arXiv:2303.13914v1 [cs.CE] 24 Mar 2023

心脏灌注的综合数学模型

Alberto Zingaro[1, *]、Christian Vergara[2],Luca Dede'[1],Francesco Regazzoni[1],和 AlfioQuarteroni[1,3]

[1]MOX，建模与科学计算实验室，数学系，米兰理工大学，达芬奇广场 32 号，20133，意大利米兰[2]LaBS，"朱利奥·纳塔"化学、材料与化学工程系，米兰理工大学，达芬奇广场 32 号，20133，意大利米兰[3]洛桑联邦理工学院数学研究所，Station 8，Av. Piccard，CH-1015 瑞士洛桑（荣休教授）。[*]alberto.zingaro@polimi.it

2023年3月27日

摘要

我们提出了一种新颖的数学模型，通过融入多尺度和多物理场特征来模拟心肌血流灌注。该模型整合了心脏电生理学、主动和被动力学、血流动力学、降阶瓣膜建模，以及用于灌注的多腔室达西模型。我们考虑了一个左心全耦合电机械模型，并以此为全耦合纳维-斯托克斯–达西模型提供输入，用于模拟心肌灌注。流体动力学问题在包含大型心外膜冠状动脉的左心几何结构中进行建模，而多腔室达西模型则建立在双心室区域中。借助逼真且精细的心脏几何结构，我们的模拟展示了该模型描述心脏灌注（包括心肌血流图）的准确性。此外，我们还研究了主动脉瓣反流对心肌灌注的影响，结果表明，舒张期左心室分流血流会导致心肌灌注减少。据我们所知，我们的工作首次将电机械学、血流动力学和灌注整合进同一个计算框架。

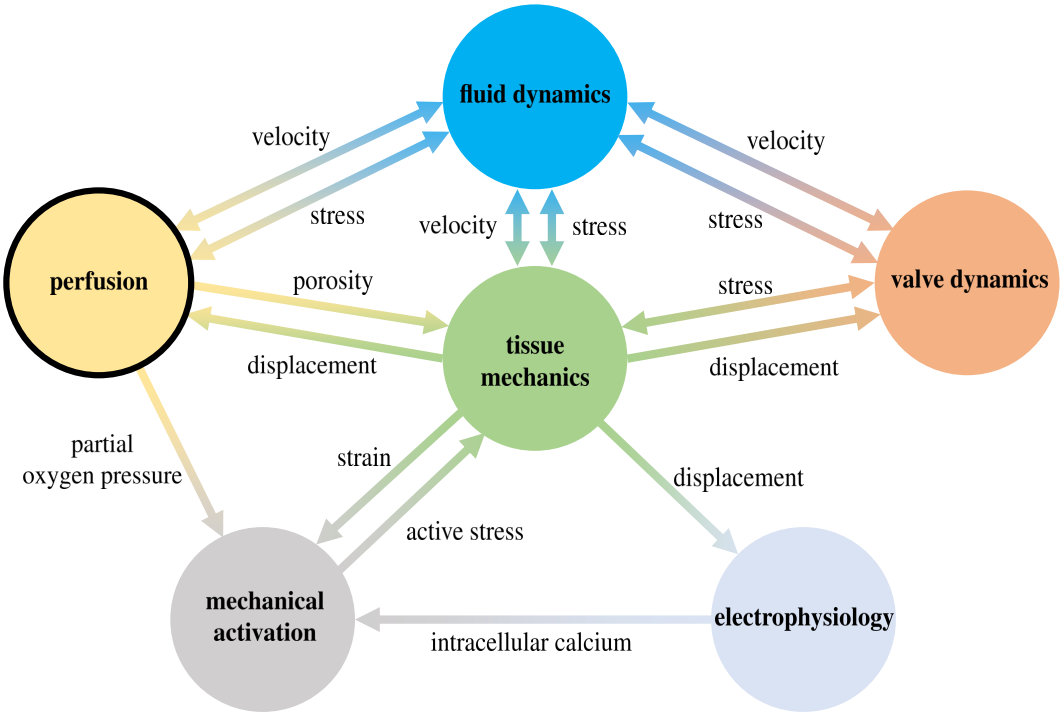


图 1：T　灌注是不同模型之间复杂相互作用的结果。

引言

心肌灌注是指含氧血液经由冠状动脉输送至心肌的过程，为心肌供氧并支持其代谢。心肌的微血管系统负责促进血液与心肌之间的氧气和营养物质交换。然而，当冠状动脉循环因动脉狭窄或主动脉瓣反流、心律失常等心脏病理状况而受阻时，心肌的血液供应可能受到限制。这种血流受限可能导致缺血，并可能诱发心肌梗死，也就是通常所说的心脏病发作[1]。

负荷心肌计算机断层扫描灌注（负荷CT灌注）是一种通过心肌血流图（心肌血流）定量评估心肌血液灌注的方法。该方法在CT扫描期间让患者接受额外辐射（相较于常规血管造影）并给予静脉注射负荷剂。计算机模拟模型 [2–4] 能够深入揭示生理过程，并支持模拟多种病理状况下的虚拟情景，因此可用于研究冠状动脉旁路移植术 [5] 和心室肥厚 [6]等问题。然而，要建立全面的心肌灌注模型，必须考虑多种物理过程之间的复杂相互作用，包括冠状动脉循环中多个空间尺度并存的情况

。冠状动脉树可分为心外膜冠状动脉 （大冠状动脉）和 心肌内血管 （小动脉、小静脉和微血管系统） [7]。从建模角度看，大型心外膜血管中的血流可采用完整的三维流体动力学或流固耦合方程 [7–12], 进行描述，也可采用几何简化的血流动力学模型，例如一维模型 [13–15]。相比之下，在低于某一长度尺度时，心肌中的血流可借助达西模型或多腔室达西模型 [4, 13, 17–20]表示为多孔介质[16], 。这些模型的整合构成一个耦合数学问题，其特点是在大冠状动脉与微血管系统的界面处满足动力学和运动学条件 [17, 18]。

图 1 展示了心肌灌注涉及的复杂过程，这些过程源于多种物理现象和尺度的相互作用，包括电生理学、机械激活、组织力学、心脏血流动力学和瓣膜动力学。本文首次提出一种新颖的数学模型，在单一框架内统一这些不同方面。我们的数学模型包括 核心模型 ，涵盖电生理学、主动和被动力学、左心房、心室和主动脉中的血液流体动力学、二尖瓣和主动脉瓣动力学，以及心肌血液灌注。为部分解耦这一问题，我们使用全耦合电-机械模型，触发全耦合的纳维-斯托克斯 - 多腔室达西灌注模型。据我们所知，本研究首次尝试将电机械学、流体力学和灌注整合到单一计算框架中。

我们的计算模型能够为健康情形提供符合生理特征的冠状动脉血流量和心肌血流图，结果证实了这一点。此外，我们还成功模拟了严重的主动脉瓣反流；这种情况可能会因舒张期冠状动脉血流被窃流而导致心肌氧输送减少。

我们提出的新型集成模型在数学上严谨、在生理学上准确，因为它无需对大型冠状动脉入口截面的边界条件作出任何假设——而参考文献 [18, 21–24] 等通常采用这种做法——并且包含一个详尽的三维电-力-流体模型，可为心肌灌注提供精确输入。我们的计算模型能够模拟各种病理状况对灌注的影响，正如我们关于主动脉瓣反流的研究所示。我们的工作朝着实现涵盖人类心脏整体功能的集成模型迈出了重要一步。该模型将有助于深入研究生理和病理条件下的灌注情景，包括冠状动脉闭塞导致的心肌缺血。

方法

为了介绍我们开发的心脏灌注多物理场模拟方法学，我们首先介绍数学模型，然后详细说明数值方法、软件库和计算设置。

数学模型

对于数学模型，我们考虑时间域 $(0, T)$ 和三个不同的空间域：

- 左心固体域 Ω_s由心室、心房心肌和主动脉血管壁组成。在 Ω_s 中，我们定义机电问题。我们采用基于参考无载构型 Ω_s的拉格朗日框架。

- 左心流体域 Ω_f由左心室、心房腔、主动脉以及心外膜冠状动脉组成。在 Ω_f 中，我们定义流体动力学问题。Ω_f 是一个随时间变化的域，但为简化符号，我们省略下标 t 。

- 双心室几何结构 Ω_p被建模为多孔介质，并在其中设置灌注模型。我们假设 Ω_p 不可变形[17–19]。

我们在图 2 上方以图示形式展示了各个域。请注意，我们忽略了右心中的流体动力学，因为冠状动脉起源于左心。因此，右心的血流动力学不会直接影响心肌灌注。相应地，机电模拟也仅在左心中进行。下文将介绍不同域中涉及的各个物理问题，并详细说明耦合条件。整体多物理场模型示意如图 2 下方所示。

电机械学

为模拟心脏的电活动和机械活动，文献中提出了多种数学模型和数值模型 [25–32]。我们采用了 [33, 34] 中提出的模型，该模型设定在图 2 上方所示的左心固体域 Ω^s 中。关于参考构形的恢复 [26, 35–37], ，我们具体采用 [33]中提出的算法。我们使用拉普拉斯-狄利克雷规则法 [38–40], 重建心肌纤维，分别采用[40]和 [41],中针对心室和心房提出的算法。

我们假设，电生理学触发的主动机械力学仅存在于左心室 Ω^s_{LV}中。相反，由于我们关注的是主动脉瓣下游的动态过程，因此将心房组织视为电惰性材料。这是一种

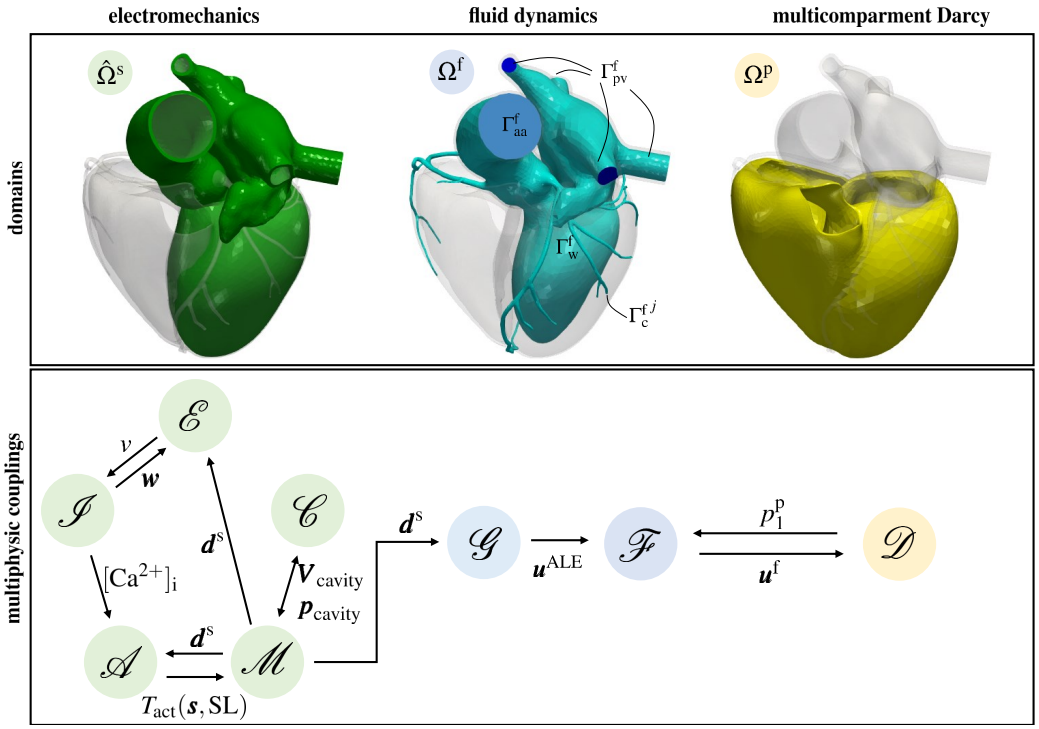


图 2　　：上：计算域；下：不同物理过程的耦合　　s.

在其他心脏电机械学 [31, 42–44] 和电-机-流体 [45–47] 模型中普遍采用的简化。

我们通过左心室中跨膜电位 v 的演变来模拟电生理学，其依据为单域方程 [48]。我们将电生理学问题简洁地表示为

$$\mathcal{E}(v;\boldsymbol{w},\boldsymbol{z},\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}})=0 \qquad \text{in } \widehat{\Omega}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{LV}}\times(0,T), \tag{1}$$

其中，$\boldsymbol{w}$ 和 $\boldsymbol{z}$ 分别为门控变量和离子浓度。请注意，单域方程中加入了机电反馈 [49–51], ，如其对固体位移 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$的依赖关系所示。我们将方程 (1) 与*ten Tusscher* 和 *Panfilov* 离子模型 [52],耦合，简记为

$$\mathcal{I}(\boldsymbol{w},\boldsymbol{z};v)=0 \qquad \text{in } \widehat{\Omega}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{LV}}\times(0,T). \tag{2}$$

我们通过生物物理细节丰富的 *RDQ20* 激活模型[54], 来模拟主动收缩力[53] 。该模型借助纤维应变率反馈考虑了力-肌节长度关系和力-速度关系；我们认为，这对于准确预测计算流体力学模拟中的血流通量和速度至关重要 [34, 55]。用 $\boldsymbol{s}$ 表示与主动收缩力相关的状态变量，用 SL 表示肌节

长度，它取决于位移 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$，则可用紧凑的符号将激活模型表示为

$$\mathcal{A}(\boldsymbol{s}; [\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{i}}, \mathrm{SL}(\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}})) = 0 \qquad \text{in } \widehat{\Omega}^{\mathrm{s}}_{\mathrm{LV}} \times (0,T), \tag{3}$$

其中 $[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{i}}$ 表示存储在向量函数 $\boldsymbol{z}$中的细胞内钙浓度。根据 [54], 方程（3），即可计算主动收缩力$T_{\mathrm{act}}(\boldsymbol{s},\ \mathrm{SL})$。

对于结构问题，我们考虑未知量为$\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$的弹性动力学方程，其中第一类 Piola-Kirchhoff 应力张量分为被动项（仅取决于 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$ ）和主动项（取决于 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$ 和 T_{act}）。对于被动部分，我们采用*Usyk* 各向异性应变能函数 [56]。简而言之，我们将结构问题表示为

$$\mathcal{M}(\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}; T_{\mathrm{act}}, \boldsymbol{p}_{\mathrm{cavity}}) = 0 \qquad \text{in } \widehat{\Omega}^{\mathrm{s}} \times (0,T), \tag{4}$$

其配备以下边界条件：广义 Robin 边界条件[33] 用于模拟心包的作用；在肺静脉环上施加齐次 Dirichlet 边界条件（即无位移），在升主动脉环上施加齐次 Neumann 边界条件（即无应力）。此外，为简单起见，我们在心外膜瓣环上施加齐次 Dirichlet 边界条件。在心内膜上，施加流体压力，具体描述见下一段。

在本研究中，我们考虑电机械学问题与三维流体动力学问题之间的单向耦合 [57–60] （见下文）。具体而言，先离线求解三维电机械学问题，再求解三维流体动力学-灌注问题。然而，为了考虑流体对电-机械模型的反馈，我们将三维电机械学与循环的零维集总参数模型进行强耦合[33, 61, 62]。因此，在心内膜处，我们强制零维流体与三维固体的腔室压力和腔室容积保持连续。相应地， $\boldsymbol{p}_{\mathrm{cavity}}$ 和 $\boldsymbol{V}_{\mathrm{cavity}}$ 是分别收集左心房、左心室和升主动脉的压力与容积的向量。我们将循环模型记为

$$\mathcal{C}(\boldsymbol{c}, \boldsymbol{V}^{\mathrm{0D}}_{\mathrm{cavity}}; \boldsymbol{p}_{\mathrm{cavity}}) = 0 \qquad \text{in } (0,T), \tag{5}$$

其中， $\boldsymbol{c}$ 是状态向量，包含不同区室中的压力、容积和通量。特别地，压力 $\boldsymbol{p}_{\mathrm{cavity}}$ 作为拉格朗日乘子，用于施加体积约束 $\boldsymbol{V}_{\mathrm{cavity}}$（$\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$）$= \boldsymbol{V}^{\mathrm{0D}}_{\mathrm{cavity}}$ [33]。

流体几何与流体动力学模型

设 $\widehat{\ }\Omega^{\mathrm{f}} \subset \mathbb{R}^3$ 为参考构形下的流体动力学区域（即流体所占据的区域）（见图 2）。当前构形下的流体域为 $\Omega^{\mathrm{f}} = \{\boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^3\colon\ \ \boldsymbol{x} = \widehat{\boldsymbol{x}} + \boldsymbol{d}^{\mathrm{f}}(\widehat{\boldsymbol{x}}, t)\ \ \widehat{\boldsymbol{x}} \in \widehat{\ }\Omega^{\mathrm{f}}\}$,其中 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{f}}\colon\ \widehat{\ }\Omega^{\mathrm{f}} \times (0,T)$ 为区域位移（为简洁起见，我们省略流体域及其边界的下标 t ，并

对其边界也省略该下标）。后者通过在 $\widehat{\partial\Omega^{\mathrm{f}}} \times (0,T)$ 中求解拉普拉斯方程来计算，并在物理壁面上施加狄利克雷边界条件： $\boldsymbol{d}^{\mathrm{f}} = \boldsymbol{d}^{\mathrm{f}}_w$ ，其中 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{f}}_w$ 等于限制在心内膜上的电机械位移 $\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$ ，在冠状动脉壁上则为零（并以适当的平滑方式衔接，详情见 [60, 63]）。我们通过$\boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}} = \frac{\partial \boldsymbol{d}^{\mathrm{f}}}{\partial t}$ 计算流体域速度。我们将流体几何问题简记为

$$\mathscr{G}(\boldsymbol{d}^{\mathrm{f}}, \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}; \boldsymbol{d}^{\partial\Omega}) = 0 \qquad \text{in } \widehat{\Omega}^{\mathrm{f}} \times (0,T). \tag{6}$$

为模拟左心和大型心外膜冠状动脉中的血流，我们考虑在纳维-斯托克斯 方程的任意拉格朗日-欧拉 （ALE）框架下

[64] $\partial^{\mathrm{f}} = \Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{pv}} \cup$进行 $\Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{aa}} \cup \Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{c}} \cup \Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{w}}$

描述。我们在由 Ω 界定的区域 Ω 中建立流体动力学问题。这些边界分别代表肺静脉截面、升主动脉截面、冠状动脉出口截面和心内膜壁（见图 2 上方）。具体而言，我们考虑 J 个冠状动脉出口截面： $\Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{c}} = \cup_{j=1}^{J} \Gamma^{\mathrm{f},j}_{\mathrm{c}}$。我们分别用 $\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}$ 和 p^{f}表示流体速度和压力。我们将血液视为密度为常数 $\rho = 1.06 \cdot 10^3\,\mathrm{kg/m^3}$、动力黏度为 $\mu = 3.5 \cdot 10^{-3}\,\mathrm{kg/(m\,s)}$ 的牛顿流体，总应力张量定义为 $\sigma(\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}, p^{\mathrm{f}}) = -p^{\mathrm{f}} I + \mu(\boldsymbol{\nabla}\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} + \boldsymbol{\nabla}^T \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}})$。此外，我们采用阻力浸入隐式表面 （RIIS）方法 [65, 66]，将二尖瓣和主动脉瓣纳入模型。我们将两种瓣膜都视为流体域中的浸入表面。每个瓣膜由阻力 R_{k} 和参数ε_{k}表征，该参数表示瓣叶的半厚度。我们在动量平衡方程中引入阻力项 $\boldsymbol{R}(\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}, \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}})$，以约束相对流体速度与瓣膜速度之间的运动学失配。有关该方法及 $\boldsymbol{R}$的定义，详见参考文献[6, 60, 65, 67] 。我们令瓣膜在等容阶段的初始和终止时刻瞬时开启和关闭（这些时刻由机电模拟计算得出）。流体动力学模型如下：

$$(\mathcal{F}) \begin{cases} \rho \dfrac{\partial^{\mathrm{ALE}} \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}}{\partial t} + ((\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} - \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) \cdot \boldsymbol{\nabla}) \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} + \\ \quad + \boldsymbol{\nabla} \cdot \sigma(\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}, p^{\mathrm{f}}) + \boldsymbol{R}(\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}, \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}}) = \boldsymbol{0} & \text{in } \Omega^{\mathrm{f}} \times (0,T) \quad (7a) \\ \boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} = 0 & \text{in } \Omega^{\mathrm{f}} \times (0,T), \quad (7b) \\ -(\sigma(\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}, p^{\mathrm{f}})\boldsymbol{n}) \cdot \boldsymbol{n} + \dfrac{1}{\alpha_j} \displaystyle\int_{\Gamma^{\mathrm{f},j}_{\mathrm{c}}} \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} \cdot \boldsymbol{n} = p^j_{\mathrm{c}} & \text{on } \Gamma^{\mathrm{f},j}_{\mathrm{c}} \times (0,T), \text{ with } j = 1, \ldots, J, \quad (7c) \\ (\sigma(\boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}, p^{\mathrm{f}})\boldsymbol{n}) \cdot \boldsymbol{\tau}_i = 0, \qquad i = 1,2, & \text{on } \Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{c}} \times (0,T), \quad (7d) \\ \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} = \boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}} & \text{on } \Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{w}} \times (0,T), \quad (7e) \end{cases}$$

其中 $\frac{\partial^{\mathrm{ALE}}}{\partial t}\boldsymbol{v} = \frac{\partial \boldsymbol{v}}{\partial t} + \left(\boldsymbol{u}^{\mathrm{ALE}} \cdot \nabla\right) \boldsymbol{v}$ 是 ALE时间导数。在壁面处，我们指定 ALE速度（由方程（6）计算得出）。在冠状动脉出口处，我们指定罗宾边界条件，其中 p^j_{c} 是与多室达西模型的耦合条件所产生的压力， α_j是电导， $j = 1, \ldots, J$[18]。此外，在 $\Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{c}}$上，我们还假设切向牵引力为零，其中 $\boldsymbol{\tau}_i$ 是两个切向

向量[18]。此外，在 $\Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{pv}}$ 和 $\Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{aa}}$上，我们指定诺伊曼边界条件。具体而言，我们在入口肺静脉截面上设定恒定的生理压力，数值为 10 毫米汞柱。在升主动脉出口截面上，我们指定由三维-零维机电模拟得出的体循环动脉压。流体动力学模型还设有零速度初始条件。

多室达西模型

为模拟血液灌注，我们在双心室心肌区域 Ω^{p} 中考虑一个多室达西模型（见图 2，上图）。该模型将心肌及其微血管系统描述为由不同区室构成的多孔介质，从而体现多个长度尺度 [4, 18, 19, 68]。具体而言，我们考虑三个区室的达西方程 [18, 19]，其中未知量 $\boldsymbol{u}_i^{\mathrm{p}}$、$p_i^{\mathrm{p}}$ 分别表示达西速度和孔隙压力，并有 $i = 1, 2, 3$:

$$(\mathcal{D})\begin{cases} \boldsymbol{u}_i^{\mathrm{p}} + K_i \boldsymbol{\nabla} p_i^{\mathrm{p}} = \boldsymbol{0} & \text{in } \Omega^{\mathrm{p}} \times (0,T), \quad (8a) \\ \boldsymbol{\nabla} \cdot \boldsymbol{u}_i^{\mathrm{p}} = g_i - \sum_{k=1}^{3} \beta_{i,k}(p_i^{\mathrm{p}} - p_k^{\mathrm{p}}) & \text{in } \Omega^{\mathrm{p}} \times (0,T), \quad (8b) \\ \boldsymbol{u}_i^{\mathrm{p}} \cdot \boldsymbol{n} = 0 & \text{on } \partial\Omega^{\mathrm{p}} \times (0,T). \quad (8c) \end{cases}$$

K_i 为渗透率张量，g_i 为体积汇项，系数$\beta_{i,\,k}$ 为室间压力耦合系数。根据参考文献[18], g_1 由心外膜血液血流动力学给出（即通过与纳维–斯托克斯问题的耦合条件给出，见下文），而 $g_2 = 0$，因为第二个区室不与外界交换质量。此外，为了考虑心脏收缩对灌注的影响，同时避免使用孔隙力学模型[20]，我们提出 g_3，通过设置以下条件来模拟冠状动脉床的储库效应

$$g_3 = -\gamma(p_3^{\mathrm{p}} - p_{\mathrm{bed}}), \qquad p_{\mathrm{bed}}(t) = a_1 p_{\mathrm{LV}}(t) + a_2, \quad (9)$$

其中，γ 是一个合适的系数，新增项 $p_{\mathrm{bed}}(t)$ 是左心室压力 $p_{\mathrm{LV}}(t)$ 的函数。后者由 3D-0D 机电问题 (1)-(2)-(3)-(4)-(5) 得出。在 (9) 中，对 a_1 和 a_2 进行校准，以匹配生理通量。

双心室区域 Ω^{p} 被划分为 J 个互不重叠的灌注区域，使得每条心外膜血管仅为其中一个区域供血 [18]。关于参数 K_i, $\beta_{i,k}$ 的估算，其中 $i,k = 1,2,3$，以及划分 Ω^{p}所采用的策略，请参阅参考文献 [18]。

耦合条件

在本节中，我们将介绍为匹配不同物理场而施加的耦合条件。图 2 下方示意了整体多物理场模型，并着重标出了耦合

条件。关于全耦合电机械模型，请读者参阅文献[33]。

对于电机械学与心脏血流动力学之间的耦合，我们考虑以下运动学条件：

$$\dot{\boldsymbol{d}}^{\mathrm{s}} = \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}} \qquad \text{on } \Gamma_{\mathrm{w}} \times (0,T), \tag{10}$$

其中， $\boldsymbol{d}^{\mathrm{s}}$ 定义在心房和心室心内膜以及升主动脉内皮上。我们回顾一下，为简化起见，将冠状动脉壁的位移设为零。

对于完全耦合的纳维-斯托克斯–达西模型，耦合条件如下[18]:

$$p_{\mathrm{c}}^{j} = \frac{1}{|\Omega^{\mathrm{p}j}|}\int_{\Omega^{\mathrm{p}j}} p_1^{\mathrm{p}}\,\mathrm{d}\boldsymbol{x}, \qquad \text{on } \Gamma_{\mathrm{c}}^{\mathrm{f},j} \times (0,T), \text{ with } j = 1,\ldots,J, \tag{11a}$$

$$g_1(\boldsymbol{x}) = \sum_{j=1}^{J} \frac{\chi_{\Omega^{\mathrm{p}j}}(\boldsymbol{x})}{|\Omega^{\mathrm{p}j}|}\int_{\Gamma_{\mathrm{c}}^{\mathrm{f},j}} \boldsymbol{u}^{\mathrm{f}}\cdot\boldsymbol{n}\,\mathrm{d}\Omega^{\mathrm{p}} \times (0,T). \tag{11b}$$

其中，方程（11a）和方程（11b）分别保证内力平衡和质量守恒。 $\chi_{\Omega^{\mathrm{p}j}}$ 是第 j个分区 [18]的示性函数。

计算设置

我们采用 Zygote 实体三维心脏模型 [69]所提供的真实心脏几何结构：这是一个基于高分辨率 CT 扫描数据重建、代表健康人类心脏平均形态的解剖 CAD 模型。我们使用 vmtk [70], , 通过 [63]中讨论的方法和工具，生成用于电机械学、流体动力学和多区室达西问题的三套网格。生成的网格详情见表 1，并展示于图 3a。请注意，计算流体力学网格在瓣膜附近进行了加密，以便利用 RIIS方法 [6, 60, 65]准确捕捉瓣膜。浸入式瓣膜的开放和闭合状态如图 3b 所示。还请注意，我们对电生理学和力学使用了相同的网格，其网格尺寸通常被认为过于粗糙，无法准确解析传播中的电波前 [48, 71]。然而，我们适当提高了电导率，以补偿使用粗略电生理网格所带来的影响[32, 72, 73]。我们认为这一选择适合本研究的目的，因为电机械学模拟的唯一作用是为计算流体力学问题提供心内膜位移。

图 3c 展示了双心室几何结构的灌注区域：每个末端血管对应一个灌注区域。关于多腔室达西模型的完整设置，以及用于生成灌注区域的预处理方法，感兴趣的读者可参阅文献[18]。为模拟冠状动脉床的储库效应（见公式 (9)），我们选择 $a_1 = 0.4$ 和 $a_2 = 1500$ Pa，这对应的冠状动脉床压力范围为 [14.2 至 61.4] 毫米汞柱。

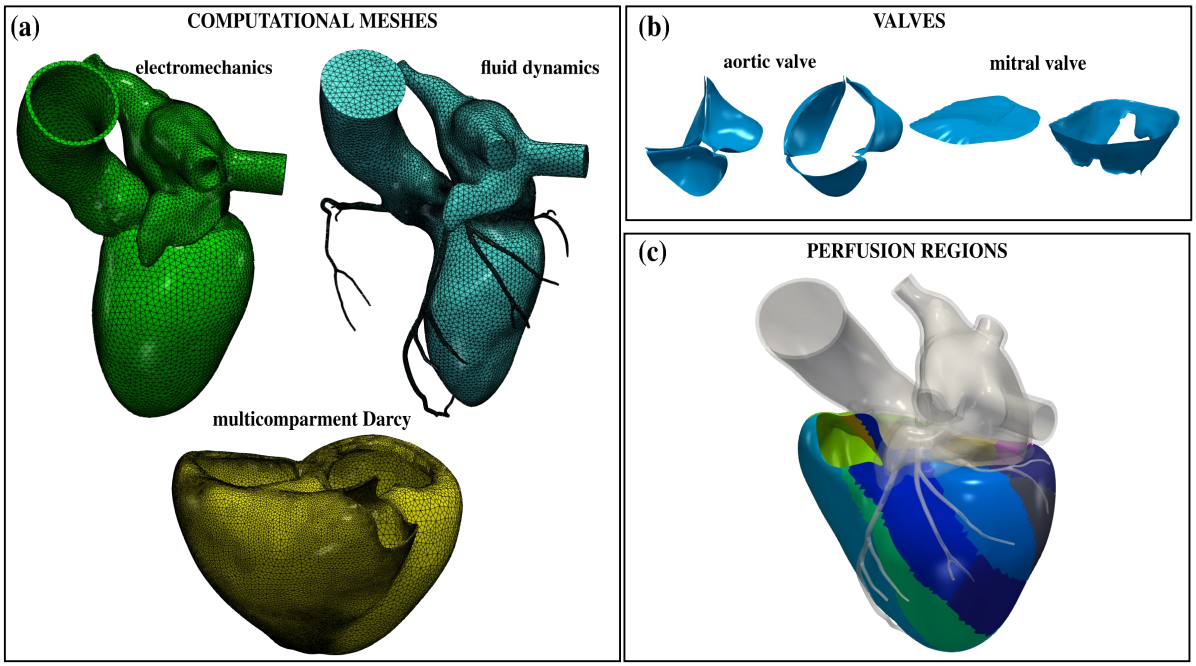


图 3: （a）多物理场问题的三个计算网格。（b）开放和闭合状态下的主动脉瓣和二尖瓣。（c）双心室几何结构中的灌注区域。

我们采用有限元（FE）方法对数学模型进行空间离散。电生理学和力学部分采用线性有限元。流体动力学问题采用带有 VMS-LES 稳定化的线性有限元求解，该稳定化 [74, 75], 同时也作为湍流模型，用于考虑可能出现的转捩为湍流效应 [76]。对流项采用半隐式处理。用于求解压力的多腔室达西模型采用线性有限元离散。时间推进采用后向差分公式（BDF），时间步长列于表 1。有关数值计算的更多细节，请分别参阅参考文献[18, 33, 60] 中关于电机械学、流体动力学和灌注模型的内容。

为高效求解耦合问题，我们首先采用分离式-网格间-交错方法 [33, 34]求解机电问题。我们选取第五个心动周期的位移——此时压力和容积瞬态已趋近于周期极限环——并将其作为单向输入[60] （单向）提供给完全耦合的流体动力学-多腔室达西问题。电机械位移通过线性投影映射至 CFD 壁面网格。为求解流体动力学-多腔室达西问题，我们采用隐式方法和迭代分裂策略，即对公式 (7) 和 (8) 的离散形式进行子迭代，直至收敛 [18]。我们从充盈期结束时开始模拟。我们模拟两个心搏，并报告第二个周期的解，以消除非物理零速度初始条件的影响。

我们在 `life`[x] [77] 中求解多物理场问题。这是一个高性能 `C++` FE 库，由 i HEART 项目开发，主要专注于心脏模拟，并基于 `deal.II` 有限元核心 [78–80]。数值模拟在 CINECA 超级计算中心的 GALILEO100 超级计算机上并行运行（该计算机有 528 个计算节点，每个节点配备 2 颗 Intel CascadeLake 8260 CPU，每颗 CPU 有 24 个核心，主频为 2.4 GHz，内存为 384GB），共使用 288 个核心。

结果

我们首先分析采用所提出的多物理场模型获得的电机械学—血液动力学—心肌灌注耦合生理学模拟（测试 I）。图 4 展示了该测试的结果。关于电机械学（图 4(a)），我们展示了钙浓度，以及心室收缩时的位移幅值。图 4(b) 展示了充盈期和射血期的心内血流动力学，包括速度大小的体绘制，以及 Ω^f边界上的压力。请注意，该模型能够准确预测充盈期左心室内顺时针射流的形成；该射流会在收缩期将血液导向主动脉根部 [81, 82]。仅考虑心腔时，我们发现射血期的速度高于充盈期。相反，仅关注冠状动脉时（图 4(b) 下图），我们注意到血液在充盈

模拟	物理	网格尺寸 [毫米]			单元	顶点	DOFs	Δt [秒]
		min	avg	max				
EM	$\mathcal{E}-\mathcal{I}$	0.93	2.7	4.8	142 056	31 988	224 410	$1 \cdot 10^{-4}$
	$\mathcal{A}$						31 988	$1 \cdot 10^{-3}$
	$\mathcal{M}$						95 964	$1 \cdot 10^{-3}$
	$\mathcal{C}$	-	-	-	-	-	-	$1 \cdot 10^{-3}$
CFD-Darcy	$\mathcal{F}$	0.03	0.92	4.03	1 740 644	304 411	1 217 644	$5 \cdot 10^{-4}$
	$\mathcal{D}$	0.31	1.78	5.03	214 484	267 374	802 122	$5 \cdot 10^{-4}$

表 1：电-力学（EM）和计算流体动力学（CFD）–达西模拟的网格详情和时间步长。电生理-离子 $\mathcal{E}-\mathcal{I}$、力生成 $\mathcal{A}$ 和力学问题 $\mathcal{M}$ 在同一左心网格上求解。 $\mathcal{C}$是零维循环问题。 $\mathcal{F}$ 和 $\mathcal{D}$ 分别是流体动力学和达西问题。

期的流速高于射血期；相应地，计算结果还显示，心室舒张期冠状动脉树中的压力降更大，从而使血液加速并灌注心肌。图 4(c) 展示了充盈期的多腔室达西压力。

图5展示了测试 I 中机电模拟的定量结果。与文献报道的临床范围 [83–85], 一致，我们计算得到左心室搏出量、射血分数和峰值压力（后者来自零维血流动力学模型）分别为 83.0 ml、54.2% 和 125.4 毫米汞柱（见图5a和图5b，其中分别展示了压力-容积环和容积随时间的变化）。从图5b中可以区分出等容收缩、收缩期射血、等容舒张和舒张期充盈阶段。图6展示了纳维-斯托克斯–达西模拟的瞬态过程。图6c报告了主动脉截面处的流量以及肺静脉中的总流量：我们计算得到主动脉峰值流量为 562.0 ml/s，与生理范围 [86] 一致；肺静脉中的峰值总通量为 267.2 ml/s。图6d展示了左冠状动脉（LCA）和右冠状动脉（RCA）出口处计算得到的总通量。我们的数学模型准确预测了充盈期（舒张期）开始时出现的峰值血流量，这是收缩期收缩后心肌舒张所致。我们的发现与临床证据 [87]一致；此外，正如 [88], 中的实验测量结果所示，左冠状动脉中的通量大于右冠状动脉。图6e报告了流体动力学区域内的压力。我们得到的收缩期动脉峰值压力为 103.3 毫米汞柱，舒张期最小压力为 80.3 毫米汞柱：两项结果均符合生理规律 [89]。图6e还展示了冠状动脉压力，该压力通过对各冠状动脉出口的平均压力取平均值得到：我们得到相近的左冠状动脉和右冠状动脉

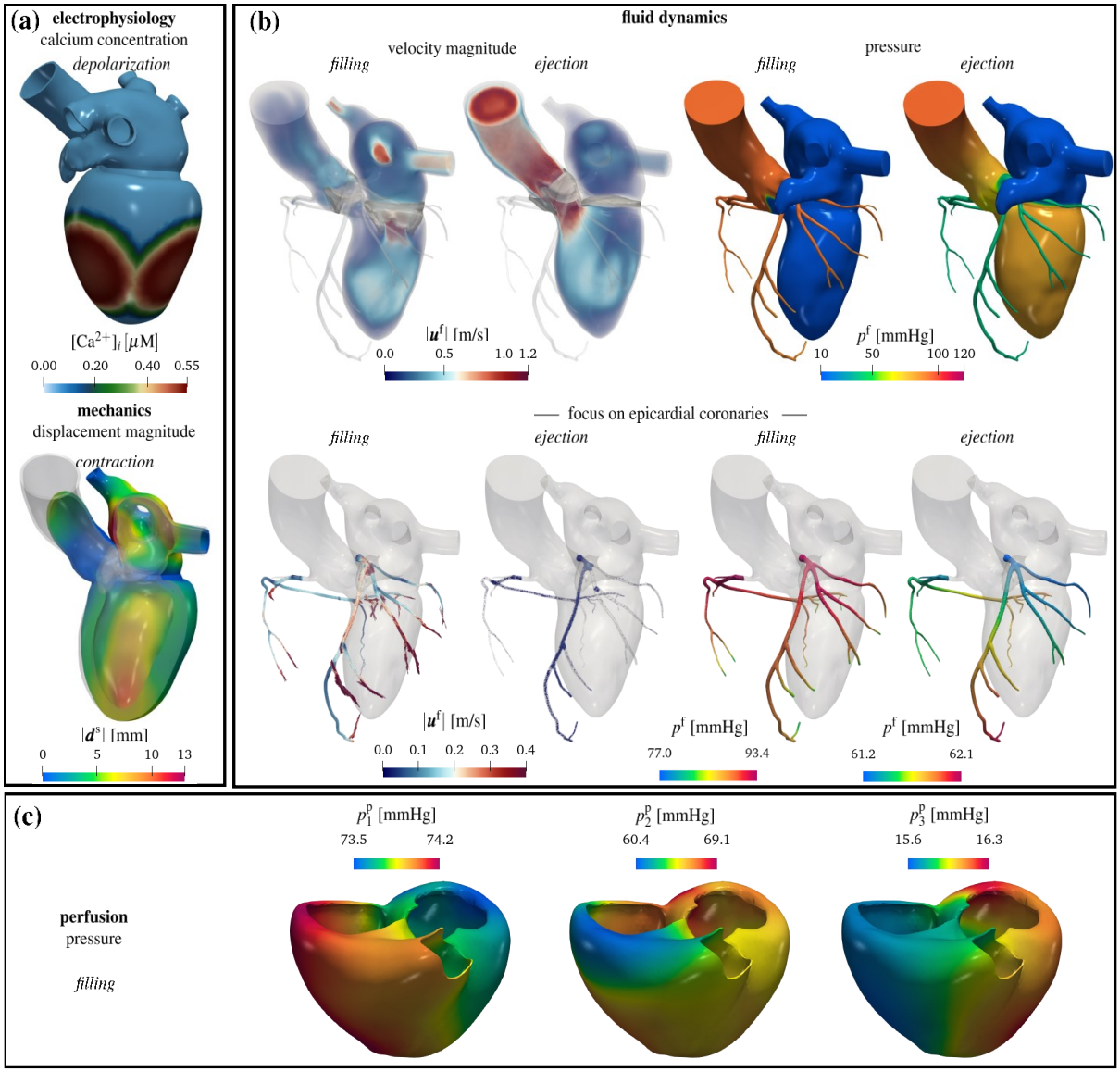


图4：生理学模拟结果。a）左心电机械学：心室去极化期间的钙浓度，以及心室收缩期间的位移幅值。b）左心血流动力学：上方为充盈期和射血期的速度大小及压力体绘制；下方聚焦于心外膜冠状动脉。c）心肌灌注：充盈期三个不同区室中的达西压力。测试 I。

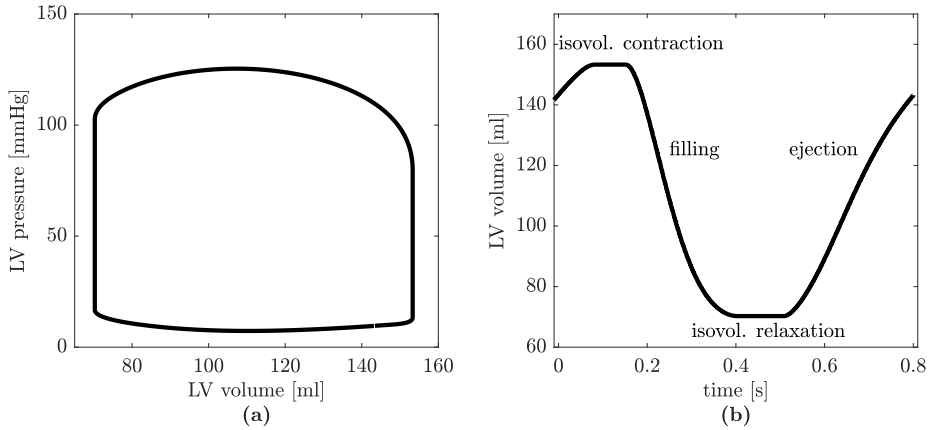


图5：生理性三维电机械-零维循环模拟结果：(a) 左心室压力-容积环；(b) 左心室容积随时间的变化。测试 I。

压力。图6f显示了达西分区中三个区室的压力。正如预期，从一个区室到下一个区室，压力逐渐降低；在收缩期峰值期间，各区室的压力值相近，这是由于心肌收缩及其导致的血管部分阻塞。

我们现在旨在研究瓣膜病变对心肌灌注的影响。这使我们能够探索该数学模型模拟病理情景的能力。为此，我们考虑测试 II，其中研究主动脉瓣反流（AR）的情形。这种病理状态是指主动脉瓣叶闭合不全，导致充盈期血液从主动脉流向左心室。为模拟主动脉瓣渗漏，我们将测试 I 中采用的“闭合”生理构型 PH 替换为测试 II 中采用的反流构型 AR，如图7a所示。我们通过引入一个反流口来构建 AR 构型，其面积约为主动脉瓣环截面积的 4.5%。此外，由于 AR 与收缩期主动脉压升高、舒张期主动脉压降低相关 [90], ，我们相应地调整了施加于 $\Gamma^{\mathrm{f}}_{\mathrm{aa}}$ 的体循环动脉压。具体而言，我们分别将收缩期和舒张期的压力提高和降低 20%（见图7c）。图7b展示了 AR 情形下速度大小的体绘制。充盈期，我们观察到血液从主动脉逆流至左心室，导致二尖瓣射流与 AR 射流的血液混合。图7d对比了 PH 和 AR 情形下冠状动脉流量随时间的变化。AR 情形下舒张期流量降低，峰值降幅为 24.8%。图7e也证实了这一趋势，该图展示了舒张期峰值时冠状动脉树中的速度矢量图元：AR 情形下测得的速度明显较低。相较之下，射血期间，AR 情形下冠状动脉血流略有增加（图7d），这是因为其体循环动脉压高于 PH 情形。为了更好地评估这一影响

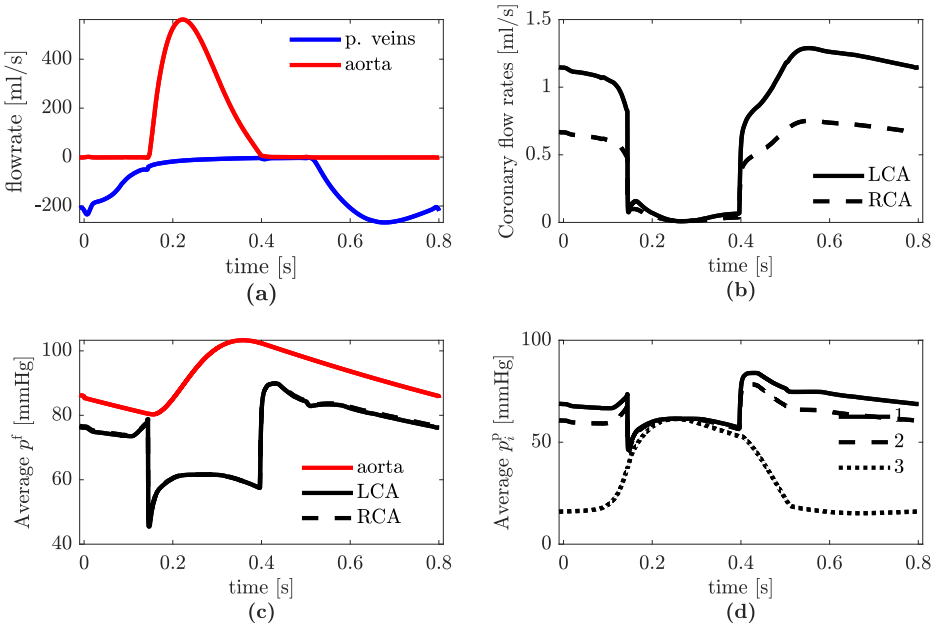


图6：代表性心跳中生理性三维纳维-斯托克斯–三维达西模拟的结果：(a) 肺静脉和主动脉出口截面的流量；(b) 心外膜冠状动脉的流量；(c) 主动脉出口截面和冠状动脉出口的平均压力；(d) 三个达西分区的压力。测试 I。

从心肌灌注方面描述病理状态时，我们量化微血管系统内的血液量。因此，我们计算心肌血流量（MBF）：

$$\mathrm{MBF}(\boldsymbol{x}) = \beta_{2,3}(\boldsymbol{x})\ (p_2^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{x}) - p_3^{\mathrm{p}}(\boldsymbol{x}))\ 60[\mathrm{s/min}]\ 100[\mathrm{ml}]. \tag{12}$$

MBF 表示到达第三个区室的血液量，即在毛细血管层面进行氧气和营养物质交换的部位。该数值以每 100 ml 心肌组织为基准进行归一化，系数 60 s/min 则用于将灌注率表示为每分钟的数值。图7f对比了PH和主动脉瓣反流（AR）病例在舒张期峰值时的MBF。总体而言，两种情况下的MBF分布均呈现异质性，这是由于各灌注区域内血管阻力不同，而这种差异由达西模型的异质性参数决定 [18]。更具体地说，在PH病例中，我们计算得到的平均MBF为87.5 ml/min/100 ml。我们的结果与临床研究一致；这些研究测得的静息状态正常MBF范围为57.6至96.1 ml/min/100 ml [91]。相比之下，病理病例的灌注率明显较低：舒张期峰值时测得的数值为68.2 ml/min/100 ml。因此，主动脉瓣反流引起的心室反向血流会导致冠状动脉血流被分流，进而造成异常且受损的心肌灌注。

讨论

本文首次提出了一种计算模型，用于模拟心肌灌注，并考虑了不同心脏物理过程之间的相互作用。我们的模型包含三维电生理、主动和被动力学、血液动力学以及心肌灌注，并成功应用于健康和主动脉瓣反流两种情形。通过在真实的心脏几何结构上进行模拟，我们表明，该模型能够准确预测电机械学和血液动力学相关量，这一点此前也已在 [33, 55, 60] 中得到展示。此外，作为本研究的一项新成果，我们借助全面的心脏功能模型，成功预测了生理状态和主动脉瓣反流情况下的心脏灌注。

在模拟中纳入完整的左心功能和几何结构，使我们无需任意设定心外膜冠状动脉入口处的流体压力和速度。事实上，以往的灌注模型由于缺少左心室的电机械学和流体动力学模型，因此必须在这些截面处设定流量或压力的瞬态变化 [18, 21–24]。此外，众所周知，收缩期心肌收缩会压迫心肌内冠状动脉，导致血管阻力升高 [7], ，并在舒张期形成流量峰值。在我们的模拟中，无需设定冠状动脉入口处的任何数据，便能准确捕捉这一现象；这是得益于模型中纳入的不同因素之间的相互作用，具体将在下文讨论。

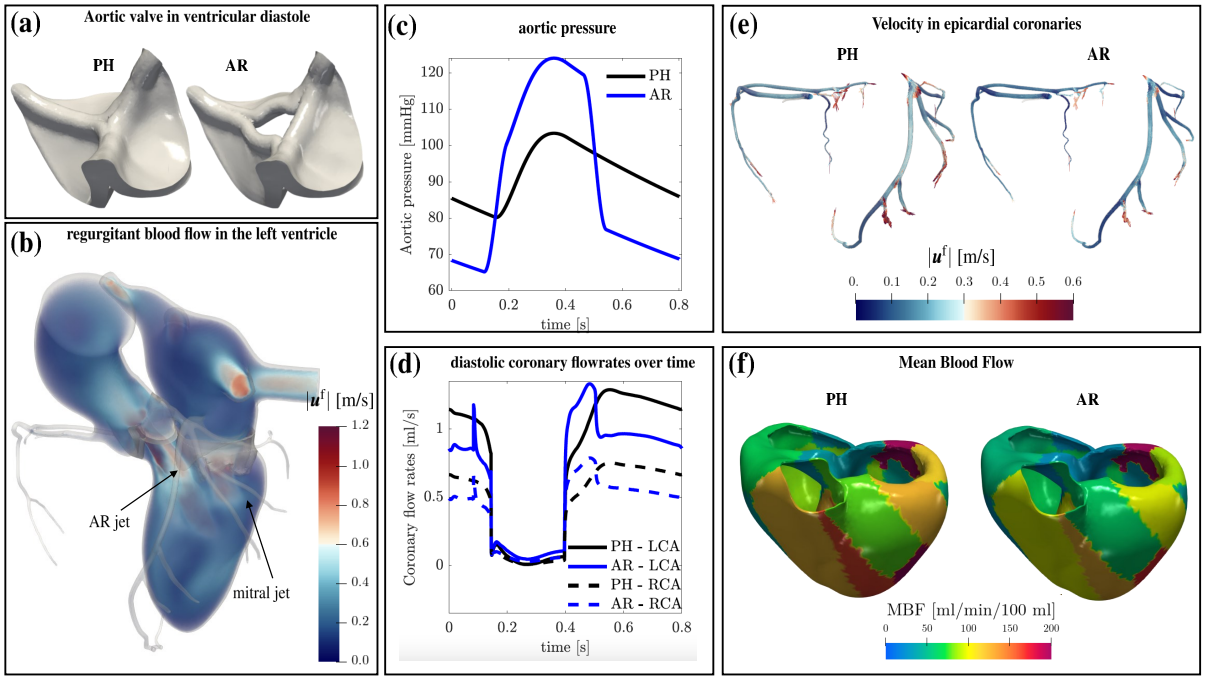


图 7：主动脉瓣反流（AR）模拟：（a）使用 RIIS方法对心室舒张期的主动脉瓣进行建模，比较生理（PH）和 AR 情况；（b）心室充盈期间速度大小的体绘制；（c）PH 和 AR 情况下升主动脉出口截面上施加的主动脉压；（d）PH 和 AR 情况下冠状动脉流量随时间的变化；（e）PH 和 AR 情况下舒张期冠状动脉树中的速度；（f）PH 和 AR 情况下舒张期峰值时的平均血流量。测试 II 及与 PH 情况的比较。

- 通过纳入完整的左心几何结构，并使用机电模型对其运动进行建模，我们得以在升主动脉中获得符合生理特征的血液流速模式。

- 通过对射血期的主动脉瓣进行建模，我们能够模拟瓣膜开放时冠状动脉口受到的部分阻塞。这种方法使收缩期冠状动脉血流率降低，与临床证据一致 [92]。我们的模拟表明，若不对主动脉瓣开放状态进行建模（即将收缩期阻力设为零），计算所得的流量会偏大且不符合生理特征。为简洁起见，我们不列出这一情形的结果。

- 心肌细胞收缩是妨碍收缩期冠状动脉血流的已知原因 [93, 94]。为在灌注模型中考虑这一效应，我们引入了一种新颖的时变冠状动脉床压力（见公式 9），以模拟血管阻力的增加 [92], ，从而能够模拟舒张期冠状动脉血流率。

此外，多物理场数学模型使我们得以研究主动脉瓣反流如何通过改变左心室内血液的流向，导致舒张期冠状动脉血流减少，如图7b和图7d所示。这一现象的主要后果是舒张期心肌灌注减少，这与临床证据 [95] 一致，并且通过计算舒张期峰值时降低的心肌血流（MBF）得到了量化（见图7f）。此外，我们还准确捕捉到，与生理情况相比，射血期间心外膜冠状动脉血流略有增加，如 [95, 96] 所述（见图7d，射血期间的蓝线）。这是因为与生理情况相比，收缩期主动脉压更高。此外，反流模拟得出的这一具有临床意义的结果，使我们得以证明所提出的模型对于几何变化具有稳健性。

本研究存在一些局限性。我们指出，在机电模拟中将心外膜瓣环的位移设为零并不符合生理情况。事实上，心室基底部在心动周期中应能上下移动。因此，冠状动脉也应随之运动。此外，冠状动脉应具有顺应性，而本研究假设其为刚性且静止不动。

我们注意到，与标准生理值及其他计算研究相比，我们的模拟所得PH受试者射血期间的冠状动脉压力较低 [8, 97]。具体而言，根据图6c，射血期间左冠状动脉和右冠状动脉的压力应高出约25毫米汞柱。我们认为，这是由于采用了具有代表性的开放式主动脉瓣构型，而该构型并非通过流固耦合模拟获得。这一局限可能导致冠状动脉口过度阻塞，进而使收缩期阻力增加，从而造成计算所得的冠状动脉压力下降。

总之，我们预计，通过建立完全耦合的电-力-流体-灌注模型，将心脏血流动力学与组织力学之间的反馈纳入其中，可模拟和建模更多病理情景，例如由冠状动脉阻塞导致的心肌缺血。我们认为，目前的工作是朝着实现这一目标迈出的重要一步。

参考文献

[1]J. Spaan, C. Kolyva, J. van den Wijngaard, R. Ter Wee, P. van Horssen, J. Piek 和 M. Siebes, 《健康与疾病状态下的冠状动脉结构与灌注》, Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**366**, 3137–3153（2008年）。[2]W. J. Vankan, J. M. Huyghe, D. W. Slaaf, C. C. Van Donkelaar, M. R. Drost, J. D. Janssen 和 A. Huson, 《压缩和持续收缩过程中肌肉组织血液灌注的有限元模拟》, 《美国生理学杂志：心脏与循环生理学》**273**, H1587–H1594（1997年）。[3]W.Vankana, J. M. Huyghe,C.C.vanDonkelaar,M.R.Drost, J.Janssen,andAHuson, 《收缩肌肉中的血液-组织力学相互作用：一项模型研究》, 《生物力学杂志》**31**, 401–409（1998年）。[4]J. M. Huyghe 和 D. H. Van Campen, 《分级排列的多孔固体有限变形理论——I. 质量与动量平衡》, 《国际工程科学杂志》**33**, 1861–1871（1995年）。[5]B. Guerciotti, C. Vergara, S. Ippolito, A. Quarteroni, C. Antona 和 R. Scrofani, 《冠状动脉Y形移植物的计算流固耦合分析》, Medical Engi- neering & Physics**47**, 117–127（2017年）。[6]I. Fumagalli, M. Fedele, C. Vergara, L. Dede', S. Ippolito, F. Nicolò, C. Antona, R. Scrofani 和 A. Quarteroni, 《基于图像的收缩期二尖瓣前向运动计算血流动力学研究》, 《生物学与医学中的计算机》**123**, 103922（2020年）。[7]J. Lee 和 N. P. Smith, 《冠状动脉血流的多尺度建模》, 《生物医学工程年鉴》**40**, 2399–2413（2012年）。[8]H. J. Kim, I. Vignon-Clementel, J. Coogan, C. Figueroa, K. Jansen 和 C. Taylor, 《人类冠状动脉血流与压力的患者特异性建模》, 《生物医学工程年鉴》**38**, 3195–3209（2010年）。[9]S. Sankaran, M. Esmaily Moghadam, A. M. Kahn, E. E. Tseng, J. M. Guccione 和 A. L. Marsden, 《冠状动脉旁路移植术血流的患者特异性多尺度建模》, 《生物医学工程年鉴》**40**, 2228–2242（2012年）。

[10]E. Kung, A. M. Kahn, J. C. Burns 和 A. Marsden, 《川崎病所致冠状动脉瘤患者特异性血流动力学模拟的体外验证》, 心血管工程与技术**5**, 189–201（2014年）。[11] D. Sengupta, A. M. Kahn, J. C. Burns, S. Sankaran, S. C. Shadden 和 A. L. Marsden, 《川崎病所致冠状动脉瘤血流动力学的基于图像建模》, 《生物力学与力学生物学建模》**11**, 915–932（2012年）。[12]E. L. Schwarz, L. Pegolotti, M. R. Pfaller 和 A. L. Marsden, 《超越计算流体力学：心血管健康与疾病预测模拟的新兴方法》, Byophysics Reviews**4** （2023年）。[13]L. Papamanolis, H. J. Kim, C. Jaquet, M. Sinclair, M. Schaap, I. Danad, P. van Diemen, P. Knaapen, L. Najman, H. Talbot 等, 《冠状动脉疾病的心肌灌注模拟：耦合的患者特异性多尺度模型》, 《生物医学工程年鉴》**49**, 1432–1447（2021年）。[14]N. Smith, A. Pullan 和 P. J. Hunter, 《基于解剖结构的心脏瞬态冠状动脉血流模型》, SIAM应用数学杂志**62**, 990–1018（2002年）。[15]L. Formaggia, D. Lamponi 和 A. Quarteroni, 《动脉血流的一维模型》, 工程数学杂志**47**, 251–276（2003年）。[16]R. Chabiniok, V. Y. Wang, M. Hadjicharalambous, L. Asner, J. Lee, M. Sermesant, E. Kuhl, A. A. Young, P. Moireau, M. P. Nash 等, 《多物理场与多尺度建模、数据—模型融合及器官生理学在临床中的整合：心室心脏力学》, Interface Focus**6**, 20150083（2016年）。[17]C. Michler, A. Cookson, R. Chabiniok, E Hyde, J Lee, M Sinclair, T Sochi, A Goyal, G Vigueras, D. Nordsletten 等, 《使用多区室达西多孔介质流动模型模拟心脏灌注的计算高效框架》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》**29**, 217–232（2013年）。[18] S. Di Gregorio, M. Fedele, G. Pontone, A. F. Corno, P. Zunino, C. Vergara 和 A. Quarteroni, 《应用于人类心脏心肌灌注的计算模型：从大冠状动脉到微血管系统》, Journal of Computational Physics**424**, 109836（2021年）。[19]E. R. Hyde, A. N. Cookson, J. Lee, C. Michler, A. Goyal, T. Sochi, R. Chabiniok, M. Sinclair, D. A. Nordsletten, J. Spaan 等, 《利用全器官动脉网络对心肌灌注模型进行多尺度参数化》, 《生物医学工程年鉴》**42**, 797–811（2014年）。[20]N. A. Barnafi Wittwer, S. D. Gregorio, L. Dede', P. Zunino, C. Vergara 和 A. Quar- teroni, 《整合心肌灌注与心外膜冠状动脉血管的多尺度孔隙力学模型》, SIAM应用数学杂志**82**, 1167–1193（2022年）。

[21]Z. Sun 和 L. Xu，“冠状动脉疾病中的计算流体力学”，Computerized Medical Imaging and Graphics **38**，651–663（2014年）。[22]L. Zhong、J.-M. Zhang、B. Su、R. S. Tan、J. C. Allen 和 G. S. Kassab，“患者特异性计算流体力学在冠状动脉和心内血流模拟中的应用：挑战与机遇”，Frontiers in Physiology **9**，742（2018年）。[23]A. Athani、N. N. N. Ghazali、I. A. Badruddin、A. Y. Usmani、S. Kamangar、A. E. Anqi 和 N. A. Ahammad，“存在多处狭窄的刚性和柔性患者特异性左冠状动脉（lca）中的两相非牛顿脉动血流模拟”，Applied Sciences**11**，11361（2021年）。[24]S. Di Gregorio、C. Vergara、G. M. Pelagi、A. Baggiano、P. Zunino、M. Guglielmo、L. Fusini、G. Muscogiuri、A. Rossi、M. G. Rabbat 等，“基于计算模型预测应激状态下的心肌血流”，European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging，1–12（2022年）。[25]D. Chapelle、M. A. Fernández、J.-F. Gerbeau、P. Moireau、J. Sainte-Marie 和 N. Zemzemi，“心脏电机械活动的数值模拟”，载于《心脏功能成像与建模国际会议》（Springer，2009年），第357–365页。[26]L. Marx、M. A. Gsell、A. Rund、F. Caforio、A. J. Prassl、G. Toth-Gayor、T. Kuehne、C. M. Augustin 和 G. Plank，“压力超负荷左心室电-机械模型的个性化：拟合Windkessel型后负荷模型”，《皇家学会哲学汇刊A辑》**378**，20190342（2020年）。[27]V. Gurev、T. Lee、J. Constantino、H. Arevalo 和 N. A. Trayanova，“基于个体心脏成像数据的心脏电机械模型”，《生物力学与力学生物学建模》**10**，295–306（2011年）。[28]N. A. Trayanova、J. Constantino 和 V. Gurev，“心室电-机械模型”，《美国生理学杂志：心脏与循环生理学》**301**，H279–H286（2011年）。[29]H. Dal、S. Göktepe、M. Kaliske 和 E. Kuhl，“用于心脏电机械学双域模型的全隐式有限元方法”，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering **253**，323–336（2013年）。[30]P. Lafortune、R. Arís、M. Vázquez 和 G. Houzeaux，“心脏耦合电机械模型：并行有限元公式”，《生物医学工程数值方法国际期刊》**28**，72–86（2012年）。[31]C. M. Augustin、A. Neic、M. Liebmann、A. J. Prassl、S. A. Niederer、G. Haase 和 G. Plank，“人类全心电机械学的解剖学精准高分辨率建模：一种用于非线性变形的强可扩展代数多重网格求解器方法”，Journal of computational physics **305**，622–646（2016年）。

[32]T. Gerach、S. Schuler、J. Fröhlich、L. Lindner、E. Kovacheva、R. Moss、E. M. Wülfers、G. Seemann、C. Wieners 和 A. Loewe，“全心电-机械数字孪生：一种全耦合多物理场方法”，《Mathematics》**9**，1247（2021年）。[33]F. Regazzoni、M. Salvador、P. Africa、M. Fedele、L. Dedè 和 A. Quarteroni，“与闭环血液循环集总参数模型耦合的心脏电-机械模型”，Journal of Computational Physics **457**，111083（2022年）。[34]M. Fedele、R. Piersanti、F. Regazzoni、M. Salvador、P. C. Africa、M. Bucelli、A. Zingaro、L. Dede’ 和 A. Quarteroni，“全面且具有详尽生物物理细节的人类全心电机械计算模型”，《计算机方法与应用力学和工程》**410**，115983（2023年）。[35]M. Raghavan、B. Ma、M. Fillinger 等，“无创测定动脉瘤的零压几何形态”，《生物医学工程年鉴》**34**，1414–1419（2006年）。[36]M Sellier，“逆弹性静力学问题的一种迭代方法”，《流体与结构杂志》**27**，1461–1470（2011年）。[37]J. Bols、J. Degroote、B. Trachet、B. Verhegghe、P. Segers 和 J. Vierendeels，“一种评估患者特异性血管体内应力和无负载构型的计算方法”，《计算与应用数学杂志》**246**，10–17（2013年）。[38]J. D. Bayer、J. Beaumont 和 A. Krol，“可变形模型的拉普拉斯–狄利克雷能量场设定：一种用于主动轮廓拟合的有限元方法”，《生物医学工程年鉴》**33**，1175–1186（2005年）。[39]R. Doste、D. Soto-Iglesias、G. Bernardino、A. Alcaine、R. Sebastian、S. Giffard-Roisin、M. Sermesant、A. Berruezo、D. Sanchez-Quintana 和 O. Camara，“一种用于对含流出道的心脏双心室几何形态中的心肌纤维取向进行建模的基于规则的方法”，《生物医学工程数值方法国际期刊》**35**，e3185（2019年）。[40]J. D. Bayer、R. C. Blake、G. Plank 和 N. A. Trayanova，“一种为计算心脏模型赋予心肌纤维取向的新型基于规则的算法”，《生物医学工程年鉴》**40**，2243–2254（2012年）。[41]R. Piersanti、P. C. Africa、M. Fedele、C. Vergara、L. Dedè、A. F. Corno 和 A. Quarteroni，“心室和心房电生理学模拟中的心肌纤维建模”，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering **373**，113468（2021年）。[42]T. Fritz、C. Wieners、G. Seemann、H. Steen 和 O. Dössel，“在人类心脏模型中模拟心室收缩，并纳入心房和心包”，《生物力学与力学生物学建模》**13**，627–641（2014年）。

[43]M. R. Pfaller, J. M. Hörmann, M. Weigl, A. Nagler, R. Chabiniok, C. Bertoglio 和 W. A. Wall，“心包对心脏生物力学的重要性：从生理学到计算建模”，《生物力学与力学生物学建模》**18**，503–529（2019年）。[44]M. Strocchi, M. A. Gsell, C. M. Augustin, O. Razeghi, C. H. Roney, A. J. Prassl, E. J. Vigmond, J. M. Behar, J. S. Gould, C. A. Rinaldi 等，“利用空间变化的罗宾边界条件模拟四腔心脏模型中的心室收缩运动，以刻画心包的影响”，《生物力学杂志》**101**，109645（2020年）。[45]A. Santiago, J. Aguado-Sierra, M. Zavala-Aké, R. Doste-Beltran, S. Gómez, R. Arís, J. C. Cajas, E. Casoni 和 M. Vázquez，“面向超级计算机的人类心脏全耦合流体-电-力学模型”，《生物医学工程数值方法国际期刊》**34**，e3140（2018年）。[46]M. Bucelli, A. Zingaro, P. C. Africa, I. Fumagalli, L. Dede’ 和 A. M. Quarteroni，“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》，e3678（2022年）。[47]S. Sugiura, T. Washio, A. Hatano, J. Okada, H. Watanabe 和 T. Hisada，“利用东京大学心脏模拟器对心脏电生理学和力学进行多尺度模拟”，《生物物理学与分子生物学进展》**110**，380–389（2012年）。[48]P. C. Franzone、L. F. Pavarino 和 S. Scacchi，数学心脏电生理学，第13卷（Springer，2014年）。[49]M. Salvador, F. Regazzoni, S. Pagani, N. Trayanova 等，“机电反馈和血流动力学耦合在瘢痕相关性室性心动过速中的作用”，《生物学与医学中的计算机》**142**，105203（2022年）。[50]P Colli Franzone、L. Pavarino 和 S Scacchi，“力学反馈对心脏螺旋波稳定性的影响：一项双域电-力学模拟研究”，《混沌：非线性科学跨学科期刊》**27**，093905（2017年）。[51]P. Taggart 和 P. M. Sutton，“人类心脏机电反馈：临床意义”，《生物物理学与分子生物学进展》**71**，139–154（1999年）。[52]K. H. Ten Tusscher 和 A. V. Panfilov，“人类心室组织模型中的交替现象和螺旋波破裂”，《美国生理学杂志：心脏与循环生理学》**291**，H1088–H1100（2006年）。[53]D Ambrosi 和 S. Pezzuto，“力学生物学中的主动应力与主动应变：本构问题”，《弹性学杂志》**107**，199–212（2012年）。[54]F. Regazzoni、L. Dedè 和 A. Quarteroni，“多尺度心脏主动机制的生物物理细节丰富的数学模型”，《公共科学图书馆计算生物学》**16**，e1008294（2020年）。

[55]A. Zingaro, M. Bucelli, R. Piersanti, F. Regazzoni, L. Dede' 和 A. Quarteroni，“用于模拟整个人类心脏的电机械驱动流体动力学模型”，arXiv预印本 ArXiv:2301.02148（2023年）。[56]T. P. Usyk、I. J. LeGrice 和 A. D. McCulloch，“三维心脏电机械学计算模型”，《科学计算与可视化》**4**，249–257（2002年）。[57]C. M. Augustin, A. Crozier, A. Neic, A. J. Prassl, E. Karabelas, T. Ferreira da Silva, J. F. Fernandes, F. Campos, T. Kuehne 和 G. Plank，“以左心室电机械学患者特异性建模为血流动力学分析提供依据”，EP Europace**18**，iv121–iv129（2016年）。[58]E. Karabelas, M. A. Gsell, C. M. Augustin, L. Marx, A. Neic, A. J. Prassl, L. Gou-bergrits, T. Kuehne 和 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**，538（2018年）。[59]A. This, L. Boilevin-Kayl, M. A. Fernández 和 J.-F. Gerbeau，“用于模拟含等容阶段心脏血流动力学的增强型电阻式浸入表面瓣膜模型”，《生物医学工程数值方法国际期刊》**36**，10.1002/cnm.3223。[60]A. Zingaro, I. Fumagalli, L. Dede', M. Fedele, P. C. Africa, A. F. Corno 和 A. M. Quarteroni，“用于数值模拟人类左心血流的几何多尺度模型”，《离散与连续动力系统—S》**15**，2391–2427（2022年）。[61]P. J. Blanco 和 R. A. Feijóo，“整个心血管系统的3D-1D-0D计算模型”，《计算力学》**29**，5887–5911（2010年）。[62]M. Hirschvogel, M. Bassilious, L. Jagschies, S. M. Wildhirt 和 M. W. Gee，“心脏与血管系统的整体式3D-0D闭环耦合模型：基于实验的患者特异性心脏力学参数估计”，《生物医学工程数值方法国际期刊》**33**，e2842（2017年）。[63]M. Fedele 和 A. M. Quarteroni，“用于完整心脏功能数值模拟的多边形表面处理和网格生成工具”，《生物医学工程数值方法国际期刊》**37**，e3435（2021年）。[64]J. Donea、S Giuliani 和 J.-P. Halleux，“用于瞬态流固相互作用的任意拉格朗日-欧拉有限元方法”，Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering **33**，689–723（1982年）。[65]M. Fedele, E. Faggiano, L. Dede' 和 A. Quarteroni，“基于移动电阻式浸入隐式表面的患者特异性主动脉瓣模型”，《生物力学与力学生物学建模》**16**，1779–1803（2017年）。

[66]M. Astorino, J. Hamers, S. C. Shadden, and J.-F. Gerbeau, 《一种基于阻性浸入表面的稳健高效瓣膜模型》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》**28**, 937–959（2012年）。[67]A. Zingaro, M. Bucelli, I. Fumagalli, L. Dede', and A. Quarteroni, 《采用增强型阻性浸入隐式表面法对心脏流动中的等容阶段进行建模》, arXiv预印本 arXiv:2208.09435（2022年）。[68]E. R. Hyde, C. Michler, J. Lee, A. N. Cookson, R. Chabiniok, D. A. Nordsletten, and N. P. Smith, 《基于离散血管网络的多尺度连续灌注模型参数化》, 《医学与生物工程与计算》**51**, 557–570（2013年）。[69]Z. M. G. Inc., *Zygote*实体三维心脏生成*II*开发报告。技术报告 2014年。[70]L. Antiga, M. Piccinelli, L. Botti, B.Ene-Iordache, A. Remuzzi, and D. A. Steinman, 《面向患者特异性计算血流动力学的基于图像的建模框架》, 《医学与生物工程与计算》**46**, 1097–1112（2008年）。[71]A. Quarteroni, L. Dede', A. Manzoni, C. Vergara, et al., 人体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年）。[72]S. Pezzuto, J. Hake, and J. Sundnes, 《心脏电生理学中传导速度的空间离散误差分析与稳定化方案》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》**32**, e02762（2016年）。[73]L. A. Woodworth, B. Cansız, and M. Kaliske, 《空间和时间离散对心脏电生理学影响的数值研究》, 《生物医学工程数值方法国际期刊》**37**, e3443（2021年）。[74]D. Forti and L. Dedè, 《在高性能计算框架下采用VMS-LES建模的Navier–Stokes方程半隐式BDF时间离散》, 《计算机与流体》**117**, 168–182（2015年）。[75]K. Takizawa, Y. Bazilevs, T. E. Tezduyar, C. C. Long, A. L. Marsden, and K. Schjodt, 《面向患者特异性心血管流体力学建模的时空与ALE-VMS方法》, 《应用科学中的数学模型与方法》**24**, 2437–2486（2014年）。[76]A. Zingaro, L. Dede', F. Menghini, and A. Quarteroni, 《基于变分多尺度LES数值方法的心脏左心房血流动力学》, 《欧洲力学杂志B辑：流体》**89**, 380–400（2021年）。[77]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**, 101252（2022年）。[78]D. Arndt, W. Bangerth, B. Blais, M. Fehling, R. Gassmöller, T. Heister, L. Heltai, U. Köcher, M. Kronbichler, M. Maier, P. Munch, J.-P. Pelteret, S. Proell, K. Simon, B. Turcksin, D. Wells, and J. Zhang, 《deal.ii库，9.3版》, 《数值数学杂志》**29**（2021年）。

[79]D. Arndt, W. Bangerth, D. Davydov, T. Heister, L. Heltai, M. Kronbichler, M. Maier, J. Pelteret, B. Turcksin, and D. Wells, 《deal.II有限元库：设计、特性与见解》, 《计算机与应用数学》, 10 . 1016 /j . camwa.2020.02.022（2020年）。[80]官方网站 *deal.ii* 网站，https://www.dealii.org/。[81]G. Di Labbio and L. Kadem, 《人类左心室中的射流碰撞与涡旋反转》, 《生物力学杂志》**78**，155–160（2018年）。[82]P. J. Kilner, G.-Z. Yang, A. J. Wilkes, R. H. Mohiaddin, D. N. Firmin, and M. H. Yacoub, 《血流通过心脏时的不对称改向》, 《自然》**404**，759–761（2000年）。[83]A. M. Maceira, S. K. Prasad, M. Khan, and D. J. Pennell, 《采用稳态自由进动心血管磁共振成像对左心室收缩和舒张功能进行标准化》, 《心血管磁共振杂志》**8**，417–426（2006年）。[84]S. Clay, K. Alfakih, A. Radjenovic, T. Jones, and J. P. Ridgway, 《采用径向长轴方向稳态自由进动磁共振成像测得的人类左心室容积和质量正常范围》, 《物理学、生物学和医学中的磁共振材料》**19**，41–45（2006年）。[85]T. Sugimoto, R. Dulgheru, A. Bernard, F. Ilardi, L. Contu, K. Addetia, L. Caballero, N. Akhaladze, G. D. Athanassopoulos, D. Barone, et al., 《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》, 《欧洲心脏杂志：心血管成像》**18**，833–840（2017年）。[86]K. Hammermeister, R. Brooks, and J. Warbasse, 《人体左心室容积变化率：I. 验证及健康与疾病状态下的收缩期峰值射血率》, 《循环》**49**，729–738（1974年）。[87]K. Johnson, P. Sharma, and J. Oshinski, 《采用导航回波门控相位对比磁共振速度成像测量冠状动脉血流》, 《生物力学杂志》**41**，595–602（2008年）。[88]M Schiemann, F Bakhtiary, V Hietschold, A Koch, A Esmaeili, H Ackermann, A Moritz, T. Vogl, and N. Abolmaali, 《无冠状动脉疾病患者的基于磁共振的冠状动脉血流速度测量》, 《欧洲放射学》**16**，1124–1130（2006年）。[89]J. E. Hall and M. E. Hall, 盖顿和霍尔医学生理学教科书 （爱思唯尔健康科学，2020年）。[90]G. Maurer, 《主动脉瓣反流》, Heart**92**，994–1000（2006年）。[91]S. A. Kajander, E. Joutsiniemi, M. Saraste, M. Pietilä, H. Ukkonen, A. Saraste, H. T. Sipilä, M. Teräs, M. Mäki, J. Airaksinen, et al., 《氧-15水心肌灌注绝对定量在冠状动脉疾病中的临床价值》, 《循环：心血管成像》**4**，678–684（2011年）。

[92]R. T. Padula、R. C. Camishion 和 W. F. Bollinger II，“收缩期主动脉瓣叶对冠状动脉口的阻塞”，《胸外科与心血管外科杂志》**50**，683–690（1965）。[93]A. M. Katz，心脏生理学 （Lippincott Williams & Wilkins，2010年）。[94]C. Vlachopoulos、M. O’Rourke 和 W. W. Nichols，《麦克唐纳动脉血流学：理论、实验与临床原理》（CRC出版社，2011年）。[95]S. W. Rabkin，“主动脉瓣反流与体循环动脉高血压患者的冠状动脉血流差异对舒张压目标的影响：系统综述与荟萃分析”，《临床心脏病学》**36**，728–736（2013年）。

[96]T. Kume、T. Kawamoto、H. Okura、N. Watanabe、E. Toyota、Y. Neishi、R. Sukmawan、R. Yamada、T. Akasaka 和 K. Yoshida，“主动脉瓣反流患者收缩期冠状动脉血流速度增加的机制”，《心脏瓣膜病杂志》**17**，89–93（2008）。

[97]C. A. Taylor、T. A. Fonte 和 J. K. Min，《将计算流体动力学应用于心脏计算机断层扫描，以无创方式量化血流储备分数：科学依据》，《美国心脏病学会杂志》**61**，2233–2241（2013年）。

致谢

A.Z.、C.V.、L.D. 和 A.Q. 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“跨尺度心脏建模：从心肌细胞到整个器官”，资助登记编号 2017AXL54F）提供的资助。

A.Z.、C.V.、L.D.、F.R. 和 A.Q. 是 INdAM 下属 GNCS“国家科学计算组”（Gruppo Nazionale per il Calcolo Scientifico）的成员。本研究获得了意大利 GNCS 通过 INdAM GNCS 项目 CUP E55F22000270001 提供的支持。_

作者感谢 CINECA 通过 ISCRA 计划授予奖项，为项目 IsC87_MCH（负责人：A.Zingaro，2021—2022年）和 IsB25_MathBeat（负责人：A. Quarteroni，2021—2022年）提供高性能计算资源及支持。

作者贡献声明

A.Z.：概念构思、方法学、软件实现、模拟、形式分析、撰写（初稿）。C.V.：项目管理、概念构思、方法学、形式分析、撰写（审阅）。L.D.：方法学、形式分析。F.R.：

方法学、形式分析。A.Q.：资金获取、项目管理、概念构思、方法学。所有作者均对手稿进行了编辑。

其他信息

登录号 本研究中使用和/或分析的数据集，可在提出合理请求后向通讯作者获取；**利益冲突**：作者声明不存在利益冲突。