钙空穴数值模拟方法

1. 原方程

1.1 方程总览

肌浆网终池内钙离子浓度扩散方程：

$$\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial t}=J_{diffusion}+J_{buff}+J_{refill}+J_{release} \tag{1.1}$$

其中：

（1）第一项局部扩散流量由 Fick 第二定律给出：

$$J_{diffusion}=D_{Ca}\times(\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial x^2}+\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial y^2})$$

（2）第二项是钙离子被其他蛋白结合的量，被结合之后，自由钙离子浓度$[Ca^{2+}]$会减少：

$$J_{buff}=-\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial t}\times\frac{[B_{CSQ}]_{tot}\times K_{d,CSQ}}{(K_{d,CSQ}+[Ca^{2+}]_{jSR})^2}$$

（3）第三项是fSR向jSR补充Ca^{2+}的流量，只有在fSR边界处才有，其他地方为 0。

（4）第四项是RyR通道向肌浆网外释放钙离子的流量，只有在RyR边界处才有，其他地方为 0。

为书写和计算方便，将(1.1)方程整理简化形成(1.2)方程，此时未考虑边界情况：

$$\left(1+\frac{B\times K}{(K+f)^2}\right)\times\frac{\partial f}{\partial t}=D\times\nabla^2 f \tag{1.2}$$

其中：

（1）B、K、D 都是常数

（2）f是钙离子的浓度，即$[Ca^{2+}]_{jSR}$，$f=f(x,y,t)$

（3）∇^2是拉普拉斯算子，$\nabla^2 f=\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial x^2}+\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial y^2}$

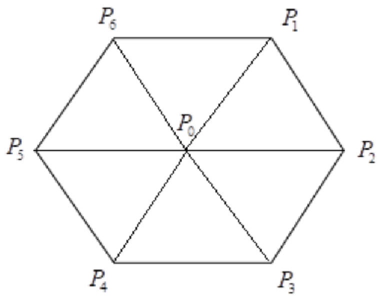
1.2 数值求解方程

从$t=0$时刻起，按固定的时间间隔Δt（比如 1μs），计算每个时间点$t=t_1$处各个x,y对应的$f(x,y,t)$的值。当$t=0$时，$f(x,y,0)$通常已知，也就是初始条件。

但因为偏微分方程的理论解求解很困难，数值求解就是用一系列合理的近似处理将解偏微分方程变成解普通方程。由于对二阶导数进行近似，误差很大，所以首先通过空间积分(1.3)将对x,y的二阶导数变为一阶导数。

$$\iint_V\left[\left(1+\frac{B\times K}{(K+f)^2}\right)\times\frac{\partial f}{\partial t}\right]dV=\iint_V(D\times\nabla^2 f)dV \tag{1.3}$$

(1.3)式中，V为控制面积（如下图，我们将空间离散化为三角形单元后，每一个点被多个三角形单元包围着。如下图中，点P_0被 6 个三角形单元包围着。我们取这 6 个三角形单元，也就是六边形$P_1P_2P_3P_4P_5P_6$为点P_0的控制面积。



根据高斯定律（高斯散度定理）化简得到：

$$D\iint_V (\nabla^2 f)dV = D\iint_V (\nabla \cdot \nabla f)dV = D\oint_S (\nabla f \cdot \vec{n})\,dS \tag{1.4}$$

其中：

（1）V 为六边形$P_1P_2P_3P_4P_5P_6$的面积；

（2）S 为控制面积的边界，也就是六条边$P_1-P_2-P_3-P_4-P_5-P_6$；

（3）$\vec{n}$为每段边界的垂直向量；

（4）∇f为f的梯度，即一阶导数向量$(\frac{\partial f}{\partial x},\frac{\partial f}{\partial y})$。

那么方程(1.4)变为:

$$\left[1+\frac{B\times K}{(K+f)^2}\right]\times\frac{\partial f}{\partial t}\times V = D\times\sum_{i=1}^{6}\left[\left(n_{ix}\times\frac{\partial f}{\partial x}+n_{iy}\times\frac{\partial f}{\partial y}\right)\times L_i\right] \tag{1.5}$$

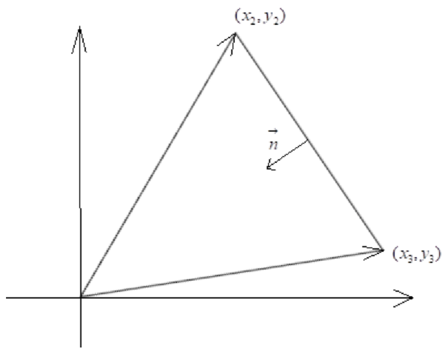
其中：

（1）L_i为第 i 条边长度；

（2）n_{ix}，n_{iy}为第 i 条边的垂直向量。

（3）注：根据网格划分不同，实际每个节点的控制面积可能为三角形、四边形、五边形或其他情况。

对于式(1.5)等号右边n_{ix}，n_{iy}和L_i相乘的计算方法如下：



设$\vec{n}=(a,b)$，那么$a(x_3-x_2)+b(y_3-y_2)=0$，可以设$\begin{cases}a=y_3-y_2\\ b=x_2-x_3\end{cases}$，使方程成立。那么$\vec{n}=(n_{ix},n_{iy})=(y_3-y_2,x_2-x_3)$。标准化后得：

$$\vec{n}'=\frac{(y_3-y_2,x_2-x_3)}{\sqrt{(x_2-x_3)^2+(y_2-y_3)^2}}$$

$$=\left(\frac{y_3-y_2}{\sqrt{(x_2-x_3)^2+(y_2-y_3)^2}},\frac{x_2-x_3}{\sqrt{(x_2-x_3)^2+(y_2-y_3)^2}}\right) \tag{1.6}$$

又因为$L_i=\sqrt{(x_2-x_3)^2+(y_2-y_3)^2}$（$L_i$为$i$这个点对面的那条边），那么$\begin{cases}n_{ix}\cdot L_i=y_3-y_2\\ n_{iy}\cdot L_i=x_2-x_3\end{cases}$。将$f$在空间的分布转变为基函数近似，如式(1.7)所示（对某个时刻$t=t_0$时，$f(x,y,t_0)$可以用每个三角元顶点的三个值近似为一阶多项式）。

$$\begin{aligned}f(x,y,t_0)&=f(x_1,y_1,t_0)\times(a_1+b_1x+c_1y)\\&+f(x_2,y_2,t_0)\times(a_2+b_2x+c_2y)\\&+f(x_3,y_3,t_0)\times(a_3+b_3x+c_3y)\end{aligned} \tag{1.7}$$

将$f(x_1,y_1,t_0)$，$f(x_2,y_2,t_0)$，$f(x_3,y_3,t_0)$分别简写为f_1，f_2，f_3后如式(1.8)所示。

$$\begin{aligned}f(x,y,t_0)&=f_1\times(a_1+b_1x+c_1y)\\&+f_2\times(a_2+b_2x+c_2y)\\&+f_3\times(a_3+b_3x+c_3y)\end{aligned} \tag{1.8}$$

其中，$a_i+b_ix+c_iy$是一阶多项式基函数，a_i，b_i，c_i是常数，这部分的推导如下。

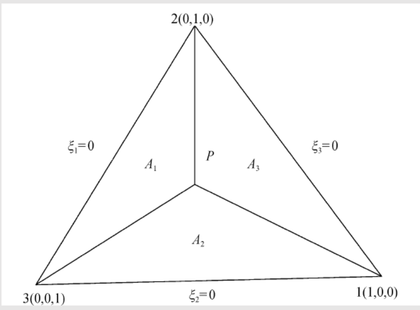
【推导】将f在空间的分布转变为基函数近似，式中 a,b,c 常数的推导：

（1）三角形面积 A 可以简单的用一个三阶行列式表示，

$$A=\frac{1}{2}\begin{vmatrix}1 & x_1 & y_1\\ 1 & x_2 & y_2\\ 1 & x_3 & y_3\end{vmatrix}$$

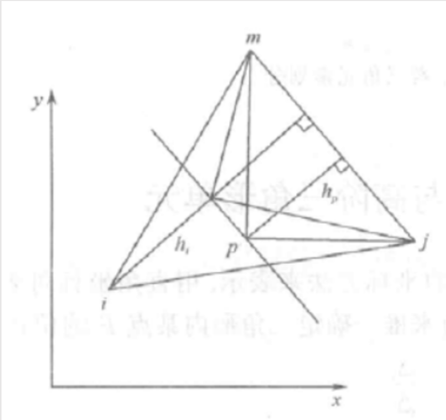
令 $D=\begin{vmatrix}1 & x_1 & y_1\\ 1 & x_2 & y_2\\ 1 & x_3 & y_3\end{vmatrix}$，那么$D=2A$。

（2）引入面积坐标，$\xi_i=\frac{A_i}{A},i=(1,2,3)$，$A$是三角形单元的面积，$A_i$的意义见下图：



因为$A_1+A_2+A_3=A$，所以$\xi_1+\xi_2+\xi_3=1$，故三个面积坐标中，只有两个是独立的。

（3）如下图，设 p 点坐标为(x,y)。举例一个三角形 pjm 的面积也就是A_i为



$$A_i=\frac{1}{2}\begin{vmatrix}1 & x & y\\ 1 & x_j & y_j\\ 1 & x_m & y_m\end{vmatrix}=\frac{1}{2}[(x_jy_m-x_my_j)+(y_j-y_m)x+(x_m-x_j)y]$$

上式两边同时除以A，得：

$$\begin{aligned}\xi_i&=\frac{1}{2A}\left[\left(x_jy_m-x_my_j\right)+\left(y_j-y_m\right)x+\left(x_m-x_j\right)y\right]\\&=\frac{1}{D}\left[\left(x_jy_m-x_my_j\right)+\left(y_j-y_m\right)x+\left(x_m-x_j\right)y\right]\\&=\frac{1}{D}(x_jy_m-x_my_j)+\frac{1}{D}(y_j-y_m)x+\frac{1}{D}(x_m-x_j)y\end{aligned}$$

设$\begin{cases}a_i=\frac{1}{D}(x_jy_m-x_my_j)\\ b_i=\frac{1}{D}(y_j-y_m)\\ c_i=\frac{1}{D}(x_m-x_j)\end{cases}$，而且 j,m 点坐标已知，三角形单元面积已知，所以

a_i，b_i，c_i都是常数。

那么对式(1.8)拆开括号并合并后得：

$$f(x,y,t_0)=(f_1a_1+f_2a_2+f_3a_3)+(f_1b_1+f_2b_2+f_3b_3)x+(f_1c_1+f_2c_2+f_3c_3)y \tag{1.9}$$

在这个三角元内分别对x,y求偏导：

$$\begin{cases}\dfrac{\partial f}{\partial x}=f_1b_1+f_2b_2+f_3b_3\\ \dfrac{\partial f}{\partial y}=f_1c_1+f_2c_2+f_3c_3\end{cases} \tag{1.10}$$

将式(1.10)代入微分方程(1.5)后，那么，

$$\begin{aligned}&\left[1+\frac{B\times K}{(K+f)^2}\right]\cdot\frac{\partial f}{\partial t}\cdot V\\&\qquad=D\sum_{i=1}^{6}\left\{\left[n_{ix}(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\right]\cdot L_i\right\}\end{aligned} \tag{1.11}$$

1.3 对时间 t 的处理

1.2 小节对$f(x,y,t)$的x,y进行了计算，这一小节分析对t的计算。假设$t=n\cdot\Delta t$时刻的$f(x,y,n\Delta t)$已经通过计算得到，为了计算下一时刻的$f[x,y,(n+1)\Delta t]$的分布，需将方程作下面的处理。

1.3.1 计算$\boldsymbol{f_{n+\frac{1}{2}}}$

首先观察式(1.11)，$1+\frac{B\times K}{(K+f)^2}$中有未知量$f$，会使求解复杂化。将这个数中$f$取$(n+\frac{1}{2})\Delta t$时刻的估计值会使结果更优化，为此，先计算$(n+\frac{1}{2})\Delta t$时近似估计值。

$$\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}\right]\times\frac{f_{n+\frac{1}{2}}-f_n}{\frac{1}{2}\Delta t}\times V$$
$$=D\sum_{i=1}^{6}\left[n_{ix}\times(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}\times(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\right]\times L_i \qquad (1.12)$$

式(1.12)中将$f[x,y,(n+\frac{1}{2})\Delta t]$简写为$f_{n+\frac{1}{2}}$，将$f(x,y,n\Delta t)$简写为$f_n$。对式(1.12)等号右边各个$f$的值按照$n\Delta t$时刻取值，这样通过解方程可得$f_{n+\frac{1}{2}}$的值为如下式所示。

$$f_{n+\frac{1}{2}}=\frac{D\sum_{i=1}^{6}\left[n_{ix}(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\right]\cdot L_i\cdot\Delta t}{2\times\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}\right]\times V}+f_n \qquad (1.13)$$

1.3.2 计算$\boldsymbol{f_{n+1}}$

$$\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times\frac{f_{n+1}-f_n}{\Delta t}\times V$$
$$=D\sum_{i=1}^{6}\left[n_{ix}\times(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}\times(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\right]\times L_i \qquad (1.14)$$

将(1.14)式右边将每个f取值为n和$n+1$时刻的均值，这些可得f_n的方程，解之可得：

$$f_{n+1}=\frac{D\times\sum_{i=1}^{6}\left[n_{ix}(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\right]\cdot L_i\cdot\Delta t}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V}+f_n \qquad (1.15)$$

【注】这部分 f 的推算不是最终结果，后续进行了很多次优化，重点在第二部分。

2. 新方程（增加入流项、出流项、荧光染料的计算）

2.1 方程总览

肌浆网终池内钙离子浓度、与钙离子结合的荧光染料浓度的扩散方程：

$$\begin{cases}\dfrac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial t}=D_{Ca}\times\nabla^2[Ca^{2+}]_{jSR}+J_{buff}+J_{RyR}+J_{refill}+J_{dye}\\ \dfrac{\partial[CaF]_{jSR}}{\partial t}=D_F\times\nabla^2[CaF]_{jSR}-J_{dye}\end{cases}\tag{2.1}$$

其中：

（1）第一项扩散项将$[Ca^{2+}]_{jSR}$简写为 f，将$[CaF]_{jSR}$简写为 g，那么拉普拉斯算子写为：

$$\nabla^2[Ca^{2+}]_{jSR}=\frac{\partial^2 f}{\partial x^2}+\frac{\partial^2 f}{\partial y^2}$$

$$\nabla^2[CaF]_{jSR}=\frac{\partial^2 g}{\partial x^2}+\frac{\partial^2 g}{\partial y^2}$$

（2）J_{buff}是钙离子被其他蛋白结合的量，被结合之后，自由钙离子浓度$[Ca^{2+}]$会减少：

$$J_{buff}=-\frac{\partial[Ca^{2+}]_{jSR}}{\partial t}\times\frac{[B_{CSQ}]_{tot}\times K_{d,CSQ}}{(K_{d,CSQ}+[Ca^{2+}]_{jSR})^2}$$

（3）J_{dye}是钙离子与荧光染料结合项：

$$\begin{aligned}J_{dye}&=-{K_F}^+\times[Ca^{2+}]_{jSR}\times([F]_T-[CaF]_{jSR})+{K_F}^-\times[CaF]_{jSR}\\&=-{K_F}^+\times f\times(F-g)+{K_F}^-\times g\end{aligned}$$

（4）J_{RyR}是RyR通道向肌浆网外释放钙离子的流量，只在出流边界有，其他地方为 0：

$$\begin{cases}J_{refill}=0\\ J_{RyR}=\sum_{k=1}^{n}\left[K_{RyR}\times([Ca^{2+}]_{cyto}-f_k)\times L_k\right]\end{cases}\text{（出流边界处）}$$

n 为当前点对应的三角形单元中的出流边界数目，L_k为第 k 段出流边界长度，f_k为出流边界三角形单元三个顶点的f的平均。

（5）J_{refill}是fSR向jSR补充Ca^{2+}的流量，只在入流边界有，其他地方为 0：

$$\begin{cases}J_{RyR}=0\\ J_{refill}=\sum_{j=1}^{n}\left[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-f_j)\times L_j\right]\end{cases}\text{（入流边界处）}$$

n 为当前点对应的三角形单元中的入流边界数目，L_k为第 k 段入流边界长度，f_k为入流边界三角形单元三个顶点的f的平均。

（6）常数项：

$[Ca^{2+}]_{cyto}=0.0001$，$[Ca^{2+}]_{fSR}=1.0$，$K_{RyR}=6.5\times10^7$，$K_{fSR}=0.785\times10^6$，

$[B_{CSQ}]_{tot}=14$，$K_{d,CSQ}=0.63$，$D_{Ca}=3.5\times10^8$，$D_F=2.0\times10^7$，

$K_F{}^+ = 48800$，$K_F{}^- = 19520$，$[F]_T = 0.1$

方程组要求解的量是$[Ca^{2+}]_{jSR}$和$[CaF]_{jSR}$。初始条件：当$t = 0$时刻，$[Ca^{2+}]_{jSR} = 1.0$，$[CaF]_{jSR} = 0.0909$。

2.2 数值求解方程

2.2.1 原方法

（1）对于计算式(2.1)的$[Ca^{2+}]_{jSR}$，按照第一部分的思路，先计算$f_{n+\frac{1}{2}}$，再计算f_n：

$$f_{n+\frac{1}{2}} = \Delta t \frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+ \\ n_{iy}(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix}\cdot L_i\right\} + [K_F{}^- g - K_F{}^+ f(F-g)]V + ①}{2\times\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}\right]\times V} + f_n \quad (2.2)$$

当该点为入流点时，①为

$$\sum_{j=1}^{n}[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-f_j)\times L_j]$$

当该点为出流点时，①为

$$\sum_{k=1}^{n}[K_{RyR}\times([Ca^{2+}]_{cyto}-f_k)\times L_k]$$

其他情况时①为 0，不计算。

（2）计算f_{n+1}：

$$f_{n+1} = \Delta t \frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+ \\ n_{iy}(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix}\cdot L_i\right\} + [K_F{}^- g - K_F{}^+ f(F-g)]V + ①}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V} + f_n \quad (2.3)$$

①的计算方法和（1）中的①一致。

（3）计算g_{n+1}：

$$g_{n+1} = \Delta t \frac{D_F\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+ \\ n_{iy}(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix}\cdot L_i\right\} + [K_F{}^+ f(F-g) - K_F{}^- g]\cdot V}{V} + g_n \quad (2.4)$$

2.2.2 优化一

原因：由于上面求$f_{n+\frac{1}{2}}$和f_{n+1}的方程中，D_{Ca}是个很大的数值，$\frac{\Delta t\cdot D_{ca}}{2\times[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}]\times V}$的结果也

比较大，f_{1i}、f_{2i}和f_{3i}数值中有一个很小的误差就会使结果发散。

（1）对(2.2)方程改动如下：

$$f_{n+\frac{1}{2}} = \Delta t \frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{1i}b_{1i} + f_{2i}b_{2i} + f_{3i}b_{3i}) + \\ n_{iy}(f_{1i}c_{1i} + f_{2i}c_{2i} + f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix} \cdot L_i\right\} + [K_F{}^{-}g - K_F{}^{+}f(F-g)]V + ①}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V} + f_n$$

在中心点所控制的每个三角形中，如果所求中心点为第 i 个三角形中第 1 个点，则把该三角形的f_{1i}移到等号左边并用$f_{n+\frac{1}{2}}$代替；如果所求中心点为第 i 个三角形中第 2 个点，则把该三角形的f_{2i}移到等号左边并用$f_{n+\frac{1}{2}}$代替；如果所求中心点为第 i 个三角形中第 3 个点，则把该三角形的f_{3i}移到等号左边并用$f_{n+\frac{1}{2}}$代替。

为方便写方程，这里假设中心点控制的每个三角形中，第 1 个点为中心点。在代码中，需要对每个三角形的三个点作判断是否为中心点。将第 1 个点移至左边。

$$f_{n+\frac{1}{2}} - \Delta t \frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\{[n_{ix}f_{1i}b_{1i} + n_{iy}f_{1i}c_{1i}] \cdot L_i\}}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V}$$
$$= \Delta t \frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{2i}b_{2i} + f_{3i}b_{3i}) + \\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i} + f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix} \cdot L_i\right\} + [K_F{}^{-}g - K_F{}^{+}f(F-g)]V + ①}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V} + f_n \tag{2.5}$$

将f_{1i}替换为$f_{n+\frac{1}{2}}$，对于等式左边：

$$f_{n+\frac{1}{2}} - \frac{\Delta t \cdot D_{Ca} \cdot \sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}f_{1i}b_{1i} + n_{iy}f_{1i}c_{1i}) \cdot L_i]}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V}$$
$$= f_{n+\frac{1}{2}} - \frac{\Delta t \cdot D_{Ca} \cdot \sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}f_{n+\frac{1}{2}}b_{1i} + n_{iy}f_{n+\frac{1}{2}}c_{1i}\right) \cdot L_i\right]}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V}$$
$$= f_{n+\frac{1}{2}} - \frac{\Delta t \cdot D_{Ca} \cdot f_{n+\frac{1}{2}} \cdot \sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i} + n_{iy}c_{1i}) \cdot L_i]}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V}$$
$$= f_{n+\frac{1}{2}} \times \left\{1 - \frac{\Delta t \cdot D_{Ca} \cdot \sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i} + n_{iy}c_{1i}) \cdot L_i]}{2 \times \left[1 + \frac{B \times K}{(K+f_n)^2}\right] \times V}\right\} \tag{2.6}$$

代回到方程(2.5)，化简得：

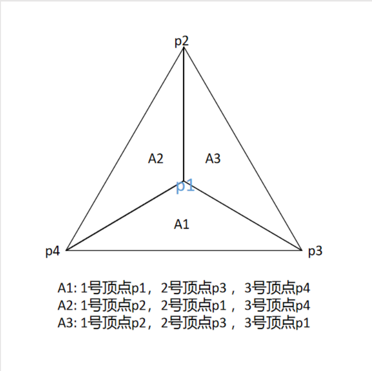
$$f_{n+\frac{1}{2}} = \frac{\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+ \\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix}\cdot L_i\} + \Delta t[K_F{}^{-}g - K_F{}^{+}f_n(F-g)]V + \Delta t\text{①} + 2f_n[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}]V}{2\times\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}\right]\times V - \Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]} \tag{2.7}$$

（2）同样，对f_{n+1}也作相同处理（等式右边f_{2i}、f_{3i}要取$n+\frac{1}{2}$时刻的值）：

$$f_{n+1} = \frac{\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\{\begin{bmatrix} n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+ \\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i}) \end{bmatrix}\cdot L_i\} + \Delta t[K_F{}^{-}g - K_F{}^{+}f_n(F-g)]V + \Delta t\text{①} + f_n[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}]V}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V - \Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]} \tag{2.8}$$

实际情况中，所求中心点不可能是每个三角形单元的 1 号顶点，正如上图所示。为更加清晰地说明方程的计算方式，针对$f_{n+\frac{1}{2}}$的计算特举此例，其余方程的数值替换方式相同。

图中 p1 所求中心点，围绕它的有三个三角形单元 A1、A2、A3。p1 为三角形单元 A1 的 1 号顶点，A2 的 2 号顶点，A3 的 3 号顶点，则方程中式(1)部分需改写为式(2)。



$$\sum_{i=1}^{3}\{[n_{ix}\times(f_{1i}b_{1i}+f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}\times(f_{1i}c_{1i}+f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})]\times L_i\} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}&\left\{\left[n_{1x}\cdot\left(f_{n+\frac{1}{2}}b_{11}+f_{21}b_{21}+f_{31}b_{31}\right)+n_{1y}\cdot\left(f_{n+\frac{1}{2}}c_{11}+f_{21}c_{21}+f_{31}c_{31}\right)\right]\times L_1\right\}\\&+\left\{\left[n_{2x}\cdot\left(f_{12}b_{12}+f_{n+\frac{1}{2}}b_{22}+f_{32}b_{32}\right)+n_{2y}\cdot\left(f_{12}c_{12}+f_{n+\frac{1}{2}}c_{22}+f_{32}c_{32}\right)\right]\times L_2\right\}\\&+\left\{\left[n_{3x}\cdot\left(f_{13}b_{13}+f_{23}b_{23}+f_{n+\frac{1}{2}}b_{33}\right)+n_{3y}\cdot\left(f_{13}c_{13}+f_{23}c_{23}+f_{n+\frac{1}{2}}c_{33}\right)\right]\times L_3\right\}\end{aligned} \tag{2}$$

然后移项、提取$f_{n+\frac{1}{2}}$，最后计算得到$f_{n+\frac{1}{2}}$。

（3）计算g_{n+1}，同理：

$$g_{n+1}=\frac{\Delta t\cdot D_F\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix}n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+\\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\end{bmatrix}\cdot L_i\right\}+\Delta t[{K_F}^{+}f(F-g)-{K_F}^{-}g]V+g_nV}{V-\Delta t\cdot D_F\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]}\tag{2.9}$$

2.2.3 优化二

（1）对于f_j为入流边界三个端点的f的平均，设三个点为f_{1j}、f_{2j}和f_{3j}，三个点中哪一个点为中心点就把该点的f值换作$f_{n+\frac{1}{2}}$，这里假设第 1 个点为中心点。以入流为例：

$$\begin{aligned}\sum_{j=1}^{n_2}[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-f_j)\times L_j]&=\sum_{j=1}^{n_2}\left[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{1j}+f_{2j}+f_{3j}}{3})\times L_j\right]\\&=\sum_{j=1}^{n_2}\left[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{n+\frac{1}{2}}+f_{2j}+f_{3j}}{3})\times L_j\right]\\&=\sum_{j=1}^{n_2}[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3})\times L_j]-\sum_{j=1}^{n_2}\left[K_{fSR}\times\frac{f_{n+\frac{1}{2}}}{3}\times L_j\right]\\&=\sum_{j=1}^{n_2}[K_{fSR}([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3})L_j]-f_{n+\frac{1}{2}}\cdot\sum_{j=1}^{n_2}\left[K_{fSR}\times\frac{1}{3}\times L_j\right]\end{aligned}\tag{2.10}$$

将上式代入原式进行计算：

$$\begin{aligned}f_{n+\frac{1}{2}}=&\frac{\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\{\begin{bmatrix}n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+\\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\end{bmatrix}\cdot L_i\}+\Delta t[{K_F}^{-}g-{K_F}^{+}f_n(F-g)]V+2f_n[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}]V}{2\times\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}\right]\times V-\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]+②}\\&+\frac{+①}{2\times\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_n)^2}\right]\times V-\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]+②}\end{aligned}\tag{2.11}$$

对于入流项，①为$\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n}[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3})\times L_j]$

②为$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n}(K_{fSR}\cdot L_j)$

对于出流项，①为$\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n}[K_{RyR}\times([Ca^{2+}]_{cyto}-\frac{f_{2k}+f_{3k}}{3})\times L_k]$

②为$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n}(K_{RyR}\cdot L_k)$

（2）计算f_{n+1}

$$f_{n+\frac{1}{2}}=\frac{\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\{\begin{bmatrix}n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+\\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\end{bmatrix}\cdot L_i\}+\Delta t[{K_F}^{-}g-{K_F}^{+}f_n(F-g)]V+f_n[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}]V}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V-\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]+②}$$

$$+\frac{+①}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V-\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]+②} \tag{2.12}$$

对于入流项，①为$\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n}[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3})\times L_j]$

②为$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n}(K_{fSR}\cdot L_j)$

对于出流项，①为$\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n}[K_{RyR}\times([Ca^{2+}]_{cyto}-\frac{f_{2k}+f_{3k}}{3})\times L_k]$

②为$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n}(K_{RyR}\cdot L_k)$

（3）计算g_{n+1}，和(2.9)一样：

$$g_{n+1}=\frac{\Delta t\cdot D_F\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix}n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+\\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\end{bmatrix}\cdot L_i\right\}+\Delta t[K_F{}^{+}f(F-g)-K_F{}^{-}g]V+g_nV}{V-\Delta t\cdot D_F\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]}$$

2.2.4 优化三

原因：在原计算f_{n+1}的方程中，等式右边f_{2i}、f_{3i}取$n+\frac{1}{2}$时刻的值，移到等式左边的f_{1i}取$n+1$时刻的值，为了减少在出流阶段之后造成的新的误差，现改为等式右边f_{2i}、f_{3i}依旧取$n+\frac{1}{2}$时刻的值，移到等式左边的f_{1i}取n和$n+1$时刻的平均值（接近于$n+\frac{1}{2}$时刻），即$\frac{f_n+f_{n+1}}{2}$。

$$f_{n+1}-\Delta t\frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\left\{\left[n_{ix}\frac{f_n+f_{n+1}}{2}b_{1i}+\ n_{iy}\frac{f_n+f_{n+1}}{2}c_{1i}\right]\cdot L_i\right\}}{[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}]\times V}$$

$$=\Delta t\frac{D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\left\{\begin{bmatrix}n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+\\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\end{bmatrix}\cdot L_i\right\}+[K_F{}^{-}g-K_F{}^{+}f(F-g)]V+①}{[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}]\times V}+f_n \tag{2.13}$$

化简后得：

$$f_{n+1}=\frac{\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}\{\begin{bmatrix}n_{ix}(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+\\ n_{iy}(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})\end{bmatrix}\cdot L_i\}+\Delta t[K_F{}^{-}g-K_F{}^{+}f_n(F-g)]V+f_n[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}]V+①}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V-\frac{1}{2}\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]+②}$$

$$+\frac{\frac{f_n}{2}\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})\times L_i]}{\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{n+\frac{1}{2}})^2}\right]\times V-\frac{1}{2}\Delta t\cdot D_{Ca}\sum_{i=1}^{m}[(n_{ix}b_{1i}+n_{iy}c_{1i})L_i]+②} \tag{2.14}$$

对于入流项，①为$\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n}[K_{fSR}\times([Ca^{2+}]_{fSR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3})\times L_j]$

②为$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n}(K_{fSR}\cdot L_j)$

对于出流项，①为$\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n}[K_{RyR}\times([Ca^{2+}]_{cyto}-\frac{f_{2k}+f_{3k}}{3})\times L_k]$

②为$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n}(K_{RyR}\cdot L_k)$

此次优化没有对$f_{n+\frac{1}{2}}$、g_{n+1}做改动。

2.2.5 优化四

在优化三的基础上，去掉中间求$f_{n+\frac{1}{2}}$的方程，迭代计算 5 至 10 次计算每一步 f_n 的值。第一次迭代（p=0）,f_{2i}、f_{3i}用 n 时刻的值，f_{2j}、f_{3j}、f_{2k}、f_{3k}也用 n 时刻的值；后面每次迭代 p，f_{2i}、f_{3i}用 n 时刻的值和上一次迭代（p-1）的值的平均值，f_{2j}、f_{3j}、f_{2k}、f_{3k}用上一次迭代的值。

$$f_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)}{(5)-(6)} \tag{2.15}$$

$$\Delta t\cdot D_{ca}\cdot\sum_{i=1}^{m}\{[n_{ix}\cdot(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}\cdot(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})]\cdot L_i\} \tag{1}$$

$$\Delta t\cdot[{K_F}^{-}\cdot g-{K_F}^{+}\cdot f_n\cdot(F-g)]\cdot V \tag{2}$$

$$f_n\times\sum_{i=1}^{m}\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{ni})^2}\right]V_i \tag{3}$$

$$\frac{f_n}{2}\cdot\Delta t\cdot D_{Ca}\cdot\sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}\cdot b_{1i}+n_{iy}\cdot c_{1i}\right)\times L_i\right] \tag{4}$$

$$\sum_{i=1}^{m}\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{ni})^2}\right]V_i \tag{5}$$

$$\frac{1}{2}\cdot\Delta t\cdot D_{Ca}\cdot\sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}\cdot b_{1i}+n_{iy}\cdot c_{1i}\right)\cdot L_i\right] \tag{6}$$

f_{1i},f_{2i},f_{3i}为第 i 个三角形单元的 1 号，2 号，3 号顶点 n 时刻的值，f_{ni}为第 i 个三角形单元的三个顶点 n 时刻的平均值，即$\frac{f_{1i}+f_{2i}+f_{3i}}{3}$，$V_i$第 i 三角形单元的面积。

入流出流相对于非边界时，只是分子分母各多了一项，如下所示：

入流：

$$f_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)+(7)}{(5)-(6)+(8)}$$

$$\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n_2}\left\{K_{fsR}\times\left([Ca^{2+}]_{fsR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3}\right)\times L_j\right\} \tag{7}$$

$$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n_2}\{K_{fsR}\cdot L_j\} \tag{8}$$

出流：

$$f_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)+(9)}{(5)-(6)+(10)}$$

$$\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n_3}\left\{K_{RyR}\times\left([Ca^{2+}]_{cyto}-\frac{f_{2k}+f_{3k}}{3}\right)\times L_k\right\} \tag{9}$$

$$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n_3}\{K_{RyR}\cdot L_k\} \tag{10}$$

g_{n+1}在优化二的基础上进行迭代计算 5 至 10 次，第一次迭代（p=0），方程右边g_{2i}、g_{3i}用 n 时刻的值；后面每次迭代 p，g_{2i}、g_{3i}用 n 时刻的值和上一次迭代（p-1）的值的平均值。

2.2.6 优化五

Fn 公式保持 2.2.5 优化四不变；对 Gn 的公式改动如下（标红的地方是新改动或新增加的项）：

$$g_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)}{(5)-(6)} \tag{2.16}$$

$$\Delta t\cdot D_F\cdot\sum_{i=1}^{m}\{[n_{ix}\cdot(g_{2i}b_{2i}+g_{3i}b_{3i})+n_{iy}\cdot(g_{2i}c_{2i}+g_{3i}c_{3i})]\cdot L_i\} \tag{1}$$

$$\Delta t\cdot[{K_F}^{+}\cdot f_n\cdot(F-g_n)-{K_F}^{-}\cdot g_n]\cdot V \tag{2}$$

$$g_n\cdot V \tag{3}$$

$$\frac{1}{2}\cdot\Delta t\cdot g_n\cdot\ D_F\cdot\sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}\cdot b_{1i}+n_{iy}\cdot c_{1i}\right)\cdot L_i\right] \tag{4}$$

$$V \tag{5}$$

$$\frac{1}{2}\cdot\Delta t\cdot D_F\cdot\sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}\cdot b_{1i}+n_{iy}\cdot c_{1i}\right)\cdot L_i\right] \tag{6}$$

g_{n+1}还是迭代，采用和f_{n+1}类似的方式。但注意g_{2i}和g_{3i}用每次新结果和 n 步的平均，绿色的都用 n 步的值。

对边界要特殊处理：上面只要涉及到求和的项，从$i=1$到m个三角形中，如果某个三角形的g_{2i}和g_{3i}对应的点都是边界点（边界点包括入流、出流、壁面边界，也就是$npoch(2i)$、$npoch(3i)$都大于 0），那么在上面三个求和的式子，都跳过这个三角形。

2.2.7 优化六

（1）J_{dye}项中K_F^+由原来的 1000 改为 48800，K_F^-由原来的 400 改为 19520

（2）Gn 的公式保持优化 4 不变，对 Fn 公式做类似优化 4 的改动（标红的地方是改动项）：

$$f_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)}{(5)-(6)} \tag{2.17}$$

$$\Delta t\cdot D_{ca}\cdot\sum_{i=1}^{m}\{[n_{ix}\cdot(f_{2i}b_{2i}+f_{3i}b_{3i})+n_{iy}\cdot(f_{2i}c_{2i}+f_{3i}c_{3i})]\cdot L_i\} \tag{1}$$

$$\Delta t\cdot[K_F{}^-\cdot g-K_F{}^+\cdot f_n\cdot(F-g)]\cdot V \tag{2}$$

$$f_n\times\sum_{i=1}^{m}\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{ni})^2}\right]V_i \tag{3}$$

$$\frac{f_n}{2}\cdot\Delta t\cdot D_{Ca}\cdot\sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}\cdot b_{1i}+n_{iy}\cdot c_{1i}\right)\times L_i\right] \tag{4}$$

$$\sum_{i=1}^{m}\left[1+\frac{B\times K}{(K+f_{ni})^2}\right]V_i \tag{5}$$

$$\frac{1}{2}\cdot\Delta t\cdot D_{Ca}\cdot\sum_{i=1}^{m}\left[\left(n_{ix}\cdot b_{1i}+n_{iy}\cdot c_{1i}\right)\cdot L_i\right] \tag{6}$$

入流：

$$f_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)+(7)}{(5)-(6)+(8)}$$

$$\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n_2}\left\{K_{fsR}\times\left([Ca^{2+}]_{fsR}-\frac{f_{2j}+f_{3j}}{3}\right)\times L_j\right\} \tag{7}$$

$$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{j=1}^{n_2}\{K_{fsR}\cdot L_j\} \tag{8}$$

出流：

$$f_{n+1}=\frac{(1)+(2)+(3)+(4)+(9)}{(5)-(6)+(10)}$$

$$\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n_3}\left\{K_{RyR}\times\left([Ca^{2+}]_{cyto}-\frac{f_{2k}+f_{3k}}{3}\right)\times L_k\right\} \tag{9}$$

$$\frac{1}{3}\Delta t\cdot\sum_{k=1}^{n_3}\{K_{RyR}\cdot L_k\} \tag{10}$$

对边界的特殊处理：上面(1)、(4)、(6)项关于求和的项，从$i=1$到m个三角形中，如果某

个三角形的f_{2i}和f_{3i}对应的点都是边界点（边界点包括入流、出流、壁面边界，也就是$npoch(2i)$、$npoch(3i)$都大于 0），那么在这三个求和的式子，都跳过这个三角形。