用于模拟整个人类心脏的电-力学驱动流体动力学模型

Alberto Zingaro[a,b,*], Michele Bucelli[a], Roberto Piersanti[a], Francesco Regazzoni[a], Luca Dede'[a], Alfio Quarteroni[a,c]

[a]*MOX, Laboratory of Modeling and Scientific Computing, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano, Piazza Leonardo da Vinci 32, 20133, Milano, Italy* [b]*ELEM BioTech Pier07 Calle Laietana 26 08003 Barcelona Spain* [c]*Institute of Mathematics École Polytechnique Fédérale de Lausanne Station 8 Av. Piccard CH-1015 Lausanne, Switzerland (Professor Emeritus)*

arXiv:2301.02148v2 [math.NA] 5 Mar 2024

摘要

我们提出了一种多物理、几何多尺度计算模型，该模型由四腔电-力学模型驱动，适用于描述整个人类心脏的血流动力学。我们首先介绍一项关于校准生物物理细节丰富的 RDQ20主动收缩模型（Regazzoni 等，2020年）的研究，该模型能够再现生理范围内的血流动力学生物标志物。随后，我们证明，力生成模型再现某些微观尺度机制的能力（例如力对肌纤维缩短速度的依赖性），对于捕捉整体生理性力学和流体动力学宏观尺度行为至关重要。这说明，即使关注的输出属于宏观尺度，也有必要采用具有高生物物理保真度的多尺度模型。我们表明，采用高保真度电机械模型并结合详细的校准过程，能够在力学量和血流动力学量方面实现卓越的生物物理保真度。事实上，我们在解剖学精确的全心脏几何结构上开展电机械驱动的计算流体力学模拟，所得结果无论在定性方面（流动模式）还是定量方面（将计算机模拟结果与体内获取的生物标志物进行比较），都与心脏生理学相符。此外，我们还考察了左束支传导阻滞这一病理状态，并借助多物理集成模型，探究电异常对心脏血流动力学造成的影响。我们提出的计算模型能够准确预测该病理状态下左心室出现的延迟和壁面剪切应力升高。通过在集成框架中纳入不同物理过程之间的相互作用，我们能够准确描述和建模这一病理状态，捕捉并再现人类心脏内在的多物理性质。

1. 引言

研究心脏血流旨在增进对心脏生理学的认识、评估病理状况，并有望改善临床治疗和疗法。近几十年来，数学模型凭借其无创性以及对几何形状和流动条件的灵活适应性，在心脏血流动力学研究中的重要性日益凸显 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]。计算流体力学（CFD）被广泛用于详细描述心脏血流，并估算血流动力学指标，例如壁面剪切应力；标准的基于图像的技术可能无法捕捉这些指标 [1]。要建立一个具有生物物理细节的心脏血流动力学数学模型，必须考虑多个过程之间复杂的相互作用，例如与心脏电-力学（EM）的相互作用、瓣膜动力学、转捩至湍流效应，以及与周围循环的耦合。此外，尽管有关左心室 [10, 11, 12, 13, 4, 3]、左心房 [14, 15, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23] 和左心 [9, 24, 25, 26, 27, 1, 28, 29, 30, 31] 计算流体力学模型的文献颇为丰富，但关于右心流体动力学模拟的研究为数不多 [32], , 且往往只关注右心室 [33, 34, 35] , , 忽略了对右心房的描述。相比之下，全心流体动力学建模更具挑战性，直到近期才有少数研究涉足这一主题 [36, 37, 38, 39, 40, 41]。事实上，据我们所知，全心脏血流动力学模拟仅见于以下论文。西门子团队在 [36]提出了一个四腔室计算流体力学模型：心脏壁的位移根据患者特异性图像确定；由于左、右两部分未与周围循环相连，因此他们分别对这两部分进行了模拟。在 [37], 中，作者介绍了

*通讯作者：电子邮箱：alberto.zingaro@polimi.it

一项基于东京大学开发的UT-Heart模拟器进行的全心脏流固耦合（FSI）模拟。此外，Living Heart项目也开展了全心脏流固耦合模拟 [38]。在 [39], 中，研究者构建了一个全心脏顺序耦合流固耦合模型，并表明求解器只需经过少量迭代，力学指标即可达到收敛。近期， [40], 提出了一个患者特异性的全心脏计算流体力学模型，该模型由纳维–斯托克斯–布林克曼方程 [42] 构成，并规定了边界运动；与 [36], 类似，左、右两部分分别进行模拟。最后， [41] 介绍了一种基于浸入边界法的GPU加速全耦合电–机–流全心脏计算模型。

本文提出了一种四腔室电–机驱动流体动力学模型，该模型具有出色的生物物理保真度，能够真实描述潜在的病理状况。此外，为了提升模型对心脏生理学的虚拟呈现效果，我们对主动收缩模型（细胞层面）进行了细致的手动校准，以重现处于生理范围内的机械和血流动力学生物标志物。

心腔内的血流通常采用牛顿流体的纳维–斯托克斯方程进行建模 [43]。心脏血流建模的一个关键方面是如何处理边界位移，即如何在模型中考虑心脏壁的变形。边界位移可以通过适当的心脏壁动力学数学模型求得，并在流固耦合框架中与流体动力学模型完全耦合，同时在流固界面施加几何、运动学和动力学耦合条件。心肌的运动则由肌肉电生理驱动，从而形成一个耦合的电–机–流问题（例如参见 [9, 24, 25, 44, 45, 46, 47, 48]）。这种方法虽然全面且具有明确的物理依据，但由于涉及多个子系统，且耦合会引入非线性，因此计算开销显著。为降低这一高昂的计算成本，可以在计算流体动力学建模框架中将边界位移指定为给定数据，而不考虑血流产生的任何反馈。位移可以由适当的解析定律规定 [4, 26, 3, 16, 49, 50, 11, 13, 17, 51], ，也可以根据基于患者特异性影像的重建获得 [5, 7, 1, 15, 14, 8, 29, 31, 30, 32], ，或者取自先前完成的电磁仿真 [52, 6, 2, 2, 53, 27, 54]。后一种方法属于电磁仿真与计算流体力学之间的单向耦合方法，因为它仅施加运动学耦合，而不考虑流体对结构问题的任何动力学反馈。这种方法也称为“运动学非耦合” [2, 55]。

三维心血管血流动力学建模中的一个关键问题是在入口和出口截面上设定边界条件，因为通常无法获得边界数据，而且循环系统是一个闭环网络，数学模型也应将其纳入考虑。一种可行的方法是所谓的几何多尺度建模 [56]: 感兴趣区域（在本例中为全心脏）采用三维模型描述，而循环系统的其余部分则通过集总参数模型进行处理，例如零维 [57, 58, 56, 59, 60], 或一维 [56, 61, 62, 63, 46]模型。几何多尺度建模能够考虑心脏与循环系统之间的相互作用，尤其是在集总参数模型对血管网络进行闭环描述时，如 [27, 64, 65, 57, 66, 67]中所示。

心脏计算流体力学模拟中的另一个关键方面是心脏瓣膜的建模。原则上，可以分别为固体（瓣膜瓣叶以及可能存在的腱索）建立结构模型，并为周围的血流建立流体动力学模型。由此得到的血液-瓣膜系统流固耦合模型 [68, 69, 70, 71, 72, 73, 25, 74, 75, 76], 具有接触现象和快速动力学的特征。因此，瓣膜流固耦合模型通常会带来巨大的计算负担，使心脏计算流体力学模拟的总体成本进一步增加。为避免如此高昂的计算成本，可以依靠瓣膜动力学的降阶模型 [77, 5, 78, 79, 80, 40, 53], 以替代瓣膜对血液的影响。

我们建立的人类全心脏计算模型涵盖了心脏血流动力学的主要特性：电机械耦合、心脏瓣膜、向湍流转捩效应，以及与外周循环的相互作用。事实上，我们的流体模型由 [64] 中近期提出的四腔电机械耦合模型驱动。该多物理场模型与通过集总参数模型描述的外周循环完全耦合，将我们在 [27] 中介绍的计算框架扩展到了四腔计算流体力学模拟。我们在解剖学精确的心脏几何结构上进行数值模拟，所得结果在定量上与医学文献中的数据一致，在血流模式方面也忠实地再现了定性特征。在此基础上，我们分析了高度精细的 RDQ20 主动收缩模型 [81] 对相关血流动力学量的影响。由于电-力学位移决定了计算流体力学模拟中心腔的变形，因此，校准该位移对于忠实再现心脏生理学至关重要。正如 [64], 所示，主动收缩模型的参数对流经心脏瓣膜的流量有显著影响，进而对计算流体力学模拟产生重大影响，既影响宏观指标，也影响整体流量分布。因此，我们对主动产力模型进行了详细的手动校准，

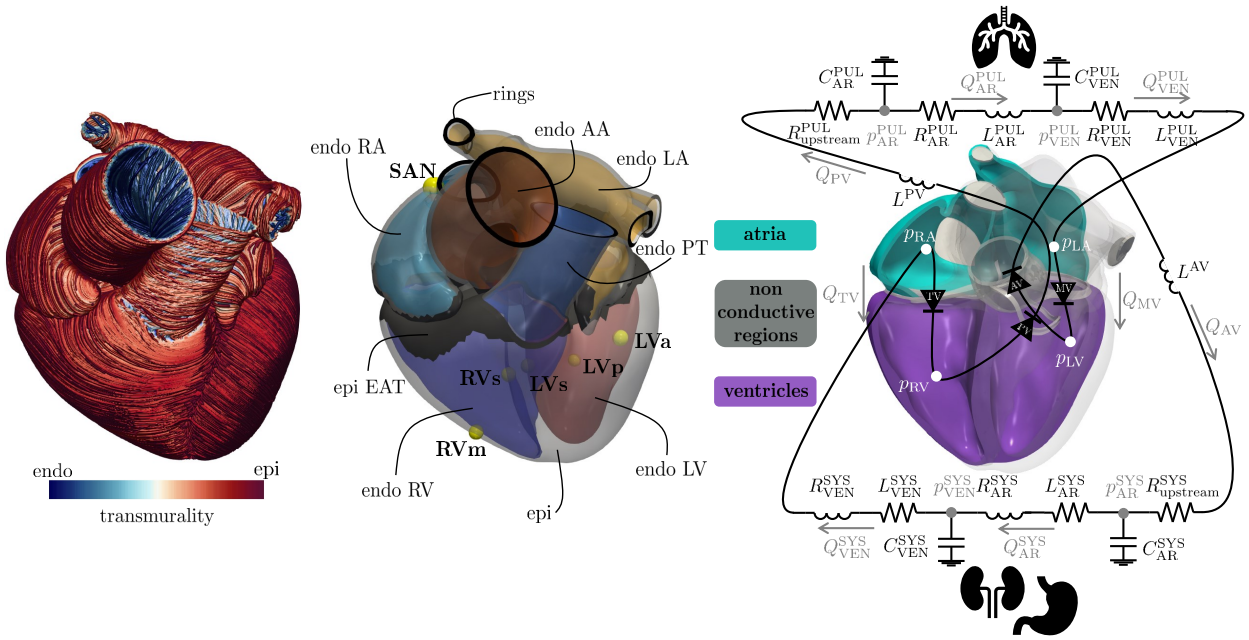


图1：全心电机械模型：a）心肌纤维；（b）边界和冲动部位（黄色球体及粗体标签）；（c）与循环系统的耦合，并重点展示电机械模型的三个主要区域（心房、心室和非传导区域）。

并通过每搏量、射血分数、峰值流率等多项宏观心搏指标验证结果，进而也根据计算流体力学模拟中计算得到的血液速度进行验证。我们的敏感性分析表明，RDQ20 模型的微观特性会显著影响心搏的宏观特征。随后，我们展示了这一精细计算模型如何帮助加深对左束支传导阻滞（LBBB）病理状态 [82] 对计算流体动力学生物标志物影响的理解：该模型能够捕捉电生理异常对心脏活动背后不同物理过程的影响，从而再现心脏功能固有的多物理性质。本文是医学文献中少数关于全心血流动力学建模与仿真的研究之一。此外，据我们所知，这是首项将三维全心流体动力学模型与集总参数闭环循环模型相耦合的研究。

本文结构如下：第2节介绍用于电机械耦合、流体动力学和循环问题的数学模型。第3节详细介绍各子问题所采用的数值方法以及用于耦合这些子问题的策略。第4节给出真实全心几何结构在生理性和病理条件下的数值结果。最后，第5节和第6节分别讨论局限性并给出结论。

2. 数学模型

本节介绍数学模型。具体而言，第2.1节简要介绍电磁模型，第2.2节定义全心流体域。第2.3节介绍适用于处理域变形的方法，第2.4节介绍流体动力学模型，第2.5节介绍该模型与外周循环的耦合。

2.1. 全心脏电机械模型

全心电机械模型基于一个全面且生物物理学细致的计算模型，该模型由我们近期在 [64]中提出。具体而言，我们对四个心腔中的心脏电机械耦合进行三维描述，并以零维方式表示完整循环系统，包括心脏血液血流动力学 [65, 83], ，如图1c所示。

全心电机械模型包含细致的心肌纤维结构，该结构采用全心拉普拉斯-狄利克雷规则方法构建 [84], ，该方法结合了分别用于心房 [85] 和心室 [86],的不同方法，以恰当地再现四个心腔中心脏纤维束的典型特性 [85], ，见图 1a。

心脏电生理学通过带有无通量诺伊曼边界条件的单域方程描述 [87] ，并采用以下人类离子模型：心室使用 ten Tusscher-Panfilov模型 [88] ，心房使用 Courtemanche-Ramirez-Nattel模型 [89]。此外，假设动脉血管和房室基底面为非传导区域，从而在电学上隔离心房与心室 [64]。最后，心脏传导系统由一系列球形电脉冲取代，这些脉冲从窦房结（SAN）发出，最终到达左、右心室心内膜；结合快速心内膜层后，可模拟浦肯野网络的作用 [90, 64], ，如图1b所示。

肌节机械激活基于生物物理细节丰富的 RDQ20主动收缩模型 [81]，并针对心房 [91] 和心室 [92]进行了适当校准。RDQ20能够详细表征发生在肌节尺度上的复杂微观主动产力机制 [92]。此外，为区分左、右心室的主动张力，我们采用空间异质性主动张力 [83]，即根据归一化的心室间距离进行定义。值得注意的是，我们将右心室的主动张力设为左心室的70%，而左右心房则保持相同的收缩性。

在超弹性假设下，心肌组织力学由动量平衡方程描述 [93]。对于主动部分，我们采用正交各向异性主动应力表达式 [83], ，以模拟分散心肌纤维 [94], 引起的收缩；对于被动行为，则针对不同心脏区域采用特定的力学本构定律和模型参数：心房和心室均采用Usyk本构定律 [95]，房室基底平面和血管则采用Neo-Hookean应变能密度函数 [93]。最后，通过罚函数法 [64]施加近不可压缩 formulation。关于力学边界条件，我们考虑：i）在心外膜上施加广义Robin边界条件，以模拟心包和心外膜脂肪组织的存在；这对于再现房室基底平面正确的向下和向上运动至关重要 [64]；ii）在四腔室心内膜和血管内皮上施加法向应力边界条件，以考虑血液施加的压力；心内膜和内皮的流体压力由力学与循环问题之间的耦合给出 [65, 83, 64]；iii）在切割计算域处的所有人工环上施加齐次狄利克雷边界条件，因为动脉和心房静脉在此处可视为固定 [64], ，如图1b所示。在设置心外膜边界条件时，我们选择对心外膜脂肪组织（EAT，见图1b）采用较低的法向刚度和法向阻尼。这样既能使心室基底部有更大的活动自由度，也能使左、右心房的耳部更自由地运动。

全心三维电机械模型与一个零维闭环集总参数模型完全耦合，通过整个心血管网络模拟血液血流动力学。体循环和肺循环均采用电阻-电感-电容电路建模（动脉部分和静脉部分均如此），而非理想二极管则代表心脏瓣膜 [65]。图1c展示了三维-零维模型的示意图。零维模型与三维电机械模型通过引入体积一致性耦合条件实现耦合，其中四个心腔的压力作为与所引入体积约束相关联的拉格朗日乘子 [65, 83]。

代表电信号传播、心肌组织变形与收缩以及循环系统之间相互作用的主要反馈，均在全心电机械模型中建模 [64]。这些反馈包括机电反馈 [96] （电生理学与力学之间的反馈），以及纤维拉伸和纤维拉伸速率反馈 [97] （力学与主动收缩模型之间的反馈）。

关于全心电机械模型的完整方程组，请参阅 [64, 83, 65]。

本文中，全心电机械模型作为流体动力学问题的单向输入，具体内容将在第 2.3 节和第 2.4 节中进一步详述。

2.2. 全心流体域

令 Ω_t 表示时刻 $t > 0$ 的流体域，其边界为足够光滑的 $\Gamma_t \equiv \partial\Omega_t$；令 $(0,\ T)$ 表示时间域，其中 T 为终止时刻。从流体动力学的角度来看，全心流体域 Ω_t 在拓扑上互不相连，并分为左心（LH，Ω_t^{LH}）和右心（RH，Ω_t^{RH}），如图2所示：$\Omega_t = \Omega_t^{\mathrm{RH}} \cup \Omega_t^{\mathrm{LH}}$，其中 $\Omega_t^{\mathrm{RH}} \cap \Omega_t^{\mathrm{LH}} = \varnothing$。具体而言，

$$\overline{\Omega}_t^{\mathrm{RH}} = \overline{\Omega}_t^{\mathrm{RA}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{TV}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{RV}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{PV}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{PT}},$$
$$\overline{\Omega}_t^{\mathrm{LH}} = \overline{\Omega}_t^{\mathrm{LA}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{MV}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{LV}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{AV}} \cup \overline{\Omega}_t^{\mathrm{AO}},$$

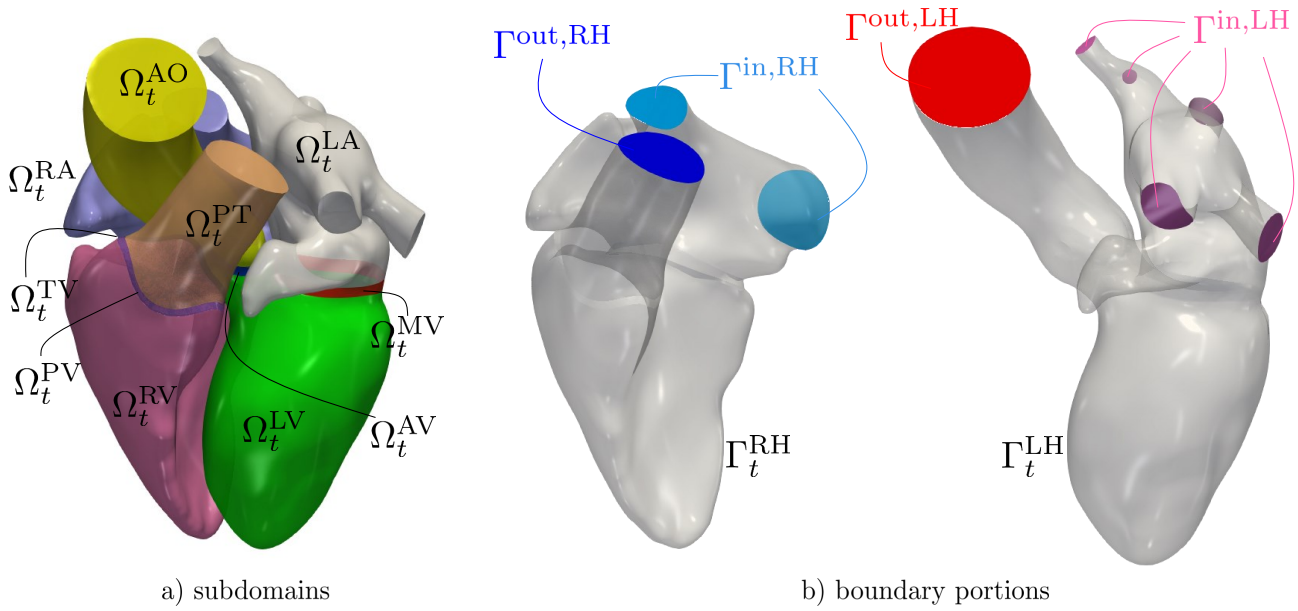


图2：全心流体域：（a）构成全心脏的子域；（b）边界部分（为便于展示，将左、右部分分开）。

其中 Ω_t^{RA}、Ω_t^{RV}、Ω_t^{PT} 分别为右心房（RA）、右心室（RV）和肺动脉干（PT）子域，Ω_t^{LA}、Ω_t^{LV}、Ω_t^{AO} 分别为左心房（LA）、左心室（LV）和主动脉（AO）子域。此外，Ω_t^{TV}、Ω_t^{PV}、Ω_t^{MV}、Ω_t^{AV} 分别为表示三尖瓣（TV）、肺动脉瓣（PV）、二尖瓣（MV）和主动脉瓣（AV）瓣环的子域。类似地，我们将全心脏域的边界划分为 $\Gamma_t = \Gamma_t^{RH} \cup \Gamma_t^{LH}$，其中 $\Gamma_t^{RH} \cap \Gamma_t^{LH} = \varnothing$。特别是，如图2b所示，

$$\Gamma_t^{RH} = \Gamma^{out,RH} \cup \Gamma^{in,RH} \cup \Gamma_t^{w,RH},$$

其中 $\Gamma^{in,\,RH}$ 为上、下腔静脉的入口截面，$\Gamma^{out,\,RH}$ 为肺动脉干的出口截面，$\Gamma^{w,\,RH}_{\,t}$ 为右心的心内膜。类似地，在左侧：

$$\Gamma_t^{LH} = \Gamma^{out,LH} \cup \Gamma^{in,LH} \cup \Gamma_t^{w,LH},$$

其中 $\Gamma^{in,\,LH}$ 为四条肺静脉的五个入口截面，$\Gamma^{out,\,LH}$ 为主动脉的出口截面，$\Gamma^{w,}_{\,t}{}^{\,LH}$ 为左心心内膜。

2.3. 流体域位移问题

为表示区域随时间的变形，我们引入一个固定的参考构型 $\widehat{\Omega} \subset \mathbb{R}^3$，使得在任意 $t \in (0,\ T)$ 时，当前构型下的区域 Ω_t 定义为

$$\Omega_t = \{\boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^3 :\ \boldsymbol{x} = \widehat{\boldsymbol{x}} + \boldsymbol{d}(\widehat{\boldsymbol{x}}, t),\ \widehat{\boldsymbol{x}} \in \widehat{\Omega}\},$$

其中 $\boldsymbol{d} : \widehat{\Omega} \times (0,\ T)$ 表示区域的位移，可通过求解以下调和延拓问题得到：

$$\begin{cases} -\boldsymbol{\nabla} \cdot (s \boldsymbol{\nabla} \boldsymbol{d}) = \boldsymbol{0} & \text{in } \widehat{\Omega} \times (0, T), \quad (1a) \\ \boldsymbol{d} = \boldsymbol{d}^{\partial\Omega}(\mathbf{x}, t) & \text{on } \partial\widehat{\Omega} \times (0, T). \quad (1b) \end{cases}$$

在方程（1）中，$\boldsymbol{d}^{\partial\Omega} : \partial\widehat{\Omega} \times (0, T)$ 是边界位移，通过将 EM 仿真的解限制到心内膜和内皮上计算得到。此外，$s : \widehat{\Omega} \times (0, T) \to \mathbb{R}$ 是一个空间相关标量场，用于避免网格单元发生变形。具体而言，我们采用了 [98] 提出的基于边界的加固方法。我们用简写形式表示流体域位移问题方程（1）：

$$\mathscr{D}(\boldsymbol{d}, \boldsymbol{d}^{\partial\Omega}) = 0.$$

EM 仿真所用的时间步长远大于计算流体力学仿真的时间步长。因此，边界位移 $\boldsymbol{d}^{\partial\Omega}$ 仅在某些时刻 t_k, $k = 0, 1, \ldots, N_{\mathrm{EM}}$ 可用，而区域位移 $\boldsymbol{d}$ 需要更高的时间分辨率。因此，对所有时刻 t_k 求解问题（1），然后使用时间平滑样条近似 [99] 构造位移场 $\tilde{\boldsymbol{d}}(t)\colon \widehat{\Omega} \times (0,T) \to \mathbb{R}^3$。

我们通过对位移进行时间求导来计算区域速度，表示为

$$\boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}} = \frac{\partial \widetilde{\boldsymbol{d}}}{\partial t} \text{ in } \Omega_t \times (0,T). \tag{2}$$

2.4. 采用瓣膜*RIIS*模型的*ALE*框架下的纳维–斯托克斯方程

我们将心腔中的血液建模为一种不可压缩的黏性牛顿流体，其特征是具有恒定的密度 ρ 和恒定的动力黏度 μ。因此，我们采用在任意拉格朗日–欧拉（ALE）框架下表示的时变不可压缩纳维–斯托克斯方程，以描述运动区域。我们分别用 $\boldsymbol{u}\colon \Omega_t \times (0,\ T) \to \mathbb{R}^3$ 和 $p\colon \Omega_t \times (0,\ T) \to \mathbb{R}$ 表示流体速度和压力。设 σ 为柯西应力张量，对于不可压缩牛顿黏性流体，其定义为 $\sigma(\boldsymbol{u},\ p) = -pI + 2\mu\epsilon(\boldsymbol{u})$，其中 $\epsilon(\boldsymbol{u}) = \frac{1}{2}\left(\boldsymbol{\nabla u} + (\boldsymbol{\nabla u})^T\right)$ 为应变率张量。

我们通过阻力浸入隐式曲面（RIIS）方法 [77]对心脏瓣膜在流体中的影响进行建模。我们考虑四个浸入曲面 Σ_{k}，其中 $\mathrm{k} \in \mathcal{I}_{\mathrm{v}} = \{\mathrm{MV}、\mathrm{AV}、\mathrm{TV}、\mathrm{PV}\}$ 为瓣膜集合。每个瓣膜由一个阻力系数 R_{k} 和一个参数 ε_{k} 表征，后者表示瓣叶的半厚度。浸入曲面由有符号距离函数 φ_{k} 隐式描述：$\Omega_t \times (0,T) \to \mathbb{R}$。利用RIIS方法，我们在纳维–斯托克斯方程（以ALE形式表示）的动量平衡中引入以下惩罚项：

$$\boldsymbol{\mathcal{R}}(\boldsymbol{u}, \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) = \sum_{\mathrm{k}\in\mathcal{I}_{\mathrm{v}}} \frac{R_{\mathrm{k}}}{\varepsilon_{\mathrm{k}}} \delta_{\Sigma_{\mathrm{k}},\varepsilon_{\mathrm{k}}}(\varphi_{\mathrm{k}}) \left(\boldsymbol{u} - \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}} - \boldsymbol{u}_{\Sigma_{\mathrm{k}}}\right).$$

$\boldsymbol{\mathcal{R}}$ 用于惩罚相对速度 $\boldsymbol{u} - \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}$ 与瓣膜瓣叶速度 $\boldsymbol{u}_{\Sigma_{\mathrm{k}}}$ 之间的不匹配，从而仅以弱形式施加运动学耦合条件。得益于作为乘法因子的平滑狄拉克δ函数，阻力项仅作用于 Σ_{k} 周围的微小支撑域。其定义参见 [77] 。

定义 $\frac{\widehat{\partial \boldsymbol{u}}}{\partial t} = \frac{\partial \boldsymbol{u}}{\partial t} + (\boldsymbol{u}^{\widehat{\mathrm{ALE}}} \cdot \nabla)\overline{\boldsymbol{u}}$ 为 ALE导数，全心脏的三维流体动力学模型如下：

$$\begin{cases}
\rho\dfrac{\widehat{\partial \boldsymbol{u}}}{\partial t} + ((\boldsymbol{u} - \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) \cdot \boldsymbol{\nabla})\boldsymbol{u} + \boldsymbol{\nabla} \cdot \sigma(\boldsymbol{u}, p) + \boldsymbol{\mathcal{R}}(\boldsymbol{u}, \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) = \boldsymbol{0} & \text{in } \Omega_t \times (0,T), \quad (3a)\\
\boldsymbol{\nabla} \cdot\ \boldsymbol{u} = 0 & \text{in } \Omega_t \times (0,T), \quad (3b)\\
\sigma(\boldsymbol{u}, p)\boldsymbol{n} = -p_{\mathrm{RA}}^{\mathrm{in}}\boldsymbol{n} & \text{on } \Gamma^{\mathrm{in,RH}} \times (0,T), \quad (3c)\\
\sigma(\boldsymbol{u}, p)\boldsymbol{n} = -p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}\boldsymbol{n} & \text{on } \Gamma^{\mathrm{out,RH}} \times (0,T), \quad (3d)\\
\sigma(\boldsymbol{u}, p)\boldsymbol{n} = -p_{\mathrm{LA}}^{\mathrm{in}}\boldsymbol{n} & \text{on } \Gamma^{\mathrm{in,LH}} \times (0,T), \quad (3e)\\
\sigma(\boldsymbol{u}, p)\boldsymbol{n} = -p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}\boldsymbol{n} & \text{on } \Gamma^{\mathrm{out,LH}} \times (0,T), \quad (3f)\\
\boldsymbol{u} = \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}} & \text{on } \Gamma_t^{\mathrm{w,RH}} \cup \Gamma_t^{\mathrm{w,LH}} \times (0,T). \quad (3g)\\
\boldsymbol{u} = \boldsymbol{u}_0 & \text{in } \Omega_0 \times \{0\}, \quad (3h)
\end{cases}$$

其中，$p_{\mathrm{RA}}^{\mathrm{in}}$，$p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}$，$p_{\mathrm{LA}}^{\mathrm{in}}$，$p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}$ 为与循环模型耦合产生的压力，详见第2.5节；$\boldsymbol{u}_0$ 为初始速度。我们将方程（3）中的全心脏三维流体动力学模型记为

$$\mathscr{F}(\boldsymbol{u}, p, \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) = 0.$$

2.5. 与循环系统耦合

为考虑心脏流体动力学与周围循环系统血流动力学之间的相互作用，我们将心脏计算流体力学模型与 [65] 提出的整个血液循环零维闭环模型耦合。具体而言，我们将此前为仅包含左心的情形在 [27] 中设计的耦合策略扩展至全心脏。我们采用原循环模型的简化（开放）版本，移除所有已由三维对应模型描述的变量所对应的方程。开放系统的方程见附录A。令 $\boldsymbol{Q}^{0\mathrm{D}}$ 和 $\boldsymbol{p}^{0\mathrm{D}}$ 分别表示包含零维模型流量和压力的向量，则开放系统记作

$$\mathscr{C}(\boldsymbol{Q}^{0\mathrm{D}}, \boldsymbol{p}^{0\mathrm{D}}) = 0.$$

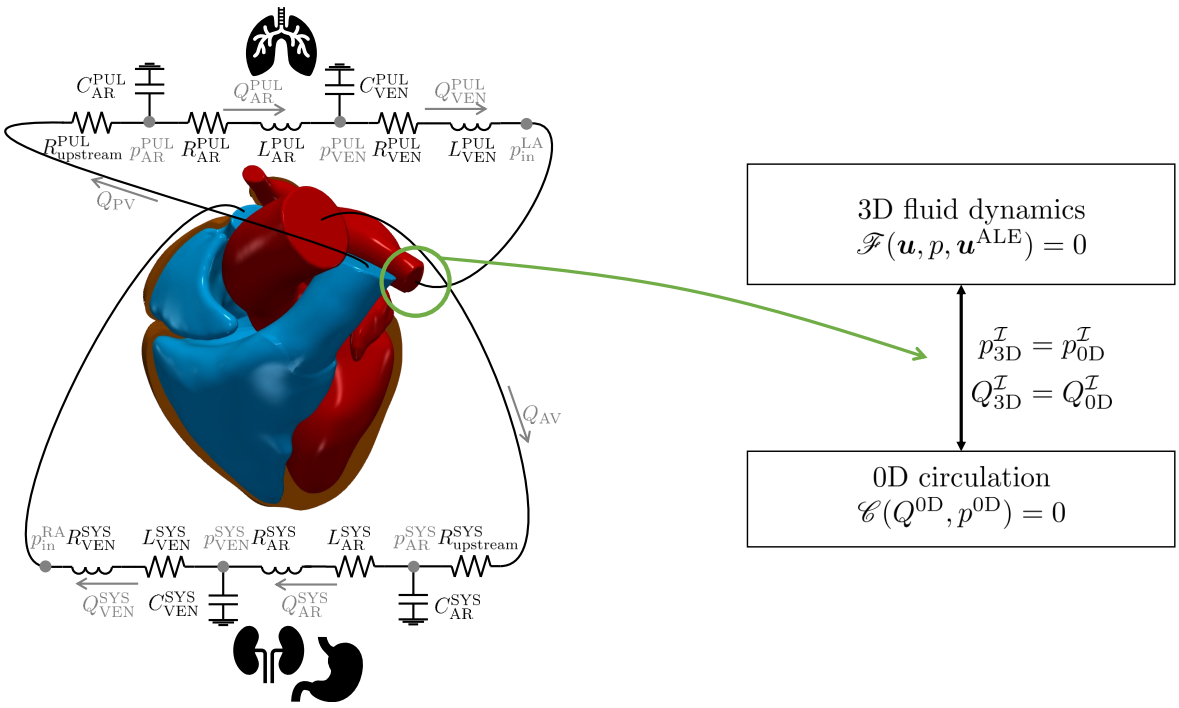


图3：与周围循环系统耦合的全心脏三维-零维流体动力学模型 n.

三维计算流体力学模型与开放式零维模型之间的耦合，通过在流体域人为截断的边界 $\Gamma^{\mathcal{I}}$ 上强制压力和流量连续来实现，得到以下条件：

$$\begin{cases} p_{\mathrm{3D}}^{\mathcal{I}} = p_{\mathrm{0D}}^{\mathcal{I}} & \text{on } \Gamma^{\mathcal{I}} \times (0,T), \quad (4a) \\ Q_{\mathrm{3D}}^{\mathcal{I}} = Q_{\mathrm{0D}}^{\mathcal{I}} & \text{on } \Gamma^{\mathcal{I}} \times (0,T), \quad (4b) \end{cases}$$

分别表示与[1]的动态耦合和运动学耦合

$$p_{\mathrm{3D}}^{\mathcal{I}} = \frac{1}{|\Gamma^{\mathcal{I}}|} \int_{\Gamma^{\mathcal{I}}} p, \qquad Q_{\mathrm{3D}}^{\mathcal{I}} = \int_{\Gamma^{\mathcal{I}}} (\boldsymbol{u} - \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) \cdot \boldsymbol{n}. \tag{5}$$

考虑全心流体域（见图2b），界面边界为 $\Gamma^{\mathcal{I}} = \Gamma^{\mathrm{in,\ RH}} \cup \Gamma^{\mathrm{out,\ RH}} \cup \Gamma^{\mathrm{in,\ LH}} \cup \Gamma^{\mathrm{out,\ LH}}$。零维压力（$p_{\mathrm{0D}}^{\mathcal{I}}$）和流量（$p_{\mathrm{0D}}^{\mathcal{I}}$）为 [48, 100]:

$$\begin{aligned} p_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{in,RH}} &= p_{\mathrm{RA}}^{\mathrm{in}}, & Q_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{in,RH}} &= -Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}, \\ p_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{out,RH}} &= p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}} + R_{\mathrm{upstream}}^{\mathrm{PUL}} Q_{\mathrm{PV}}, & Q_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{out,RH}} &= Q_{\mathrm{PV}}, \\ p_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{in,LH}} &= p_{\mathrm{LA}}^{\mathrm{in}}, & Q_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{in,LH}} &= -Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}, \\ p_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{out,LH}} &= p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}} + R_{\mathrm{upstream}}^{\mathrm{SYS}} Q_{\mathrm{AV}}, & Q_{\mathrm{0D}}^{\mathrm{out,LH}} &= Q_{\mathrm{AV}}. \end{aligned}$$

从三维计算流体力学模型的角度来看，方程（5）所表示的条件存在缺陷，因为它们规定的是整个截面 $\Gamma^{\mathcal{I}}$上的平均压力和总流量，而非逐点应力和速度分布 [56]。我们选择将压力条件补充为

$$\sigma(\boldsymbol{u}, p)\boldsymbol{n} = -p^{\mathcal{I}}\boldsymbol{n}, \text{ on } \Gamma^{\mathcal{I}} \times (0,T). \tag{6}$$

相反，流量条件保留其有缺陷的形式，因为这对于我们用于三维-零维耦合的算法已足够（见第 3 节）。

[1]我们根据外向单位法向量 $\boldsymbol{n}$定义流量的符号。因此，入口流量（流入速度）按定义为负值。

算法 1 全心脏电生理-力学驱动的计算流体力学模拟数值格式

求解全心电机械模型 选取最后一个心搏中的解： $\to \boldsymbol{d}_i^{\mathrm{EM}}$**，对于** $i = 0$**，. . .，**
N**限制** $\boldsymbol{d}_i^{\mathrm{EM}}$**在** $\partial\boldsymbol{\Omega}_i^{\mathrm{S\ endo}}$**上，：** $\boldsymbol{d}_i^{\partial\Omega}$**，对于** $i = 0$**，. . .，** N**求解流体域位移问题：** $\mathscr{D}(\boldsymbol{d}_i, \boldsymbol{d}_i^{\partial\Omega}) = 0$**，对于** $i = 0$**，. . .，** N **构造近似函数：** $\boldsymbol{d}(t)$ **初始化：** $n = 0$**,** $\boldsymbol{u}_0 = \mathbf{0}$**当** $n < N_t$ **时执行 更新瓣膜瓣叶位置 计算 ALE速度：** $\boldsymbol{u}_{n+1}^{\mathrm{ALE}} = \frac{\boldsymbol{d}_{n+1} - \boldsymbol{d}_n}{\Delta t}$**。求解循环系统：** $\mathscr{C}(\boldsymbol{Q}_{n+1}^{\mathrm{0D}}, \boldsymbol{p}_{n+1}^{\mathrm{0D}}) = 0$**，给定数据** $Q_{\mathrm{0D},n}^{\mathcal{I}}$**计算界面数据（零维** $\to$ **3D）：** $p_{\mathrm{0D},n+1}^{\mathcal{I}} \to p_{\mathrm{3D},n+1}^{\mathcal{I}}$**求解流体动力学：** $\mathscr{F}(\boldsymbol{u}_{n+1}, p_{n+1}, \boldsymbol{u}_{n+1}^{\mathrm{ALE}}) = 0$**，给定诺伊曼数据** $p_{\mathrm{3D},n+1}^{\mathcal{I}}$**计算界面数据（三维** $\to$ **0D）：** $Q_{\mathrm{3D},n+1}^{\mathcal{I}} \to Q_{\mathrm{0D},n+1}^{\mathcal{I}} n \leftarrow n + 1$**.结束循环**

3. 数值方法

本节介绍我们用于求解多物理场、多尺度系统的数值方法。整体算法见算法 1，并以图形形式表示于图 4。整个流程可分为一个预备阶段和后续的耦合三维-零维计算流体力学模拟。预备阶段中，我们先进行电磁仿真 [64] 并求解流体域位移问题，将边界位移传递至流体主体域。

电磁模型的数值方法。 对于全心电机械模型的数值近似，我们采用高效的分离交错格式 [65, 83, 64]。在该数值格式中，构成三维电磁模型和零维血液循环的不同心脏物理模型以分离方式依次求解，并采用不同的时空分辨率，以恰当描述不同物理过程所具有的异质时空尺度 [101]。

在空间离散化方面，我们在四面体网格上采用连续有限元法。对于电生理学，我们采用二阶有限元（$\mathbb{P}_2$），以捕捉传播波的动力学特性；对于激活和力学，则均采用一阶有限元（$\mathbb{P}_1$） [64]。

在时间离散化方面，我们采用有限差分格式 [102]。具体而言，心脏电生理学采用二阶后向微分公式求解，并使用隐式-显式格式，其中扩散项采用隐式处理，离子项和反应项采用显式处理。离子变量通过隐式-显式格式推进时间 [65, 83, 64]。主动收缩问题采用隐式-显式一阶后向差分公式求解，力学问题则采用全隐式一阶后向差分公式求解 [83]。最后，循环系统采用一阶隐式-显式格式求解 [64]。此外，我们采用两种不同的时间步长：电生理学使用较小的时间步长，而激活、力学和循环系统均使用较大的时间步长 [65]。最后，我们采用了近期开发的稳定化方法——与循环系统和纤维拉伸速率反馈相关的方法——这些方法对于在四腔模拟场景中获得稳定解至关重要 [103, 104]。对于全心脏电机械耦合问题离散化后得到的线性系统，我们采用共轭梯度法求解电生理学问题，并采用 GMRES 方法求解力学和激活问题；两者均使用代数多重网格预条件器。最后，对于力学与循环系统耦合所产生的非线性鞍点问题，我们采用牛顿算法求解，并在代数层面使用舒尔补约化 [83, 65]。

如需进一步了解 ab 我们在全心电机械模型中使用的数值方法的更多详情，请参阅 [65, 83, 64] .

流体域位移问题的数值方法。在模拟全心脏电磁耦合并在压力和容积方面达到极限环后，我们提取最后一次模拟心搏的解。我们将该解限制在心脏心内膜和流出道的内皮上，从而得到定义在流体域边界（$\boldsymbol{d}_i^{\partial\Omega}$，其中 $i = 0, \ldots, N$）上的 $N + 1$ 解。我们使用分段线性插值将 $\boldsymbol{d}_i^{\partial\Omega}$投影到计算流体力学网格上，然后求解方程（1）中的流体域位移问题，得到 ALE位移 $\boldsymbol{d}$。我们使用 1 阶有限元（$\mathbb{P}_1$）对方程（1）中的提升问题进行离散，所得线性系统

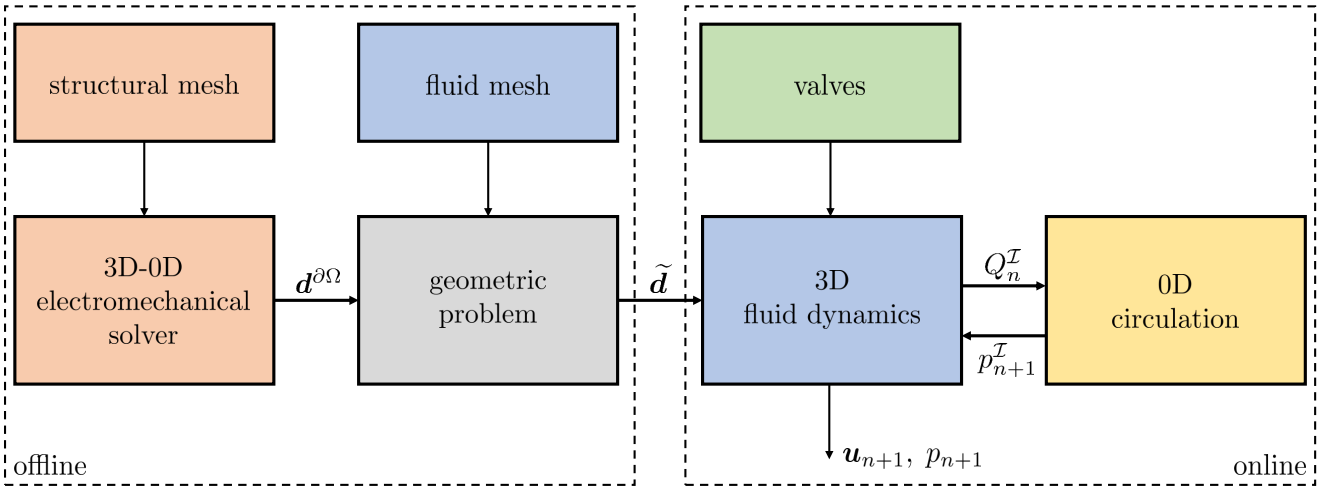


图 4：由电磁模型驱动的全心血流动力学仿真总体算法示意图。

由其离散化得到，并使用 AMG预条件器进行预条件处理。我们使用共轭梯度法求解所得线性系统。针对每个网格节点分别计算平滑样条近似，并按照 [105] 中所述的优化过程构造近似函数。为计算 ALE速度，我们使用一阶后向差分公式对方程（2）进行时间离散。

心脏*CFD*模型的数值方法。 我们使用速度和压力的一阶有限元（$\mathbb{P}_1-\mathbb{P}_1$）对方程（3）进行空间离散。我们采用变分多尺度-大涡模拟（VMS-LES）方法，获得通过等阶有限元空间离散的 NS-ALE-RIIS方程的稳定形式。这也使我们能够控制对流主导区间产生的不稳定性，并在大涡模拟框架中模拟向湍流转捩 [106, 107, 16]。VMS-LES形式考虑了 ALE框架以及用于瓣膜的 RIIS建模。完整形式请参见 [27]。

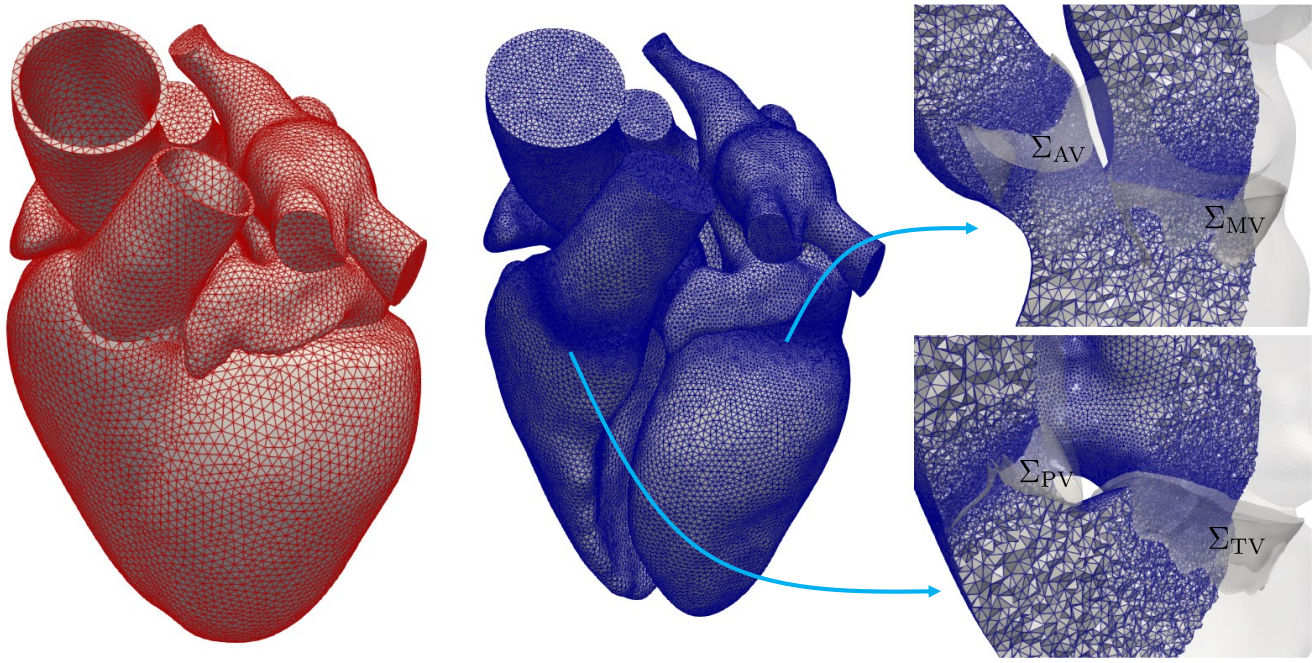
对于时间离散，我们将时间域均匀划分为 N_t 个子区间（t_n， t_{n+1}]每个子区间的长度为 Δt，其中 $n=0,\ \ldots,\ N_t-1$。下文中，我们用下标 n 表示时间 t_n 处的近似量，例如 $\boldsymbol{u}_n \approx \boldsymbol{u}(t_n)$。我们采用一阶后向差分公式推进时间步进。为降低数值模拟的计算负担，我们按照 [106]中的做法，对非线性项进行半隐式处理。流体动力学问题的整体数值格式详见 [27]。

由于诺伊曼边界条件在发生流入时可能引起不稳定现象，我们在 [108] 中所述的惯性形式下，对所有诺伊曼边界施加回流稳定化。

对方程（3）离散化后得到的线性系统采用 aSIMPLE 预条件器 [109]，进行预处理，并对其各个子块分别采用 AMG 预条件器进行预处理。随后，在每个时间步长上使用 GMRES 方法求解该线性系统。

零维循环模型的数值方法。我们采用一阶隐显式方法求解循环问题的常微分方程组。其数值离散所用的时间步长 Δt 与三维问题中 BDF 推进格式所用的时间步长相同。

耦合*CFD*问题的数值方案。初始化后，对于CFD问题的每个时间步，我们更新瓣叶的位置并计算ALE速度。在每个时间步，我们独立求解三维和零维子问题。首先，我们使用 $Q_n^{\mathcal{I}}$ 作为输入求解零维开放循环问题（即上一时间步在三维模型中计算得到的流量，分别为$Q_{\mathrm{VEN},\,n}^{\mathrm{SYS}}$、 $Q_{\mathrm{PV},\,n}$、 $Q_{\mathrm{VEN},\,n}^{\mathrm{PUL}}$、 Q_{AV}和$_n$）。然后，根据循环系统的解，计算界面处的压力 $p_{n+1}^{\mathcal{I}}$，并将这些压力作为入口和出口截面的诺伊曼边界条件，求解流体动力学问题。最后，计算从三维模型传递到零维模型的界面数据，即 $Q_{n+1}^{\mathcal{I}}$。这种方法以分区显式方式处理三维和零维子问题之间的耦合。



a) EM　　b) CFD　　c) CFD, zoom on valves

图5：计算模型中使用的四面体网格：a）用于电磁仿真的网格，b）用于计算流体力学模拟的网格，c）计算流体力学网格中阀门区域的网格细化。

仿真	**网格尺寸** [毫米] min	avg	max	**单元**	**点**	**物理**	**DOFs**	Δt [s]
EM	0.860	2.97	5.34	180 472	46 915	电生理学	310 505	$5 \cdot 10^{-5}$
						力学	140 745	10^{-3}
						循环系统	-	10^{-3}
CFD	0.210	1.04	3.82	3 892 584	652 204	流体动力学	2 608 816	10^{-4}
						循环系统	-	10^{-4}

表 1：全心脏电磁与计算流体力学模拟的设置（网格详情和时间步长）。

4. 数值结果

本节介绍使用全心脏流体动力学模型得到的数值结果。第4.1节介绍全心脏电磁与计算流体力学模拟的计算设置。第4.2节专门介绍RDQ20主动收缩模型的手动校准，以便在电磁仿真中产生生理流量。第4.3节展示整体计算模型的生理结果。最后，我们在第4.4节将多物理场计算模型应用于LBBB病理病例。

4.1. 计算设置

我们采用 Zygote 提供的真实全心几何结构，即 Zygote 实体三维心脏模型 [110], ——一个基于高分辨率计算机断层扫描数据重建、代表健康人类心脏平均形态的解剖学 CAD 模型。我们为电机械耦合和计算流体力学问题生成全心脏四面体网格，结果见图 5。网格使用 vmtk [111] 生成，采用的方法和工具详见 [112, 64, 27]。电机械耦合与计算流体力学模拟所用网格的详细信息见表 1。瓣叶是薄层结构；在 RIIS 方法中，我们用较小的 ε_k 数值来表征它们。为准确捕捉浸入曲面，我们对瓣膜区域附近的计算流体力学网格进行细化，如图 5c 所示。具体而言，根据 [77], ，我们选择 h_k ，使得 $\varepsilon_k \geq 1.5 h_k$，其中 h_k 是瓣膜区域流体网格的最小网格尺寸。

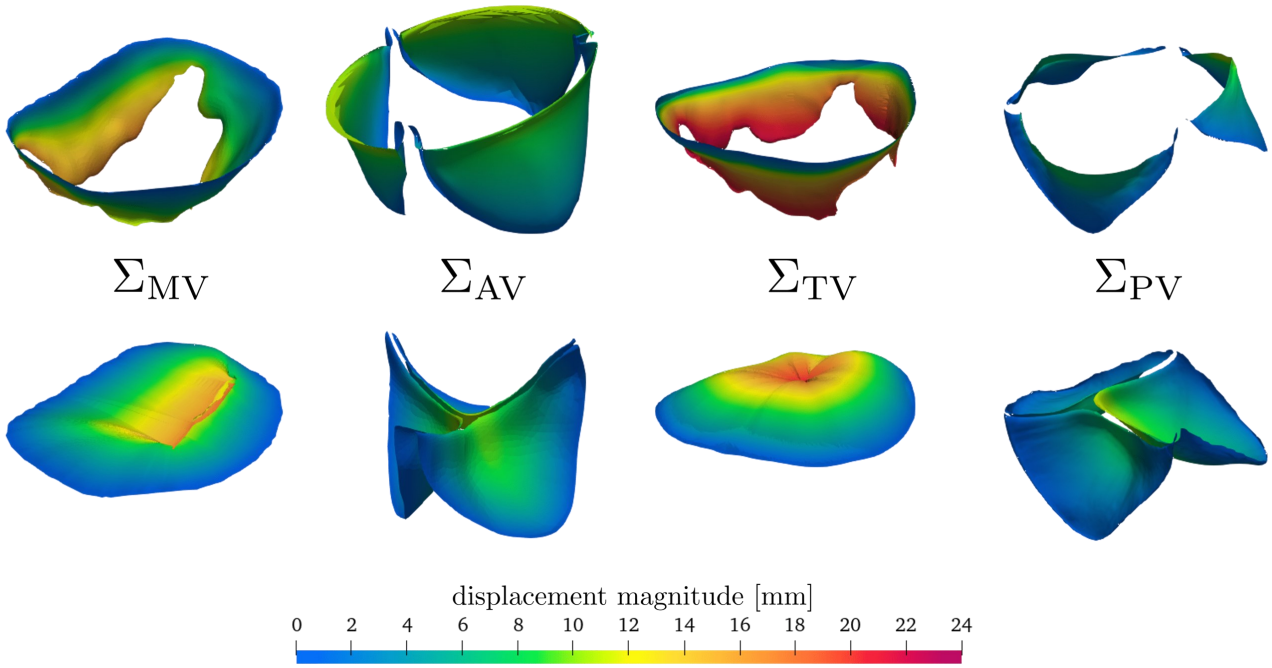


图6：按位移幅值着色的心脏瓣膜开放和闭合状态。瓣膜几何形状由 Zygote [110], 提供，我们定义了用于关闭和打开瓣叶的位移场。

我们使用 life^{x} [113, 114, 115, 116][2]开展电机械耦合与计算流体力学模拟。life^{x} [113, 114, 115, 116][2] 是一个高性能 C++ 有限元库，由 iHEART 项目 [3]，开发，主要面向心脏模拟，并基于 deal.IIfinite element core [117, 118, 119]。

数值模拟在 CINECA 超级计算中心的 GALILEO100 超级计算机[4] 上并行运行，电磁与计算流体力学模拟分别使用240和480个核心。完成单次心搏的计算时间，电磁仿真约为1小时20分钟，计算流体力学模拟则为56小时。

对于电磁模型的参数，我们采用与 [64] 相同的数值，只有少数差异，详见附录B。正如我们将在第4.2节中进一步讨论的，[64] 与本研究在电磁仿真设置方面的一个重大区别，是通过手动校准主动收缩模型来计算生理性血流量。我们模拟全心脏电磁的20个心动周期，并报告最后一个心搏的数值结果；经验证，解已充分接近周期极限环（就压力和容积瞬态而言）。我们将心搏周期设为 $T_{\mathrm{HB}} = 0.8$秒。我们选取最后一次模拟的电磁心搏作为计算流体力学模拟的输入位移。速度的初始条件设为 $\boldsymbol{u}_0 = \mathbf{0}$。循环模型的初始状态（用于与流体动力学耦合）取为电磁仿真中最后一个心搏开始时达到的数值。此外，如附录B所述，循环模型涉及的所有参数在电磁和流体动力学模拟中均采用相同数值。血液的物理参数为：密度 $\rho = 1.06 \cdot 10^3\,\mathrm{kg/m^3}$，动力黏度 $\mu = 3.5 \cdot 10^{-3}\,\mathrm{kg/(m\,s)}$。我们模拟两个心动周期，并报告第二个周期的解，以消除非生理性零初始条件带来的影响。对于数值结果的可视化（电磁和计算流体力学模拟均如此），我们将时间域平移至 (0, T_{HB})。

Zygote 心脏瓣膜 [110] 以开放构型（三尖瓣、二尖瓣）和闭合构型（肺动脉瓣、主动脉瓣）提供。因此，我们基于有符号距离函数和拉普拉斯-贝尔特拉米问题的解，定义用于闭合和开放瓣叶的位移场 [112, 27]。图6展示了瓣膜开放

[2] https://lifex.gitlab.io/ [3] iHEART - 用于仿真心脏功能的集成心脏模型，欧洲研究理事会（ERC）资助协议第 740132 号，2023 4528 2017 2 首席研究员 A. Quarteroni， - 个计算节点，每个节点配备 x 颗 Intel Cascade Lake CPU 8260， 24 2 4 384 https://wiki.u-gov. ，每颗 CPU 有 it/confluence/display/SCAIUS/UG3.3%3A+GALILEO100+UserGuide 个核心，主频为 . GHz，内存为 GB。技术规格请参见。

		二尖瓣	主动脉瓣	三尖瓣	肺动脉瓣
开启时间	[s]	0.710	0.262	0.700	0.279
关闭时间	[s]	0.208	0.666	0.194	0.677
R_{k}	[千克/米/秒]	10^4	10^4	10^4	10^4
ε_{k}	[mm]	0.68	0.67	0.77	0.52

表2：用于模拟心脏瓣膜的RIIS方法设置。

和闭合构型，并根据瓣叶的位移幅值着色。我们在表2所列时间瞬时（即一个时间步长内）打开和关闭瓣膜。这些时间通过选取等容期的起始和结束时刻确定。表2所列的 ε_{k}取值使瓣叶的表示符合生理特征。具体而言，我们通过对 [120]中报告的瓣叶厚度取平均值来选择 ε_{k} 。此外，表2还列出了瓣膜阻力值 R_{k} 。我们发现，随着比值 $R_{\mathrm{k}}/\varepsilon_{\mathrm{k}}$ 增大，与流体动力学问题的有限元离散相关的线性系统条件数也会增大。因此，为控制计算流体力学模拟的计算成本，我们将 R_{k} 选为能够保证瓣膜不透流的最小值。

4.2. 校准*RDQ20*主动收缩模型以实现生理性流量

在心脏电-力学模拟的各个基础组成部分中，描述微观尺度力生成的模型发挥着关键作用。事实上，肌肉产生的力不仅取决于该模型，其在整个心搏周期内的时间分布，即收缩与舒张动力学，也取决于该模型。正如 [64], 所示，生物物理细节丰富的力生成模型能够有效再现半月瓣的流量，而采用细节较少的主动收缩模型时，半月瓣流量往往会被严重高估[121, 122]。由于电-力学位移驱动流体动力学模型，计算流体力学的流量与机电模拟中的流量相同，因此会受到力生成模型选择的显著影响。因此，选择和校准主动收缩模型时必须格外谨慎。

基于上述原因，我们选择使用RDQ20模型 [81], 。这是一种生物物理保真度高的主动收缩力模型，能够再现实验观察到的主要特性。RDQ20模型基于对细肌丝钙驱动调节的详细描述，明确表示端到端协同相互作用，并描述横桥的附着-脱离过程，而这正是力-速度关系的基础。因此，该模型能够再现由钙、纤维应变和纤维应变率介导的收缩性调节的主要机制。尤其是纤维应变率反馈——它是众所周知的力-速度关系的成因——在血流动力学流动的调节中发挥着核心作用，正如 [64] 所示，并在本研究中得到证实。

基于此，我们进一步校准RDQ20模型，特别关注电机械耦合仿真中通过零维模型获得的半月瓣血流通量。我们以适用于与TTP06离子模型耦合的 [64], 校准方案 [88] 为起点（见表3，设置A）。本文仅关注心室的校准；对于心房，我们采用 [64]中RDQ20模型所用的相同参数。表4的A列列出了在电机械耦合仿真中采用校准方案A得到的生物标志物。为更好地评估各校准方案对不同生物标志物的影响，我们在图9中提供了图示。我们使用文献中的生理参考值，将每个生物标志物归一化至区间 $[-1, 1]$ ，相关参考值列于表4。尽管表征整体心脏功能的生物标志物（即收缩末期和舒张末期容积、每搏输出量及射血分数）均处于参考范围内，但瓣膜处的最大血流通量显著超出生理范围。换言之，尽管总射血量符合生理状况，瞬时流量峰值却过大。这显然会对流体动力学模拟结果产生显著的负面影响。例如，血液以过高速度流经瓣膜，可能导致较高的压力梯度，并使瓣叶和心脏壁上的应力分布整体失真 [123, 124]。

为解决这一问题，我们放缓力生成过程，使组织收缩性以较低速率发展。更具体地说，我们将RDQ20模型中肌钙蛋白和原肌球蛋白的结合—解离速率（即 K_{off} 和 K_{basic}）降低至原来的二分之一。此外，为补偿动力学变慢所导致的峰值力降低，我们提高横桥水平收缩性（即 a_{XB}）。我们考虑了三种不同的收缩性水平，分别列于表3的B、C和D列中。然而，正如表4和图7所示，一方面，我们成功降低了半月瓣峰值流量，使其处于预期范围内；另一方面，我们计算得到两个心腔的每搏输出量和射血分数均显著降低，因此

参数		A	B	C	D	E
调控单元动力学						
Q	[−]	2	2	2	2	2
$\overline{k}_{\mathrm{d}}$	[µM]	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
$\alpha_{k_{\mathrm{d}}}$	[微米/微米]	-0.2083	-0.2083	-0.2083	-0.2083	-0.2083
μ	[−]	10	10	10	10	10
γ	[−]	30	30	30	30	30
K_{off}	[1/s]	8	(*)**4**	(*)**4**	(*)**4**	(*)**4**
K_{basic}	[1/s]	4	(*)**2**	(*)**2**	(*)**2**	(*)**2**
横桥动力学（指定）						
v_0	[1/s]	2	2	2	2	**(*)0.5**
$v_{\max}$	[1/s]	8	8	8	8	(*)**2**
$\tilde{k}_2$	[−]	66	66	66	66	66
μ_0^{iso}	[−]	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
横桥动力学（自动校准）						
r_0	[1/s]	134.31	134.31	134.31	134.31	33.24
α	[−]	25.184	25.184	25.184	25.184	24.93
$\mu_{f_{\mathcal{P}}}^0$	[1/s]	32.225	32.225	32.225	32.225	7.98
$\mu_{f_{\mathcal{P}}}^1$	[1/s]	0.768	0.768	0.768	0.768	0.192
微观-宏观上尺度						
a_{XB}	[MPa]	1500.0	(*)**1550.0**	(*)**2925.0**	(*)**5214.5**	(*)**1550.0**

表3：RDQ20主动收缩模型的不同校准：A）来自 [64]的校准；B）C）D）降低 K_{off}， K_{basic} 以及不同水平的 a_{XB}；E）降低 v_0， $v_{\max}$。相对于A所作修改的参数以符号**(*)**标出。需要指出的是，参数 r_0、 α、 $\mu_{f_{\mathcal{P}}}^0$ 和$\mu_{f_{\mathcal{P}}}^1$ 根据四个量 v_0、 $v_{\max}$、 $\tilde{k}_2$ 和 μ_0^{iso}自动校准（详情请参见 [81]）；因此，这四个参数不标注符号**(*)** 。关于各参数的说明，请参阅RDQ20模型的原始论文 [81]。

生物标志物		生理值		A	B	C	D	E
$\mathrm{ESV_{LV}}$	[mL]	35至80	[125]	53.8	66.7	53.5	45.9	66.4
收缩末期容积$_{\mathrm{RV}}$	[mL]	69 ± 22	[126]	58.0	79.8	65.3	56.0	72.3
舒张末期容积$_{\mathrm{LV}}$	[mL]	126 至 208	[125]	150	128	(↓)**108**	(↓)**87.9**	151
舒张末期容积$_{\mathrm{RV}}$	[mL]	144 ± 23	[127]	153	152	134	119	159
$\mathrm{SV_{LV}}$	[mL]	81 至 137	[125]	96.3	(↓)**61.5**	(↓)**54.9**	(↓)**42.0**	84.9
$\mathrm{SV_{RV}}$	[mL]	94 ± 15	[127]	95.4	(↓)**72.3**	(↓)**69.1**	(↓)**63.2**	87.1
$\mathrm{EF_{LV}}$	[%]	49 至 73	[128]	64.2	(↓)**48.0**	50.2	(↓)**47.8**	56.1
$\mathrm{EF_{RV}}$	[%]	53 ± 6	[129]	(↑)**62.2**	47.5	51.4	53.0	54.6
$\mathrm{Q_{AV}^{max}}$	[毫升/秒]	427 ± 129	[130]	(↑)**697**	327	347	304	399
$\mathrm{Q_{PV}^{max}}$	[毫升/秒]	427 ± 129	[130]†	(↑)**756**	397	427	443	478
$\mathrm{p_{LV}^{max}}$	[毫米汞柱]	119 ± 13	[131]	(↑)**154**	(↓)**99.5**	(↓)**93.2**	(↓)**80.7**	120
$\mathrm{p_{RV}^{max}}$	[毫米汞柱]	35 ± 11	[132]	37.2	34.9	38.2	41.6	32.2

表4：RDQ20主动收缩模型的不同校准对力学和血流动力学生物标志物的影响。由符号（↑）和（↓）标出的生物标志物超出参考范围，分别表示其数值相较于参考范围过大或过小。 †：对于最大PV流量，由于文献中没有临床范围，我们采用与房室流量相同的正常值。每列对应一种不同的校准，具体见表3。

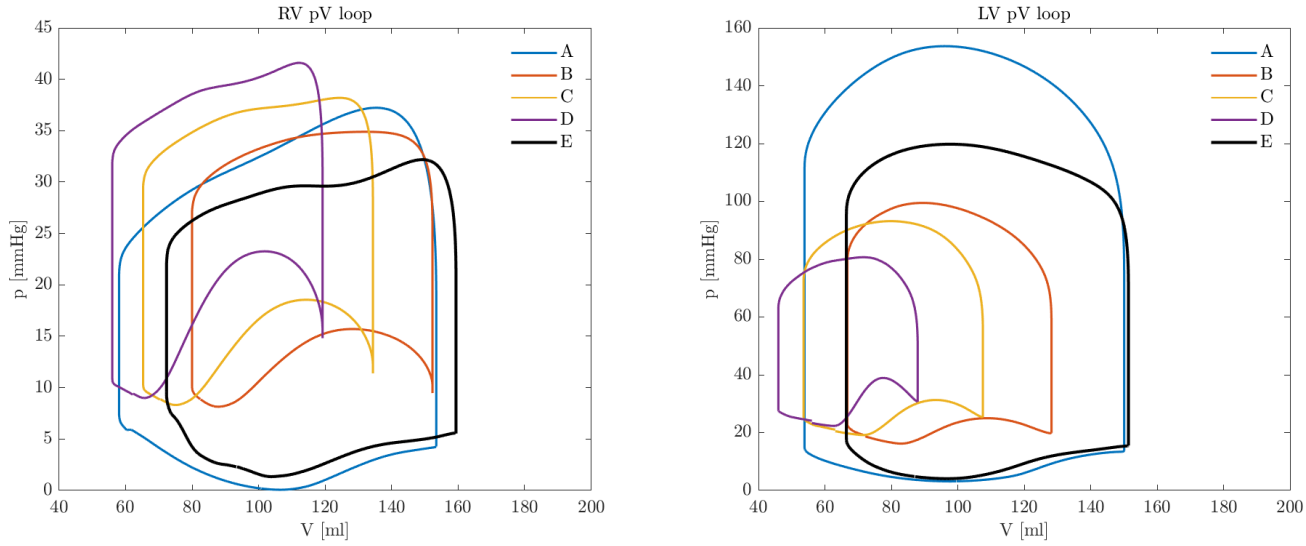
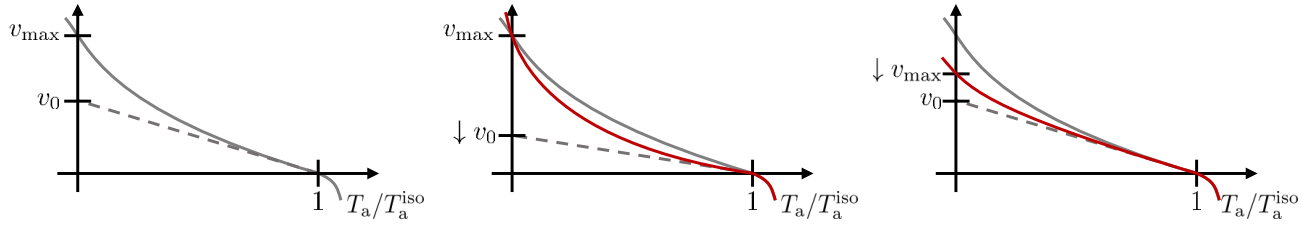


图7：采用 RDQ20主动收缩模型的不同校准方案得到的右心室和左心室压力-容积环。每条曲线对应一种不同的校准方案，详见表3。



（a）力-速度关系　　（b）减小 v_0　　（c）减小 $v_{\max}$

图8：肌细胞众所周知的力-速度关系示意图。归一化主动张力 T_a/T_a^{iso}，其中 $T_{\text{等长条件下的}}$表示等长条件下的力，是缩短速度 v的递减函数。如图所示， $v_{\max}$ 是主动张力降至零时的缩短速度，而 v_0 是曲线在等长条件（即 $v=0$）下的斜率。（a）一般的力-速度关系；（b）减小 v_0 的影响（灰色曲线为（a）中的曲线）；（c）减小 $v_{\max}$ 的影响（灰色曲线为（a）中的曲线）。

偏离生理范围。还请注意，调整收缩性也无法解决这一问题。事实上，提高 a_{XB}不仅会改变收缩期的收缩性状态，也会改变舒张期的状态，导致舒张末期容积降低，从而因 Frank-Starling机制而抵消收缩性增强的效果。表4所示的三个案例（B、C 和 D）只是我们测试的众多案例中的典型示例，但即使如此，我们仍无法在维持生理性射血分数的同时，将峰值流量降至预期范围内。测试揭示了一个典型的短毯问题：仅通过调整动力学和收缩性，无法在维持正常射血分数的同时降低流量。显然，还必须考虑另一个因素。

基于 [64], 的结果可知，忽略纤维拉伸速率反馈会导致通过半月瓣的血流被显著高估。因此，我们对校准进行了修改，以反过来增强该反馈的作用，但不改变等长力或动力学。具体而言，我们通过修改控制横桥动力学的参数，使力-速度关系变得更陡峭；力-速度关系正是纤维拉伸速率反馈所依据的微观机制。为此，我们采用了 [81], 中所示的校准技术，通过该技术可以调节RDQ20模型，使其达到所需的力-速度关系。可以选择力-速度关系的两个特性，即最大缩短速度（$v_{\max}$），也就是主动收缩力消失时所对应的速度，以及等长条件下曲线的切线（v_0）。这两个量的几何含义如图8所示。

因此，我们以 B 校准为基础，修改参数，使 $v_{\max}$ 和 v_0 均降至原值的四分之一（见表3，E 列）。如表4所示，采用 E 设置后，所有生物标志物均处于生理范围内（另见图7）。我们认为，这一结果恰恰可以用以下机制来解释

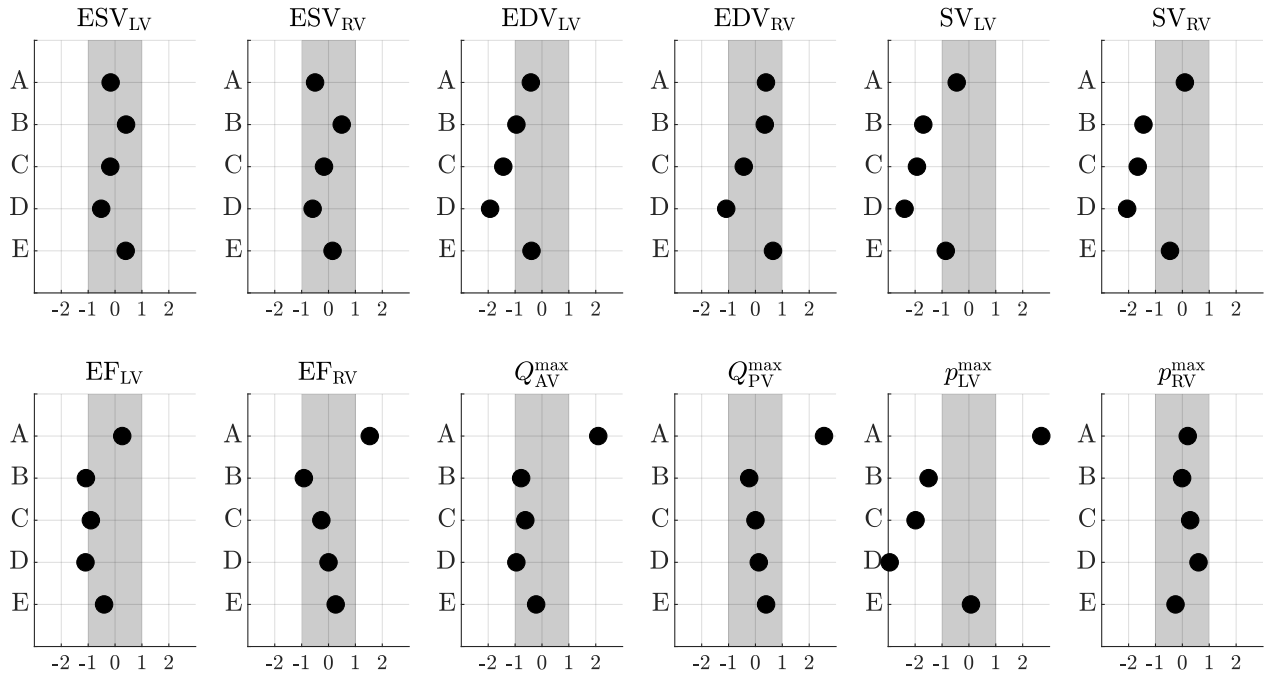


图9：RDQ20主动收缩模型的不同校准对力学和血流动力学生物标志物的影响。根据表4提供的参考范围，将每个生物标志物归一化至区间 $[-1, 1]$。灰色矩形表示参考范围，黑点则分别表示采用RDQ20模型不同校准时电磁仿真的结果，详情见表3。

纤维拉伸速率反馈：组织中快速缩短的区域会经历主动张力下降，从而促进各处缩短更加均匀，且在时间上不会出现明显峰值，进而产生类似黏性的效应。总之，血流在整个射血期内的分布更加均匀。

由于不同生物标志物的结果与参考值高度吻合，本研究采用校准E作为电磁仿真的基准。

4.3. 心脏生理学及与临床生物标志物的确认

图10展示了一个具有代表性的单次心搏中的全心电生理-力学位移，并重点呈现六个不同阶段：等容收缩、射血（峰值和中期减速阶段）、等容舒张、心室被动充盈以及心房收缩。如 [64], 所指出的，全心电机械模型能够准确再现心脏生理运动。此外，如第4.2节所示，在对主动收缩模型进行全面校准后，我们发现，就若干容积生物标志物而言，数值结果与文献报道的正常值一致。

图11展示了心腔和大动脉的容积随时间的变化，并标出了瓣膜开启和关闭的时刻。图15展示了通过电生理-力学驱动的计算流体力学模拟获得的速度大小体积渲染图。我们从心室舒张末期开始进行流体动力学模拟。

在主动心房收缩期间（图15a），我们观察到血液从心房流向心室，并在二尖瓣和三尖瓣处形成两股高速射流。这一时刻对应于图14所示的A波。为评估数值仿真能否正确再现生理性心脏功能，我们将瓣膜处的峰值流速与文献中报道并在健康受试者中测得的生理范围进行比较。表5列出了这一比较结果。舒张期，三尖瓣处的流速低于二尖瓣处，这与文献中的临床测量结果一致 [133, 44]。

在等容收缩期间（图15b），所有瓣膜均关闭，心室容积保持不变。与充盈期和射血期相比，我们测得的流速较低。此外，我们发现心室内压力定义不明确，容易发生振荡。事实上，由于我们将电机械耦合作为计算流体力学模型的单向输入，血流动力学与组织之间的动态平衡

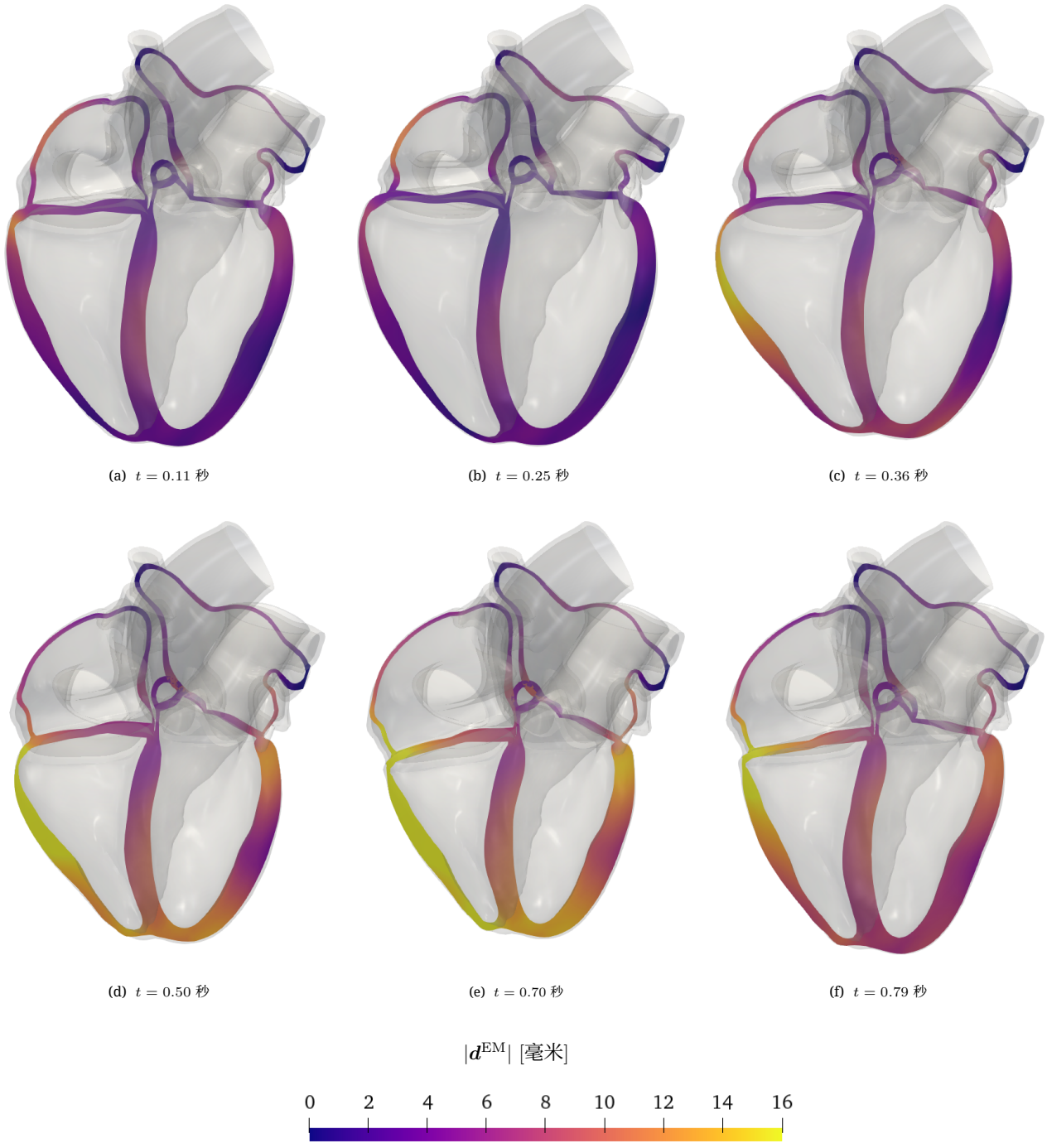


图10：在一次具有代表性的心搏过程中，根据EM位移（相对于参考无应力构型）发生变形并按其幅值着色的全心脏：（a）主动心房收缩，（b）等容收缩，（c）射血（峰值），（d）射血（减速中期），（e）等容舒张，（f）被动心室充盈。

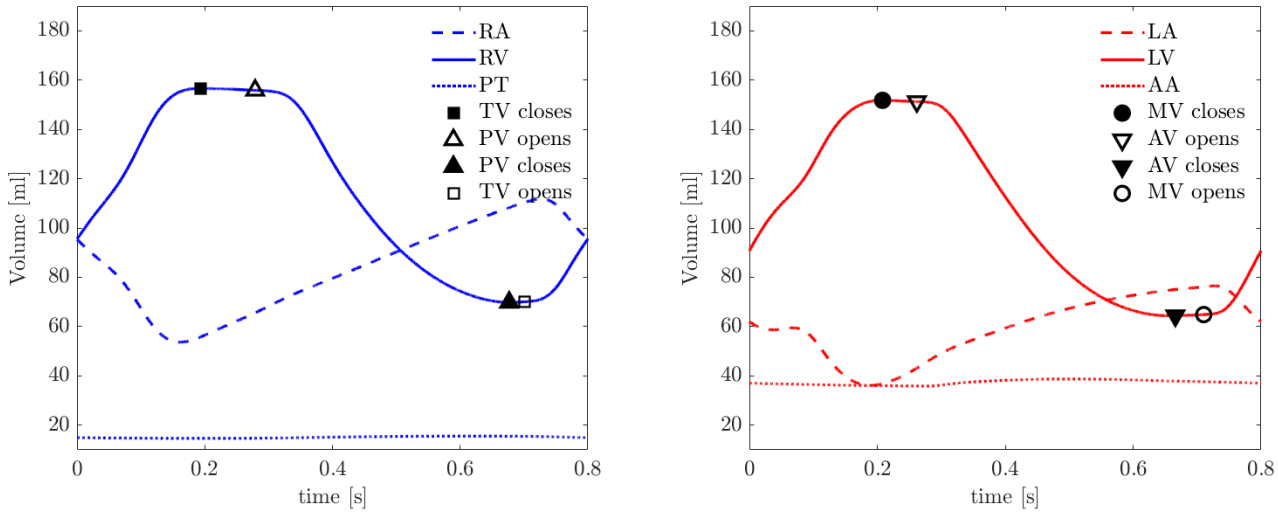


图11：代表性心搏期间右心房、右心室、肺动脉干（左）以及左心房、左心室、主动脉弓（右）的容积。瓣膜在等容期的起始和结束时刻瞬间开启和关闭。这些时刻也列于表2中。

此处忽略了力学。此外，由于我们采用RIIS方法对心脏瓣膜建模，仅弱施加运动学条件，因此即使在血液与瓣膜之间也无法满足动态平衡。因此，我们的计算模型无法正确捕捉此阶段的生理性压力瞬变，反而会产生非生理性的大幅振荡。图13展示了随时间变化的压力瞬变；为便于观察，图中未显示等容期（灰色方框）。

射血期（图15c和图15d）的特征是半月瓣开启、心室收缩，以及血液从左心室流向主动脉、从右心室流向肺动脉干。我们测得主动脉瓣和肺动脉瓣的峰值流量分别为398.74 mL/s和478.16 mL/s，与生理值 [130]一致。此外，如表5所示，主动脉瓣与肺动脉瓣的最大流速以及射血期的峰值心室压力也始终处于生理范围内。

在等容舒张期间，房室瓣和半月瓣均处于关闭状态。与心搏的其他阶段相比，测得的速度较低。此外，与等容收缩阶段一样，计算模型无法再现这一阶段典型的压力下降现象；相反，出现了大幅压力振荡。

在心室被动充盈期间，血液分别从肺静脉和腔静脉流入左心房和右心房。此外，房室瓣处于开放状态，瓣叶之间形成高速射流。这一时刻对应于舒张期的E波（见图14）。与临床测量结果一致，计算模型能够正确再现左心室内顺时针射流的形成，使血液转向流出道 [134, 135]。此外，根据表5可见，二尖瓣和三尖瓣瓣叶之间的最大速度处于生理范围内。我们还报告了平均心房压力数值，发现其总体上与参考数据吻合良好，尽管左心房压力略高于参考值。为更好地了解计算机模拟结果与生理范围的一致程度，我们在图12中展示了各项生物标志物。与图9一样，我们将各项生物标志物归一化至区间 $[-1, 1]$ ，并以表5所列的生理值为参照。

生物标志物		计算机模拟	生理值	
二尖瓣峰值流速	[米/秒]	1.03	0.89 ± 0.15	[133]
主动脉瓣峰值流速	[米/秒]	1.21	1.07 ± 0.18	[136]
三尖瓣峰值流速	[米/秒]	0.45	0.48 ± 0.11	[137]
肺动脉瓣峰值流速	[米/秒]	1.15	0.80 至 1.20	[138]
左心房平均压力	[毫米汞柱]	13.3	2 至 12	[139]
左心室峰值压力	[毫米汞柱]	111	119 ± 13	[131]
右心房平均压力	[毫米汞柱]	6.33	0 至 8	[139]
右心室峰值压力	[毫米汞柱]	37.0	35 ± 11	[132]

表5：通过全心脏计算流体动力学模拟获得的流体动力学生物标志物（正常范围或均值 ±标准差）。计算机模拟值通过对位于瓣叶之间（速度）和心腔内（压力）的球形控制体积中的流体性质取平均值计算得出。

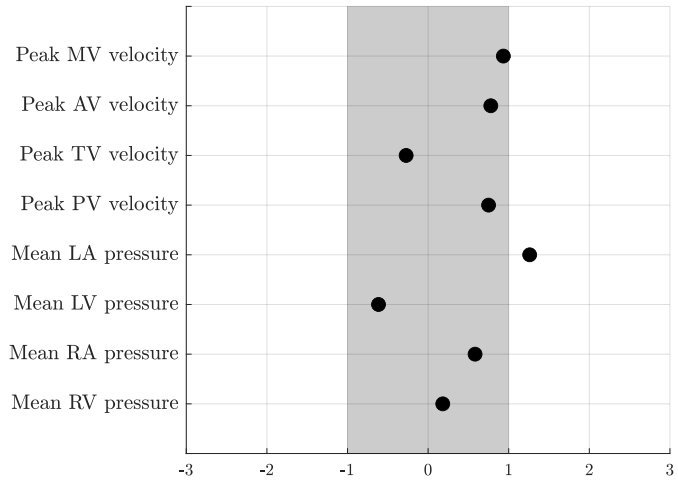


图12：通过全心脏计算流体动力学模拟获得的流体动力学生物标志物，并根据表5所列生理范围归一化至 $[-1, 1]$ 范围。灰色矩形表示参考范围。

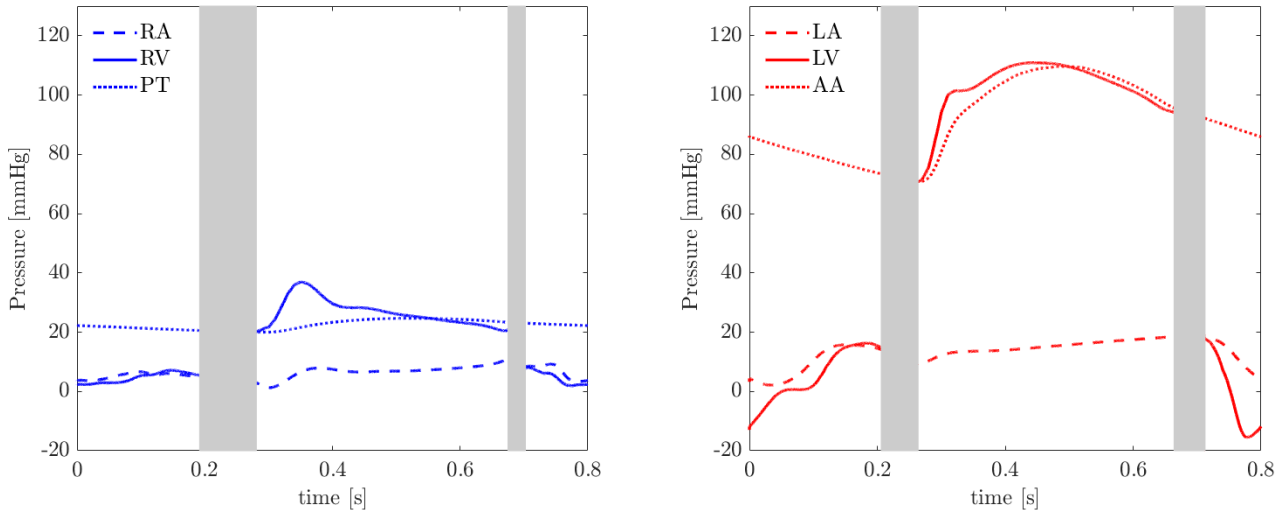


图13：在一个具有代表性的心搏期间，位于右心房、右心室、肺动脉干（左）以及左心房、左心室、主动脉（右）的控制体内计算得到的压力。未考虑等容期，因为两侧瓣膜均关闭时，心室内压力无法明确定义。

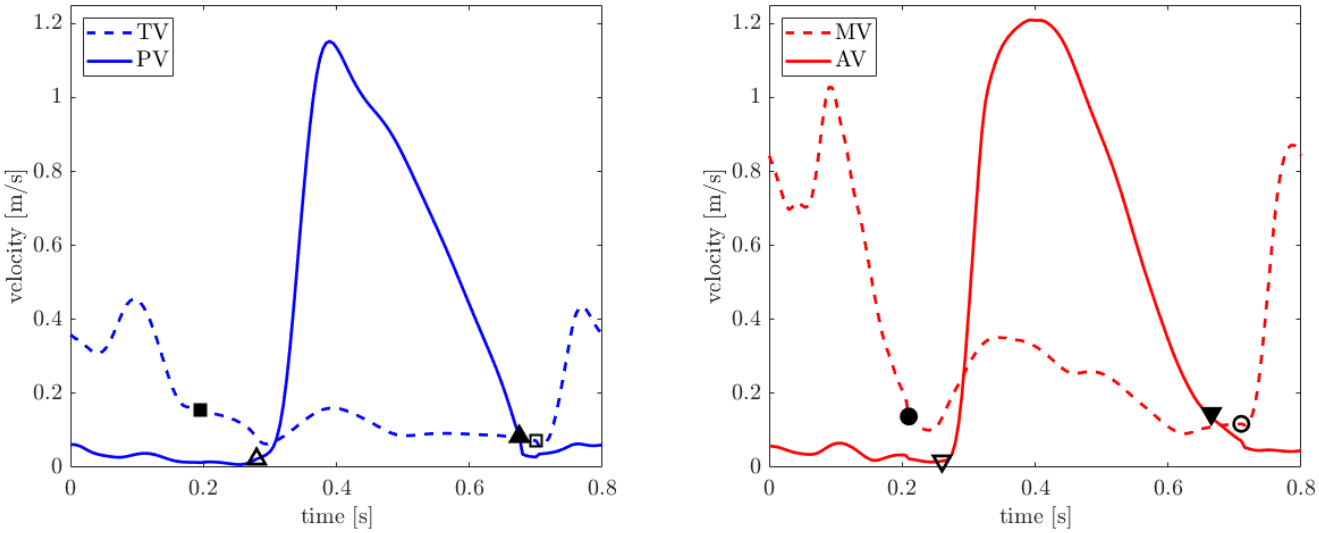


图14：计算得出的位于瓣叶之间的控制体内的速度大小：三尖瓣、肺动脉瓣（左）和二尖瓣、主动脉瓣（右）。

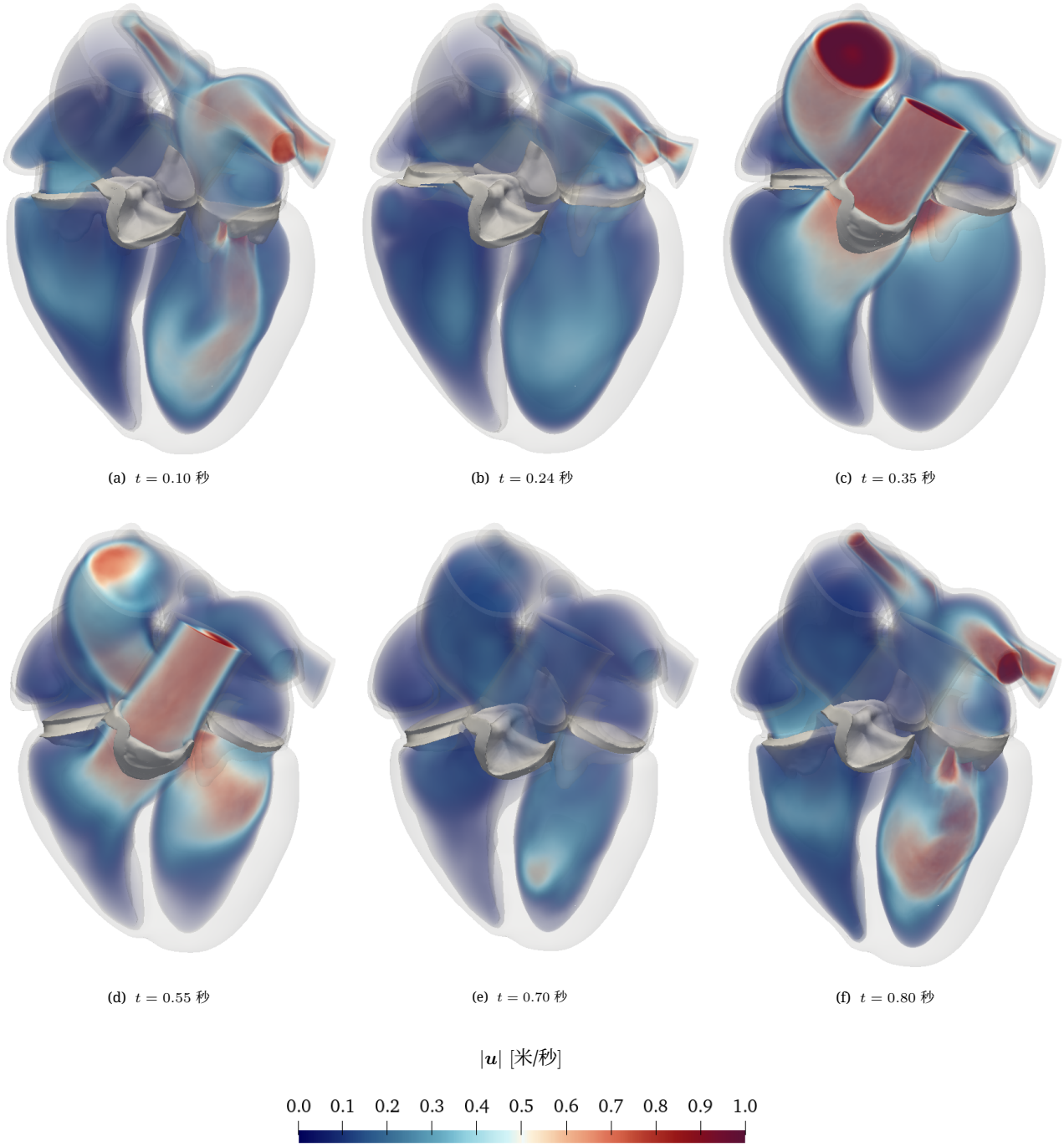
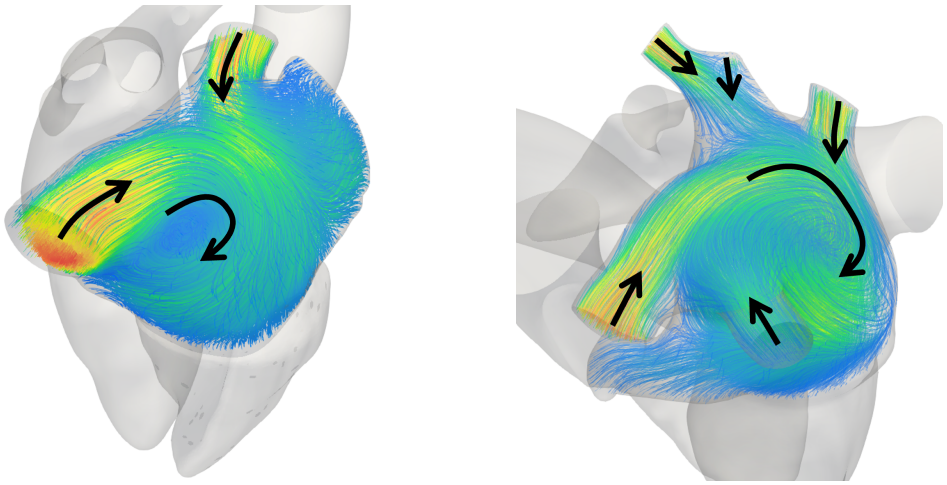


图15：心动周期不同阶段的速度大小体积渲染：(a) 舒张期a波峰值，(b) 等容收缩，(c) 收缩期峰值，(d) 收缩中期减速，(e) 等容舒张，(f) 舒张期a波峰值。

为更好地研究全心脏中的血流模式，我们在图16中展示了不同心腔内按速度大小着色的流线。我们将计算机模拟结果与参考文献 [135], 图1所示的MRI相位速度映射可视化结果进行比较，发现两者吻合良好。具体而言，图16a显示，右心房扩张时，血液从下腔静脉和上腔静脉流入，带动其中的血液旋转。同样，在左侧，血液从肺静脉流入扩张的左心房，血流射流相互碰撞，并转向关闭的二尖瓣（见图16b）。在E波期间，如图16c所示，可观察到非对称再循环：剪切层滚过二尖瓣叶，形成O形涡，这与 [1]中的观察结果一致。后叶下方的逆时针涡很快消失，而顺时针涡逐渐增大，形成顺时针射流，如 [134], 所述，并在图16d中清晰可见。

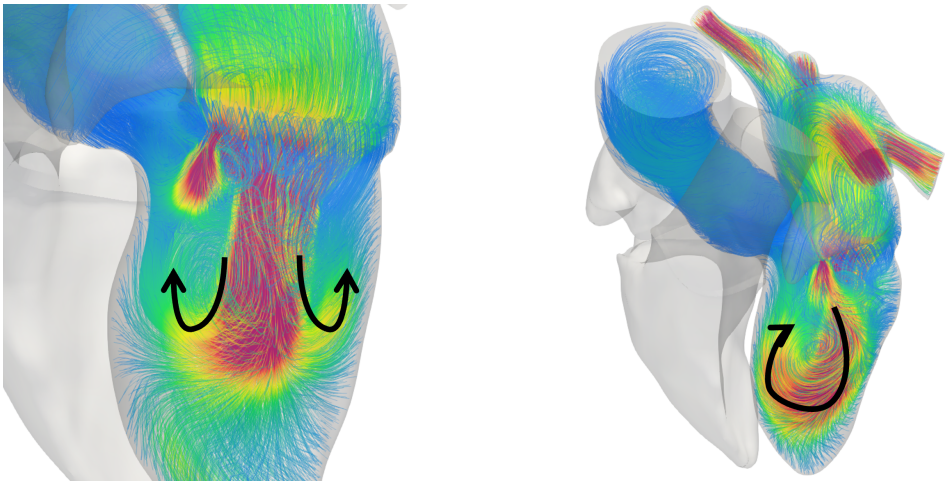


(a) 右心房 $t = 0.6$ s

(b) 左心房 $t = 0.6$ s

$|\boldsymbol{u}|$ [m/s]

0.00 0.05 0.10 0.15 0.20 0.25 0.30



(c) 左心室 $t = 0.775$ s

(d) 左心 $t = 0.8$ s

$|\boldsymbol{u}|$ [m/s]

0.00 0.20 0.40 0.60 0.80 1.00

图16：心脏不同部位在不同时刻按速度大小着色的流线：（a）心室收缩期的右心房；（b）心室收缩期的左心房；（c）舒张早期左心室中的顺时针涡旋和逆时针涡旋；（d）左心室中顺时针射流的形成。

4.4. 病理情境的应用：左束支传导阻滞对血流动力学的影响

本节中，我们应用多物理场计算模型来研究左束支传导阻滞对血流动力学的影响。这种心脏疾病通常与电生理异常有关；然而，由于不同物理过程之间的相互作用，它会引发一连串不良事件。左束支传导阻滞是指左束支传导缓慢甚至完全阻断，导致左心室收缩与舒张不同步。此外，左心室不同步可能对心脏血流动力学产生深远影响，改变流动模式，进而引发心脏重构 [140, 141]。

为了使用电磁模型模拟左束支传导阻滞，我们关闭左心室和室间隔中的冲动部位（见图17），使信号仅由窦房结和右心室边缘区起搏点产生。我们的建模选择与 [142], 的研究一致；该研究通过仅激活右心室游离壁中的一个起搏点来模拟严重的左束支传导阻滞。

图18展示了生理状态和左束支传导阻滞条件下左、右心室的容积及其对时间的导数。左、右部分之间的电活动不同步导致左心室射血与充盈阶段延迟。相比之下，右心室容积没有显著差异。此外，与生理状态相比（见表4），且与 [140], 一致，我们测得右心室和左心室的射血分数均降低，分别为53.87%和55.39%。此外，我们观察到射血前期室间隔的运动方式有所不同。如图19所示，左束支传导阻滞病例的特征是室间隔异常地向左运动。我们的结果与不同的临床观察一致 [143, 144]。

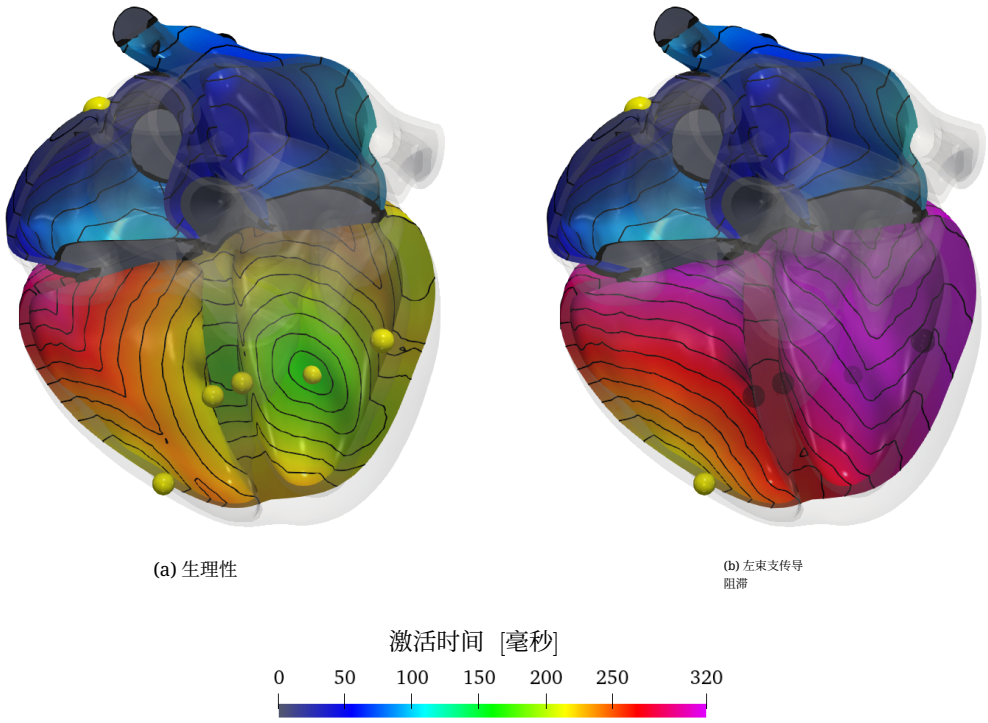
借助全心电机械驱动计算流体力学模拟，我们可以量化病理状态对心内膜壁应力的影响。令 $\tau(\boldsymbol{u}) = 2\mu\epsilon(\boldsymbol{u})$ 为黏性应力张量，则壁面剪切应力矢量计算如下

$$\mathbf{WSS}(\boldsymbol{u}) = \tau(\boldsymbol{u})\boldsymbol{n} - (\tau(\boldsymbol{u})\boldsymbol{n}\cdot\boldsymbol{n})\boldsymbol{n} \qquad \text{on } \partial\Omega_0 \times (0,T).$$

时间平均壁面剪切应力（TAWSS）定义为

$$\mathrm{TAWSS}(\boldsymbol{u}) = \frac{1}{T}\int_0^T |\mathbf{WSS}(\boldsymbol{u})|\,\mathrm{d}t \qquad \text{on } \partial\Omega_0.$$

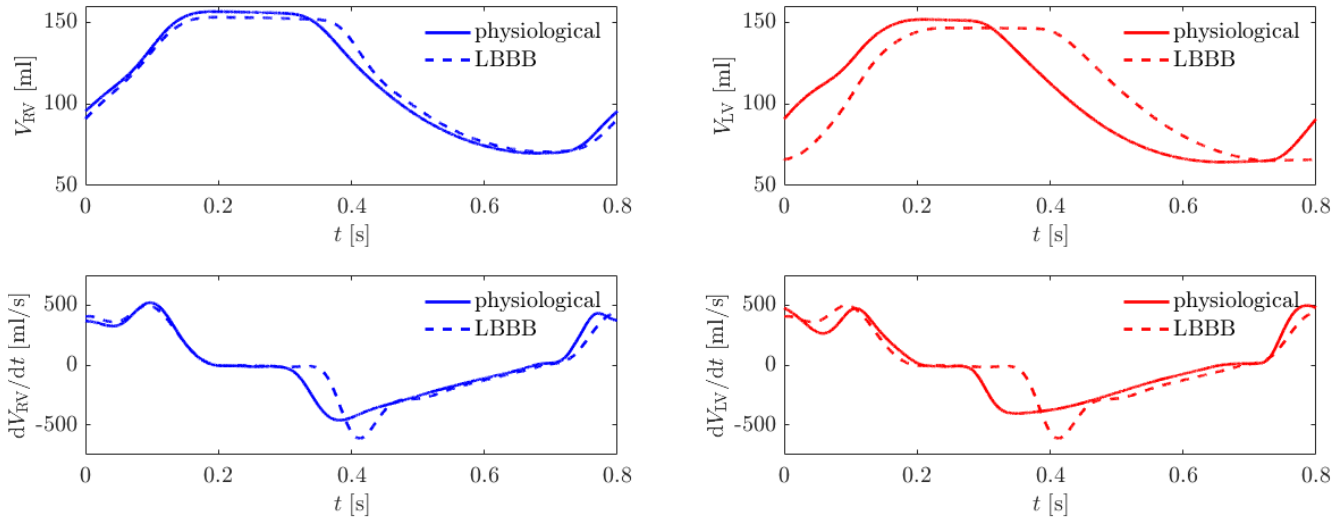
图20展示了生理条件和LBBB状态下右心与左心中的时间平均壁面剪切应力（TAWSS）。我们注意到，右心中的TAWSS分布几乎没有变化。相反，我们发现LBBB改变了左心室室间隔处的壁面剪切应力，提示可能会出现重构现象。在图21中，我们给出了生理状态和LBBB仿真下，左心室室间隔中最小、最大及平均壁面剪切应力随时间的变化。在射血期间，壁面剪切应力数值相近，而在充盈期则存在显著差异。事实上，在LBBB状态下，空间平均壁面剪切应力峰值比生理状态高27.4%（见图21右图）。这与Eriksson 等（2017年）的研究结果一致；他们借助四维流动磁共振成像数据观察到，左心室不同步运动会影响舒张期的血流模式，并促成心脏重构的发展 [141]。



(a) 生理性

(b) 左束支传导阻滞

图17：电生理-力学模拟中的激活图和冲动部位（黄色球体）；(a) 生理性；(b) 左束支传导阻滞。



心室容积 及生理性条件下的心室容积导数 学模拟和左束支传导阻滞仿真。

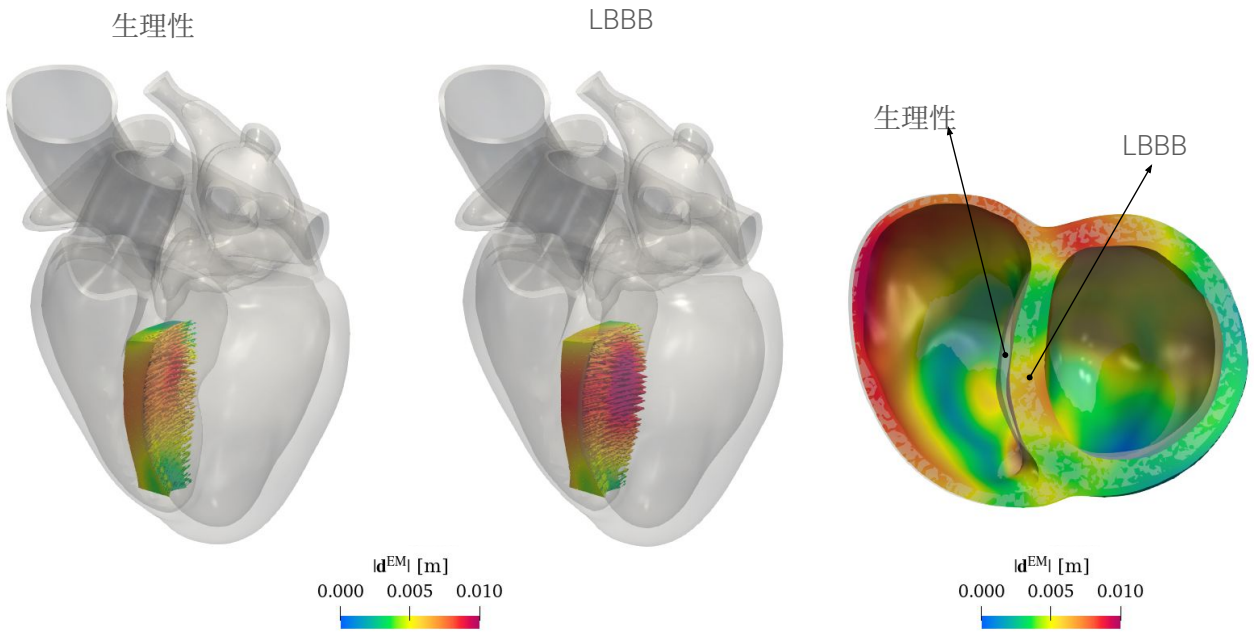


图19： $t = 0.31$ s 时生理状态和 LBBB 状态下位移场的比较。从左至右：根据位移幅值着色的室间隔，并分别以位移矢量符号表示生理状态和 LBBB 状态下的位移；左心室和右心室的俯视图（生理状态以透明方式显示，LBBB 状态根据位移幅值着色）。

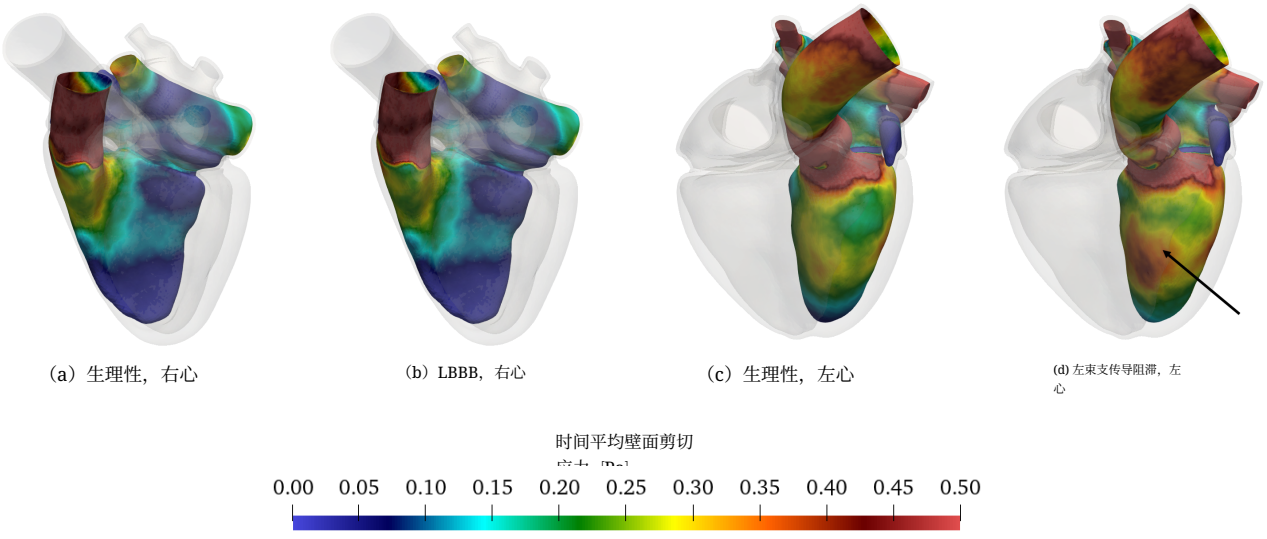


图20：生理和病理条件下左心与右心的全心脏时间平均壁面剪切应力。结果通过全心脏电机械驱动计算流体力学模拟获得；为便于观察，左、右部分分开展示。最大差异出现在左心室室间隔，如黑色箭头所示。

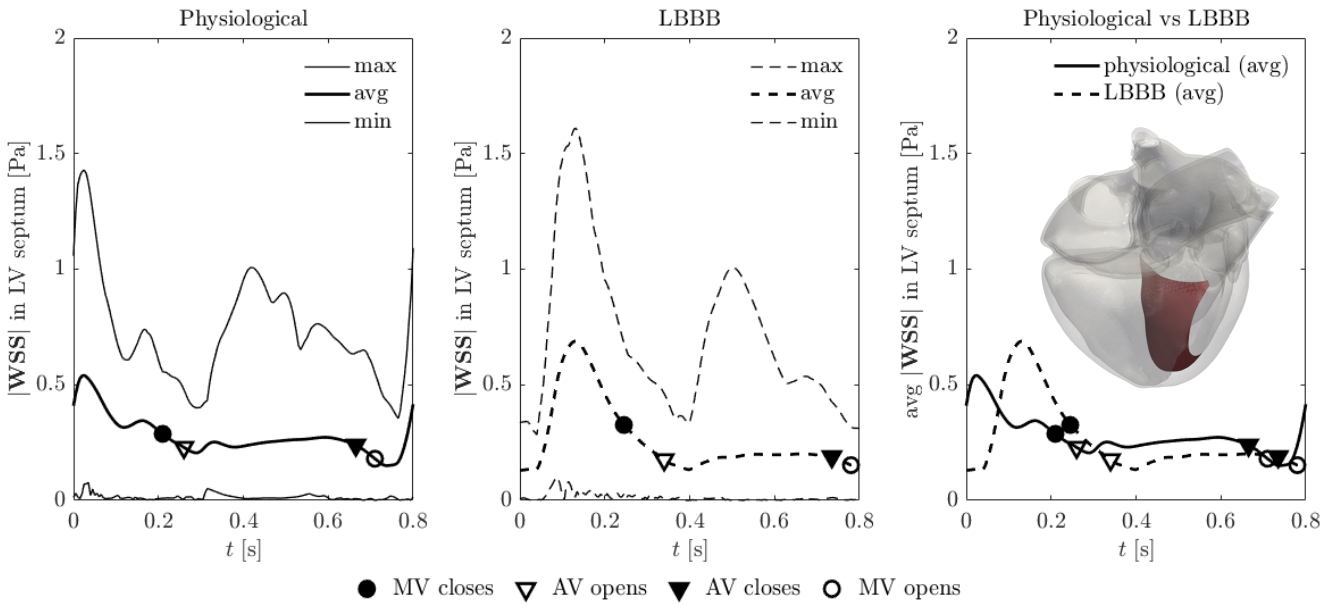


图21：左心室室间隔的壁面剪切应力随时间的变化。生理条件下的最大值、平均值和最小值（左）；左束支传导阻滞条件下的最大值、平均值和最小值（中）；生理条件与病理条件下平均值的比较（右）。壁面剪切应力在右侧所示的红色区域内计算。就最大值而言，病理峰值比生理状态高12.7%（参见左图和中图）。平均壁面剪切应力峰值增加了27.4%（右图）。

5. 讨论、局限性及未来发展

我们讨论本研究的一些局限性。本文提出的计算模型无法准确表示等容期的压力。事实上，当两侧瓣膜均关闭且心室在容积不变的情况下收缩或舒张时，压力的定义并不明确，因此容易出现伪振荡。这是因为我们仅在所有心室边界上采用了运动学条件。具体而言，我们在心内膜和内皮上施加EM位移，并通过基于罚函数的运动学条件，使用RIIS方法对瓣膜进行建模。这些时期的压力振荡不会影响速度场。然而，这使我们无法利用模拟得到的压力数值来判断瓣膜的开启和关闭时机，因此不得不预先设定瓣膜的开启和关闭时间。对血液-心肌系统或血液-瓣膜系统（或两者）采用双向耦合的流固耦合模型，或许能够准确捕捉这些时期的压力瞬变，例如 [48] 中对心脏进行全耦合电-机-流建模的研究。

此外，我们注意到，与医学文献中的数值相比，射血期过慢，而心室被动充盈过快。因此，E波和A波的振幅相近，而EA比值应约等于1。30 ± 0.570 [133]。在这方面，我们认为，采用能够更真实地表现钙浓度下降的离子模型，对于更好地捕捉这些现象至关重要。

~~最后，我们将该计算模型应用于真实的模板化心脏几何结构。为推动全心数字孪生的实现，后续工作应包括患者特异性心脏模拟，并辅以严格的数据同化、模型验证和不确定性量化流程。~~

计算流体力学模拟需要采用较小的时间步长，尤其是在射血期快速动力学过程中。自适应时间步进方案可减轻整个多物理场计算模型的计算负担。该方案将在射血期间采用较小的时间步长，并在心动周期的其余阶段采用较大的时间步长。

构建代理模型将是实现快速校准和敏感性分析的有前景工具。该模型结合来自 EM 和计算流体力学模型的输入，以及代表电学、力学和血流动力学量的输出，将能够高效处理复杂全阶模型的复杂性。已有文献中的研究已成功为独立的心脏电-力学模型 [145, 146, 147, 148]和独立的基于影像的血流动力学模型 [40]构建了此类模型。

确保这一复杂模型用于医疗器械申报的“可信性证据”，需要进行全面的验证与确认流程 [149, 150]。对于心脏电生理学和血流动力学等简化模型，我们在近期发布的 life^{x} [116, 115]（我们的有限元心脏求解器）中介绍了验证研究。不同的是，对于这一多物理场模型，借鉴心脏电生理学中的实践 [151], ，创建一个包含电生理学、力学和血流动力学耦合的简化基准测试（例如理想化左心室），将有助于系统地验证模型的实现。

最后，着眼于模型验证和全心数字孪生的开发，未来的工作应聚焦于患者特异性心脏模拟。整合多种体内数据源（如心电图、电影心脏磁共振和四维流动磁共振成像数据），并将其与计算机模拟结果进行比较，是一项重大挑战。然而，鉴于此类体内数据固有的不确定性，克服数据同化、模型参数化和确认方面的障碍至关重要。

6. 结论

本文介绍了一种用于整个人类心脏血流动力学模拟的计算模型，并考虑了影响心腔内血流的主要特性。我们采用了真实全心几何结构，并使用四腔室三维-零维机电模型提供位移，作为心脏计算流体力学模型的输入。我们通过阻力浸入法模拟心脏瓣膜对流体的影响，并采用变分多尺度大涡模拟方法处理转捩至湍流状态。此外，我们首次将全心脏三维计算流体力学模型与周围的闭环循环系统耦合，建立了整个心血管系统的几何多尺度三维-零维血流动力学模型。我们使用自研有限元库 life^{x} 求解了这一多物理场、多尺度计算模型。

我们对驱动机电模拟的主动收缩模型进行了校准，旨在获得生理学真实流量，进而在计算流体力学模拟中获得相应的血液速度。我们的校准凸显了主动产力模型参数对宏观心搏指标的影响；这些参数与其运动学微观特性及力-速度关系相关。

我们基于真实全心脏几何结构开展了电生理-力学驱动的计算流体力学模拟，并通过将结果与医学文献中的临床范围进行比较，证明该计算模型能够准确再现血液速度和压力曲线。此外，我们发现，该计算模型能够捕捉到MRI相位速度映射可视化中观察到的典型血流模式。

最后，我们将全心脏模型用于模拟左束支传导阻滞这一病理情境：模型正确预测了电延迟及其导致的机械不同步、射血分数降低，以及充盈期左心室间隔壁面剪切应力升高。总体而言，本研究证实，在高保真集成全心模型中，不同物理过程之间的相互作用对于模拟心脏功能至关重要，使模型能够忠实捕捉发生在不同物理层面的病理事件。

附录A. 开放式零维循环模型

我们采用的闭环集总参数（零维）循环模型由 [65] 提出，并受 [57, 152]启发。为将零维模型与心脏三维模型耦合，我们遵循 [27]中介绍的相同步骤。具体而言，得到的开放式零维系统如下：对于任意 $t \in (0,\ T)$,

$$\frac{\mathrm{d}p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{C_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}}\left(Q_{\mathrm{AV}}(t) - Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}(t)\right), \tag{A.1a}$$

$$\frac{\mathrm{d}p_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{C_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}}\left(Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}(t) - Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}(t)\right), \tag{A.1b}$$

$$\frac{\mathrm{d}p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{C_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}}\left(Q_{\mathrm{PV}}(t) - Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}(t)\right), \tag{A.1c}$$

$$\frac{\mathrm{d}p_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{C_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}}\left(Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}(t) - Q_{\mathrm{PUL}}^{\mathrm{VEN,\ 3D}}(t)\right), \tag{A.1d}$$

$$\frac{\mathrm{d}Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{R_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}}{L_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}}\left(-Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}(t) - \frac{p_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}(t) - p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}(t)}{R_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}}\right), \tag{A.1e}$$

$$\frac{\mathrm{d}Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{R_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}}{L_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}}\left(-Q_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}(t) - \frac{p_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}(t) - p_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}(t)}{R_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}}\right), \tag{A.1f}$$

在适当的初始条件下求解，并且

$$p_{\mathrm{LA}}^{\mathrm{in}}(t) = p_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}(t) - R_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}} Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}(t) - L_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}} \frac{\mathrm{d}Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL,\ 3D}}(t)}{\mathrm{d}t}, \tag{A.2a}$$

$$p_{\mathrm{RA}}^{\mathrm{in}}(t) = p_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}(t) - R_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}} Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}(t) - L_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}} \frac{\mathrm{d}Q_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS,\ 3D}}(t)}{\mathrm{d}t}. \tag{A.2b}$$

附录B. 电磁与计算流体力学模拟设置

我们 在本节报告电磁与计算流体力学模拟所用的参数值 .

表 B.6 列出了电磁仿真所用循环模型的参数。与 [64], 中介绍的模型相比，我们增加了两个电阻元件（$R_{\mathrm{upstream}}^{\mathrm{SYS}}$ 和 $R_{\mathrm{upstream}}^{\mathrm{PUL}}$）以及两个电感元件（$L^{\mathrm{AV}}$、 L^{PV}，见图1c）。这些元件旨在使模拟流体动力学的零维循环模型尽可能接近三维计算流体力学问题。出于同样的原因，与 [64] 相比，代表主动脉瓣和肺动脉瓣的非理想二极管的最小电阻有所增加。

RDQ20主动收缩模型的校准已在第4.2节中进行了详细讨论，相应的参数值列于表3。我们将参考肌节长度设为 $\mathrm{SL}_0 = 2.2\ \mu\mathrm{m}$。对于电磁模型中的所有其他参数，我们采用与 [64]基线模拟相同的数值。

表 B.7 列出了计算流体力学模拟的初始循环状态数值。这些数值取为电磁仿真中最后一个心搏开始时达到的数值。所有电阻、电容和电感参数均与电磁模型相同（见表 B.6）。

	参数	数值	
体循环动脉	$R_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}$	0.48	毫米汞柱 s/mL
	$C_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}$	1.50	mL/毫米汞柱
	$L_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{SYS}}$	0.005	毫米汞柱 s^2/mL
	R^{SYS}	0.048	毫米汞柱 s/mL
	$p_{\mathrm{AR},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	83.9	mmHg
	$Q_{\mathrm{AR},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	0.0	mL/s
体循环静脉	$R_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}$	0.26	毫米汞柱 s/mL
	$C_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}$	60	mL/毫米汞柱
	$L_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{SYS}}$	$5 \cdot 10^{-4}$	毫米汞柱 s^2/mL
	$p_{\mathrm{VEN},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	35.5	mmHg
	$Q_{\mathrm{VEN},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	0.0	mL/s
肺动脉	$R_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}$	0.032116	毫米汞柱 s/毫升
	$C_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}$	10	毫升/毫米汞柱
	$L_{\mathrm{AR}}^{\mathrm{PUL}}$	0.0005	毫米汞柱 s^2/毫升
	R^{PUL}	0.0032116	毫米汞柱 s/毫升
	$p_{\mathrm{AR},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	14.90	mmHg
	$Q_{\mathrm{AR},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	0.0	mL/s
肺静脉	$R_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}$	0.035684	毫米汞柱 s/mL
	$C_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}$	16	mL/毫米汞柱
	$L_{\mathrm{VEN}}^{\mathrm{PUL}}$	0.0005	毫米汞柱 s^2/mL
	$p_{\mathrm{VEN},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	13.58	mmHg
	$Q_{\mathrm{VEN},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	0.0	mL/s
瓣膜	$R_{\mathrm{min}}^{\mathrm{MV}}$	0.0075	毫米汞柱 s/mL
	$R_{\mathrm{min}}^{\mathrm{AV}}$	0.0355	毫米汞柱 s/mL
	$R_{\mathrm{min}}^{\mathrm{TV}}$	0.0075	毫米汞柱 s/mL
	$R_{\mathrm{min}}^{\mathrm{PV}}$	0.0184	毫米汞柱 s/mL
	$R_{\mathrm{max}}^{\mathrm{MV}}$, $R_{\mathrm{max}}^{\mathrm{AV}}$, $R_{\mathrm{max}}^{\mathrm{TV}}$, $R_{\mathrm{max}}^{\mathrm{PV}}$	75006.2	毫米汞柱 s/mL
	L^{AV}, L^{PV}	$5 \cdot 10^{-4}$	毫米汞柱 s^2/mL

表 B.6：电磁仿真所用循环模型的参数和初始条件。

	参数	数值	
体循环动脉	$p_{\text{主动脉返流},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	86.3480	mmHg
	$Q_{\mathrm{AR},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	109.6429	mL/s
体循环静脉	$p_{\text{静脉},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	34.4923	mmHg
	$Q_{\mathrm{VEN},\,0}^{\mathrm{SYS}}$	112.9209	mL/s
肺动脉	$p_{\text{主动脉返流},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	22.2310	mmHg
	$Q_{\mathrm{AR},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	83.2132	mL/s
肺静脉	$p_{\text{静脉},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	19.5813	mmHg
	$Q_{\mathrm{VEN},\,0}^{\mathrm{PUL}}$	262.6397	mL/s

表 B.7：计算流体力学模拟中循环模型的初始状态。其数值与电磁仿真中最后一次心搏开始时的循环状态变量相同。其余所有循环参数（电阻、电容、电感）均与电磁模型相同（见表 B.6）。

致谢

AZ、LD 和 AQ 获得了意大利大学与研究部（MIUR）通过 PRIN（国家重大利益研究项目）2017年项目“跨尺度心脏建模：从心肌细胞到整个器官”提供的资助，资助登记编号为 2017年AXL54F。

MB、RP、FR、LD 和 AQ 感谢欧洲研究委员会高级资助项目 iHEART“用于仿真心脏功能的集成心脏模型”提供的资助，项目期限为2017年–2023，首席研究员为 A. Quarteroni（ERC–2016– ADG，项目 ID：740132）。



本文作者是 INdAM 下属 GNCS“Gruppo Nazionale per il Calcolo Scientifico”（国家科学计算小组）的成员。

我们感谢 CINECA 通过 ISCRA 计划提供的资助，使我们得以使用高性能计算资源，并为项目 IsC87 MCH（首席研究员：A. Zingaro，2021年–2022年）和 IsB25 MathBeat（首席研究员：A. Quarteroni，2021年–2022年）提供支撑。

本研究是意大利 MIUR 卓越系 2023-2027“650 卓越系”的活动之一

参考文献

[1] C. Chnafa, S. Mendez, F. Nicoud, 《基于图像的大涡模拟在真实左心中的应用》, Computers & Fluids 94 (2014年) 173–187。[2] A. This, L. Boilevin-Kayl, M. A. Fern´andez, J.-F. Gerbeau, 《用于模拟含等容期心脏血流动力学的增强型电阻浸入表面瓣膜模型》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》36 (2020年) e3223。[3] A. Tagliabue, L. Dede', A. Quarteroni, 《理想化左心室中的复杂血流模式：数值研究》, 《混沌》：非线性科学跨学科期刊 27 (2017年) 093939。[4] A. Tagliabue, L. Dede', A. Quarteroni, 《理想化左心室的流体动力学：采用扩展 Nitsche 方法，将心脏瓣膜作为混合时变边界条件处理》, 《国际流体数值方法杂志》85 (2017年) 135–164。[5] I. Fumagalli, M. Fedele, C. Vergara, L. Dede', S. Ippolito, F. Nicol`o, C. Antona, R. Scrofani, A. Quarteroni, 《基于图像的计算血流动力学研究：二尖瓣收缩期前向运动》, Computers in Biology and Medicine 123 (2020年) 103922。[6] E. Karabelas, M. A. Gsell, C. M. Augustin, L. Marx, A. Neic, A. J. Prassl, L. Goubergrits, T. Kuehne, G. Plank, 《构建计算框架：模拟主动脉缩窄对左心室负荷的影响》, Frontiers in Physiology 9 (2018年) 538。[7] A. This, H. G. Morales, O. Bonnefous, M. A. Fern´andez, J.-F. Gerbeau, 《基于图像的心腔内计算流体力学建模流程及其在 PISA 方法评估中的应用》, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 358 (2020年) 112627。[8] A. Masci, M. Alessandrini, D. Forti, F. Menghini, L. Dede', C. Tomasi, A. Quarteroni, C. Corsi, 《基于患者特异性基础，对心房颤动患者左心房进行计算流体动力学分析的概念验证》, Journal of Biomechanical Engineering 142 (2020年)。[9] F. Viola, V. Meschini, R. Verzicco, 《左心中的流固-电生理相互作用（FSEI）：多向耦合计算模型》, European Journal of Mechanics-B/Fluids 79 (2020年) 212–232。[10] J. O. Mangual, E. Kraigher-Krainer, A. De Luca, L. Toncelli, A. Shah, S. Solomon, G. Galanti, F. Domenichini, G. Pedrizzetti, 《扩张型心肌病后左心室流体动力学的比较数值研究》, Journal of Biomechanics 46 (2013年) 1611–1617。

[11] X. Zheng, J. Seo, V. Vedula, T. Abraham, R. Mittal, 《左心室简化模型中心腔内血流的计算建模与分析》, European Journal of Mechanics-B/Fluids 35 (2012) 31–39。[12] J. H. Seo, V. Vedula, T. Abraham, A. C. Lardo, F. Dawoud, H. Luo, R. Mittal, 《二尖瓣对舒张期血流模式的影响》, Physics of Fluids 26 (2014年) 121901。[13] J. H. Seo, R. Mittal, 《舒张期血流模式对左心室功能的影响》, Physics of Fluids 25 (2013) 110801。[14] A. Masci, M. Alessandrini, D. Forti, F. Menghini, L. Dede', C. Tommasi, A. Quarteroni, C. Corsi, 《心房颤动患者左心房的患者特异性计算流体动力学模型：开发与初步评估》, 载于：心脏功能成像与建模国际会议, Springer, 2017, 页码 392–400。[15] A. Masci, L. Barone, L. Ded`e, M. Fedele, C. Tomasi, A. Quarteroni, C. Corsi, 《左心耳形态对心房颤动卒中风险评估的影响：一项计算流体动力学研究》, Frontiers in Physiology 9 (2019) 1938。[16] A. Zingaro, L. Dede', F. Menghini, A. Quarteroni, 《基于变分多尺度数值方法的心脏左心房血流动力学》, European Journal of Mechanics-B/Fluids 89 (2021年) 380–400。[17] M. Corti, L. Dede', A. Zingaro, A. Quarteroni, 《心房颤动对左心房血流动力学的影响：一项计算流体动力学研究》, Computers in Biology and Medicine (2022年) 106143。[18] V. Vedula, R. George, L. Younes, R. Mittal, 《左心房血流动力学及其对心室血流模式的影响》, Journal of Biomechanical Engineering 137 (2015年)。[19] R. Koizumi, K. Funamoto, T. Hayase, Y. Kanke, M. Shibata, Y. Shiraishi, T. Yambe, 《心房颤动导致左心房血流动力学变化的数值分析》, Journal of Biomechanics 48 (2015年) 472–478。[20] D. Dillon-Murphy, D. Marlevi, B. Ruijsink, A. Qureshi, H. Chubb, E. Kerfoot, M. O'Neill, D. Nordsletten, O. Aslanidi, A. De Vecchi, 《建模导管消融治疗所致左心房血流、能量及血液加热分布的变化》, Frontiers in Physiology 9 (2018年) 1757。[21] G. M. Bosi, A. Cook, R. Rai, L. J. Menezes, S. Schievano, R. Torii, G. Burriesci, 《左心耳计算流体动力学分析：预测血栓形成风险》, Frontiers in Cardiovascular Medicine 5 (2018年) 34。[22] O. Mazumder, S. Gupta, D. Roy, A. Sinha, 《左心房计算流体动力学模型：分析心房颤动期间的血流动力学表现》, 载于：2022年第44届IEEE医学与生物学工程学会国际年会（EMBC）, IEEE, 2022, 页码 3967–3971。[23] A. Zingaro, Z. Ahmad, E. Kholmovski, K. Sakata, L. Dede', A. K. Morris, A. Quarteroni, N. A. Trayanova, 《结合心房计算流体动力学模拟与患者功能数据进行全面卒中风险评估》, bioRxiv (2024年) 2024–01。[24] F. Viola, V. Meschini, R. Verzicco, 《采用流固电生理相互作用方法评估狭窄主动脉瓣对左心血流动力学的影响》, Computers & Fluids 265 (2023) 106017。[25] F. Viola, V. Spandan, V. Meschini, J. Romero, M. Fatica, M. D. de Tullio, R. Verzicco, 《FSEI-GPU：利用图形处理器加速左心流体–结构–电生理相互作用模拟》, Computer Physics Communications 273 (2022年) 108248。[26] L. Dede', F. Menghini, A. Quarteroni, 《理想化人类左心中心脏血流的计算流体动力学》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》37 (2021年) e3287。[27] A. Zingaro, I. Fumagalli, L. Dede', M. Fedele, P. C. Africa, A. F. Corno, A. M. Quarteroni, 《用于模拟人类左心血流的几何多尺度模型》, Discrete and Continous Dynamical System - S 15 (2022年) 2391–2427。[28] A. Zingaro, C. Vergara, L. Dede', F. Regazzoni, A. Quarteroni, 《心肌灌注的综合数学模型》, Scientific Reports 13 (2023) 14220。

[29] L. Bennati, C. Vergara, V. Giambruno, I. Fumagalli, A. F. Corno, A. Quarteroni, G. Puppini, G. B. Luciani，存在脱垂时二尖瓣反流的基于图像的计算流体力学研究，Cardiovascular Engineering and Technology (2023) 1–19。[30] L. Bennati, V. Giambruno, F. Renzi, V. Di Nicola, C. Maffeis, G. Puppini, G. B. Luciani, C. Vergara，存在二尖瓣反流时左心中的血液湍流动力学：基于多序列电影磁共振成像的计算研究，Biomechanics and Modeling in Mechanobiology 22 (2023) 1829–1846。[31] L. Bennati, G. Puppini, V. Giambruno, G. Luciani, C. Vergara，基于图像的计算流体力学用于比较针对脱垂的两种二尖瓣修复技术，bioRxiv (2023) 2023–12。[32] F. Renzi, C. Vergara, M. Fedele, V. Giambruno, A. Quarteroni, G. Puppini, G. B. Luciani，基于多序列电影磁共振成像的右心形态与运动的精确高效三维重建，bioRxiv (2023) 2023–06。[33] H. Wiputra, C. Q. Lai, G. L. Lim, J. J. W. Heng, L. Guo, S. M. Soomar, H. L. Leo, A. Biwas, C. N. Z. Mattar, C. H. Yap，利用四维临床超声扫描和基于图像的计算流体力学研究人类胎儿右心室的流体力学，American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 311 (2016) H1498–H1508。[34] D. Collia, L. Zovatto, G. Tonti, G. Pedrizzetti，右心室流体动力学的比较分析，Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 9 (2021)。[35] J. Mangual, F. Domenichini, G. Pedrizzetti，描述高度三维化的右心室血流，Annals of Biomedical Engineering 40 (2012) 1790–1801。[36] V. Mihalef, R. I. Ionasec, P. Sharma, B. Georgescu, I. Voigt, M. Suehling, D. Comaniciu，基于四维心脏CT图像的全心解剖结构、动力学和血流动力学患者特异性建模，Interface Focus 1 (2011) 286–296。[37] J.-i. Okada, T. Washio, S. Sugiura, T. Hisada，多尺度多物理场心脏模拟器UT-Heart的临床和药理学应用，The Korean Journal of Physiology & Pharmacology 23 (2019) 295–303。[38] M. Peirlinck, F. S. Costabal, J. Yao, J. Guccione, S. Tripathy, Y. Wang, D. Ozturk, P. Segars, T. Mor- rison, S. Levine, E. Kuhl，人类心脏建模中的精准医学，Biomechanics and modeling in mechanobiology 20 (2021) 803–831。[39] J. Brenneisen, A. Daub, T. Gerach, E. Kovacheva, L. Huetter, B. Frohnapfel, O. D¨ossel, A. Loewe，顺序耦合显示，在逼真全心模型中，流体动力学对心肌变形的影响较小，Frontiers in Cardiovascular Medicine (2021) 1967。[40] E. Karabelas, S. Longobardi, J. Fuchsberger, O. Razeghi, C. Rodero, M. Strocchi, R. Rajani, G. Haase, G. Plank, S. Niederer，使用代理模型对四腔心脏血流动力学进行全局敏感性分析，IEEE Transactions on Biomedical Engineering (2022)。[41] F. Viola, G. Del Corso, R. De Paulis, R. Verzicco，图形处理器加速的人类心脏数字孪生为心血管研究开辟新途径，Research Square (2022)。[42] J. Fuchsberger, P. Aigner, S. Niederer, G. Plank, H. Schima, G. Haase, E. Karabelas，使用Navier–Stokes–Brinkman惩罚方法在流体流动问题中纳入障碍物，Journal of Computational Science 57 (2022) 101506。[43] A. Quarteroni, L. Dede', A. Manzoni, C. Vergara，《人类心血管系统的数学建模：数据、数值近似与临床应用》，第33卷，剑桥大学出版社，2019。[44] Y. J. Choi, J. Constantino, V. Vedula, N. Trayanova, R. Mittal，一种基于磁共振成像的新型心脏功能模型，包含耦合血流动力学，并应用于正常及患病犬左心室，Frontiers in bioengineering and biotechnology 3 (2015) 140。[45] A. Santiago, J. Aguado-Sierra, M. Zavala-Ak´e, R. Doste-Beltran, S. G´omez, R. Ar´ıs, J. C. Cajas, E. Ca- soni, M. V´azquez，面向超级计算机的全耦合人类心脏流体-电-力学模型，International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering 34 (2018) e3140。

[46] A. Santiago，面向超级计算机的人类心脏流体-电-力学模型，博士论文，加泰罗尼亚理工大学，2018年。网址：https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/116302/ TAS1de`mod..pdf?sequence=5.[47] A. Gerbi，心脏电-流体-力学模型的数值近似：大规模仿真的耦合策略，博士论文，洛桑联邦理工学院，2018年。[48] M. Bucelli, A. Zingaro, P. C. Africa, I. Fumagalli, L. Dede', A. M. Quarteroni，一种整合心脏电生理学、力学和流体动力学的数学模型：在人类左心中的应用，《生物医学工程数值方法国际期刊》(2022) e3678。[49] F. Domenichini, G. Pedrizzetti, B. Baccani，模型左心室中的三维充盈流，《流体力学杂志》539 (2005) 179–198。[50] B. Baccani, F. Domenichini, G. Pedrizzetti，模型左心室充盈期间的涡旋动力学，European Journal of Mechanics-B/Fluids 21 (2002) 527–543。[51] A. Santiago, C. Butakoff, B. Eguzkitza, R. A. Gray, K. May-Newman, P. Pathmanathan, V. Vu, M. V´azquez，左心室辅助装置植入后左心室血流数值模型的验证、确认与不确定性量化计划的设计和实施，PLOS Computational Biology 18 (2022) e1010141。[52] C. M. Augustin, A. Crozier, A. Neic, A. J. Prassl, E. Karabelas, T. Ferreira da Silva, J. F. Fernandes, F. Campos, T. Kuehne, G. Plank，左心室电-力学患者特异性建模作为血流动力学分析的驱动因素，《EP Europace》18 (2016) iv121–iv129。[53] A. Zingaro, M. Bucelli, I. Fumagalli, L. Dede', A. Quarteroni，通过增广阻力浸入式隐式曲面方法对心脏血流等容期进行建模，《生物医学工程数值方法国际期刊》39 (2023) e3767。[54] A. Zingaro，人类心脏流体动力学的数学与数值模型，博士论文，米兰理工大学，2022年。网址：https://hdl.handle.net/10589/189932。[55] A. This，用于量化二尖瓣反流严重程度的图像/模型融合，博士论文，索邦大学，2019年。[56] A. Quarteroni, A. Veneziani, C. Vergara，心血管系统的几何多尺度建模：理论与实践，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 302 (2016) 193–252。[57] P. J. Blanco, R. A. Feij´oo，整个心血管系统的三维-一维-零维计算模型，Mec´anica Computacional 29 (2010) 5887–5911。[58] Y. Shi, T. Korakianitis，左心衰竭及串联式搏动型心室辅助装置条件下心血管动力学的数值模拟，《人工器官》30 (2006) 929–948。[59] V. Mili˘si´c, A. Quarteroni，血流模拟集总参数模型的分析及其与一维模型的关系，ESAIM: Mathematical modelling and numerical analysis 38 (2004) 613–632。[60] H. J. Kim, I. E. Vignon-Clementel, C. A. Figueroa, J. F. LaDisa, K. E. Jansen, J. A. Feinstein, C. A. Taylor，关于集总参数心脏模型与三维有限元主动脉模型的耦合，Annals of biomedical engineering 37 (2009) 2153–2169。[61] F. N. Van de Vosse, N. Stergiopulos，动脉树中的脉搏波传播，《流体力学年度评论》43 (2011) 467–499。[62] L. Formaggia, D. Lamponi, A. Quarteroni，动脉血流的一维模型，Journal of engineering mathematics 47 (2003) 251–276。[63] L. Formaggia, J.-F. Gerbeau, F. Nobile, A. Quarteroni，顺应性血管流动问题中三维和一维纳维–斯托克斯方程的耦合，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 191 (2001) 561–582。[64] M. Fedele, R. Piersanti, F. Regazzoni, M. Salvador, P. C. Africa, M. Bucelli, A. Zingaro, A. Quarteroni, et al.，整个人类心脏电-力学的全面而细致的生物物理计算模型，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 410 (2023) 115983。

[65] F. Regazzoni, M. Salvador, P. Africa, M. Fedele, L. Ded`e, A. Quarteroni，耦合集总参数模型以模拟闭环血液循环的心脏电机械模型，《Journal of Computational Physics》457（2022年）111083。[66] C. M. Augustin, M. A. Gsell, E. Karabelas, E. Willemen, F. W. Prinzen, J. Lumens, E. J. Vigmond, G. Plank，一种计算高效且生理学全面的心脏与循环系统三维–零维闭环模型，《Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering》386（2021年）114092。[67] F. Marcinno'，A. Zingaro, I. Fumagalli, L. Dede, C. Vergara，肺动脉血流动力学的计算研究，《Vietnam Journal of Mathematics》（2022年）1–23。[68] X. Ma, H. Gao, B. E. Griffith, C. Berry, X. Luo，基于图像的人类二尖瓣流固耦合模型，《Computers & Fluids》71（2013年）417–425。[69] K. Kunzelman, D. R. Einstein, R. Cochran，二尖瓣流固耦合模型：正常与病理状态下的功能，《Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences》362（2007年）1393–1406。[70] B. Su, L. Zhong, X.-K. Wang, J.-M. Zhang, R. San Tan, J. C. Allen, S. K. Tan, S. Kim, H. L. Leo，采用流固耦合方法对包含二尖瓣和主动脉瓣的患者特异性左心室模型进行数值模拟，《Computer methods and programs in biomedicine》113（2014年）474–482。[71] H. Gao, L. Feng, N. Qi, C. Berry, B. E. Griffith, X. Luo，流固耦合的二尖瓣—左心室耦合模型，《Medical Engineering & Physics》47（2017年）128–136。[72] J. De Hart, G. Peters, P. Schreurs, F. Baaijens，主动脉瓣流固耦合的三维计算分析，《Journal of Biomechanics》36（2003年）103–112。[73] C. Carmody, G. Burriesci, I. Howard, E. Patterson，一种模拟主动脉瓣流固耦合的方法，《Journal of Biomechanics》39（2006年）158–169。[74] D. Oks, M. V´azquez, G. Houzeaux, C. Butakoff, C. Samaniego，生物假体主动脉瓣置换物中偏心度和瓣叶刚度对血栓形成生物标志物影响的流固耦合分析，《International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering》（2022年）e3649。[75] J. Hiromi Sp¨uhler, J. Hoffman，一种用于流固耦合的界面追踪统一连续体模型，考虑拓扑变化和全摩擦接触，并应用于主动脉瓣，《International Journal for Numerical Methods in Engineering》122（2021年）5258–5278。[76] J. H. Sp¨uhler, J. Jansson, N. Jansson, J. Hoffman，采用统一连续体ALE有限元方法对主动脉瓣进行三维流固耦合模拟，《Frontiers in Physiology》9（2018年）363。[77] M. Fedele, E. Faggiano, L. Dede', A. Quarteroni，一种基于移动阻性浸入隐式曲面的患者特异性主动脉瓣模型，《Biomechanics and Modeling in Mechanobiology》16（2017年）1779–1803。[78] M. A. Fern´andez, J.-F. Gerbeau, V. Martin，血液流经多孔界面的数值模拟，《ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis》42（2008年）961–990。[79] M. Astorino, J. Hamers, S. C. Shadden, J.-F. Gerbeau，一种基于阻性浸入曲面的稳健高效瓣膜模型，《International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering》28（2012年）937–959。[80] A. This, L. Boilevin-Kayl, M. A. Fern´andez, J.-F. Gerbeau，用于模拟含等容期心脏血流动力学的增强型电阻浸入表面瓣膜模型，《International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering》36（2019年）。[81] F. Regazzoni, L. Ded`e, A. Quarteroni，多尺度心脏主动机制的生物物理学详尽数学模型，《PLOS Computational Biology》16（2020年）e1008294。[82] N. Y. Tan, C. M. Witt, J. K. Oh, Y.-M. Cha，左束支传导阻滞：当前与未来展望，《Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology》13（2020年）e008239。

[83] R. Piersanti, F. Regazzoni, M. Salvador, A. F. Corno, L. Dede', C. Vergara, A. Quarteroni，用于模拟心脏双心室电机械耦合的三维–零维闭环模型，《Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering》391（2022年）114607。[84] R. Piersanti，《心脏纤维生成与电机械功能的数学和数值建模：迈向全心脏的真实模拟》，博士论文，米兰理工大学，2022年。网址：http://hdl.handle.net/10589/183040。[85] R. Piersanti, P. C. Africa, M. Fedele, C. Vergara, L. Ded`e, A. F. Corno, A. Quarteroni，心室与心房电生理模拟中的心肌纤维建模，《Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering》373（2021年）113468。[86]R. Doste, D. Soto-Iglesias, G. Bernardino, A. Alcaine, R. Sebastian, S. Giffard-Roisin, M. Sermesant, A. Berruezo, D. Sanchez-Quintana, O. Camara，一种在含流出道的心脏双心室几何结构中建立心肌纤维取向模型的规则法，《International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering》35（2019年）e3185。[87] P. C. Franzone, L. F. Pavarino, S. Scacchi，《数学心脏电生理学》，第13卷，Springer，2014年。[88] K. H. ten Tusscher, A. V. Panfilov，人体心室组织模型中的交替现象与螺旋波破裂，《美国生理学杂志：心脏与循环生理学》291（2006年）1088–1100。[89] M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel，人体心房动作电位特性的离子机制：来自数学模型的见解，《American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology》275（1998年）H301–H321。[90]A. Lee, U. Nguyen, O. Razeghi, J. Gould, B. Sidhu, B. Sieniewicz, J. Behar, M. Mafi-Rad, G. Plank, F. Prinzen等，一种基于非侵入性临床数据、利用心脏再同步化治疗预测心脏电激动的规则法，《Medical Image Analysis》57（2019年）197–213。[91] F. Mazhar, F. Regazzoni, C. Bartolucci, C. Corsi, L. Dede', A. Quarteroni, S. Severi，人心房心肌细胞中的电机械耦合：模型开发及正性肌力干预分析，载于：2021年心脏病学计算（CinC），第2021-Septe卷，IEEE，2021年，第1–4页。doi:10.23919/CinC53138.2021.9662766。[92] F. Regazzoni, L. Ded`e, A. Quarteroni，面向心脏电机械耦合高效模拟的多尺度主动产力模型机器学习，《Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering》370（2020年）113268。[93] R. Ogden，《非线性弹性变形》，多佛出版社，1997年。[94] D. Guan, J. Yao, X. Luo, H. Gao，采用新生仔猪心脏模型研究心肌纤维结构对心室泵功能的影响：从弥散张量磁共振成像到规则法，《英国皇家学会开放科学》7（2020年）191655。[95] T. P. Usyk, I. J. LeGrice, A. D. McCulloch，三维心脏电机械耦合计算模型，《科学计算与可视化》4（2002年）249–257。[96] M. Salvador, F. Regazzoni, S. Pagani, L. Dede', N. Trayanova, A. Quarteroni，机电反馈与血流动力学耦合在瘢痕相关性室性心动过速中的作用，《Computers in Biology and Medicine》142（2022年）105203。[97] F. Regazzoni, L. Ded`e, A. Quarteroni，心肌细胞中的主动产力：肌动蛋白-肌球蛋白相互作用的数学建模与数值模拟，《Vietnam Journal of Mathematics》49（2021年）87–118。[98] H. Jasak, Z. Tukovic，非结构有限体积法的自动网格运动，《FAMENA汇刊》30（2006年）1–20。[99] C. De Boor，《样条实用指南》，第27卷，施普林格纽约出版社，1978年。[100] J. Janela, A. Moura, A. Sequeira，动脉血流非牛顿流固耦合模型的三维吸收边界条件，《国际工程科学杂志》48（2010年）1332–1349。

[101] A. Quarteroni, T. Lassila, S. Rossi, R. Ruiz-Baier, 《整体心脏——耦合多尺度与多物理场模型以模拟心脏功能》, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 314 (2017) 345–407。[102] A. Quarteroni, 《微分问题的数值模型》, 第16卷, Springer, 2018。[103] F. Regazzoni, A. Quarteroni, 《用于心脏主动机制数值建模的无振荡全分区格式》, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 373 (2021) 113506。[104] F. Regazzoni, 《零维-三维流固耦合问题交错时间离散格式的稳定化》, MOX报告17 (2022)。[105] G. Rodrıguez, 《平滑与非参数回归》, 普林斯顿大学（2001）。[106] D. Forti, L. Ded`e, 《高性能计算框架下采用VMS-LES建模的纳维–斯托克斯方程半隐式BDF时间离散》, Computers & Fluids 117 (2015) 168–182。[107] Y. Bazilevs, V. Calo, J. Cottrell, T. Hughes, A. Reali, G. Scovazzi, 《用于不可压缩流大涡模拟的变分多尺度残差湍流建模》, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 197 (2007) 173–201。[108] C. Bertoglio, A. Caiazzo, 《一种用于血流动力学回流稳定化的切向正则化方法》, Journal of Computational Physics 261 (2014) 162–171。[109] S. Deparis, G. Grandperrin, A. Quarteroni, 《非定常纳维–斯托克斯方程的并行预条件子及其在血流动力学模拟中的应用》, Computers & Fluids 92 (2014) 253–273。[110] Z. M. G. Inc., 《Zygote实体三维心脏生成II开发报告》, 技术报告（2014）。[111] L. Antiga, M. Piccinelli, L. Botti, B. Ene-Iordache, A. Remuzzi, D. A. Steinman, 《用于患者特异性计算血流动力学的基于图像的建模框架》, 《医学与生物工程及计算》46 (2008) 1097–1112。[112] M. Fedele, A. M. Quarteroni, 《完整心脏功能数值模拟的多边形表面处理与网格生成工具》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》37 (2021) e3435。[113] P. C. Africa, 《lifex：用于复杂有限元问题数值求解的灵活高性能库》, SoftwareX 20 (2022) 101252。[114] P. C. Africa, R. Piersanti, M. Fedele, L. Dede', A. Quarteroni, 《lifex-fiber：用于生成心脏计算模型中心肌纤维的开放工具》, 《BMC生物信息学》24 (2023) 143。[115] P. C. Africa, I. Fumagalli, M. Bucelli, A. Zingaro, M. Fedele, A. Quarteroni等, 《lifex-cfd：用于心血管应用的开源计算流体力学求解器》, Computer Physics Communications 296 (2024) 109039。[116] P. C. Africa, R. Piersanti, F. Regazzoni, M. Bucelli, M. Salvador, M. Fedele, S. Pagani, L. Dede', A. Quar- teroni, 《lif ex-ep：用于心脏电生理模拟的稳健高效软件》, 《BMC生物信息学》24 (2023) 389。[117] D. Arndt, W. Bangerth, B. Blais, M. Fehling, R. Gassm¨oller, T. Heister, L. Heltai, U. K¨ocher, M. Kronbichler, M. Maier, P. Munch, J.-P. Pelteret, S. Proell, K. Simon, B. Turcksin, D. Wells, J. Zhang, 《deal.ii库，9.3版》, J. Numer. Math. 29 (2021)。[118] D. Arndt, W. Bangerth, D. Davydov, T. Heister, L. Heltai, M. Kronbichler, M. Maier, J. Pelteret, B. Turcksin, D. Wells, 《deal.II有限元库：设计、特性与见解》, 《计算机与应用数学》（2020）。[119] 用于估算肺动脉压力的肺动脉加速时间，访问时间：2022年10月。网址：https://www. dealii.org/。[120] M. H. Crawford, C. A. Roldan, 《通过经食管超声心动图定量评估正常受试者的瓣膜厚度》, 《美国心脏病学杂志》87 (2001) 1419–1423。

[121] T. Gerach, S. Schuler, J. Fr¨ohlich, L. Lindner, E. Kovacheva, R. Moss, E. M. W¨ulfers, G. Seemann, C. Wieners, A. Loewe, 《全心脏电-机械数字孪生：一种全耦合多物理场方法》, Mathematics 9 (2021) 1247。[122] L. Feng, H. Gao, X. Luo, 《流固耦合框架下包含瓣膜的全心脏建模》, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 420 (2024) 116724。[123] P. van Ooij, M. Markl, J. D. Collins, J. C. Carr, C. Rigsby, R. O. Bonow, S. C. Malaisrie, P. M. McCarthy, P. W. Fedak, A. J. Barker, 《主动脉瓣狭窄会改变主动脉区域壁面剪切应力的表现：一项基于571名受试者四维流磁共振成像研究的新见解》, Journal of the American Heart Association 6 (2017) e005959。[124] W. Kriz, M. Elger, 《肾脏解剖学》, Co mprehensive clinical nephrology, 第3版, 费城（2010）1–11。[125] A. M. Maceira, S. K. Prasad, M. Khan, D. J. Pennell, 《通过稳态自由进动心血管磁共振测得的左心室收缩与舒张功能标准化值》, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 8 (2006) 417–426。[126] L. E. Hudsmith, S. E. Petersen, J. M. Francis, M. D. Robson, S. Neubauer, 《采用稳态自由进动磁共振成像测得的正常人左、右心室及左心房尺寸》, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 7 (2005) 775–782。[127] A. M. Maceira, S. K. Prasad, M. Khan, D. J. Pennell, 《基于稳态自由进动心血管磁共振测得的右心室收缩与舒张功能参考值，并按年龄、性别和体表面积标准化》, European Heart Journal 27 (2006) 2879–2888。[128] S. Clay, K. Alfakih, A. Radjenovic, T. Jones, J. P. Ridgway, 《采用径向长轴方向稳态自由进动MRI测得的人类左心室容积与质量正常范围》, Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 19 (2006) 41–45。[129] B. E. U. Burkhardt, C. J. Kellenberger, F. D. Franzoso, J. Geiger, A. Oxenius, E. R. Valsangiacomo Buechel, 《大动脉右旋转位心房调转术后左右心室应变模式：一项磁共振特征追踪研究》, Frontiers in Cardiovascular Medicine 6 (2019) 39。[130] K. Hammermeister, R. Brooks, J. Warbasse, 《人体左心室容积变化率：I.健康与疾病状态下的确认及收缩期峰值射血率》, Circulation 49 (1974) 729–738。[131] T. Sugimoto, R. Dulgheru, A. Bernard, F. Ilardi, L. Contu, K. Addetia, L. Caballero, N. Akhaladze, G. D. Athanassopoulos, D. Barone等, 《正常左心室二维应变的超声心动图参考范围：EACVI NORRE研究结果》, European Heart Journal-Cardiovascular Imaging 18 (2017) 833–840。[132] A. Bishop, P. White, P. Oldershaw, R. Chaturvedi, C. Brookes, A. Redington, 《电导导管技术在成人右心室中的临床应用》, International Journal of Cardiology 58 (1997) 211–221。[133] L. Thomas, E. Foster, N. B. Schiller, 《二尖瓣峰值流入速度可预测二尖瓣反流严重程度》, Journal of the American College of Cardiology 31 (1998) 174–179。[134] G. Di Labbio, L. Kadem, 《人类左心室中的射流碰撞与涡旋反转》, Journal of Biomechanics 78 (2018) 155–160。[135] P. J. Kilner, G.-Z. Yang, A. J. Wilkes, R. H. Mohiaddin, D. N. Firmin, M. H. Yacoub, 《心脏内血流的非对称改道》, Nature 404 (2000) 759–761。[136]F. C. Bueno, I. Rodr´ıguez-Bail´on, R. L´opez-Salguero, J. J. G´omez-Doblas, J. M. Garc´ıa-Pinilla, E. de Teresa Galv´an, 《运动对健康成人收缩期左心室流出速度的影响》, Revista Espa˜nola de Cardiolog´ıa（英文版）59 (2006) 180–182。[137] J.-O. Choi, M.-S. Shin, M.-J. Kim, H. O. Jung, J. R. Park, I. S. Sohn, H. Kim, S.-M. Park, N. J. Yoo, J. H. Choi等, 《韩国人群研究中的正常超声心动图测量值：第二部分，多普勒与组织多普勒成像》, Journal of Cardiovascular Ultrasound 24 (2016) 144–152。

[138]利用肺动脉加速时间估算肺动脉压力，访问日期：2022年10月。网址：https://123sonography.com/ebook/pulmonary-acceleration-time-to-estimate-pulmonary-pressure.[139] 心脏和大血管的正常压力，访问日期：2022年10月。网址：https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/normal-pressures-in-the-heart-and-great-vessels.[140] L. Littmann, J. D. Symanski，左束支传导阻滞的血流动力学意义，《Journal of Electrocardiology》33 (2000) 115–121.[141] J. Eriksson, J. Zajac, U. Alehagen, A. F. Bolger, T. Ebbers, C.-J. Carlh¨all，左束支传导阻滞心力衰竭患者的左心室血流动力学力：机械不同步的标志，Scientific Reports 7 (2017) 1–9.[142] M. Alessandrini, M. De Craene, O. Bernard, S. Giffard-Roisin, P. Allain, I. Waechter-Stehle, J. Weese, E. Saloux, H. Delingette, M. Sermesant 等，逼真三维合成超声心动图序列的生成流程：方法与开放获取数据库，《IEEE医学影像学汇刊》34 (2015) 1436–1451.[143] J. C. DILLON, S. CHANG, H. FEIGENBAUM，左束支传导阻滞的超声心动图表现，《Circulation》49 (1974) 876–880.[144] O. Gjesdal, E. W. Remme, A. Opdahl, H. Skulstad, K. Russell, E. Kongsgaard, T. Edvardsen, O. A. Smiseth，左束支传导阻滞期间室间隔异常收缩运动的机制，《循环：心血管成像》4 (2011) 264–273.[145] M. Strocchi, S. Longobardi, C. M. Augustin, M. A. Gsell, A. Petras, C. A. Rinaldi, E. J. Vigmond, G. Plank, C. J. Oates, R. D. Wilkinson 等，采用高斯过程模拟器对四腔心脏电-力学模型进行从细胞到整个器官的全局敏感性分析，PLOS Computational Biology 19 (2023) e1011257.[146] F. Regazzoni, M. Salvador, L. Ded`e, A. Quarteroni，一种用于心脏电-力学实时数值模拟的机器学习方法，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering 393 (2022) 114825.[147] S. Longobardi, A. Lewalle, S. Coveney, I. Sjaastad, E. K. Espe, W. E. Louch, C. J. Musante, A. Sher, S. A. Niederer，利用高斯过程模拟预测主动脉缩窄大鼠的左心室收缩功能，《英国皇家学会哲学汇刊A辑》378 (2020) 20190334.[148] M. Salvador, M. Strocchi, F. Regazzoni, L. Dede, S. Niederer, A. Quarteroni，利用潜在神经常微分方程进行全心脏实时电-力学模拟，arXiv预印本 arXiv:2306.05321 (2023).[149] 美国机械工程师学会，《通过验证与确认评估计算建模的可信度：在医疗器械中的应用 VV 40 - 2018》，技术报告，2018年。[150] 美国卫生与公众服务部、美国食品药品监督管理局、器械与放射健康中心，《评估医疗器械申报中计算建模与仿真的可信度》，技术报告，2023.[151] S. A. Niederer, E. Kerfoot, A. P. Benson, M. O. Bernabeu, O. Bernus, C. Bradley, E. M. Cherry, R. Clayton, F. H. Fenton, A. Garny 等，采用n版本基准测试验证心脏组织电生理模拟器，《英国皇家学会哲学汇刊A辑：数学、物理与工程科学》369 (2011) 4331–4351.[152] M. Hirschvogel, M. Bassilious, L. Jagschies, S. M. Wildhirt, M. W. Gee，心脏与血管系统的单体三维-零维耦合闭环模型：用于患者特异性心脏力学的基于实验的参数估计，《生物医学工程数值方法国际期刊》33 (2017) e2842。