

· 专题:双清论坛“虚拟生理人体与医学应用” ·

虚拟生理心脏研究进展*

骆功宁¹ 王玮² 李钦策¹ 王宽全^{1**}

1. 哈尔滨工业大学 计算机科学与技术学院, 哈尔滨 150001
2. 哈尔滨工业大学(深圳) 计算机科学与技术学院, 深圳 518055

[摘要] 心脏疾病是威胁人类生命健康的主要杀手之一。虚拟生理心脏建模是科学家研究多种心脏疾病形成机制和药物效果验证的新范式。它依托于计算机的强大计算能力从多个尺度对心脏的功能进行模拟仿真,最终提高科学实验的效率、透明度和可重复性,为心脏科学的研究提供新的路径。本文系统性的分析了多尺度虚拟心脏建模的主要研究方向、面临的挑战、应用现状和未来发展方向。从解剖结构建模、多尺度生理功能建模、多模态生理功能建模、多物种生理功能建模、高性能计算及可视化和个体化建模这五个方向进行全面梳理,并深入探讨了虚拟心脏建模在未来5~10年的几个重要发展方向。

[关键词] 虚拟生理心脏;解剖结构;电生理;仿真;建模;多尺度;多模态;多物种

随着生活水平的提高,人民生命健康越来越成为社会关注的热点话题。党的十九届五中全会首次对科技创新提出了“面向人民生命健康”的发展要求。虚拟生理人体作为信息学、医学、生物学三个学科交叉的新兴研究方向,在生命健康领域受到国内外学者的广泛关注。未来虚拟生理人体领域的关键科学问题的解决将会给传统生物医学研究带来一场全新的变革。

众所周知,心血管疾病是人类健康的第一杀手^[1]。虚拟生理心脏研究是虚拟生理人体研究的先行者。1960年,牛津大学 Denis Noble 教授^[2]研发了第一个基于 Hodgkin-Huxley 方程的心肌细胞计算模型—浦肯野氏心肌细胞模型,该模型开创了虚拟生理心脏研究的先河,并被发表在 *Nature* 杂志上,成为了计算心脏学研究的新分支。在心血管疾病研究领域,传统的基于生物实验的研究方法具有周期长、透明度低、可重复性低、依赖于人工监测和分析等缺点。而基于生理学仿真技术的虚拟生理心脏模型弥补了传统生物实验研究的短板,为心血管疾病的研究提供了新思路^[3]。至今,虚拟生理心脏



王宽全 哈尔滨工业大学教授、博士生导师,感知计算研究中心主任,IEEE 高级会员、中国计算机学会(CCF)高级会员。主要从事虚拟现实与仿真、计算心脏学、人工智能与智慧医疗等方向研究。主持虚拟心脏相关国家级科研项目 10 余项。发表论文 100 余篇,入选首批西蒙学者计划。获得国家教学成果奖二等奖 1 项,省级教学成果奖一等奖 2 项、二等奖 3 项。



骆功宁 哈尔滨工业大学副教授、博士生导师,入选哈尔滨工业大学青年拔尖人才支持计划,任领域顶级会议 MICCAI 2022 组委分委会主席。主要从事计算心脏学、医学图像分析方向研究。在国际权威期刊和会议共发表论文 20 余篇,曾获 CCCV2017 “心血管易损斑块识别”专题竞赛一等奖(冠军)。主持国家自然科学基金项目、中国博士后科学基金特别资助项目等 5 项。

模型已经在多个心脏疾病的病理机制建模方面取得了长足的进展,并在动物实验和人体检测数据基础上建立了等效的生理计算模型和理论体系^[4]。其对应的生物实验对照结果也证明了虚拟心脏建模的有

收稿日期:2021-12-30;修回日期:2022-03-16

* 本文根据第 296 期双清论坛讨论的内容整理。

** 通信作者,Email:wangkq@hit.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(62001141,62001144)的资助

效性。

如图 1 所示,根据不同的研究内容,虚拟生理心脏研究主要集中在三个方向:多尺度、多模态以及多物种的虚拟心脏模型开发。多尺度虚拟心脏研究包括分子、细胞、组织、器官以及躯干水平的研究。同时虚拟心脏研究也面向多个物种(例如老鼠、兔子、犬类以及人类)和多种模态(例如电学、机械力学、电力耦合、新陈代谢)。本文将从多尺度、多模态、多物种虚拟心脏建模的主要研究方向、面临的重要挑战、主要应用场景以及未来发展方向进行深入介绍。

1 多尺度多模态虚拟心脏建模的主要研究方向及挑战

虚拟生理心脏建模以心脏解剖模型建模为起点,从多个尺度对心脏生理功能进行建模,构建多模态的虚拟生理心脏模型,利用高性能计算技术,实现心脏生理功能的仿真和可视化。最终,面向临床应用,通过集成病人个性化数据,将通用化虚拟生理心脏建模转变为个体化虚拟生理心脏建模。

1.1 心脏解剖结构建模

心脏解剖结构建模是虚拟生理心脏建模的几何基础。心脏解剖结构建模技术以多模态医学影像数据为基础,结合数字图像处理技术和计算机图形学技术实现图像的处理和几何模型的构建。首先,采用图像处理技术实现图像的预处理和解剖目标提取,进一步采用体绘制或者面绘制实现心脏解剖结构的三维重建。从医学图像模态角度,心脏解剖结构建模可以分为基于 CT 图像的解剖结构建模^[5]、基于核磁共振图像的解剖结构建模^[6]、基于显微 CT 成像数据的解剖结构建模^[7]和基于冰冻人体切片扫描数据的解剖结构建模^[8]。从技术手段的角度,心

脏解剖结构建模可以分为半自动的解剖结构建模和全自动的解剖结构建模。半自动的解剖结构建模具有建模精度高的优势,全自动的解剖结构建模具有建模效率高的优势。

面临挑战为如下两个方面:(1) 目前的技术主要采用半自动或者手动处理的方式实现高精度的解剖模型重建,为了进一步提升建模的效率,如何在保证建模精度的同时,实现人体心脏器官解剖模型快速重建是面临的重要挑战和亟需突破的研究方向。(2) 目前的建模技术主要面向粗糙的心脏解剖结构(如心室、大血管等)提取和分割^[9],如何实现精细化的心脏组织提取(浦肯野纤维、传导束、心肌纤维及旋向等)是面临的重要挑战。尤其是针对显微级别的心脏解剖成像,由于解剖细节极其丰富,同时显微组织的分布和结构复杂,实现高精度的心脏解剖建模具有极高的挑战性和研究价值。

1.2 多尺度生理功能建模

虚拟生理心脏模型按照尺度可以划分为亚细胞级别(分子水平、离子通道水平)、细胞级别、组织级别、器官级别和躯干级别 5 个物理尺度^[10]。亚细胞级的虚拟心脏模型基于细胞内外离子浓度平衡理论,聚焦在离子通道作用机制研究。亚细胞电生理模型通过构建相应的动力学方程,模拟细胞膜上钠、钾、钙等离子通道对离子的转运和调控机制,同时模拟生理和病理情况下离子通道分子结构改变对离子通道动力学的影响^[11]。在细胞级,把细胞膜抽象为电容器,各离子通道电流和载体电流可视为与之并联的电阻和电源,通过等效电路分析,细胞模型即可等效为一系列描述离子通道动力学行为的常微分方程组,进而模拟心肌细胞的动作电位^[12]。在组织级,将每个心肌细胞抽象成一个独立的电路单元,假设每个细胞都通过电阻连接,就可以得到整个心脏的电传导网络,对电信号在心肌组织间的传导过程进行仿真。心肌组织的电兴奋传导过程可以用非线性反应—扩散方程来描述^[13]。心脏器官级模型是综合了生理、解剖及几何结构、并行计算和海量数据可视化技术的综合模型,能够将微观细胞级别的生理变化直观反映在心脏宏观功能上,从而发掘心血管疾病的内在机理,因此,三维心脏模型的建立对临床心脏病学研究有着重要的作用^[14]。心脏—躯干模型的构建是通过将虚拟心脏放置在虚拟的人体躯干解剖模型中^[15],根据心脏电兴奋的产生,通过电场的空间分布推演模拟人体体表电位。

1.3 多模态生理功能建模

根据仿真的生理功能,虚拟生理心脏模型可以

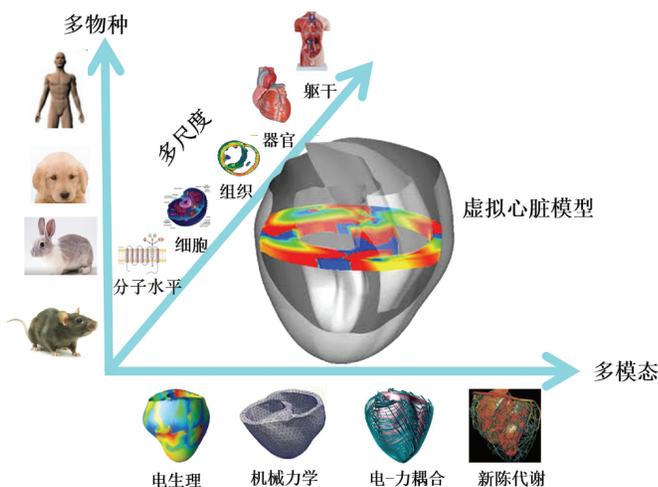


图 1 虚拟生理心脏研究概况

分为电传导模型^[16]、机械力学模型^[17]、新陈代谢模型^[18]以及多模态耦合模型^[19]。其中电传导模型通过偏微分方程建模心肌纤维的电传导过程,通过心脏解剖结构建模构建心脏电传导路径,最终形成全心脏电传导模型。在实际应用中,电传导模型通过分析电波的传导过程来探究多种心脏疾病的致病机理。机械力学模型基于横桥循环理论,构建支配心肌收缩的横桥动力学模型,求解心肌细胞主动张力。考虑到心脏复杂的几何形状和纤维结构,利用力学本构关系描述心肌的非均质性、各向异性和非线性特性。利用有限元方法求解有限形变弹性方程,并计算在心脏压力和主动张力作用下的形变。在实际应用中,机械力学模型通过观察心脏在各个位置的收缩和舒张运动的情况从机械力学层面分析和探究多种心脏疾病的运动异常机理。在电力耦合模型构建方面,建模肌动蛋白和肌球蛋白之间的相互作用是模拟心脏电力耦合作用的基础。电力耦合模型可以更好地理解好电和力之间的相互作用,对于基础科学和临床心脏病学研究有着重要的作用。传统实验研究是获得微观生物过程对宏观心脏的电、机械活动影响机制的一种重要方法。然而,它无法同时获得不同层级电学力学等复杂系统性信息,并且受到很多因素限制。而通过集成不同模态信息,心脏电力耦合模型可以解决生物系统中不同尺度不同模态下参数的观测问题。然而,相对于电传导模型和机械力学模型,电力耦合模型复杂度较高,求解过程更加依赖于多维度的大规模并行计算。近几年,尽管心脏电力耦合模型研究取得了重大进展,但是如何使模型更接近实验观测,以及如何降低计算复杂度,仍是该领域的重大科学挑战。

1.4 多物种生理功能建模

在多物种电生理功能建模方面,为了研究浦肯野细胞在心律失常中的作用机制,Song 等人^[20]在2015年提出一个整合了随机开放的钙通道和 ryanodine 受体的心室肌细胞计算模型,以研究钙—电压耦合、钙循环的非线性动力学行为对 EAD 和 DAD 的影响,并利用 Morotti 等人^[21]开发的小鼠模型验证 EAD 实验结果与小鼠心室生理实验相吻合。Pásek 等人^[22]验证并发表了大鼠心室肌细胞的数学模型,用于模拟 T 小管对细胞内钙离子瞬变和跨肌膜离子通量的影响。Li 等人^[23]在 Zhou 等人^[24]提出的线粒体生物能相关的兴奋—收缩耦合的豚鼠心肌细胞计算模型基础上,整合了活性氧对肌浆网钙离子调控的影响,发现了氧化应激导致异常动作电

位产生的机制。Zhang 等人^[25]发表了兔窦房结周边和中心细胞的数学模型,该模型将区域异质性的窦房结组织一维模型与心房组织耦合起来以模拟完整的窦房结行为。Mahajan 等人^[26]建立了兔心室肌细胞数学模型,该模型能模拟与室性心动过速和纤颤相关的动作电位。Li 等人^[27]验证并发表了犬的浦肯野细胞数学模型,该模型整合了浦肯野细胞特有的电生理和钙循环特性。Ramírez 等人^[28]在2020年构建了猪心脏计算模型,研究了用于生物材料注射治疗后的电生理易损性,模拟了心衰治疗中引起的心脏电行为变化。宋震等人^[29-33]在正常生理及异常病理情况下的心肌细胞钙离子调控建模仿真及其机制的动力学分析方面做了大量代表性的工作,并深入分析了其引致心律失常的潜在机制。

1.5 高性能计算及可视化

虚拟生理心脏建模具有较高的计算复杂度,不仅涉及到大规模偏微分方程的求解,并且模型仿真每小时会产生海量级别的数据。在基于高性能计算求解偏微分方程方面,重点研究对象为如何优化偏微分方程求解方案以及如何缩短偏微分方程求解时间。当前业内推崇的主流技术是根据不同层级的心脏电生理模型,提出新的并行计算理论,并使用 GPU 集群仿真不同层级模型的电生理变化过程,从而实现计算效率的提升。对于三维虚拟心脏模型方面来说,同一时刻,各个细胞内部的电学和力学属性没有直接的相互依赖关系,因此,非常适合运用 GPU 的单指令多线程架构,让每个线程负责一个细胞电学和力学属性的计算。然而,基于 GPU 的虚拟生理心脏仿真方法在组织线程和内存分配的优化等方面仍有许多困难,面临很大挑战。

在基于高性能计算的大规模数据可视化方面,核心技术是运用计算机图形学的原理和方法,将虚拟生理心脏计算等产生的大规模数据转换为图形、图像,以直观的形式表示出来^[34]。它涉及计算机图形学、图像处理、计算机视觉、计算机辅助设计及图形用户界面等多个研究领域,已成为当前计算机图形学研究的一个重要研究方向。虚拟生理心脏的可视化面临的重要挑战主要有三个方面:(1) 如何实现大规模的虚拟心脏仿真及在线可视化方法;(2) 如何实现多尺度(亚细胞级、细胞级、组织级、器官级)仿真数据的可视化方法;(3) 如何实现心脏解剖数据和多模态(电压、电流、离子浓度等生理参数)在线仿真数据的融合可视化。最终基于高性能计算

的仿真及可视化技术可以为心脏病学研究者提供实时可视化观察平台,为深入理解心脏电生理活动现象,优化心脏疾病的预防、治疗与药物设计提供了一个更有效的研究手段。

1.6 个体化建模

不同于通用虚拟生理心脏模型的构建,个体化的心脏模型必须基于个体病人生理和病理特征,构建病人心脏的实时仿真模型,这是虚拟生理心脏迈向临床应用的关键。由于个体差异性,使用通用的虚拟生理心脏模型来推断个体病人的疾病仍然存在许多困难,无法有效应用于人类个性化诊疗的问题。2008年,欧盟发起了“个性化心脏诊疗建模”研究计划,发挥多模态建模的优势,改善临床诊疗。个体化建模研究的内容包括个体化心脏生理特征测定、个体化心脏解剖模型的构建、个体化生理模型的构建、心脏的同步治疗、射频消融和临床数据的获取及验证等。在国际上,多个国家和团队已经开展相关研究,例如:牛津大学领衔“EuHeart”项目^[35]以及美国约翰霍普金斯大学的个体化解剖模型和生理模型的构建方案^[36]。2012年,约翰霍普金斯大学 Natalia A. Trayanova 团队^[37]提出了病人个性化的心房纤维化建模方案。经过近十年的发展,在 2019 年其团队^[38]发表了基于病人个性化心房纤维化模型指导的持续性房颤消融方案,提高了房颤消融目标确定的有效性,在 2022 年该团队^[39]进一步研发了纤维化重塑的个性化心脏计算模型预测肥厚型心肌病患者的猝死风险方案。目前,个体化心脏建模的总体思路包括:(1) 基于医学图像分割技术的心脏腔体分割、心脏电传导通路提取和心肌旋向建模。(2) 基于计算机图形学技术的三维解剖模型重建;(3) 融合电力耦合模型和解剖模型,构建集电学特性和力学特性为一体的个体化心脏模型。这种模型能够有效地融合复杂病因的众多因素,更重要的是,其能够揭示相互关联的病理机制。尽管目前个体化心脏建模得到了各国的重视,但是国际上还没有对于模型仿真准确度的评价标准。因此,此研究方向的一个重大挑战是如何建立自动化和标准化的建模流程以及通用的评价标准。

2 多尺度虚拟心脏建模应用及发展方向

多尺度虚拟生理心脏具有广泛的应用前景,本节将重点从心脏疾病机制探索、药物筛选、心电信号的正逆问题研究、智能心脏疾病诊断、面向数字孪生的虚拟生理心脏建模以及虚拟手术这 5 个方向探讨

虚拟生理心脏的应用前景。

2.1 心脏疾病机制探索

虚拟生理心脏模型的构建为基于生物手段的传统心脏病学研究提供了新的突破口。基于人类复杂的心脏生理模型,能够从分子、细胞、组织、器官等多层级模拟心脏不同的生理功能,仿真结果经过实验与临床数据验证,可以用于挖掘多种心脏疾病的产生及演变动力学过程,成为科学家理解心脏疾病发生机制的强大工具。目前,王宽全团队^[40-42]已经建立了基于虚拟生理心脏的多种心脏病理模型,如基于犬心房模型构建的包含房颤和纤维化的心衰模型,阐明了心衰通过电交替促使心律失常发生的潜在机制;构建的多尺度窦房结缺血模型,发现了迷走神经兴奋对缺血窦房结细胞起搏功能的进一步破坏作用,揭示了窦房结缺血患者夜间迷走神经兴奋增强可能导致心脏停搏甚至引发猝死的机制,并从理论上证明了药物对窦房结缺血的治疗效果。研究表明,通过虚拟生理心脏模型的构建,可以突破生物实验中伦理、成本、技术的限制,从亚细胞到器官级全面地分析心脏疾病的产生原理,最终根据离子通道病理机制进一步提出药物治疗方案,构成了完整的发病机制分析—诊断—治疗方案。虚拟心脏模型不仅可以辅助阐明心脏疾病的潜在机制,也可以对治疗手段的安全性、药物潜在的风险等进行预测,为生物实验的进一步开展指明方向,从而对心脏疾病的临床诊疗工作产生积极的促进和指导作用。

2.2 药物筛选

虚拟生理心脏技术能够在节省药物筛选成本方面发挥重要作用。一种治疗心脏病的新药物从开始研发到最终投入市场平均需要消耗超过 10 亿美元成本,其中药物临床失败率高是药物研发费用高昂的主要原因。虚拟生理心脏模型能够从不同层级定量地预测药物对离子通道的单独作用与多种离子通道的综合影响,并能够结合相应的 ECG 波形变化,筛选出致心律失常等疾病的药物。因此,虚拟生理心脏模型可以应用于临床前进行药物筛选,不仅能够大幅减少开发费用,而且能够避免病人服药的不良反应,对药物研发具有巨大作用。国际上,在抗心律失常药物的研发中,虚拟心脏模型已经取得了许多成果,如 Severi 等^[43]首先通过虚拟心脏模型的理论分析,发现伊伐布雷定(Ivabradine)这种离子通道阻断剂能够减缓心率,后经过动物实验和临床验证成功,欧洲监管机构批准将这一药物用于治疗心绞

痛。虚拟心脏模型研究还发现了雷诺嗪这一药物的作用机制。尽管雷诺嗪会抑制 HERG 基因和延长 QT 间期,但它仍能够通过减少胞内 Na^+ 过载来治疗心律失常,最终获得美国食品药品监督管理局许可,用于治疗心绞痛。在国内的研究中,王宽全团队应用虚拟生理心脏模型发现了西沙必利诱导心律失常的机制并研究了胺碘酮治疗 KCNJ2 基因突变相关的短 QT 综合征的药效。虚拟心脏模型的强大理论分析和预测能力使其在药物研发中具有先天的巨大优势,已成为抗心律失常药物研发领域的热点问题。但目前将虚拟心脏模型在药物筛选方面未来主要研究方向是解决如下几个问题:(1) 如何突破药物作用相关实验数据匮乏的瓶颈,发展更精确的药物-离子通道相互作用的模型;(2) 如何构建包含各种组织细胞在生理和多种病理情况下的完整的三维心脏模型;(3) 如何将神经调节集成到心脏模型中,仿真神经系统调节下药物的影响;(4) 如何将更微小尺度模型(如蛋白结构模型)集成到大尺度心脏模型中仿真药物作用。

2.3 心电正逆问题研究

心电正问题是基于虚拟生理心脏模型产生的电兴奋波推演人体体表电位变化的研究,因此,前文讨论的内容属于心电正问题的研究范畴。心电逆问题是由体表心电图逆推心脏的电动力学活动。正问题的解决能够挖掘心律失常产生的机制并通过病人心电图的变化验证仿真的结论,从而为心脏疾病与心电信号的关联提供理论依据^[44]。逆问题的研究可以应用于逆向定位心脏疾病病源位置(心肌缺血位置、房颤源位置)。传统的心脏逆问题研究利用多导联高精度体表电位标测设备所采集的心电数据,结合病人个性化的躯干-心脏解剖结构模型,逆向求解心脏的电场分布情况,重构心脏电动力学,为研发心电图成像系统提供理论和技术支撑。心电逆问题理论研究的总体技术路线按照“数学理论→建模仿真→临床应用”开展。其主要面临的挑战是如何应对心电逆问题求解中涉及的不适定问题,通过寻求合理的约束条件,将结果的不确定性限制在临床上可接受的范围内。心电正问题和逆问题的研究相互支撑,相互印证,如何将心电正逆问题的技术相结合,实现心脏电场分布的无创成像是未来的重点研究方向。

2.4 心脏疾病的智能诊断

在计算机辅助医学方面,基于虚拟生理心脏模型的各种技术已经被广泛运用于辅助生理学研究以

及医学诊断的过程中。比如,基于模型的心脏在体分割技术被广泛应用于病人个性化建模;仿真急性心肌缺血的发展,挖掘其致心律失常的机制;指导慢性心肌梗死的消融手术;优化心脏再同步化治疗方案,提高其效率等。

在心脏解剖模型重建方面,心脏医学图像分割和重建算法可以应用于智能化的心脏腔体定量分析。例如:计算心脏腔体的容积、每搏输出量以及射血分数等指标,这些指标的定量分析是心脏疾病诊断的重要依据。在心脏疾病诊断领域,Biomarker 的发现也是心脏疾病诊断的有效依据。虚拟生理心脏模型的构建中包含了详实的生理学验证过程,将大数据分析的结果代入虚拟生理模型中进行进一步分析将有助于解决传统的基于大数据分析缺乏生理意义的弊端。因此,融合虚拟心脏模型和大数据分析的方法有可能开辟心血管疾病 Biomarker 的新篇章,最终实现更加高效且智能的心脏疾病诊断。

另外,心电正逆问题的相关研究成果也可以被应用到心脏疾病的诊断治疗中,例如在心肌缺血定位以及房颤室颤源定位方面。心电逆问题的相关技术可以用于反向推演心脏中触发和维持病源的组织位置,例如局灶激动型房颤中的激活位置、转子激动型房颤中每个转子的具体位置等。虚拟生理心脏模型可用于疾病发生和演变机制的研究,如模拟束支传导阻滞所致心力衰竭的电力学特性、模拟不同房颤消融方法对房颤的治疗效果,揭示房颤产生的机制等。最终从多个角度辅助多种心脏疾病的诊断和治疗。

2.5 数字孪生与虚拟手术

在数字孪生和虚拟生理人体领域,赵沁平院士团队率先展开数字孪生相关研究和探索。一个成熟个体化虚拟生理心脏模型可以认为是人体心脏的数字孪生,它可以用于个体心脏疾病诊治过程的演化建模。例如,在病人进行药物治疗前,可以在孪生心脏上模拟药物的作用过程,对治疗效果进行前期推演。或者在手术治疗前,可以通过在孪生心脏上进行手术模拟,进行术前手术方案的制定和术后康复方案的设计。在未来,每个人都可以针对自身的特点量身定制一套个体化的虚拟生理心脏模型,该模型是个体心脏的数字孪生,可以用于人类心脏疾病的全周期管理和检测。另外,孪生心脏产生的大量数据,也可以用于未来的心脏疾病大数据技术分析,从多个方面为心脏疾病机理的研究提供更多可

能性。

虚拟手术是虚拟生理人体研究的另外一个重要应用方向,虚拟心脏模型在虚拟手术方面崭露头角。国内赵沁平院士团队、钟世镇院士团队^[45, 46]都率先展开了虚拟手术相关研究,可以应用在医学教学和手术规划等重要领域。赵沁平院士团队开发的基于虚拟现实技术的经皮冠状动脉介入治疗仿真系统,能更好的仿真心脏的介入治疗过程,提升受训者的训练效率。此外,计算心脏模型也被广泛应用于先天性心脏病治疗方案设计及治疗效果预测中,提升手术方案的治疗效果。当前,领域内多数针对虚拟手术的相关研究主要集中在针对组织器官在手术过程中应力应变等物理变化的模拟和仿真。鲜有研究将生理属性融入手术过程仿真中。虚拟生理心脏研究在生理变化模拟和仿真方面具有天生的优势。结合虚拟生理模型的虚拟手术技术将成为未来的研究热点。但由于算力的限制和模型复杂度的提高,生理模型的融入仍然充满挑战。

3 结 语

自 1960 年第一个心肌细胞计算模型建立以来,虚拟生理心脏引起了学术界的广泛兴趣。目前已经建立了多个物种不同种类的心肌细胞生理模型、心肌组织模型以及器官级全心脏计算模型,并利用这些模型开展了心脏疾病机理的探索。因此,虚拟生理心脏在心脏疾病机理挖掘、治疗方案设计、药物筛选、计算机辅助医学诊断以及虚拟手术等领域,都有着巨大的科学研究价值和应用潜力。虚拟生理心脏作为虚拟生理人体研究领域的先行者,为虚拟生理人体的研究奠定了多方面的理论基础,将会继续引领虚拟生理人体领域的发展,并为改善心脏疾病的诊疗效果做出重要贡献。未来,虚拟心脏技术相关研究仍然面临着重要的挑战,例如,在基于病人的个体化精细建模、智能化医学图像信息提取技术、模型的高性能计算、生物实验验证等方面,仍然需要大量科技工作者的深入研究和突破。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2019》节选:高血压部分. 中华高血压杂志, 2021, 29(3): 203—214.
- [2] Noble D. Cardiac action and pacemaker potentials based on the Hodgkin-Huxley equations. *Nature*, 1960, 188(4749): 495—497.
- [3] Noble D. Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. *Experimental Physiology*, 2008, 93(1): 16—26.
- [4] Yuan YF, Bai XY, Luo CJ, et al. The virtual heart as a platform for screening drug cardiotoxicity. *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172(23): 5531—5547.
- [5] McInerney T, Terzopoulos D. A dynamic finite element surface model for segmentation and tracking in multidimensional medical images with application to cardiac 4D image analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 1995, 19(1): 69—83.
- [6] Avendi MR, Kheradvar A, Jafarkhani H. A combined deep-learning and deformable-model approach to fully automatic segmentation of the left ventricle in cardiac MRI. *Medical Image Analysis*, 2016, 30: 108—119.
- [7] Aslanidi OV, Nikolaidou T, Zhao JC, et al. Application of micro-computed tomography with iodine staining to cardiac imaging, segmentation, and computational model development. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2013, 32(1): 8—17.
- [8] Luo GN, Wang KQ, Bo PB, et al. A novel reconstruction method of 3D heart geometry atlas based on visible human. 2017 International Conference on Virtual Reality and Visualization (ICVRV). Zhengzhou, China. IEEE, 2017: 133—138.
- [9] Luo GN, Dong SY, Wang W, et al. Commensal correlation network between segmentation and direct area estimation for bi-ventricle quantification. *Medical Image Analysis*, 2020, 59: 101591.
- [10] Lopez-Perez A, Sebastian R, Ferrero JM. Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications. *BioMedical Engineering OnLine*, 2015, 14: 35.
- [11] 罗存金,王宽全,袁永峰,等. 面向短 QT 综合征的电生理建模与仿真研究进展. *电子学报*, 2015, 43(1): 120—128.
- [12] Li YC, Wang KQ, Li QC, et al. Reciprocal interaction between IK1 and If in biological pacemakers: a simulation study. *PLoS Computational Biology*, 2021, 17(3): e1008177.
- [13] Luo CJ, Wang KQ, Zhang HG. Modelling the effects of quinidine, disopyramide, and E-4031 on short QT syndrome variant 3 in the human ventricles. *Physiological Measurement*, 2017, 38(10): 1859—1873.
- [14] Trunk P, Mocnik J, Trobec R, et al. 3D heart model for computer simulations in cardiac surgery. *Computers in Biology and Medicine*, 2007, 37(10): 1398—1403.

- [15] Perez Alday EA, Colman MA, Langley P, et al. Multi-scale integrative model of the human Atria and torso: a platform for the investigation of atrial arrhythmias. *Journal of Electrocardiology*, 2013, 46(4): e17—e18.
- [16] Zhao JC, Butters TD, Zhang HG, et al. Image-based model of atrial anatomy and electrical activation: a computational platform for investigating atrial arrhythmia. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2013, 32(1): 18—27.
- [17] Janz RF, Grimm AF. Finite-element model for the mechanical behavior of the left ventricle. Prediction of deformation in the potassium-arrested rat heart. *Circulation Research*, 1972, 30(2): 244—252.
- [18] Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria. *Circulation research*, 2018, 122(10): 1460—1478.
- [19] Williams GSB, Smith GD, Sobie EA, et al. Models of cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes. *Mathematical Biosciences*, 2010, 226(1): 1—15.
- [20] Song Z, Ko CY, Nivala M, et al. Calcium-voltage coupling in the genesis of early and delayed afterdepolarizations in cardiac myocytes. *Biophysical Journal*, 2015, 108(8): 1908—1921.
- [21] Morotti S, Edwards AG, McCulloch AD, et al. A novel computational model of mouse myocyte electrophysiology to assess the synergy between Na^+ loading and CaMKII. *The Journal of Physiology*, 2014, 592(6): 1181—1197.
- [22] Pásek M, Šimurda J, Orchard CH. Role of t-tubules in the control of trans-sarcolemmal ion flux and intracellular Ca^{2+} in a model of the rat cardiac ventricular myocyte. *European Biophysics Journal; EBJ*, 2012, 41(6): 491—503.
- [23] Li QC, Su D, O'Rourke B, et al. Mitochondria-derived ROS bursts disturb Ca^{2+} cycling and induce abnormal automaticity in Guinea pig cardiomyocytes: a theoretical study. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2015, 308(6): H623—H636.
- [24] Zhou LF, Cortassa S, Wei AC, et al. Modeling cardiac action potential shortening driven by oxidative stress-induced mitochondrial oscillations in Guinea pig cardiomyocytes. *Biophysical Journal*, 2009, 97(7): 1843—1852.
- [25] Zhang H, Holden AV, Kodama I, et al. Mathematical models of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2000, 279(1): H397—H421.
- [26] Mahajan A, Shiferaw Y, Sato D, et al. A rabbit ventricular action potential model replicating cardiac dynamics at rapid heart rates. *Biophysical Journal*, 2008, 94(2): 392—410.
- [27] Li P, Rudy Y. A model of canine Purkinje cell electrophysiology and Ca^{2+} cycling. *Circulation Research*, 2011, 109(1): 71—79.
- [28] Ramirez WA, Gizzi A, Sack KL, et al. In-silico study of the cardiac arrhythmogenic potential of biomaterial injection therapy. *Scientific Reports*, 2020, 10: 12990.
- [29] Song Z, Karma A, Weiss JN, et al. Long-lasting Sparks: multi-metastability and release competition in the calcium release unit network. *PLoS Computational Biology*, 2016, 12(1): e1004671.
- [30] Song Z, Liu MB, Qu ZL. Transverse tubular network structures in the genesis of intracellular calcium alternans and triggered activity in cardiac cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2018, 114: 288—299.
- [31] Song Z, Qu ZL. Delayed global feedback in the genesis and stability of spatiotemporal excitation patterns in paced biological excitable media. *PLoS Computational Biology*, 2020, 16(10): e1007931.
- [32] Song Z, Qu ZL, Karma A. Stochastic initiation and termination of calcium-mediated triggered activity in cardiac myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(3): E270—E279.
- [33] Song Z, Xie LH, Weiss JN, et al. A spatiotemporal ventricular myocyte model incorporating mitochondrial calcium cycling. *Biophysical Journal*, 2019, 117(12): 2349—2360.
- [34] Yang F, Zhang L, Lu WG, et al. A composite visualization method for electrophysiology-morphous merging of human heart. *Biomedical Engineering Online*, 2017, 16(1): 70.
- [35] Smith N, de Vecchi A, McCormick M, et al. euHeart: personalized and integrated cardiac care using patient-specific cardiovascular modelling. *Interface Focus*, 2011, 1(3): 349—364.
- [36] Trayanova NA. Your personal virtual heart. *IEEE Spectrum*, 2014, 51(11): 34—59.
- [37] McDowell KS, Vadakkumpadan F, Blake R, et al. Methodology for patient-specific modeling of atrial fibrosis as a substrate for atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology*, 2012, 45(6): 640—645.
- [38] Boyle PM, Zghaib T, Zahid S, et al. Computationally guided personalized targeted ablation of persistent atrial fibrillation. *Nature Biomedical Engineering*, 2019, 3(11): 870—879.
- [39] O'Hara RP, Binka E, Prakosa A, et al. Personalized computational heart models with T1-mapped fibrotic remodeling predict sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *eLife*, 2022, 11: e73325.

- [40] Zhao N, Li QC, Zhang K, et al. Heart failure-induced atrial remodelling promotes electrical and conduction alternans. *PLoS Computational Biology*, 2020, 16(7): e1008048.
- [41] Bai XY, Wang KQ, Yuan YF, et al. Mechanism underlying impaired cardiac pacemaking rhythm during ischemia: a simulation study. *Chaos; an Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2017, 27(9): 093934.
- [42] Bai XY, Wang KQ, Li QC, et al. Modeling and simulation study on the treatment of sinus node ischemia by Chinese medicine Yiqi Tongyang. 2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine. Seoul, Korea (South). IEEE, 2020: 1416—1423.
- [43] Severi S, Fantini M, Charawi LA, et al. An updated computational model of rabbit sinoatrial action potential to investigate the mechanisms of heart rate modulation. *The Journal of Physiology*, 2012, 590(18): 4483—4499.
- [44] Wang W, Zhang SZ, Ni HB, et al. Mechanistic insight into spontaneous transition from cellular alternans to arrhythmia—A simulation study. *PLoS Computational Biology*, 2018, 14(11): e1006594.
- [45] Li S, Cui JH, Hao AM, et al. Design and evaluation of personalized percutaneous coronary intervention surgery simulation system. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 2021, 27(11): 4150—4160.
- [46] Hao AM, Cui JH, Li S, et al. Personalized cardiovascular intervention simulation system. *Virtual Reality & Intelligent Hardware*, 2020, 2(2): 104—118.

Research Progress of Virtual Physiological Heart

Luo Gongning¹ Wang Wei² Li Qince¹ Wang Kuanquan^{1*}

1. School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001

2. School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology(Shenzhen), Shenzhen 518055

Abstract Heart disease is one of the main killers to human being's life and health. Virtual physiological heart modeling is a new method for scientists to study the mechanism of heart diseases and evaluate effects of drug. Based on the powerful computing power of the computer, a virtual physiological heart model can simulate the function of the heart from multiple scales, and finally improve the efficiency, transparency and repeatability of scientific experiments. Besides, a virtual physiological heart model can provide a new path for the research of cardiac science. In this paper, the authors systematically analyze the main challenges, application and future development of multi-scale virtual heart modeling, and comprehensively introduce the five directions: anatomical structure modeling, multi-scale physiological function modeling, multimodal physiological function modeling, multi-specie physiological function modeling, high-performance computing and visualization, and individualized modeling. Finally, the authors discuss several important development directions of virtual physiological heart modeling in the next 5~10 years.

Keywords virtual physiological heart; anatomical structure; electrophysiology; simulation; modeling; multiscale; multimodality; multispecies

(责任编辑 吴征天)

* Corresponding Author, Email: wangkq@hit.edu.cn