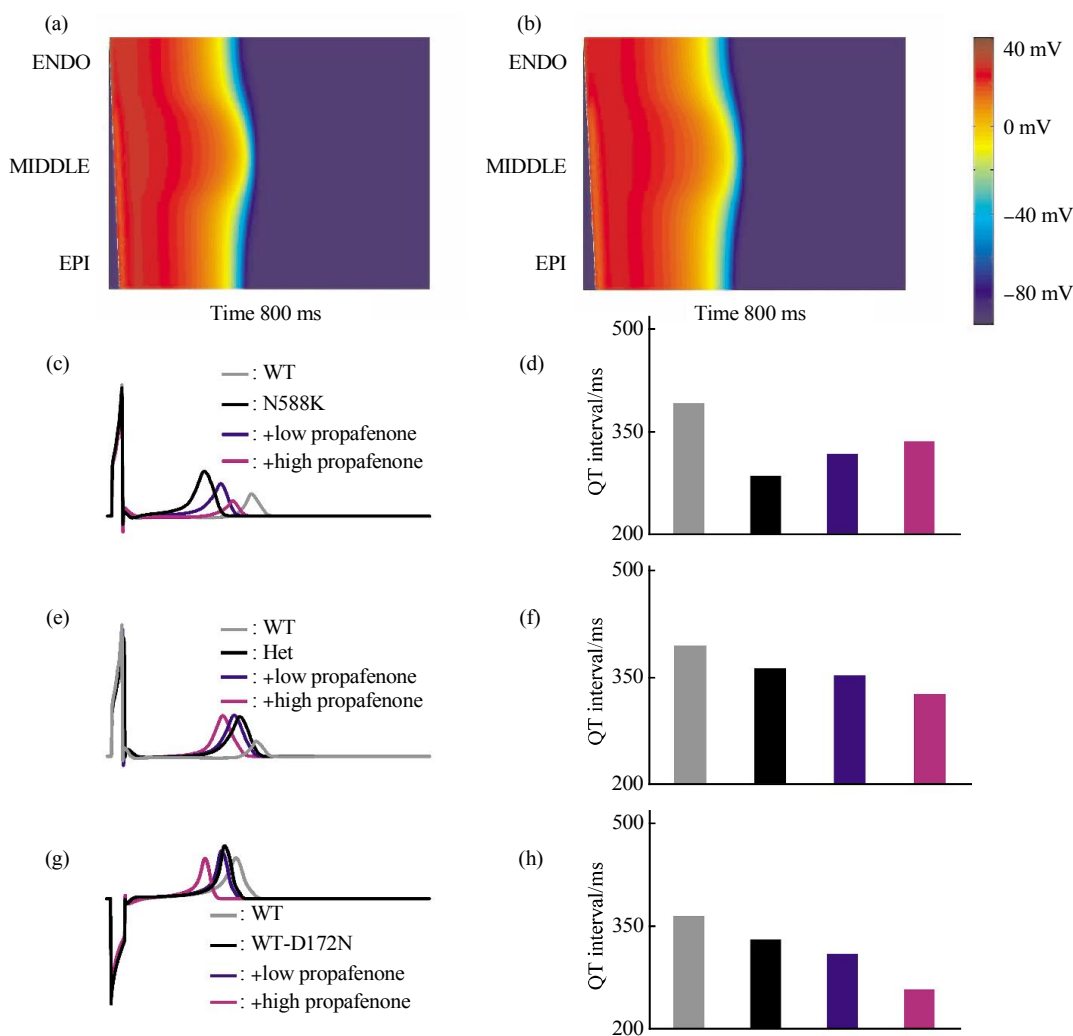


Fig. 5 Space-time plot of action potential propagation along the transmural ventricular strand and the pseudo-ECG and the reconstructed QT intervals

(a, b) Color mapping of membrane potential of cells along the one-dimensional strand from blue to red in the N588K and low-dose propafenone conditions, respectively. Space runs vertically from the ENDO end at the top to the EPI end at the bottom. Time runs horizontally (from left to right). (c, d) Pseudo-ECGs and corresponding reconstructed QT intervals in the SQT1 and propafenone-in-action conditions. (e, f) Pseudo-ECGs and corresponding reconstructed QT intervals in the SQT2 and propafenone-in-action conditions. (g, h) Pseudo-ECGs and corresponding reconstructed QT intervals in the SQT3 and propafenone-in-action conditions.

式 4), T 波的振幅是由细胞间膜电位的异质性造成的, 这种异质性也反映在跨壁复极梯度上^[22]. 本文为了解释普罗帕酮降低 SQT1 下心电图 T 波的振

幅, 计算了不同细胞间跨膜电压异质性和 APD 的跨壁离散度. 从图 6 可以看出, 心外膜区域和中间区域的连接处复极梯度最大. 与正常情况相比,

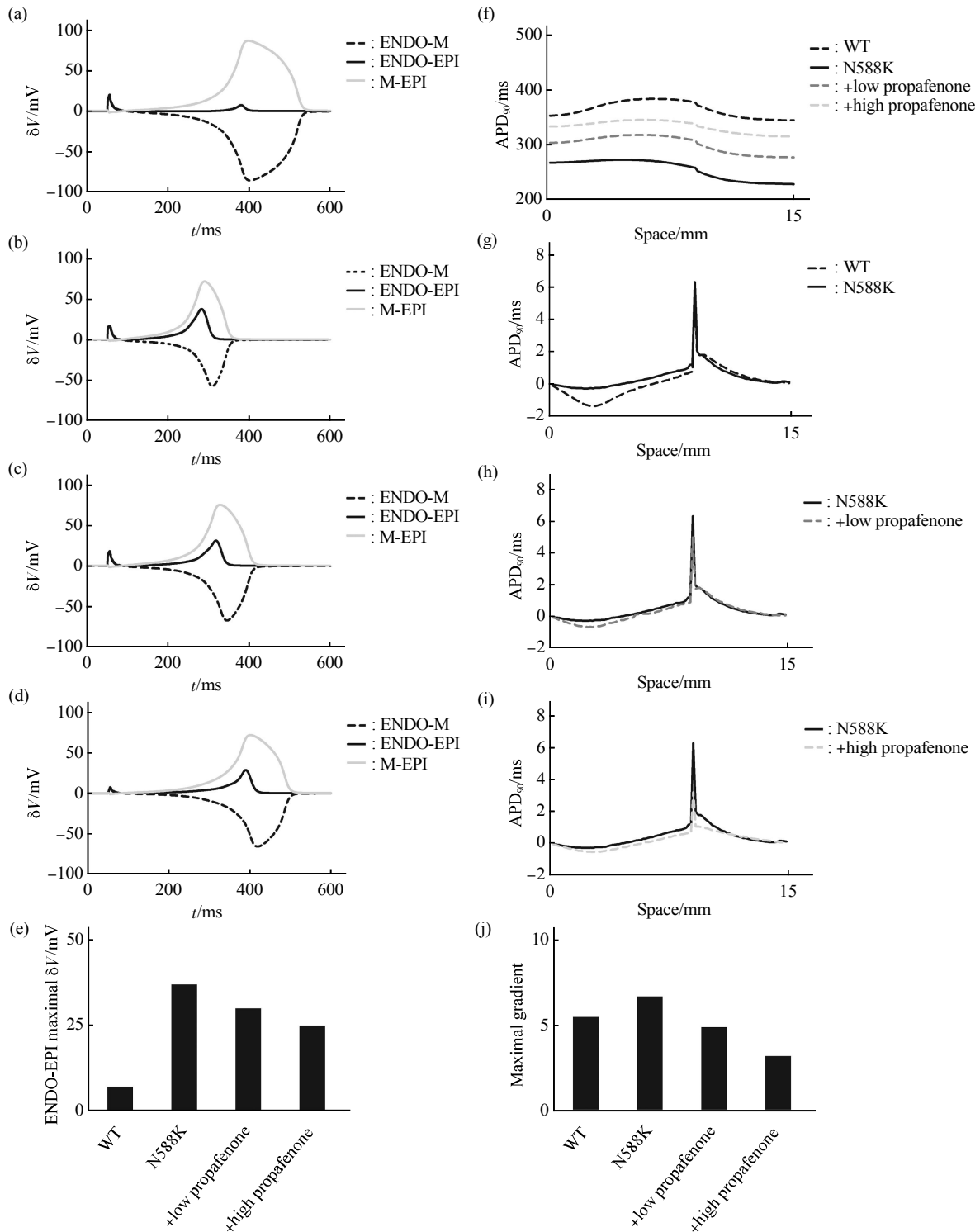


Fig. 6 Membrane voltage heterogeneity (δV) and the spatial gradient of APD₉₀ across the 1D strand

(a–d) Membrane voltage heterogeneity (δV) between single ENDO, MIDDLE, and EPI cells in the WT, N588K, low and high doses of propafenone conditions, respectively. (e) Maximal δV during repolarization process between ENDO-EPI cells. (f) Spatial distribution of APD₉₀ across the 1D transmural ventricular strand model. (g–i) The spatial gradient of APD₉₀ across the 1D strand in the N588K, low and high doses of propafenone conditions. (j) The maximal spatial gradient of APD₉₀.

SQT1 N588K 突变增加了跨膜电压异质性 δV , 进而使得心电图的 T 波振幅增加. 当使用普罗帕酮之后, 跨膜电压异质性 δV 降低, 导致 ECG 的 T 波振幅降低. 图 6 显示了 APD_{90} 空间分布和跨壁离散度. SQT1 N588K 突变增加了 APD_{90} 跨壁离散度. 使用普罗帕酮之后, APD_{90} 跨壁离散度降低, 进而导致 ECG 的 T 波振幅降低.

3 结 论

本文通过计算机仿真构建了人体心室细胞和组织药物作用模型, 利用该模型, 建立了普罗帕酮作用于 SQTs 过程中微观 AP 变化与宏观 ECG 之间的联系, 从亚细胞、细胞、组织三个尺度, 模拟了 SQTs 下的普罗帕酮药物作用过程, 并预测了药物疗效.

普罗帕酮延长了在 SQT1 下的 APD 和仿真心电图 QT 间期, 但是缩短了 SQT2 和 SQT3 下的 APD 和仿真心电图 QT 间期. 从系统生物学角度, 通过计算使用普罗帕酮药物前后细胞间膜电压和 APD 空间离散度的变化, 定量分析普罗帕酮降低 SQT1 下的 T 波振幅的原因. 总之, 对 SQT1, 普罗帕酮有效, 对 SQT2 和 SQT3, 普罗帕酮没有改变其致心律失常的危险. 仿真结果可以为普罗帕酮用于临床治疗 SQTs 提供理论参考.

附件 SQT1~3 模型及参数见网络版附录(<http://www.pibb.ac.cn>).

参 考 文 献

- [1] Gussak I, Brugada P, Brugada J, *et al.* Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*, 2000, **94**(2): 99-102
- [2] Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, *et al.* Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, **14**(12): 1273-1277
- [3] Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, *et al.* Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*, 2003, **108**(8): 965-970
- [4] Algra A, Tijssen J G, Roelandt J R, *et al.* QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J*, 1993, **70**(1): 43-48
- [5] Brugada R, Hong K, Dumaine R, *et al.* Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*, 2004, **109**(1): 30-35
- [6] Bellocq C, Van Ginneken A C, Bezzina C R, *et al.* Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, 2004, **109**(20): 2394-2397
- [7] 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. *Circ Res*, 2005, **96**(7): 800-807
- [8] Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, **2**(2): 84-87
- [9] Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, *et al.* Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*, 2006, **27**(20): 2440-2447
- [10] Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F, *et al.* Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm*, 2005, **2**(4): 416-417
- [11] Villafane J, Atallah J, Gollob M H, *et al.* Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2013, **61**(11): 1183-1191
- [12] Yuan Y, Bai X, Luo C, *et al.* The virtual heart as a platform for screening drug cardiotoxicity. *Br J Pharmacol*, 2015, **172** (23): 5531-5547
- [13] O'hara T, Rudy Y. Quantitative comparison of cardiac ventricular myocyte electrophysiology and response to drugs in human and nonhuman species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, **302**(5): H1023-1030
- [14] O'hara T, Rudy Y. Arrhythmia formation in subclinical ("silent") long QT syndrome requires multiple insults: quantitative mechanistic study using the KCNQ1 mutation Q357R as example. *Heart Rhythm*, 2012, **9**(2): 275-282
- [15] O'hara T, Virag L, Varro A, *et al.* Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(5): e1002061
- [16] Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, *et al.* Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005, **16**(4): 394-396
- [17] Ten Tusscher K H, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(3): H1088-1100
- [18] Rush S, Larsen H. A practical algorithm for solving dynamic membrane equations. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1978, **25** (4): 389-392
- [19] Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, *et al.* Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **26**(1): 185-192
- [20] Adeniran I, El Harchi A, Hancox J C, *et al.* Proarrhythmia in KCNJ2-linked short QT syndrome: insights from modelling. *Cardiovasc Res*, 2012, **94**(1): 66-76
- [21] Adeniran I, Mcpate M J, Witchel H J, *et al.* Increased vulnerability of human ventricle to re-entrant excitation in hERG-linked variant 1 short QT syndrome. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(12): e1002313
- [22] Zhang H, Kharche S, Holden A V, *et al.* Repolarisation and vulnerability to re-entry in the human heart with short QT syndrome arising from KCNQ1 mutation--a simulation study. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, **96**(1-3): 112-131

- [23] Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study. *Circ Res*, 2002, **90**(8): 889–896
- [24] Mcpate M J, Duncan R S, Hancox J C, *et al.* Pharmacology of the short QT syndrome N588K-hERG K⁺ channel mutation: differential impact on selected class I and class III antiarrhythmic drugs. *Br J Pharmacol*, 2008, **155**(6): 957–966
- [25] Delgado C, Tamargo J, Henzel D, *et al.* Effects of propafenone on calcium current in guinea-pig ventricular myocytes. *Br J Pharmacol*, 1993, **108**(3): 721–727

A Modelling and Simulation Study of Drug Effects on Short QT Syndrome*

LUO Cun-Jin¹⁾, WANG Kuan-Quan^{1)**}, ZHANG Heng-Gui^{1, 2, 3)**}

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

²⁾ School of Physics and Astronomy, The University of Manchester, Manchester M13 9PL, UK;

³⁾ Space Institute of Southern China, Shenzhen 518117, China)

Abstract Short QT syndrome (SQTS), a new genetic channelopathy, is characterized by the abbreviated QT interval on ECG and abbreviated effective refractory period (ERP) of ventricles and atrium, associated with syncope and a higher risk of sudden cardiac death (SCD) due to malignant arrhythmias. To our knowledge, pro-arrhythmogenic effects of SQTS have been extensively characterized, but less is known about the pharmacology of SQTS. Therefore, we built a drug-blocking model to predict the effects of propafenone on SQTS. The biophysically detailed model of the human ventricular action potential (AP) was modified to incorporate the drug-blocking model and the potassium current formulations including SQT1, SQT2, and SQT3. The modified ventricular cell model was then integrated into one-dimensional strand tissue with transmural heterogeneities. Effects of propafenone on ventricular activities and pseudo-ECGs were simulated and quantified. The results showed that propafenone prolonged the action potential duration (APD) and QT interval in SQT1, and decreased the T-wave amplitude. However, it shortened the APD and QT interval in SQT2 and SQT3. Propafenone in SQT1 decreased the maximal transmural voltage heterogeneity and transmural heterogeneity of APD across the strand tissue, which contributed to the decreased T-wave amplitude. These findings provide new evidence of anti-arrhythmic effects of propafenone on SQT1 and pro-arrhythmic effects on SQT2 and SQT3.

Key words virtual heart, computation cardiology, modelling and simulation, short QT syndrome, gene mutation, propafenone

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0104

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (61571165, 61572152).

**Corresponding author. Tel: 86-451-86412671

WANG Kuan-Quan. E-mail: wangkq@hit.edu.cn

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

Received: March 20, 2017 Accepted: June 8, 2017

附录

SQT1-3 模型及参数^[1-3]

SQT1:

$$I_{Kr} = G_{Kr} \times O_{Kr} \times (V_m - E_{Kr}) \quad (1)$$

$$G_{Kr} = 0.0243 \times [K^+]_0^{0.59} \quad (2)$$

$$E_{Kr} = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_0}{[K^+]_i} \quad (3)$$

$$C1 = \beta \cdot C2 - \alpha \cdot C1 \quad (4)$$

$$C2 = \alpha \cdot C1 - \beta \cdot C2 + \beta_1 \cdot C3 - \alpha_1 \cdot C2 \quad (5)$$

$$C3 = \alpha_1 \cdot C2 - \beta_1 \cdot C3 - 2 \cdot \alpha_2 \cdot C3 + \mu \cdot I + \beta_2 \cdot O_{Kr} \quad (6)$$

$$I = \alpha_2 \cdot C3 - \mu \cdot I + \alpha_1 \cdot O_{Kr} - \beta_1 \cdot I \quad (7)$$

$$O_{Kr} = 1 - (C1 + C2 + C3 + I) \quad (8)$$

WT:

$$\alpha_1 = 2.172 \quad (9)$$

$$\beta_1 = 1.077 \quad (10)$$

$$\alpha_2 = 0.00655 \times e^{0.027735765 \times (V-36)} \quad (11)$$

$$\beta_2 = 0.001908205 \times e^{-0.01489021V} \quad (12)$$

$$\alpha_i = 0.04829 \times e^{-0.039984 \times (V+25)} \times \left(\frac{4.5}{K_0}\right) \quad (13)$$

$$\beta_i = 0.2624 \times e^{(0.0009421V)} \times \left(\frac{4.5}{K_0}\right)^{0.3} \quad (14)$$

$$\alpha = 0.00555 \times e^{0.05547153 \times (V-12)} \quad (15)$$

$$\beta = 0.002357 \times e^{-0.0365881V} \quad (16)$$

$$\mu = \frac{\alpha_i \beta_2}{\beta_i} \quad (17)$$

N588K:

$$\alpha_1 = 2.172 \quad (18)$$

$$\beta_1 = 0.5385 \quad (19)$$

$$\alpha_2 = 0.001965 \times e^{0.05547153 \times (V-21)} \quad (20)$$

$$\beta_2 = 2.260489 \times 10^{-6} \times e^{-0.09257821V} \quad (21)$$

$$\alpha_i = 0.439 \times e^{-0.02352 \times (V+40)} \times \left(\frac{4.5}{K_0}\right) \quad (22)$$

$$\beta_i = 0.0164 \times e^{0.000942 \times (V+15)} \times \left(\frac{4.5}{K_0}\right)^{0.3} \quad (23)$$

$$\alpha = 0.00555 \times e^{0.05547153 \times (V+3)} \quad (24)$$

$$\beta = 0.002357 \times e^{-0.0365881V} \quad (25)$$

$$\mu = \frac{\alpha_i \beta_2}{\beta_i} \quad (26)$$

SQT2:

$$I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_{Ks}) \quad (27)$$

$$\alpha_{ss} = \frac{1400}{\sqrt{1+e^{(5-V)/6}}} \quad (28)$$

$$\beta_{ss} = \frac{1}{1+e^{(V-35)/15}} \quad (29)$$

WT:

$$x_{ss} = \frac{1}{1+e^{(-5.9-V)/17.4}} \quad (30)$$

$$\tau_{ss} = \alpha_{ss} \beta_{ss} + 80 \quad (31)$$

Het:

$$x_{ss} = \frac{1}{1+e^{(-20.6-V)/10.9}} \quad (32)$$

$$\tau_{ss} = 0.7(\alpha_{ss} \beta_{ss} + 80) \quad (33)$$

Hom:

$$x_{ss} = \frac{1}{1+e^{(-24.0-V)/16.0}} \quad (34)$$

$$\tau_{ss} = 0.52(\alpha_{ss} \beta_{ss} + 80) \quad (35)$$

HomKCNE1red:

$$x_{ss} = \frac{1}{1+e^{(-24.0-V)/16.0}} \quad (36)$$

$$\tau_{ss} = 0.32(\alpha_{ss} \beta_{ss} + 80) \quad (37)$$

SQT3:

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{K_0}{5.4}} x_{K1} (V - E_{K1}) \quad (38)$$

WT:

$$\alpha_{K1} = \frac{0.07}{1+e^{0.017(V-E_K-200.2)}} \quad (39)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0003(V-E_K+100.2)} + e^{0.08(V-E_K-8.7)}}{1+e^{-0.024(V-E_K)}} \quad (40)$$

$$G_{K1} = 4.8 \frac{nS}{pF} \quad (41)$$

WT-D172N:

$$\alpha_{K1} = \frac{0.1}{1+e^{0.023(V-E_K-199.9)}} \quad (42)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0002(V-E_K+100.4)} + e^{0.07(V-E_K-9.8)}}{1+e^{-0.021(V-E_K)}} \quad (43)$$

$$G_{K1} = 6.27 \frac{nS}{pF} \quad (44)$$

D172N:

$$\alpha_{K1} = \frac{0.1}{1+e^{0.05(V-E_K-199.9)}} \quad (45)$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0.0002(V-E_K+100.1)} + e^{0.08(V-E_K-10.3)}}{1+e^{-0.006(V-E_K)}} \quad (46)$$

$$G_{K1} = 11.32 \frac{nS}{pF} \quad (47)$$

参 考 文 献

- [1] Adeniran I, El Harchi A, Hancox J C, *et al.* Proarrhythmia in KCNJ2-linked short QT syndrome: insights from modelling. *Cardiovasc Res*, 2012, **94**(1): 66–76
- [2] Adeniran I, Mcpate M J, Witchel H J, *et al.* Increased vulnerability of human ventricle to re-entrant excitation in hERG-linked variant 1 short QT syndrome. *PLoS Comput Biol*, 2011, **7**(12): e1002313
- [3] Zhang H, Kharche S, Holden A V, *et al.* Repolarisation and vulnerability to re-entry in the human heart with short QT syndrome arising from KCNQ1 mutation—a simulation study. *Prog Biophys Mol Biol*, 2008, **96**(1–3): 112–131