



“十二五”国家重点图书出版规划项目

MODELING AND VISUALIZATION OF THE VIRTUAL HEART

虚拟心脏建模与可视化技术

● 王宽全 袁永峰 著



哈尔滨工业大学出版社
HARBIN INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS



“十二五”国家重点图书出版规划项目

MODELING AND VISUALIZATION OF THE VIRTUAL HEART

虚拟心脏建模与可视化技术

● 王宽全 袁永峰 著



哈尔滨工业大学出版社
HARBIN INSTITUTE OF TECHNOLOGY PRESS

内容简介

本书系统地介绍了虚拟心脏的基本概念,心肌细胞、组织、电传导系统到整体器官的电生理建模与仿真方法,以及心脏的三维数据体绘制和可视化方法。内容主要包括利用真实解剖及生物实验数据集建立电生理模型、心室浦肯野氏纤维网络的提取和重构、钠离子通道病的仿真和分析、心肌缺血与折返性室性心律失常的关系、基于数据集的心脏可视化方法、可视化的实时性、电生理数据集与心脏结构的融合等,并介绍了作者团队开发的心脏可视化系统。

本书的论述深入浅出,通俗易懂,突出理论,并结合实践,具有很强的实用性;同时有机融合了生物学、生理学、医学、数学、计算机科学等多个学科的知识,有助于多个学科的交叉和延伸。本书适合以上相关学科的本科高年级学生和研究生阅读,也可供从事虚拟心脏研究、生物系统的建模仿真与可视化方面研究的科研人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

虚拟心脏建模与可视化技术/王宽全,袁永峰著. —哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2014.5

ISBN 978-7-5603-3910-8

I. ①虚… II. ①王… ②袁… III. ①虚拟处理机—应用—心脏病—建模诊断法 ②可视化仿真—应用—心脏病—诊断
IV. ①R541.04-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 314838 号

策划编辑 王桂芝

责任编辑 李广鑫

出版发行 哈尔滨工业大学出版社

社 址 哈尔滨市南岗区复华四道街 10 号 邮编 150006

传 真 0451-86414749

网 址 <http://hitpress.hit.edu.cn>

印 刷 哈尔滨工业大学印刷厂

开 本 787mm×1092mm 1/16 印张 11.5 字数 290 千字

版 次 2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5603-3910-8

定 价 48.00 元

(如因印装质量问题影响阅读,我社负责调换)

前 言

计算心脏学将是继生物信息学后,又一个生命科学与计算机科学交叉的新兴学科,它涵盖的研究内容广泛,具有广阔的研究前景。利用虚拟心脏技术,从基因、蛋白质、细胞、组织和器官全面地揭示各个级别生物结构与功能关系,将会使人们对心脏活动的认识、治疗与保护达到一个新的高度。因此,虚拟心脏不仅具有重要的学术研究价值,而且具有巨大的、潜在的社会和经济价值。

1952年,诺贝尔奖得主 Hodgkin 和 Huxley 建立了世界上第一个细胞计算——乌贼神经元细胞计算模型,开创了用计算机来研究生物问题的先河。1962年,世界著名的先驱学者 Denis Noble 建立了第一个心脏细胞模型——浦肯野氏细胞 Noble 模型,开启了计算心脏学研究的大门。经过几十年的研究,心脏模型领域研究从亚细胞级到器官级取得了丰硕的成果,主要内容包括解剖与力学模型、电生理模型和新陈代谢模型。从文献检索和会议交流来看,国际上研究计算心脏学的人比较多,研究范围也比较广泛。国内计算心脏学还处于初级阶段,目前只有西安交通大学张镇西、浙江大学夏灵、中国科技大学冯焕清、南方医科大学喻德旷和哈尔滨工业大学王宽全等少数几位学者及其研究团队开展了这方面的研究。

目前国内在虚拟心脏方面的研究团队较少,虽然取得了一些研究成果并发表了一批较高水平的论文,但仍缺少一本书来系统地介绍本研究领域的基础知识、研究方法、技术手段和研究成果。为了使更多的学者、研究生能快速进入本研究领域,将这门新兴的学科在国内发扬光大,作者将近十年来在此领域取得的一些研究经验和成果,以袁永峰博士、黎捷博士、吕伟刚博士、杨飞博士和张雷博士的5篇博士论文的内容为基础,经取舍和整理形成此书,以作抛砖引玉之用。

本书共分8章,主要包括:第1章绪论,介绍虚拟心脏的研究背景与意义、国内外研究现状及本领域的未来发展趋势;第2章心脏生理学基础与建模原理,介绍心脏的生理学基础知识与电生理建模方法;第3章心室电传导系统建模研究,主要介绍如何根据真实的解剖数据提取心室浦肯野氏纤维网络,并估计其在心室三维空间的具体位置与结构;第4章心室浦肯野氏系统的三维重构方法研究,主要介绍如何利用DT-MRI数据集建立心肌纤维的三维走向及其电生理模型;第5章心脏钠离子通道病建模与仿真研究,介绍如何利用虚拟心脏建立的计算模型仿真心脏的一些疾病,并介绍疾病的产生机理;第6章心肌缺血下折返性室性心律失常研究,阐述如何仿真心室的局部或全部缺血以及在缺血状态下心室的电生理规律、心电图的仿真及变化、心率失常问题;第7章虚拟心脏的可视化方法,介绍如何利用真实的人体心脏解剖数据集,设计更好的三维可视化算法去展示心脏组织的结构,并介绍我们开发的虚拟心脏可视化系统;

第8章基于GPU的虚拟心脏可视化,介绍如何利用GPU解决可视化算法的实时性问题,探索电生理仿真数据与心脏结构数据的融合及可视化问题,并介绍我们开发的基于GPU的虚拟心脏可视化系统。

本书主要由王宽全和袁永峰撰写,其中第1章由王宽全、袁永峰撰写,第2、4、5章由袁永峰撰写,第3章由王宽全、黎捷撰写,第6章由吕伟刚、袁永峰撰写,第7章由王宽全、杨飞撰写,第8章由王宽全、张雷撰写。此外,博士生隋栋、张越及罗存金参与了本书的校对及部分修订工作,在此表示感谢。

本书的工作得到国家自然科学基金课题“e-Heart 仿真平台与关键技术研究”(资助号60571025),“大规模的多尺度和多模态虚拟心脏计算与可视化方法研究”(资助号61173086),“基于计算心脏模型的遗传性短QT综合征发病机制的研究”(资助号:61179009),“心肌细胞持续性钠电流数学建模与钠离子通道病仿真研究”(资助号:61001167),及国家863计划项目“多尺度虚拟心脏解剖和功能建模与可视化技术研究”(资助号:2006AA01Z308)的资助。

由于作者水平有限,书中难免存在疏漏及不妥之处,敬请批评指正。

作者
2014.1

目 录

第 1 章 绪 论	1
1.1 虚拟心脏研究的意义	1
1.2 虚拟心脏建模与仿真研究现状	2
1.2.1 解剖与力学模型	2
1.2.2 电生理模型	2
1.2.3 新陈代谢模型	3
1.3 虚拟心脏建模相关计算科学问题的研究现状	5
1.3.1 虚拟心脏建模与数值计算	5
1.3.2 虚拟心脏建模与并行计算	6
1.3.3 虚拟心脏建模与数据可视化	6
1.4 虚拟心脏研究的未来发展趋势	6
1.4.1 临床诊断的应用	6
1.4.2 药物研制的应用	7
1.4.3 虚拟心脏外科手术的应用	7
本章参考文献	7
第 2 章 心脏生理学基础与建模原理	13
2.1 引 言	13
2.2 心肌细胞与组织	13
2.2.1 解剖与力学模型	13
2.2.2 心肌组织	15
2.3 心脏解剖结构	15
2.3.1 心脏位置与形态	15
2.3.2 心脏解剖结构	15
2.4 心脏电生理基础	16
2.4.1 离子通道与细胞动作电位的关系	16
2.4.2 心脏电传导系统与心电图的关系	17
2.5 心脏从细胞到器官建模的基础理论	18
2.5.1 离子通道模型	18
2.5.2 心肌细胞模型	19

2.5.3 多细胞组织模型·····	20
2.5.4 心电图仿真·····	20
本章参考文献·····	21
第3章 心室电传导系统建模研究 ·····	22
3.1 引言·····	22
3.2 希氏支束与浦肯野氏网络三维构建·····	22
3.2.1 希氏支束与浦肯野氏网络预处理·····	23
3.2.2 希氏支束与浦肯野氏网络三维构建方法·····	24
3.2.3 希氏支束与浦肯野氏网络模型结构比较·····	26
3.3 非均匀性心室组织三维建模·····	27
3.3.1 心肌纤维走向从笛卡儿坐标系到球面坐标系的变换·····	27
3.3.2 心肌纤维走向与心室组织非均匀性的关系·····	28
3.3.3 基于心肌纤维走向的心室组织划分方法·····	30
3.4 构建三维心室电传导系统计算模型·····	32
3.4.1 心室电兴奋传导系统计算模型的建立·····	33
3.4.2 心室电传导系统仿真模型的计算方法·····	37
3.4.3 心室电传导系统计算模型的有效性·····	39
本章参考文献·····	44
第4章 心室浦肯野系统的三维重构方法研究 ·····	47
4.1 引言·····	47
4.1.1 浦肯野系统数值重建研究综述·····	47
4.1.2 数据来源·····	48
4.1.3 本章研究内容及结构·····	49
4.2 基于方向域的浦肯野系统提取·····	50
4.2.1 局部尺度和方向检测模型·····	50
4.2.2 4D测地线·····	52
4.2.3 曲线网络提取算法·····	55
4.2.4 实验结果·····	55
4.3 基于LLE算法的浦肯野系统的三维重构·····	55
4.3.1 LLE局部线性嵌入算法·····	56
4.3.2 左心室肌曲面到平面的映射方法·····	58
4.3.3 平面到曲面的重构·····	62
本章参考文献·····	64

第 5 章 心脏钠离子通道病建模与仿真研究	67
5.1 引 言	67
5.2 溶血磷脂胆碱与钠离子通道病	68
5.2.1 计算模型的建立	68
5.2.2 模型仿真分析方法	70
5.2.3 计算模型的仿真结果	71
5.2.4 仿真结果分析	76
5.2.5 仿真研究结论	77
5.3 E1784K 基因变异与钠离子通道病	77
5.3.1 计算模型建立	78
5.3.2 模型的分析方法	79
5.3.3 计算模型仿真结果	80
5.3.4 仿真结果分析	82
5.3.5 仿真研究结论	84
本章参考文献	84
第 6 章 心肌缺血下折返性室性心律失常研究	86
6.1 引 言	86
6.2 局部缺血下折返波研究	86
6.2.1 缺血模型的建立	86
6.2.2 数据预处理以及缺血区域设置	88
6.2.3 正常情况以及局部缺血情况下折返波仿真	90
6.3 心肌缺血 ECG 仿真及分析	92
6.3.1 心电图的建立	92
6.3.2 缺血区域的设置	93
6.3.3 心肌缺血 ECG 仿真	93
6.3.4 仿真研究结论	96
6.4 全心缺血下折返波研究	96
6.4.1 单细胞模型	96
6.4.2 1D 虚拟心室壁模型	100
6.4.3 2D 理想几何组织模型	103
6.4.4 仿真研究结论	104
本章参考文献	104

第 7 章 虚拟心脏的可视化方法	107
7.1 引 言	107
7.1.1 虚拟心脏可视化的目的、意义	107
7.1.2 虚拟心脏数据来源	108
7.1.3 可视化方法	108
7.2 基于虚拟心脏解剖数据的光线投射方法	109
7.3 虚拟心脏交互式传递函数设计	114
7.3.1 基于二维灰度一梯度直方图的传递函数设计	114
7.3.2 基于二维 LH 直方图的传递函数设计	119
7.4 虚拟心脏多模态绘制	122
7.4.1 欧氏距离变换	123
7.4.2 基于三维欧氏距离变换的加权合成	128
7.4.3 与视线相关的光线投射距离传递函数	129
7.4.4 心脏多模态模型绘制结果	129
7.5 虚拟心脏可视化系统	134
7.5.1 系统需求分析	134
7.5.2 系统功能模块划分	135
7.5.3 系统实现及测试	136
本章参考文献	143
第 8 章 基于 GPU 的虚拟心脏可视化	145
8.1 基于 GPU 的虚拟心脏可视化方法	145
8.1.1 GPU 技术概述	145
8.1.2 纹理切片绘制方法	145
8.1.3 基于 Context-Preserving 心脏解剖结构绘制方法	148
8.1.4 改进的 Context-Preserving 心脏解剖结构绘制方法	150
8.2 基于 GPU 的电生理仿真及仿真数据在线可视化	151
8.2.1 心室组织模型	152
8.2.2 数值求解方法	152
8.2.3 数据结构设计	153
8.2.4 电生理仿真程序流程	153
8.2.5 仿真计算核函数分解	155
8.2.6 核函数优化	155
8.3 虚拟心脏可视化系统	157

8.3.1 开发背景	157
8.3.2 系统需求分析	157
8.3.3 系统概要设计	158
8.3.4 系统详细设计	158
8.3.5 系统实现及测试	163
8.3.6 系统贡献与应用前景	167
本章参考文献.....	168
名词索引.....	170

第1章 绪论

1.1 虚拟心脏研究的意义

心脏是人体的重要器官,它从人出生的第一天起就不停地工作。早在2000年前心脏就被人们认识和熟知。亚里士多德认为心脏是灵魂的宝库,是人体的中心。《黄帝内经》指出“心主身之血脉”,认识到血液在脉管内是“流行不止,环周不休”的。《列子·汤问》中更是有扁鹊换心手术的神奇记载。到了现代,以心脏搭桥、心脏移植及人工心脏为代表的心脏病研究使人类对心脏的认知达到一个前所未有的高度。但是人们对心脏更深层次上的认识以及心脏病预防和治疗远没有达到理想的程度,心脏病仍然是严重威胁人类健康的四大疾病之一。据世界卫生组织统计,目前全世界每年有1700万人死于心脏病。美国心脏病协会发表的统计报告指出有近6200万美国人患有某种心脏疾病,2002年有927448名美国人死于心脏疾病,心脏病是美国人健康的头号杀手。中华人民共和国卫生部最新统计^[1]显示,2008年国城市居民心脏病的死亡率已从第三位上升到第二位,占总疾病死亡人数的19.69%,尤其在低收入地区死亡率远远高于包括癌症、艾滋病在内的其他疾病。心脏病不仅严重影响个人健康,而且长期的医疗和高额的手术费用也给家庭、社会、国家医疗体系带来沉重的负担。因此,心脏病学是现代医学中最重点关注和研究的领域之一。

21世纪,生物科学与数学、物理学、化学、医学、计算机等学科之间的相互交叉、渗透,大大地推动了人类对生命现象和本质的研究。随着计算机运算和存储能力指数级地增加,以及分子学、生化、细胞学、基因工程和解剖学方面的心脏实验数据的丰富和知识积累,综合运用计算生理学、数学建模技术和虚拟现实技术对心脏进行建模和模拟心脏功能,来研究健康和病变情况下的心脏生命机制,已经逐渐得到了国内外学术界的认可,成为现代心脏病学科的一个重要研究分支,形成一个新的研究领域——计算心脏学(Computational Cardiology)^[2,3]。计算心脏学最重要的研究内容就是建立虚拟心脏,用计算机模拟真实心脏的生理活动。

什么是虚拟心脏?作为一个新兴的概念,虚拟心脏还没有一个明确的、统一的定义。我们认为:虚拟心脏是指利用计算机强大运算处理能力和可视化技术,通过建立活体心脏的动力学、生电传导、新陈代谢等生理、病理条件下的数学模型,从解剖结构和生理功能上来真实地再现真实心脏生命活动过程的仿真模型。其学术思想是将心脏生化学、生物电、生物力等生物现象和规律问题抽象成为各种数学问题和计算问题,通过数学问题求解,反过来分析、解释生命问题,发现新的知识和规律。

虚拟心脏不仅有重要的学术研究价值,而且有巨大的、潜在的社会和经济价值。国际上已经有一些标志性成果,如英国牛津大学Dennis Noble建立的虚拟心脏模型,它已经被美国食品药品监督管理局用来在药物审批的过程中了解心脏药物的机理和临床试验观测结果。

综上所述,计算心脏学将是继生物信息学后,又一个生命科学与计算机科学交叉的新兴学科,它涵盖研究内容广泛,具有巨大的研究前景。利用虚拟心脏技术,从基因、蛋白质、细胞、组织和器官全面地揭示各个级别生物结构与功能关系,将会使人们对心脏活动认识、治疗与保护

达到一个新的高度。

1.2 虚拟心脏建模与仿真研究现状

从文献检索和会议交流来看,国际上研究计算心脏学的人比较多,研究范围也比较广泛。国内计算心脏学还处于初级阶段,西安交通大学张镇西、浙江大学夏灵、中国科技大学冯焕清、南方医科大学喻德旷和哈尔滨工业大学王宽全等少数几个学者及其研究团队开展了这方面的研究。下面将具体介绍虚拟心脏建模与仿真研究现状。

1952年,诺贝尔奖得主 Hodgkin 和 Huxley 建立了世界上第一个细胞——乌贼神经元细胞计算模型^[4],开创了用计算机来研究生物问题的先河。1962年,世界著名的先驱学者 Denis Noble 建立了第一个心脏模型——浦肯野氏细胞 Noble 模型^[5],开启了计算心脏学研究的大门。经过几十年的研究,心脏模型领域研究从亚细胞级到器官级都取得了丰硕的成果。按其研究内容可以分为三大类:解剖与力学模型(或机械模型),电生理模型和新陈代谢模型^[6]。

1.2.1 解剖与力学模型

心脏舒张与收缩是心脏功能研究的核心问题之一。Hunter^[7]用微分方程和积分方程建立了 Ca^{2+} 释放和再聚积模型,该模型可以模拟肌钙蛋白亚单位 C、原肌球蛋白和横桥动力学,将建立单心肌细胞的张力模型及瞬时离子浓度模型用有限元法集合到一个三维的心脏结构中,模拟心脏收缩和舒张时形态的改变。Stevens 和 Hunter^[8]基于心脏的精确解剖结构,建立一个有限元非线性系统力学模型,如图 1.1 所示。



图 1.1 Stevens 等人的有限元心脏力学模型

1.2.2 电生理模型

电生理模型是计算心脏学中研究相对较多,比较全面的研究方向。自 1962 年 Noble 用 Hodgkin-Huxley 方程建立第一个心脏细胞电活动模型以来,人们利用心肌细胞膜片钳的实验数据,已经建立许多从动物到人,从窦房结、心房、房室结、浦肯野氏细胞到心室细胞,详细地描述细胞的每个离子通道电活动和动作电位的单心肌细胞电生理模型^[9]。比较有代表性的有:2000 年 Zhang^[10] 窦房结中心到边缘细胞模型,2001 年 Nygent^[11] 的人心房模型,1994 年 Luo-Rudy^[12] 的豚鼠心室细胞模型和 2004 年 ten Tusscher^[13] 的人心室细胞模型。近年来随着计算能力的提高,一些大规模基于精细解剖结构的三维电生理计算模型被构建起来,如 2006

年 Seemann^[14] 建立的人心房三维模型和 2008 年 Vigmond^[15]、2004 年 Fagen Xie^[16] 建立的心室三维模型等。Xie 用其建立的心室三维模型来模拟研究室颤问题,如图 1.2 所示。

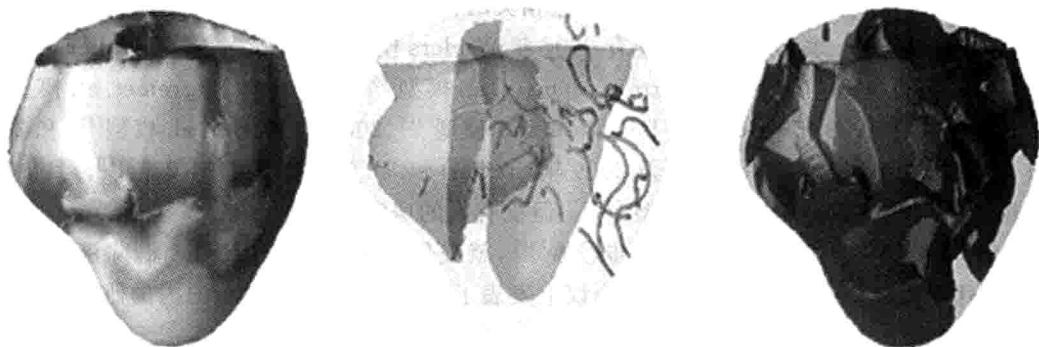


图 1.2 Xie 等人构建了三维心室模型用于室颤仿真

1.2.3 新陈代谢模型

心脏的电、机械活动都离不开新陈代谢作用,离不开三磷酸腺苷(Adenosine-Triphosphate, ATP)的能量供应。但上面提到的模型中都没有考虑到能量代谢问题,它们假设细胞内外能量物质浓度没有变化。这是因为:一是新陈代谢过程和电生理活动、机械活动在时间上差别很大,人心跳一次大约需要 1 s 的时间,而 ATP 消耗掉一个细胞内的氧气大概要 10 min 以上;二是新陈代谢过程复杂,它是许多子过程相互影响、相互调节的过程,很难用数学语言描述。然而,理清心脏电生理活动、机械活动与新陈代谢之间的相互关系,对心脏临床病理学来说有重要的意义。文献 Mulquiney 等人^[17] 对人类单个红血球细胞进行了理想化的建模,能够模拟简单的新陈代谢过程。Cortassa 等人^[18] 用计算机模型研究线粒体代谢与细胞内钙离子循环的关系。Zimmerman^[19] 用计算机模型分析酵母糖酵解途径对细胞新陈代谢的影响。心肌细胞通过细胞壁上的某些特殊离子通道和外面的冠状动脉网络进行氧气交换,心肌代谢水平对冠状动脉血流量有很大影响。Smith 等人用有限元法建立了理想化的冠状动脉解剖结构几何模型^[20],并用二阶有限差分方程来模拟冠状动脉血液流动^[21]。

虚拟心脏模型中的电生理模型,根据 Noble 的尺度划分^[22],下面分别从细胞和亚细胞级(0 维)、纤维级(1 维)、组织级(2 维)和器官级(3 维)上综述电生理模型的研究进展。

1. 细胞和亚细胞级模型

细胞和亚细胞级电生理模型的实验数据主要是基于膜片钳记录的电流数据。该领域另一个诺贝尔奖获得者 Neher 和 Sakmann^[23] 在 1976 年用他们独创的膜片钳制技术,在单个蛙骨骼纤维细胞上记录到单通道电流。到了 20 世纪 90 年代初,这种技术结合了分子生物学的结构特征并得到了广泛应用,离子通道分子结构与其电流转运功能得以被深入地研究。它可以阐明以往机制不明的遗传性心脏病的发病原因,即离子通道病(Channelopathies)^[24]。细胞和亚细胞级电生理模型依据膜片钳制记录的电流、电压实验数据,建立其相关的数学方程,来模拟细胞膜上钠、钾、钙等离子通道和转运子对细胞内外离子转运的控制,细胞内外离子浓度的变化以及细胞内部钙离子的转运,同时模拟在正常生理和病理情况下离子通道分子结构改变对离子通道电流的影响。

亚细胞级建立了目前已知的所有离子通道 I_{Na} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{NaCa} 、 I_{K1} 、 I_{CaL} 、 I_{Ca} 、 I_{To} 、 I_{NaK} 、 I_{NaL} 、

I_{KATP} 的模型及细胞内钙离子动力学模型^[25-27]。

细胞级建立了包括人、狗、兔、猪、大鼠、小鼠和豚鼠在内的多个物种,从窦房结到心室不同细胞类型上百个细胞模型。其中与人类细胞相关的计算模型除房室结外,其他主要类型细胞均已成熟的研究。窦房结细胞模型有 2007 年 Wilders 模型^[28] 和 2009 年 Chandler et. al. 模型^[29],心房细胞模型有 1998 年 Courtemanche et. al. 模型^[30] 和 2001 年 Nygren et. al. 模型^[11],心室细胞模型有 1998 年 Priebe & Beuckelmann 模型^[31]、2004 年 Iyer et. al. 模型^[32] 和 2004、2006 年 ten Tusscher 模型^[13,33],以及 2009 年 Stewart et. al. 浦肯野氏细胞模型^[34]。目前已建立了基于兔子实验数据的房室结模型^[35,36],但没有人的房室结模型。

由于国内膜片钳生理试验研究起步较晚^[37],就我们目前掌握的情况来看,除浙江大学夏灵研究小组^[38] 在 2007 年 CBME 国内会议上发表了狗心房细胞模型外,国内的研究团队还没有其他完整的细胞模型发表。

2. 心肌纤维与心室组织模型

目前已建立的一维纤维模型和二维心室组织模型多为理想模型,它们都是由多个细胞模型通过一定的排列规则耦合在一起形成的一个合胞体。纤维和心室组织模型可以定量地研究离子通道病与心律失常机制相关的问题。如 Gima 和 Rudy^[39] 利用一维纤维模型研究不同离子通道对心电图波形形态的贡献,以及一些病理条件下离子通道功能改变对心电图的影响。Zhang 和我们^[40-43] 用一维纤维模型研究了 HERG、SCN5A 等基因变异对产生 LQT、SQT 和 Brugada 综合征的作用机制。Rodriguez、Trenor 和张虹^[44-47] 等利用一维纤维模型和二维心室组织模型研究心肌缺血产生折返波的机制以及对心律失常的影响。Sanjiv, Narayan^[48], 张宇等人^[49,50] 利用一维纤维模型和二维心室组织模型研究细胞内钙离子循环对心力衰竭的影响。

3. 器官级三维模型

心脏器官级三维模型是目前虚拟心脏建模领域的一个多学科交叉的前沿课题。由于建立虚拟心脏模型研究课题,不仅需要获取充足的心脏生理数据和知识、DT-MRI 解剖结构数据,而且还需高性能计算机的计算能力和大数据量的可视化技术等计算机方面支持,因此心脏器官级三维模型也是虚拟心脏建模领域比较艰巨且具有挑战性的课题。器官级建模研究中处于领先地位的研究团体主要有英国牛津大学的 Denis Noble^[51] 和曼彻斯特大学的 Henggui Zhang^[52],新西兰奥克兰大学的 Peter Hunter^[53],荷兰乌德勒支大学的 AV Panfilov 和 ten Tusscher^[54],美国约翰霍普金斯大学的 RL Winslow^[55] 和明尼苏达大学的 Bin He^[56],以及中国浙江大学夏灵^[57],这些都是当前较早开展计算心脏学领域研究优秀团队。

正如著名学者 Denis Noble 接受采访时所说^[58]:“虽然国际上在虚拟心脏方面的研究开展了几十年,但是,它还远没有达到可以‘真实’再现活体心脏生理功能的程度;生物体如此复杂,生物学建模中实体的大小千差万别,从纳米级的单蛋白质到按米计量人体的器官,从仅需要几毫秒酶促反应到可能持续几个小时心脏病发作,这里还有很多工作要做。”图 1.3 所示是另一计算心脏学著名学者 Physiome Project 项目发起人新西兰奥克兰大学 Peter Hunter^[59] 所描绘的宏伟蓝图,虚拟心脏的研究才刚刚起步。

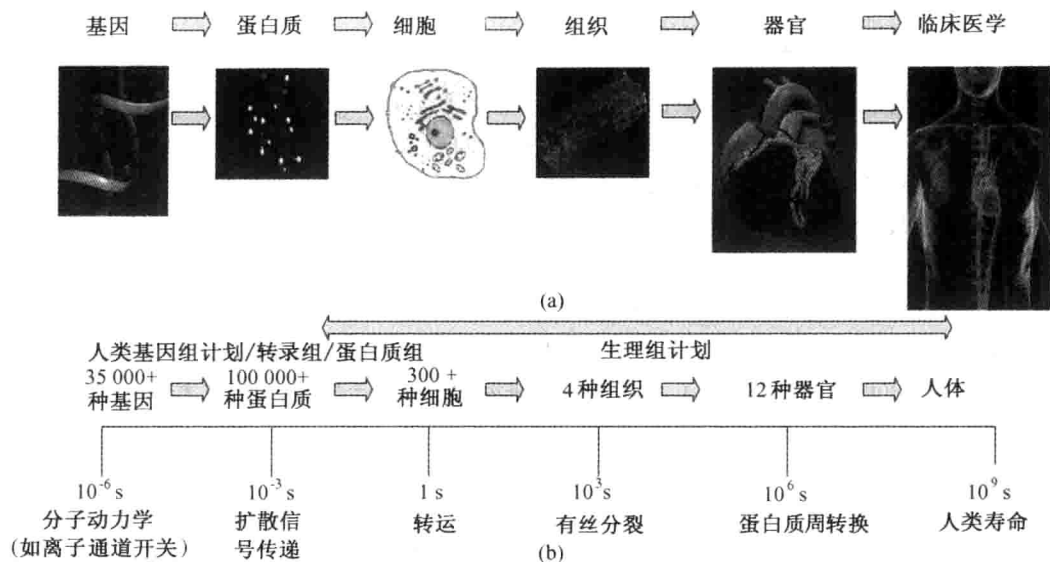


图 1.3 生理组学远景规划图

1.3 虚拟心脏建模相关计算科学问题研究现状

虚拟心脏建模涉及生物学、医学、数学、物理及计算机科学多学科交叉研究,一方面运用计算机技术分析、解释医学现象与规律,另一方面它为计算科学技术、方法研究提供了一个良好的应用背景。

由于虚拟心脏建模研究是一个学科交叉性极强的课题,涉及的研究领域多、理论广、技术实现难度大,同时需要研究者具有心脏生理病理、生物物理、计算数学及计算机科学等多学科知识的支持,所以当前虚拟心脏建模相关计算科学问题研究从总体上看还处于萌芽期,研究现状是多为孤立的研究,缺少连续性和系统化的研究。下面介绍与虚拟心脏建模密切相关的三个计算科学研究方向:数值计算、并行计算与数据可视化研究现状。

1.3.1 虚拟心脏建模与数值计算

虚拟心脏模型一般由反应—扩散方程来描述,其数学表达形式为

$$\frac{\partial V_m}{\partial t} = \left[-\frac{I_{\text{ion}}(V_m, t)}{C_m} \right] + [\nabla(D\nabla V_m)] \quad (1.1)$$

反应项中 $I_{\text{ion}}(V_m, t)$ 一般由几十个常微分方程组成,而扩散项 $\nabla(D\nabla V_m)$ 是一个偏微分方程。这些方程都没有解析解,因此必须通过数值计算的方法来求解。为了高效地求解微分方程,学者们提出了有限元与有限边界混合法^[60]、有限差分与有限边界混合法^[61]、有限体积法^[62]和无网格法^[63],以及 Vigmond^[64] 自定义了一种 ICCM(Interconnected Cable Model)与有限元混合法等许多数值方法,但这些方法在实际应用中效率并没有明显提高。因此,目前虚拟心脏模型的数值计算方法中应用最多的还是经典的有限差分法^[65,66]和有限元法^[67,68]。此外,在有限差分法计算中 Rush-Larsen^[69] 的门控变量公式变换法和 Qu^[70] 的算子分裂法是两个常用的加速方法。随着虚拟心脏模型的规模越来越大、尺度越来越细,如何减少模型数值计算的时间复杂度、提高计算速度将是该领域需要重点解决的一个难题。

1.3.2 虚拟心脏建模与并行计算

大规模、多尺度的虚拟心脏模型包含上百万、上千万个计算细胞,整个心脏模型的内存开销从几个 GB 到几十个 GB。由于采用虚拟心脏模型的数值求解方法,所以离散的时间步长不宜过大。以时间步长 0.01 ms 为例,仿真 1 s 中的心脏活动需要 10^6 的迭代步数。每个细胞模型一般由几十个数学方程构成,需要几百个浮点运算。整个算下来虚拟心脏模型仿真 1 s 心脏活动需要 $10^{14} \sim 10^{15}$ 个浮点运算。这样的计算量是单个 PC 机无法承受的,因此大规模虚拟心脏建模中的并行计算问题受到越来越多的关注。

Trude^[71] 等人建立 1 250 万个 Luo-Rudy I 模型构成的心室模型采用 64 个处理器 Silicon Graphics Origin 2000 计算机进行了心电图仿真研究,发现由于细胞间需要大量的交换数据,负载不平衡,性能随 CPU 增加不明显,需要进行并行优化。Hasan^[72] 基于 Beeler-Reuter 模型^[73] 分别 CM-5 集群(64 和 256 个处理器)、CM-200 集群(32 000 个处理器),发现随着计算细胞数量的增加(1 000 000 到 2 400 000),256 个处理器计算效率最好,优于 64 和 32 000 个处理器。为了解决前面提出的均衡负载问题,Porras^[74] 提出了基于任务分解的均衡负载方法,加速比能达到理论值的 90%。Carolina Xavier^[75] 提出了弹性匹配与管道计算的均衡负载方法,比传统方法计算效率提高了 20%。最近,规模更大的 IBM 公司超大规模计算机 Blue Gene^[76] 和基于 GPU 的新并行技术^[77] 也被应用到虚拟心脏模型计算中来。大规模化、多尺度化是虚拟心脏模型未来的发展趋势,因此并行计算问题必将成为该领域一个重要的研究内容。

1.3.3 虚拟心脏建模与数据可视化

海量的虚拟心脏仿真数据并不能够被人们直接理解和运用,必须通过数据可视化的方式呈现出来,所以数据可视化(或科学可视化)是虚拟心脏建模研究方面另一个重要内容。目前虚拟心脏仿真数据可视化方式,多采用通用的 Visualization Tools(如 AVS、Volvview、Paraview、Labview 等)或者基于 OpenGL、VTK 等开发工具包自己编写可视化程序。使用这些软件和开发包的缺点是时间、内存开销极大,效率低,因此有些研究人员针对虚拟心脏仿真数据的特点专门设计可视化方法^[78-80],其中最具有代表性的研究是美国犹他大学 BioTensor、BioImage 和 BioFEM 和 新西兰奥克兰大学 CMISS。最近有学者将并行技术用于可视化,提出了并行可视化的方法^[81]。

此外,计算机学科在虚拟心脏建模的知识表示和系统开发方面也取得了很大进展,如统一的建模语言 CellML^[82] 和 SBML^[83],虚拟细胞系统如 E-Cell^[84]、Virtual Cell^[85]、JSim 和 COR^[86],以及虚拟心脏驱动式仿真系统 SCIRun^[87] 等。

1.4 虚拟心脏研究的未来发展趋势

虚拟心脏研究成果可以广泛应用于临床诊断、药物研制与评估、外科手术等领域。

1.4.1 临床诊断的应用

虚拟心脏研究有助于心脏病的早期诊断和提高诊断精度。目前,对于心脏内部病变的诊断(如部分心瓣膜阻滞),必须要由外科医生做开胸手术。如果利用虚拟心脏模型,对患者的磁

共振成像扫描结果进行分析,测量患者心脏跳动的情况,并将其同一个“虚拟心脏”相比较,就可以在不手术的情况下,做出准确的诊断。例如,心律失常(这里主要指室扑与室颤),是指心室内产生快速而不规则的自发性异位激动、心室肌呈蠕动样收缩,无力排出血液,对循环的影响等于心脏骤停(Sudden Cardiac Arrest, SCA)。如不及时抢救,患者可在几分钟内死亡。这种严重的心律失常,常见于各种严重的疾病(中毒、触电、急性心肌梗死等),亦常为心脏病和其他疾病患者临终前的一种心律紊乱。目前,心律失常的发病和持续机理仍不十分清楚,有学者提出假设心律失常同心脏局部区域异常快速起搏、心脏旋转波有关。从现代医学角度看,现在没有很好的方法对心律失常进行深入研究。为此,在本项目中我们拟开展虚拟心脏仿真平台研究,并在此基础之上仿真人类心脏的电生理数学模型,进而模拟心脏旋转波产生,期望借此分析心律失常的发病机理,研究如何控制和预防心律失常。

1.4.2 药物研制的应用

虚拟心脏研究有助于治疗心脏疾病药物的研制。目前,治疗心脏疾病药物的开发,从白鼠实验到临床实验,要花几年甚至十几年的时间。利用虚拟心脏模型可以模拟病变心脏,研究药物成分对病变心脏的生理功能作用。这不仅可以大大缩短研发周期,并且可以研究药物的最佳效用。药物往往很难作用专一靶向蛋白,而如果作用于非靶向蛋白就会引起副作用,包括皮疹、抑郁及其他的一些副作用。副作用过大往往是临床实验失败中仅次于疗效不佳的第二大因素,利用虚拟心脏模型及早发现或预测出副作用可节省大量的时间和金钱。

1.4.3 虚拟心脏外科手术的应用

虚拟心脏研究可以辅助心脏外科手术。虚拟心脏模型可以预演手术的整个过程(如进刀的部位、角度等),以便事先发现手术中问题。可以帮助医生合理、定量地制定手术方案,选择最佳手术路径,减小手术损伤,减少对临近组织损害,提高手术定位精度,执行复杂外科手术和提高手术成功率等。虚拟心脏研究也可以辅助手术教学训练。虚拟手术系统可为操作者提供一个极具真实感和沉浸感的训练环境,力反馈绘制算法能够制造很好的临场感,所以训练过程与真实情况几乎一致,尤其是能够获得在实际手术中的手感。医生可在虚拟手术系统上观察专家手术过程,也可重复实习。使医学院学生的手术培训的时间大为缩短。

本章参考文献

- [1] 中国卫生部. 2009 中国卫生统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009.
- [2] HUNTER P J, BORG K T. Integration from proteins to organs: the Physiome Project[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2003, 4: 237-243.
- [3] FUNK R H, MONSEES T, OZKUCUR N. Electromagnetic effects-from cell biology to medicine[J]. Prog Histochem Cytochem, 2009, 43(4): 177-264.
- [4] HODGKIN A L, HUXLEY A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve[J]. J. Physiol, 1952, 117(4): 500-544.
- [5] NOBLE D. A modification of the Hodgkine Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials[J]. J. Physiol, 1962, 160: 317-352.