

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

心血管跨尺度机制研究与生物力学模型*

赵东良¹ 任明明² 欧阳昆富^{1,2**} 谭文长^{1,3,4,5**}

1. 北京大学深圳研究生院 化学生物学与生物技术学院,深圳 518055
2. 北京大学深圳医院 心血管外科,深圳 518036
3. 北京大学 工学院,北京 100871
4. 深圳湾实验室 生物医学工程研究所,深圳 518132
5. 深港产学研基地,深圳 518057

[摘 要] 心血管系统在时间和空间上均具有多尺度特点,其中微观机制决定着微观结构并最终影响宏观功能。目前,心血管系统研究在各个尺度上均有一定进展,但各维度的整合与应用还处于起步阶段。结合分子生物学与细胞生物学技术、多组学技术、小动物模型构建技术、多尺度成像与功能检测技术以及计算机建模技术,将不同尺度实验数据进行整合,可以更好地理解心血管生理与病理特征。这种研究模式已在心肌钙信号、心脏与血管重塑、血流动力学、心脏动力学等研究中得到应用,为相关机制研究提供了新思路和新途径,并有望在分子到生理水平上实现对心血管系统的虚拟仿真,从而为特异性心血管疾病诊断、手术方案设计、非侵入性精准诊断、预测评估等提供新方法和新标准。

[关键词] 心血管生物力学;血流动力学;心肌力学;多尺度建模

心血管疾病是世界范围内的头号健康杀手,严重影响国民经济与人类健康^[1]。根据世界卫生组织在 2018 年发布的《世界卫生统计报告》,在 2016 年全球有约 1790 万人死于心血管疾病,占全球死亡人数的 31.4%,占慢性非传染性疾病死亡人数的 44%^[2]。生物力学因素在心血管疾病的发生和发展过程中扮演着重要角色,但是其生物力学机理至今不明。从生物力学角度阐明心血管疾病的生理、病理机制,对进一步揭示心血管疾病的生理、病理机制



欧阳昆富 北京大学深圳研究生院副教授、博士生导师;现任北京大学深圳医院心血管研究团队课题组长、研究员。主持和参与多项国家自然科学基金项目、科技部重点研发项目、省市自然科学基金项目等课题。



谭文长 北京大学博雅特聘教授,国家杰出青年基金获得者,国家重点研发计划项目负责人,获得教育部自然科学奖一等奖。长期从事生物力学、非牛顿流体力学的研究工作,在钙火花生物力学、心血管生物力学、分数阶反常扩散、粘弹性流体力学、微流动等方面取得了一系列研究成果。



赵东良 北京大学博士,北京大学博士后,主要从事心肌力学、血流动力学、组织力学重塑研究,主持或参与多项国家自然科学基金项目、科技部重点研发项目、省市自然科学基金项目等课题,发表学术论文 10 余篇。

收稿日期:2022-01-04;修回日期:2022-03-21

* 本文根据第 296 期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email:ouyang_kunfu@pku.edu.cn, tanwch@pku.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(81970421,82170235,11732001)、国家重点研发计划重点项目(2021YFA1000200)、广东省引进领军人才计划项目(1120133463)、深圳市海外高层次人才团队研究项目(KQTD201804111143400981)、深圳市科技计划(JCYJ20210324130401005)和深圳湾实验室科研启动项目(21300021)资助。

和临床治疗具有重要的科学意义。

心脏是血液循环系统的动力源泉,血管是物质运输、交换的管道,心脏与血管耦合协调工作,从生物力学角度分析心血管的多尺度、多场耦合力学行为,可以揭示心血管组织生物力学机制和力学信号对于组织的影响,从而揭示心血管重塑机理(如图1所示)。血流动力学结果在各个尺度均有重要生理意义,血管内皮细胞会对低壁面剪切应力做出响应造成低密度脂蛋白堆积从而产生粥样硬化^[3],高血管壁应力与动脉瘤组织破裂、主动脉夹层组织撕裂密切相关^[4],血流储备分数已经是临床评估冠状动脉狭窄程度的金标准^[5]。在心肌力学方面,根据美国心脏学会^[6]和欧洲生理学会^[7]指南,心脏收缩刚度和舒张刚度是临床评估心脏功能的两个重要指标。心肌力学分析计算出得到的结果主要是应力、应变,而高应变和高应力的区域意味着心肌需要更高的氧气消耗^[8]。然而长期处于高应力或高应变状态的心肌会导致心肌细胞增长、心室肥大^[9],并且打破了心

肌供需平衡^[10],所以心肌受力能评估心肌缺血情况。同时,心肌应力和应变对疾病发展中的心脏重塑有重要的意义^[11]。

从多尺度生物力学的角度认识生命体生长、发展、病变、衰亡过程的规律,能解决生物和生命健康领域所存在的难以解决的科学问题^[12]。基于细胞尺度、亚细胞尺度探寻生理病理机制,在组织层次测量组织重塑力学响应,在器官层次建立生物力学模型,从而提供了心血管临床诊断的新方法,进行个性化的心血管生物力学数值计算和虚拟手术研究。最终达到揭示机理、诊断评估、提供指导方案的目的。本文主要对血流动力学和心肌动力学两个方面论述了各个尺度的生物力学机制与力学模型,并对前沿领域、科学热点问题进行了展望。

1 血流动力学

1.1 血液流变学与血管组织学

血液由血浆(55%)和血细胞(45%)组成,从流

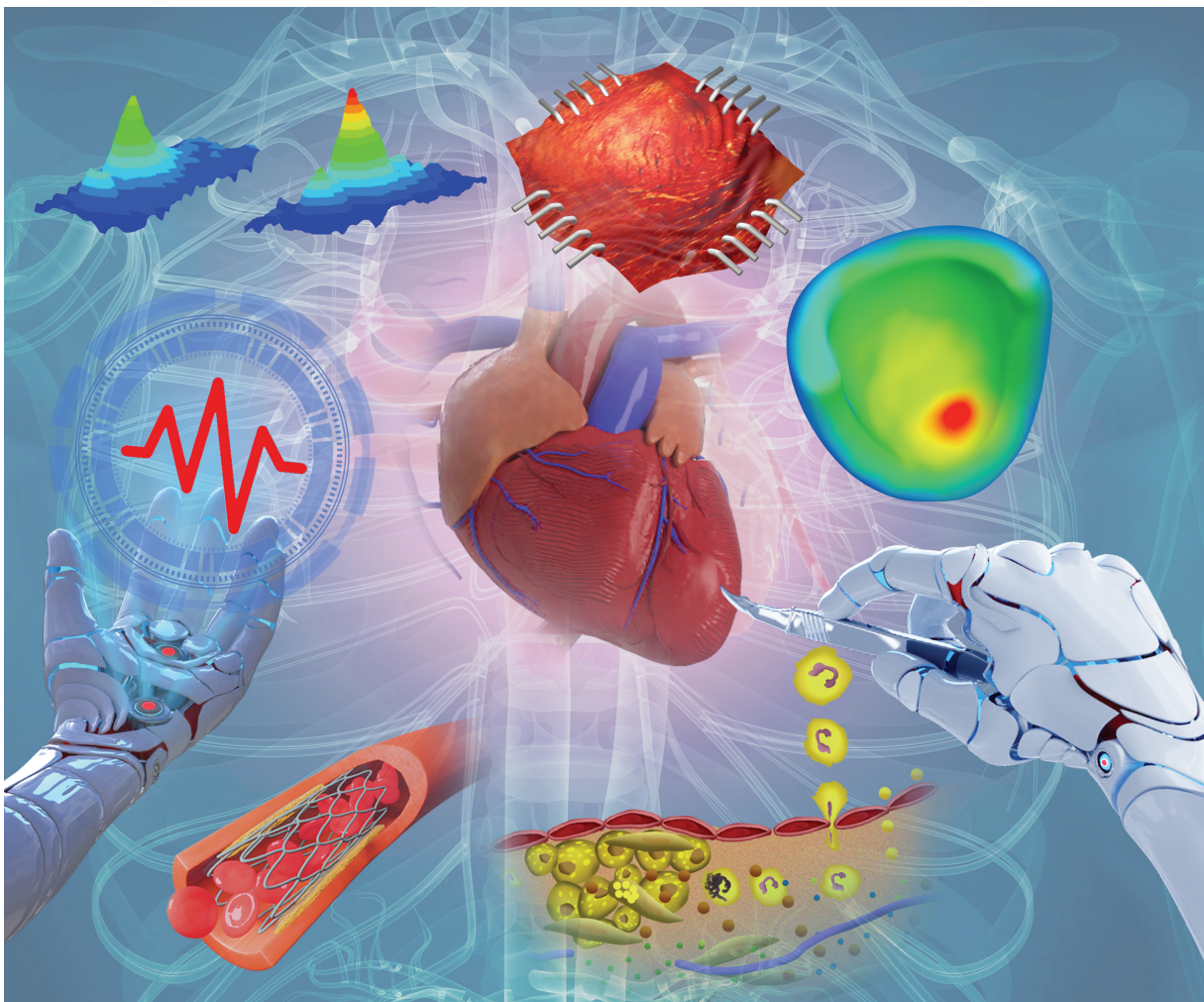


图1 心血管多尺度生物力学机制图

体力学角度看血浆是牛顿流体,而血细胞中 99% 是红细胞,还有少量的小血小板以及极少量的白细胞,血细胞悬浮于血浆之中,双凹原碟形的红细胞随着血浆流动而流动,导致血液在流体力学角度表现出非牛顿流体特性。Chien 等人^[13]在低流动剪切速率下针对不同血细胞体积分数实验研究剪切率与流速的关系,在血细胞体积分数为零的时候血浆确实为牛顿流体,非牛顿特性确实由血细胞产生^[14]。对于大血管内的血液流动,可以用著名的 Womersley 震荡流表述血液的运动^[15],高流动剪切率下通常可以将血液简化为牛顿流体。

血管壁组织作为输运血液的管道其组织学功能和力学性质尤为关键,与之相关的疾病如:动脉粥样硬化、动脉瘤、动脉夹层均严重影响着生命健康。早在 1881 年 Roy^[16]就对冠状血管壁进行了实验研究,发现了血管组织非线性和大变形的特点。许多学者的研究都集中于动物冠状动脉的力学特性^[17, 18],揭示了外膜和中膜的生理结构,Canham 等人^[19]发现了动物冠脉内膜成分并不会随着年龄增长而发生改变,但内膜厚度会增厚。Carmines 等^[20]测量了人冠状动脉新鲜组织力学性能,Holzapfel 等^[21]则以人离体冠脉为样品,将冠状动脉分层,分别测量各层的各向异性超弹性特点,但是不同个体之间的测量结果之间差异较大,同时他也对斑块组织力学性能进行测量并发现其各向异性的特点^[22]。Chuong 和 Fung^[23]首先探讨了血管零压力状态问题,并且通过存在张开角直观地说明了血管具有残余应力的事实,并离体测量了残余应力松弛后的血管变形情况。

1.2 血流与血管力学模型

在血液生物力学模型方面,小血管的血流动力学研究会采用非牛顿流体模型进行描述,其中 Herschel Bulkley 模型、Carreau 模型^[24]以及 Carreau-Yasuda 模型^[25]能较真实地模拟血液流动情况。血管直径小于红细胞的直径时,红细胞会变形挤过血管进行物质交换,该种行为可以采用耗散粒子动力学(Dissipative Particle Dynamics, DPD)的方法进行数值模拟,Janakiraman^[26]、Yuen^[27]和 Pan^[4, 28]等人利用 DPD 对毛细血管内红细胞的运动进行了系统研究。

经过数十年的发展对血管本构模型已经从当初的唯象学模型发展到具有生理意义的纤维增强各向异性超弹性模型。开始的唯象学模型由冯元桢^[23]等人提出,不同学者随后提出了各种超弹性模型,如 Delfino 等^[29]提出的各向同性模型和基于 Fung 本

构的超弹性横观各向同性模型^[30],Humphrey^[31]对血管做了均匀性假设并基于微结构特点提出了本构模型。2000 年 Gasser、Holzapfel 与 Ogden 提出了新的框架来描述血管的模型,他们考虑了血管组织内部纤维结构构建了纤维增强复合材料本构,该本构被大家公认为 GH0 模型^[32]。以胶原纤维为基底、弹性纤维为增强项的复合材料超弹性本构模型,之后又逐渐发展了弹性纤维的空间分布密度函数能更好的表述血管的各向异性^[33],近年来,Holzapfel 与 Fereidoonzhad^[34]正在对血管力学强度建立强度理论体系,以便结合数值计算评估血管内膜撕裂、动脉瘤破裂、斑块脱落等问题。

考虑血管残余应力与残余应变能解释血管壁应力集中这一悖论,更重要的是考虑血管零压力状态和零应力状态(由残余应力控制)才能还原血管生理状态的力学环境。Sigaeva^[35]对残余应力进行了一系列数学描述,从而建立了残余应力本构方程。Sasaki^[36]则根据 T 样条离散化的方法去构建主动脉零应力的几何模型。Bustamante 与 Holzapfel^[37]则通过解析方法分析了基于血管壁超弹性本构假设的直管残余应力问题。柳兆荣教授^[38]则提出了根据用反正弦函数对压力-体积实验数据拟合,从而得到求解血管壁周向残余应力的方法。

1.3 血流动力学

血流动力学已经广泛应用于冠状动脉狭窄^[5]、动脉瘤^[39]、分叉病变^[40]、冠状动脉旁路移植术^[41]、微循环^[41, 42]问题分析,流固耦合数值计算方法则可以实现血管壁与血流相互作用的模拟,不仅能得到血管的流场信息,还可以分析出血管壁所受的应力情况,揭示血管所处力学环境。其计算结果:血流储备分数(Fractional Flow Reserve, FFR)、壁面剪切应力(Wall Shear Stress, WSS)、时间平均壁面剪切应力(Time-Averaged Wall Shear Stress, TAWSS)、震荡剪切指数(Oscillation Shear Index, OSI)、时间平均壁面剪切应力梯度(Time-Averaged WSS Gradient, TAWSSG)、横向壁面剪切应力(Time-Averaged Wall Shear Stress, transWSS)已经具备临床指导意义。当 $FFR < 0.8$ ^[5]时可以诊断为冠脉狭窄严重,需要采用支架植入术或冠状动脉旁路移植术进行干预治疗,当 $TAWSS < 4 \text{ dynes/cm}^2$ ^[43]、 $OSI \geq 0.15$ ^[44]、 $TAWSSG \geq 500 \text{ dynes/cm}^3$ ^[45]、 $transWSS \geq 6 \text{ dynes/cm}^2$ ^[46]可以认为该处壁面剪切应力低,该区域容易发生炎症反应进而形成冠脉粥样硬化,需要干预或者服用药物。刘有军、乔

爱科课题组对冠脉粥样硬化血流动力学进行了系统地研究^[47],霍云龙课题组对冠状动脉旁路移植术进行了大量研究^[41],邓小燕教授对血管内大分子传质、血栓形成机制做了系统性研究^[48]。主动脉弓的三层血管壁结构的流固耦合数值计算方法已经建立以便评估主动脉夹层、动脉瘤的力学状态^[49],Gerbeau等人^[50]就采用流固耦合的方法对基于医学影像重建的血管进行了力学分析,Bianchi^[51]则建立了多尺度的流固耦合框架,该框架能详细描述血管纤维的变形。

在深入认知血管生理与病理特点和力学模型与数值计算方法的发展下,大量学者针对血管支架设计评估、血管流固耦合进行基于临床的数值研究^[52],血流动力学有了广泛的临床应用。支架作为血管狭窄治疗的主要方法,其强度、疲劳等力学性能、几何结构以及药物洗脱支架的作用效果十分重要,以及分叉病变的支架设计都离不开有限元的分析^[53]。Conway等^[54]基于超弹性的血管及斑块本构对球囊释放过程做了数值模拟,但是基于Gasser-Holzappel-Ogden各向异性超弹性本构对患者冠脉的流固耦合分析还是比较欠缺。对于零压力(unload)状态的讨论依然是生物力学研究的难点,Peirlinck等^[55]采用逆解法通过有限元数值模拟得到了血管的零压力状态,但是残余应力仍然没有被考虑。Jayendiran等^[56]通过流固耦合分析方法研究不同材料的人工血管代替解决主动脉血管的生物力学响应。Torii等^[4]则对动脉瘤进行了流固耦合分析以预测动脉瘤破裂情况。

2 心脏多尺度动力学

2.1 钙火花扩散模型

自程和平院士1993年首次实验发现钙火花^[57]以来,已经证实钙火花是细胞内贮钙经雷诺丁受体或IP₃受体释放的基本单位。在心肌单细胞中,钙火花是指心肌细胞内肌浆网上钙通道自发开放或由单个L型通道开放引起的局部钙释放事件,是心脏兴奋—收缩耦联的基础。以钙火花为基本钙释放事件的发现,为认识钙信号系统和细胞组织形式提供了重要的启示。心衰在微观上常常伴随着钙超载,即细胞内钙离子平均浓度升高的现象,发现单个钙离子通道的随机开放可以影响钙火花、钙波的发生频率,这对进一步揭示钙超载的生物力学机理提供了新的理论基础。分子蛋白层面,在心衰心脏组织中线粒体分裂等相关生物过程蛋白显著上调^[58],心

肌收缩功能等相关通路蛋白显著降低,Mff过表达导致功能紊乱的线粒体分裂,下调Map11c3a将抑制自噬,破坏清除功能紊乱的线粒体的过程,进而导致细胞凋亡。

在生物力学角度来看,钙火花是亚细胞尺度上钙离子点源扩散和胞内物质进行化学反应动力学过程。在采用经典的Fick扩散模拟钙火花过程中,发现模拟得到的钙火花的半高宽只有1 μ m左右,约为实验观察值的一半,叫做钙火花的“峰宽悖论”。钙火花不符合经典的Fick扩散,谭文长教授研究了细胞液粘弹特性对心肌细胞内钙火花的影响^[59],建立了钙火花空间反常扩散的力学模型,成功解释了“钙火花峰宽”悖论,发现了钙离子在细胞内的反常扩散机制,从而在亚细胞和细胞层次研究了钙离子、钙火花、钙空穴、钙波、钙瞬变的力学模型和生物力学机制^[60, 61]。

2.2 心肌组织力学

对于心肌组织力学的实验研究研究早在20世纪60年代就已经开始了一些宏观的测量,心脏跳动过程的应变、心肌组织材料的本构关系以及心肌纤维方向的测量是宏观研究的基础。Hunter带领其学生McCulloch离体测量了大量犬、白兔等动物的心脏外膜应变^[62],Villarreal等^[63]则采用了内置金属探针的方式测量了犬心肌内部的变形。而今数字图像相关技术已经应用于心脏全场应变测量,能准确测量心脏跳动过程中心外膜应变^[64]。杨卫院士及其团队^[65]展开了犬心肌多位点单轴拉伸的实验研究。Yin等^[66]对于犬的心肌组织做了大量双轴拉伸实验和不同应变率下的双轴拉伸实验^[67],以此描述心肌的被动舒张力学性能,以此数据证明了心肌组织的超弹性特点。Dokos等^[68]对立方体心肌组织进行了各方向的简单剪切实验,以完善对心肌的力学描述,应变(率)—应力关系的实验测量为以后力学模型的提出提供了强有力的基础。Omens与Fung^[69]首次提出了心室残余应力的问题,并从张角与残余应变两个方面进行了测量。Streeter等^[70]首次对犬的左心室在舒张期和收缩期心肌纤维方向做了测量,发现心肌纤维角度从心内膜的+60°到心外膜的-60°呈线性变化,尽管在舒张期到收缩期的过程中心肌厚度增加了28%,但是心肌纤维角度没有明显的变化。近些年来随着影像技术的发展,核磁共振弥散张量成像(Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, DT MRI)可以通过张量成像来定量地刻画水分子的弥散程度,从而追踪心肌细胞

的方向^[71]。最近一些研究集中在研究心肌组织的微结构^[72]以及其在拉伸中的变化^[73]。

在力学模型方面,对于心肌组织主要有被动舒张和主动收缩等力学行为, Guccione 等^[74]在 1991 年提出基于 Fung 模式的横观各向同性超弹性本构方程,该心肌组织的被动舒张力学模型被广为接受。直至 2009 年 Holzapfel 和 Ogden^[75]才提出新的基于复合材料力学的各向异性超弹性模型。然而心肌组织主动收缩的力学描述就更为复杂, Guccione 等^[76, 77]在 1993 年提出了融合心肌细胞内钙离子浓度、肌小节长度、收缩力的主动收缩模型,是一个考虑了不同尺度效应的模型,该模型被沿用至今。

2.3 心脏数值计算

由于心脏跳动过程中的大变形(几何非线性)和组织超弹性(物理非线性)特点,心肌受力采用基于连续介质力学的非线性有限元数值计算方法来计算。Veenstra 等^[78]和 Hanna 等^[79]基于理想的长椭圆左心室心肌模型对心室力学进行了分析。Okajima 等^[80]建立了第一个三维真实病人的心室形态模型进行力学分析。浙江大学夏灵等^[81]虚拟人课题组将心脏简化为各向同性线弹性材料进行虚拟心脏病理仿真研究。近二十年来,随着影像技术的发展,基于核磁共振^[82](Magnetic Resonance Imaging, MRI)、电子计算机断层扫描^[83](Computed Tomography, CT)、超声^[84](Ultrasound, Us)等影像重建的真实心脏都已经用于左心室心肌力学的计算当中。同时,也有部分工作是针对于双心室的力学分析^[85],针对心室力学的相关研究,加利福尼亚大学圣迭戈分校生物力学研究组开发了 Continuity 软件及相应算法来进行计算分析。心肌力学分析已经用于虚拟手术^[86]、手术评价^[87]、介入设备设计^[88]等方面。东南大学唐达林课题组基于 CT 和 MRI 对临床患者各种心室疾病做了一系列流固耦合研究,其中将心肌简化为了各向同性超弹性组织^[89]。北京大学谭文长教授、赵东良博士^[90-93]通过建立动物模型的方式,结合影像扫描、生理测量和参数优化建立了心肌梗死、左心室肥大和射血分数保留型心衰的心肌力学模型,并分析了疾病发展过程中的心肌应力重塑特点^[94]。

近几年达索公司、加利福尼亚大学旧金山分校 Guccione 教授和斯坦福 Kuhl 教授共同组织了世界范围的虚拟心脏项目^[84],建立了整个四腔室的多尺度多场耦合心脏模型^[95],并开展了心力衰竭^[96]与房

颤^[95]等一系列研究。对于心室零压力状态的求解依然是学界的难点, Klotz 等^[97]测量了老鼠、猪和人心脏零压力状态的体积,此体积可以用于校对心肌力学有限元的计算结果。Peirlinck 等^[55]建立了逆解法,通过有限元计算找到心室零压力状态, Nikou 等^[98]采用构型迭代的方式找到了零压力状态, Krishnamurthy 等^[99]则采用了变形梯度迭代的方式寻找零压力构型。也有很多工作是围绕心室内血流动力学的数值计算^[100, 101]以及基于心脏模型的药代动力学机器学习分析^[102],佐治亚理工大学孙伟教授团队则侧重于瓣膜的流固耦合分析^[103],但是目前还很难达到完全模拟心脏跳动。

3 总结与展望

心血管疾病是威胁生命健康的重要原因,本文从生物力学角度综述了心脏与血管的多尺度机制和建模呈现,涵盖了实验测量、力学模型、数值计算各种方法的论述,强调了在细胞尺度、组织尺度、器官系统尺度的生物力学机制。心脏作为动力源泉通过血管输送着血液,心脏与血管耦合工作,其生物力学机制是目前国内外前沿和热点问题。

国内外学者已经在各个尺度上对血流动力学进行了大量研究,目前需要增强各个尺度之间研究的联系,具体在以下方面需要进一步深入探索:(1) 血管壁各层细胞对于力学信号的响应:进一步探究“力—基因—蛋白”之间的关系,阐明生物力学的分子机制,促炎症、促血管调控基因是新的治疗靶点;(2) 血管组织多尺度模型与生长模型:探究血管组织主被动力学行为在微观、细观、宏观的变形—受力特点,考虑病理下(如:动脉瘤、粥样硬化、主动脉夹层)组织重塑的生长模型;(3) 微循环模型与计算:考虑与柔性血管壁进行物质交换的红细胞流动模型,基于红细胞运动的微循环网络大规模数值计算;(4) 血流动力学:病人个性化血管的快速重建与特异性边界条件获取,建立高保真多尺度血流动力学模型,构造高精度流固耦合问题计算方法与可扩展并行算法,虚拟介入手术与临床随访评估。

在心肌力学方面由于生物物理问题的高度复杂性,需要加大在心肌力学方面的投入,具体在以下方面需要进一步深入探索:(1) 心肌细胞力学:定量研究心肌细胞钙离子的时空动力学变化与左心室舒张期主动松弛能力受损和心肌僵硬增加之间的关系,结合分子生物学与细胞生物学技术、多组学技术

的力学生物学研究;(2) 心肌组织力学:组织力学宏观拉伸,微观结构组织学变化,多尺度成像与功能检测技术运用,心肌细胞与毛细血管之间的耦合关系,心肌缺血的心肌应力阈值,心肌梗死发展过程中力学行为的变化,生理、病理状态下的力学性能(如:心肌缺血、心肌梗死、心室肥大、心力衰竭);(3) 多尺度和多物理场的心脏动力学模型:细胞—组织—器官间相互作用的力学模型,考虑心电—血流—心肌舒张的电势场—流场—应力场多场耦合数值计算方法,瓣膜流固耦合分析,包括心脏与主动脉、肺动脉的耦合的心血管系统研究。

心血管跨尺度生物力学机制研究与建模呈现为心血管研究提供了新的视野。血管心血管领域的研究更需要生物学、临床医学、生物力学等多个学科交叉融合,探索心血管病理发展重塑机制,有助于开启心血管疾病治疗新途径、新思路、新征程。

参 考 文 献

- [1] Zhang M, Shi Y, Shi OM, et al. Geographical variations in cardiovascular health in China: a nationwide population-based survey of 74 726 adults. *The Lancet Regional Health Western Pacific*, 2020, 3: 100033.
- [2] 姜宗来. 心血管力学生物学研究新进展// 第八届全国生物力学学术会议论文集. 2006.
- [3] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine*, 1987, 316 (22): 1371—1375.
- [4] Torii R, Oshima M, Kobayashi T, et al. Fluid-structure interaction modeling of a patient-specific cerebral aneurysm: influence of structural modeling. *Computational Mechanics*, 2008, 43(1): 151—159.
- [5] Koo B, Erglis A, Doh J, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 58 (19): 1989—1997.
- [6] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2007, 28(20): 2539—2550.
- [7] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 2016, 17 (12): 1321—1360.
- [8] Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH Jr, et al. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *The American Journal of Physiology*, 1958, 192(1): 148—156.
- [9] Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *The American Journal of Medicine*, 1980, 69(4): 576—584.
- [10] Jan KM. Distribution of myocardial stress and its influence on coronary blood flow. *Journal of Biomechanics*, 1985, 18 (11): 815—820.
- [11] Klepach D, Lee LC, Wenk JF, et al. Growth and remodeling of the left ventricle: a case study of myocardial infarction and surgical ventricular restoration. *Mechanics Research Communications*, 2012, 42: 134—141.
- [12] 姜宗来. 从生物力学到力学生物学的进展. *力学进展*, 2017, 47(00): 309—332.
- [13] Chien S, Usami S, Taylor HM, et al. Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates. *Journal of Applied Physiology*, 1966, 21(1): 81—87.
- [14] 钱德兰, 里特杰斯, 邓小燕. 生物流体力学. 北京: 机械工业出版社, 2014.
- [15] Sexl T. Über den von EG. Richardson entdeckten „Annulareffekt“. *Zeitschrift Für Physik*, 1930, 61(5/6): 349—362.
- [16] Roy CS. The elastic properties of the arterial wall. *The Journal of Physiology*, 1881, 3(2): 125—159.
- [17] Gow BS, Schonfeld D, Patel DJ. The dynamic elastic properties of the canine left circumflex coronary artery. *Journal of Biomechanics*, 1974, 7(5): 389—395.
- [18] Bund SJ, Oldham AA, Heagerty AM. Mechanical properties of porcine small coronary arteries in one-kidney, one-clip hypertension. *Journal of Vascular Research*, 1996, 33(2): 175—180.
- [19] Canham PB, Finlay HM, Dixon JG, et al. Measurements from light and polarised light microscopy of human coronary arteries fixed at distending pressure. *Cardiovascular Research*, 1989, 23(11): 973—982.
- [20] Carmines DV, McElhaney JH, Stack R. A piece-wise non-linear elastic stress expression of human and pig coronary arteries tested in vitro. *Journal of Biomechanics*, 1991, 24 (10): 899—906.
- [21] Holzapfel GA, Sommer G, Gasser CT, et al. Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2005, 289 (5): H2048—H2058.
- [22] Holzapfel GA, Sommer G, Regitnig P. Anisotropic mechanical properties of tissue components in human atherosclerotic plaques. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2004, 126(5): 657—665.
- [23] Chuong CJ, Fung YC. On residual stresses in arteries. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1986, 108(2): 189—192.
- [24] Brereton MG. Dynamics of polymeric liquids. *Physics Bulletin*, 1978, 29(1): 26.

- [25] Yasuda K, Armstrong RC, Cohen RE. Shear flow properties of concentrated solutions of linear and star branched polystyrenes. *Rheologica Acta*, 1981, 20(2): 163—178.
- [26] Janakiraman V, Sastry S, Kadambi JR, et al. Experimental investigation and computational modeling of hydrodynamics in bifurcating microchannels. *Biomedical Microdevices*, 2008, 10(3): 355—365.
- [27] Dzwiniel W, Boryczko K, Yuen DA. A discrete-particle model of blood dynamics in capillary vessels. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2003, 258(1): 163—173.
- [28] Pan WX, Caswell B, Karniadakis GE. A low-dimensional model for the red blood cell. *Soft Matter*, 2010, 6(18): 10.1039/C0SM00183J.
- [29] Delfino A, Stergiopoulos N, Moore JE, et al. Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics*, 1997, 30(8): 777—786.
- [30] Holzapfel GA, Gasser TC, Ogden RW. Comparison of a multi-layer structural model for arterial walls with a fung-type model, and issues of material stability. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2004, 126(2): 264—275.
- [31] Humphrey JD. *Cardiovascular Solid Mechanics*. New York, NY: Springer New York, 2002.
- [32] Holzapfel GA, Gasser TC, Ogden RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of Elasticity and the Physical Science of Solids*, 2020, 61(1): 1048.
- [33] Holzapfel GA. *Collagen in Arterial Walls: Biomechanical Aspects*. Collagen, 2008: 285—324.
- [34] Holzapfel GA, Fereidoonzhad B. *Modeling of damage in soft biological tissues*. Biomechanics of Living Organs. Amsterdam: Elsevier, 2017: 101—123.
- [35] Sigaeva T, Sommer G, Holzapfel GA, et al. Anisotropic residual stresses in arteries. *Journal of the Royal Society Interface*, 2019, 16(151): 20190029.
- [36] Sasaki T, Takizawa K, Tezduyar TE. Aorta zero-stress state modeling with T-spline discretization. *Computational Mechanics*, 2019, 63(6): 1315—1331.
- [37] Bustamante R, Holzapfel GA. Methods to compute 3D residual stress distributions in hyperelastic tubes with application to arterial walls. *International Journal of Engineering Science*, 2010, 48(11): 1066—1082.
- [38] 柳兆荣, 滕忠照, 覃开蓉. 用 p - V 指数关系确定血管壁的周向应力. *力学学报*, 2002, 34(1): 87—95.
- [39] Huang X, Liu DH, Yin XP, et al. Morphometry and hemodynamics of posterior communicating artery aneurysms: Ruptured versus unruptured. *Journal of Biomechanics*, 2018, 76: 35—44.
- [40] Chen HY, Moussa ID, Davidson C, et al. Impact of main branch stenting on endothelial shear stress: role of side branch diameter, angle and lesion. *Journal of the Royal Society, Interface*, 2012, 9(71): 1187—1193.
- [41] Fan TT, Lu Y, Gao Y, et al. Hemodynamics of left internal mammary artery bypass graft: effect of anastomotic geometry, coronary artery Stenosis, and postoperative time. *Journal of Biomechanics*, 2016, 49(5): 645—652.
- [42] Lee JCJ, Pullan AJ, Smith NP. A computational model of microcirculatory network structure and transient coronary microcirculation. *Conference Proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*, 2004, 2004: 3808—3811.
- [43] Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 1999, 282(21): 2035—2042.
- [44] Nordgaard H, Swillens A, Nordhaug D, et al. Impact of competitive flow on wall shear stress in coronary surgery: computational fluid dynamics of a LIMA-LAD model. *Cardiovascular Research*, 2010, 88(3): 512—519.
- [45] Kleinstreuer C, Hyun S, Buchanan JR Jr, et al. Hemodynamic parameters and early intimal thickening in branching blood vessels. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 2001, 29(1): 1—64.
- [46] Mohamied Y, Rowland EM, Bailey EL, et al. Change of direction in the biomechanics of atherosclerosis. *Annals of Biomedical Engineering*, 2015, 43(1): 16—25.
- [47] 刘有军, 乔爱科, 黄伟, 等. 血流动力学数值模拟与动脉粥样硬化研究进展. *力学进展*, 2002, 32(3): 435—443.
- [48] Deng XY, Marois Y, How T, et al. Luminal surface concentration of lipoprotein (LDL) and its effect on the wall uptake of cholesterol by canine carotid arteries. *Journal of Vascular Surgery*, 1995, 21(1): 135—145.
- [49] Gao F, Watanabe M, Matsuzawa T. Fluid-structure interaction within 3-layered aortic arch model under pulsatile blood flow. *Sixth International Conference on Parallel and Distributed Computing Applications and Technologies (PDCAT'05)*. Dalian, China. IEEE, 2005: 989—992.
- [50] Gerbeau JF, Vidrascu M, Frey P. Fluid-structure interaction in blood flows on geometries based on medical imaging. *Computers & Structures*, 2005, 83(2/3): 155—165.
- [51] Bianchi D, Monaldo E, Gizzi A, et al. A FSI computational framework for vascular physiopathology: a novel flow-tissue multiscale strategy. *Medical Engineering & Physics*, 2017, 47: 25—37.
- [52] Perrin D, Demanget N, Badel P, et al. Deployment of stent grafts in curved aneurysmal arteries: toward a predictive numerical tool. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2015, 31(1): e02698.
- [53] Karimi A, Razaghi R, Shojaei A, et al. An experimental-nonlinear finite element study of a balloon expandable stent inside a realistic stenotic human coronary artery to investigate plaque and arterial wall injury. *Biomedizinische Technik Biomedical Engineering*, 2015, 60(6): 593—602.
- [54] Conway C, McGarry JP, McHugh PE. Modelling of atherosclerotic plaque for use in a computational test-bed for stent angioplasty. *Annals of Biomedical Engineering*, 2014, 42(12): 2425—2439.
- [55] Peirlinck M, de Beule M, Segers P, et al. A modular inverse elastostatics approach to resolve the pressure-induced stress state for in vivo imaging based cardiovascular modeling. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018, 85: 124—133.

- [56] Jayendiran R, Nour BM, Ruimi A. Dacron graft as replacement to dissected aorta: a three-dimensional fluid-structure-interaction analysis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018, 78: 329–341.
- [57] Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB. Calcium Sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science*, 1993, 262(5134): 740–744.
- [58] Zhang WX, Zhang H, Yao WJ, et al. Morphometric, hemodynamic, and multi-omics analyses in heart failure rats with preserved ejection fraction. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3362.
- [59] Tan WC, Fu CQ, Fu CJ, et al. An anomalous subdiffusion model for calcium spark in cardiac myocytes. *Applied Physics Letters*, 2007, 91(18): 183901.
- [60] Chen XD, Feng YD, Huo YL, et al. The interplay of rogue and clustered ryanodine receptors regulates Ca^{2+} waves in cardiac myocytes. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 393.
- [61] Chen XD, Feng YD, Huo YL, et al. Effects of rogue ryanodine receptors on Ca^{2+} Sparks in cardiac myocytes. *Royal Society Open Science*, 2018, 5(2): 171462.
- [62] McCulloch AD, Smaill BH, Hunter PJ. Left ventricular epicardial deformation in isolated arrested dog heart. *The American Journal of Physiology*, 1987, 252(1): H233–H241.
- [63] Villarreal FJ, Waldman LK, Lew WY. Technique for measuring regional two-dimensional finite strains in canine left ventricle. *Circulation Research*, 1988, 62(4): 711–721.
- [64] Hokka M, Mirow N, Nagel H, et al. In-vivo deformation measurements of the human heart by 3D Digital Image Correlation. *Journal of Biomechanics*, 2015, 48(10): 2217–2220.
- [65] 章湘明, 马念科, 杨帆, 等. 狗的多位点心肌拉伸性质的实验研究. *工程力学*, 2007, 24(12): 169–174.
- [66] Demer LL, Yin FC. Passive biaxial mechanical properties of isolated canine myocardium. *The Journal of Physiology*, 1983, 339(1): 615–630.
- [67] Yin FC, Strumpf RK, Chew PH, et al. Quantification of the mechanical properties of noncontracting canine myocardium under simultaneous biaxial loading. *Journal of Biomechanics*, 1987, 20(6): 577–589.
- [68] Dokos S, Smaill BH, Young AA, et al. Shear properties of passive ventricular myocardium. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2002, 283(6): H2650–H2659.
- [69] Omens JH, Fung YC. Residual strain in rat left ventricle. *Circulation Research*, 1990, 66(1): 37–45.
- [70] Streeter DD, Spotnitz HM, Patel DP, et al. Fiber orientation in the canine left ventricle during Diastole and Systole. *Circulation Research*, 1969, 24(3): 339–347.
- [71] Mekkaoui C, Reese TG, Jackowski MP, et al. Diffusion MRI in the heart. *NMR in Biomedicine*, 2017, 30(3): e3426.
- [72] Xi C, Kassab GS, Lee LC. Microstructure-based finite element model of left ventricle passive inflation. *Acta Biomaterialia*, 2019, 90: 241–253.
- [73] 赵东良, 张闻熙, 谭文长. 心力衰竭的宏微观生物力学研究. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 44.
- [74] Guccione JM, McCulloch AD, Waldman LK. Passive material properties of intact ventricular myocardium determined from a cylindrical model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1991, 113(1): 42–55.
- [75] Holzapfel GA, Ogden RW. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, 367(1902): 3445–3475.
- [76] Guccione JM, McCulloch AD. Mechanics of active contraction in cardiac muscle; part I—Constitutive relations for fiber stress that describe deactivation. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1993, 115(1): 72–81.
- [77] Guccione JM, Waldman LK, McCulloch AD. Mechanics of active contraction in cardiac muscle; part II—Cylindrical models of the systolic left ventricle. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1993, 115(1): 82–90.
- [78] Arts T, Reneman RS, Veenstra PC. A model of the mechanics of the left ventricle. *Annals of Biomedical Engineering*, 1979, 7(3/4): 299–318.
- [79] Streeter DD, Hanna WT. Engineering mechanics for successive states in canine left ventricular myocardium. II. Fiber angle and sarcomere length. *Circulation Research*, 1973, 33(6): 656–664.
- [80] Okajima M, Fujino T, Kobayashi T, et al. Computer simulation of the propagation process in excitation of the ventricles. *Circulation Research*, 1968, 23(2): 203–211.
- [81] 田亚琴, 窦建洪, 夏灵, 等. 虚拟心脏仿真研究进展及其在临床中的应用. *北京生物医学工程*, 2018, 37(5): 545–550.
- [82] Bishop MJ, Plank G, Burton RAB, et al. Development of an anatomically detailed MRI-derived rabbit ventricular model and assessment of its impact on simulations of electrophysiological function. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2010, 298(2): H699–H718.
- [83] Canè F, Verheghe B, de Beule M, et al. From 4D medical images (CT, MRI, and ultrasound) to 4D structured mesh models of the left ventricular endocardium for patient-specific simulations. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 7030718.
- [84] Baillargeon B, Rebelo N, Fox DD, et al. The Living Heart Project: a robust and integrative simulator for human heart function. *European Journal of Mechanics - A/Solids*, 2014, 48: 38–47.
- [85] Nielsen PM, le Grice IJ, Smaill BH, et al. Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart. *The American Journal of Physiology*, 1991, 260(4): H1365–H1378.
- [86] Lee LC, Zhang ZH, Hinson A, et al. Reduction in left ventricular wall stress and improvement in function in failing hearts using algisyl-LVR. *Journal of Visualized Experiments*, 2013(74): e50096.
- [87] Lee LC, Wenk JF, Zhong L, et al. Analysis of patient-specific surgical ventricular restoration: importance of an ellipsoidal left ventricular geometry for diastolic and systolic function. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985)*, 2013, 115(1): 136–144.

- [88] Lee RJ, Hinson A, Bauernschmitt R, et al. The feasibility and safety of Algisyl-LVR™ as a method of left ventricular augmentation in patients with dilated cardiomyopathy: initial first in man clinical results. *International Journal of Cardiology*, 2015, 199: 18—24.
- [89] Deng L, Huang XY, Yang C, et al. Patient-specific CT-based 3D passive FSI model for left ventricle in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2018, 21(3): 255—263.
- [90] Yin ZJ, Zhang WX, Zhao DL, et al. Cardiac wall mechanics analysis in hypertension-induced heart failure rats with preserved ejection fraction. *Journal of Biomechanics*, 2020, 98: 109428.
- [91] 赵东良, 霍云龙, 谭文长. 关于植入降落伞对改善心衰患者左心室力学性能的研究// 第十二届全国生物力学学术会议暨第十四届全国生物流变学学术会议, 西安, 2018.
- [92] Zhao DL, Niu P, Sun XT, et al. Mechanical difference of left ventricle between rabbits of myocardial infarction and hypertrophy. *Journal of Biomechanics*, 2020, 111: 110021.
- [93] Zhao DL, Huo YL, Tan WC. A research about single-point ligated ischemic heart failure rabbits in physiology and biomechanics. *The FASEB Journal*, 2018, doi. org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.lb241.
- [94] 赵东良, 谭文长. 心脏重塑过程中的心力学研究. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 261.
- [95] Baillargeon B, Costa I, Leach JR, et al. Human cardiac function simulator for the optimal design of a novel annuloplasty ring with a sub-valvular element for correction of ischemic mitral regurgitation. *Cardiovascular Engineering and Technology*, 2015, 6(2): 105—116.
- [96] Sack KL, Baillargeon B, Acevedo-Bolton G, et al. Partial LVAD restores ventricular outputs and normalizes LV but not RV stress distributions in the acutely failing heart in silico. *The International Journal of Artificial Organs*, 2016, 39(8): 421—430.
- [97] Klotz S, Hay I, Dickstein ML, et al. Single-beat estimation of end-diastolic pressure-volume relationship: a novel method with potential for noninvasive application. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2006, 291(1): H403—H412.
- [98] Nikou A, Dorsey SM, McGarvey JR, et al. Effects of using the unloaded configuration in predicting the in vivo diastolic properties of the heart. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2016, 19(16): 1714—1720.
- [99] Krishnamurthy A, Villongco CT, Chuang J, et al. Patient-specific models of cardiac biomechanics. *Journal of Computational Physics*, 2013, 244: 4—21.
- [100] Khalafvand SS, Ng EYK, Zhong L. CFD simulation of flow through heart: a perspective review. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2011, 14(1): 113—132.
- [101] Doost SN, Zhong L, Su BY, et al. The numerical analysis of non-Newtonian blood flow in human patient-specific left ventricle. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2016, 127: 232—247.
- [102] Costabal FS, Matsuno K, Yao J, et al. Machine learning in drug development: Characterizing the effect of 30 drugs on the QT interval using Gaussian process regression, sensitivity analysis, and uncertainty quantification. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 2019, 348: 313—333.
- [103] Mao WB, Caballero A, McKay R, et al. Fully-coupled fluid-structure interaction simulation of the aortic and mitral valves in a realistic 3D left ventricle model. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184729.

Cardiovascular Cross-scale Mechanism Research and Biomechanical Model

Zhao Dongliang¹ Ren Mingming² Ouyang Kunfu^{1, 2*} Tan Wenchang^{1, 3, 4, 5*}

1. School of Chemical Biology and Biotechnology, Peking University Shenzhen Graduate School, Shenzhen 518055

2. Department of Cardiovascular Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036

3. College of Engineering, Peking University, Beijing 100871

4. Institute of Biomedical Engineering, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132

5. PKU-HKUST Shenzhen-Hong Kong Institution, Shenzhen 518057

Abstract The cardiovascular system has multi-scale characteristics in time and space, in which the micro mechanism determines the micro structure and ultimately affects the macro function. At present, research on the cardiovascular system has made certain progress of various scales, but the integration and application of various dimensions is still in its infancy. Combining molecular biology and cell biology technology, multi-omics technology, small animal model construction technology, multi-scale imaging and functional

* Corresponding Author, Email: ouyang_kunfu@pku.edu.cn, tanwch@pku.edu.cn

testing technology, and computer modeling technology, integrating experimental data at different scales can better understand cardiovascular physiology and pathological features. This research model has been applied in the research of cardiac calcium signals, heart and blood vessel remodeling, hemodynamics, myocardial mechanics. It provides new ideas and new ways for the research of related mechanisms, and is expected to be at the molecular to physiological level. The virtual simulation of the cardiovascular system, so as to provide new methods and new standards for specific cardiovascular disease diagnosis, surgical plan design, non-invasive precision diagnosis, predictive evaluation.

Keywords cardiovascular biomechanics; hemodynamics; myocardial mechanics; multi-scale modeling

(责任编辑 张强)

· 征订启事 ·

欢迎订阅《国家自然科学基金委员会 2021 年度报告》

《国家自然科学基金委员会 2021 年度报告》业已出版,该书全面介绍了 2021 年度国家自然科学基金深化改革、财政预算支出与资助总体情况、各类项目申请、资助和结题情况,展示了部分重要资助成果,总结了国际(地区)合作与交流、科研诚信建设等有关工作,是全面了解和研究基金工作的重要参考资料,对于广大科研依托单位管理部门、科研工作者、科技政策研究人员以及科技管理部门具有重要的参考价值。

由于印数有限,请需要的部门和人员及时将填写完整的征订单和贵单位(个人)的转账记录一并发至 zhaoux@nsfc.gov.cn。我们将尽快邮寄书籍,并根据征订信息开具电子发票,以邮件的形式发至联系人邮箱,请注意查收。

国家自然科学基金委员会
科学传播与成果转化中心

征 订 单

书 名	《国家自然科学基金委员会 2021 年度报告》
定 价	98.00 元
订阅份数	份
总计金额	¥ 元
总计大写	万 仟 佰 拾 元整
汇款日期	
经办人	
联系电话	
Email	
邮寄地址	
发票抬头	
纳税人识别号或 统一社会信用代码	

联系信息

联系人	赵晓雪
联系电话	010-62326921
电子邮箱	zhaoux@nsfc.gov.cn
通信地址	北京市海淀区双清路 83 号 国家自然科学基金委员会 科学传播与成果转化中心
邮政编码	100085
银行户名	国家自然科学基金委员会 科学传播与成果转化中心
开户银行	中国工商银行北京北太平庄支行
账号	0200010009200062483