

色噪声驱动的肿瘤细胞增长系统的瞬态性质： 平均首通时间*

王参军^{1)†} 魏 群¹⁾ 郑宝兵¹⁾ 梅冬成²⁾

1) (宝鸡文理学院非线性研究所, 宝鸡 721007)

2) (云南大学物理系, 昆明 650091)

(2007 年 4 月 9 日收到, 2007 年 6 月 7 日收到修改稿)

研究了受色高斯噪声驱动的肿瘤细胞增长系统的瞬态性质(平均首通时间 T). 据 Novikov 定理和 Fox 近似方法得到相应的 Fokker-Planck 方程, 使用最快下降法得到了肿瘤细胞增长系统的平均首通时间的解析表达式. 经过数值计算, 结果表明, 肿瘤增长系统的 T 在正关联 ($0 < \lambda < 1$, λ 为关联噪声强度) 和负关联 ($-1 < \lambda < 0$) 呈现出不同的特性. 正关联时, 噪声强度和对应的关联时间在态转化过程中起着相反的作用, 然而, 负关联时, 肿瘤增长系统的 T 呈现出复杂的行为, 即随着乘性噪声强度 D 和其自关联时间 τ_1 的增长, T 拥有一个极大值.

关键词: 色噪声, 肿瘤细胞增长系统, 平均首通时间

PACC: 0540, 0250

1. 引 言

非线性系统受噪声扰动的研究已经引起了很多学者的兴趣, 并广泛出现在各个领域, 例如, 生物系统^[1-9], 双稳系统^[10-19], 激光系统^[20-24]等等. 人们发现噪声影响能够产生很多奇异的现象. 例如在基因选择过程中, 色噪声及其关联时间能够引起相变^[1]; 关联噪声强度能够破坏双稳系统的对称性, 导致从单峰变为双峰^[10]. 噪声也可以引起随机共振现象出现^[9, 16]等等.

噪声诱导的逃逸问题是这个领域人们关注的焦点之一. 平均首通时间是描述逃逸问题的基本量之一, 是系统从一个稳态出发穿越势垒进入另一势阱所用时间的平均值, 用来描述非线性系统的瞬态性质^[2, 3, 8, 11-15], 同时, 还可以刻画一致共振^[25-27].

对受噪声扰动的肿瘤细胞增长系统的动力学性质已经被广泛研究. Ai 等^[4]研究了关联噪声(加性白噪声和乘性白噪声之间关联)对该系统的定态性质的影响, 结果表明, 关联噪声强度可以引起肿瘤细胞数目灭绝. 随后, Mei 等^[2]研究了色关联噪声的影响, 研究结果表明, 关联时间和关联强度在态变过

程中充当了相反的角色. 并研究了色关联情况下的随机共振现象, 发现交叉关联时间可以诱导共振现象出现, 然而交叉关联强度可以抑制共振的出现^[9]. 此外, 还研究了色乘性和色交叉关联噪声驱动下, 该系统的瞬态性质(平均首通时间), 发现了一些新的现象^[8]. 在以前的研究中, 所设的噪声源只是部分为色高斯噪声或者全部为白高斯噪声, 然而, 我们知道, 白高斯噪声是一种理想噪声源, 不存在记忆, 真实的噪声源应该考虑记忆性, 也就是说认为噪声源为色噪声源更为合理, 包括内噪声(加性噪声), 外部噪声(乘性噪声). Han 等^[7]研究了受色乘性噪声, 色加性噪声和色交叉噪声驱动的肿瘤细胞增长系统的定态分布和平均肿瘤细胞数, 他们考虑的系统更真实. 要强调的是他们也修正了关联强度 λ 范围. 然而, 他们只是考察了肿瘤细胞增长系统的定态性质, 而对系统的动态行为, 即系统随时间的演化考虑甚少. 一般说来, 只有分析系统随时间的演化, 才能更全面地反映噪声对系统动力学行为的影响. 像前面提到的, 平均首通时间是刻画该系统动力学动态性质的一个重要方面, 所以研究色噪声驱动的肿瘤细胞增长系统, 考察其瞬态性质是非常必要的.

本文研究了受色乘性噪声, 色加性噪声和色交

* 云南省自然科学基金(批准号 2006A0002M)和宝鸡文理学院重点项目(批准号 Zk0697)资助的课题.

† E-mail: wcyj7944@126.com

叉噪声驱动的肿瘤细胞增长系统的瞬态性质:平均首通时间. 在 Fokker-Planck 方程的基础上给出平均首通时间的解析公式, 然后进行数值模拟, 最后给出结论.

2. 肿瘤细胞增长模型

肿瘤细胞增长系统一般是用熟知的 Logistic 模型来描述其增长过程的. Logistic 模型已经在生物学、生态学、化学反应、人口动力学等领域被广泛应用. 在很多情况下, Logistic 模型作为一个细胞增长的基本模型, 更普遍的是用来描述肿瘤细胞增长过程^[2, 4-9]. Logistic 微分方程为

$$\frac{dx}{dt} = ax - bx^2, \quad (1)$$

其中 x 为肿瘤细胞质量, a 为增长率, b 为延迟率. 我们考虑在肿瘤细胞增长过程中的一些内部因素, 例如温度、药物, 以及一些放射线疗法, 这些因素能够直接改变肿瘤增长率, 即这些因素可以影响增长率 a , 从而产生乘性噪声. 同时, 药物、放射线疗法等可以抑制肿瘤细胞数目, 而产生一个加性噪声.

3. 平均首通时间

根据第 2 部分的分析, 可以得到方程 (1) 相应的 Langevin 方程

$$\frac{dx}{dt} = -V(x) + \xi(t) + \eta(t), \quad (2)$$

其中, $\xi(t)$ 和 $\eta(t)$ 分别是高斯色噪声, 它们具有下列性质:

$$\xi(t) = \eta(t) = 0, \quad (3)$$

$$\xi(t)\xi(t') = \frac{D}{\tau_1} \exp\left[-\frac{|t-t'|}{\tau_1}\right], \quad (4)$$

$$\eta(t)\eta(t') = \frac{\alpha}{\tau_2} \exp\left[-\frac{|t-t'|}{\tau_2}\right], \quad (5)$$

$$\xi(t)\eta(t') = \frac{\lambda\sqrt{\alpha D}}{\tau_3} \exp\left[-\frac{|t-t'|}{\tau_3}\right], \quad (6)$$

D 和 α 分别是乘性高斯色噪声和加性高斯色噪声的强度. λ 是加性色噪声和乘性色噪声之间的关联强度, 其范围为 $-1 < \lambda < 1$. τ_1 , τ_2 和 τ_3 分别是对应的乘性色噪声、加性色噪声和关联色噪声的关联时间. 方程 (2) 中关于 x 的势为

$$V(x) = -\frac{1}{2}ax^2 + \frac{1}{3}bx^3. \quad (7)$$

它有一个稳态 $x_s = a/b$ 和一个不稳态 $x_u = 0$.

由于肿瘤细胞的数目 x 不可能为负值, 因此在 $x \geq 0$ 的情况下, 根据 Novikov 定理和 Fox 方法可以得到对应方程 (2) 的近似 Fokker-Planck 方程, 也就是概率分布随时间的演化方程^[2, 7, 16]

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = L_{\text{FP}} P(x, t), \quad (8)$$

$$L_{\text{FP}} = -\frac{\partial}{\partial x} A(x) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} B(x), \quad (9)$$

$$A(x) = ax - bx^2 + \frac{D}{1 + a\tau_1} x + \frac{\lambda\sqrt{D\alpha}}{1 + a\tau_3}, \quad (10)$$

$$B(x) = \frac{D}{1 + a\tau_1} x^2 + \frac{2\lambda\sqrt{D\alpha}}{1 + a\tau_3} x + \frac{\alpha}{1 + a\tau_2}, \quad (11)$$

在定态情况下求解方程 (8), 并用 $A(x)$ 和 $B(x)$ 的表达式, 可以得到其定态概率分布函数为

$$P_{\text{st}}(x) = \frac{N}{B(x)} \exp\left[\int^x \frac{A(x')}{B(x')} dx'\right] = NB(x)^{-1/2} \exp[U(x)]. \quad (12)$$

其中, $U(x)$ 是系统的修正势,

$$U(x) = h(x) + C \ln B(x) + \frac{E}{\sqrt{D'\alpha'(1-\lambda'^2)}} \arctan \Phi(x), \quad (13)$$

N 为归一化常数.

$$D' = \frac{D}{1 + a\tau_1}, \quad \alpha' = \frac{\alpha}{1 + a\tau_2},$$

$$\lambda' = \frac{\sqrt{(1 + a\tau_1)(1 + a\tau_2)}}{1 + a\tau_3} \lambda,$$

$$C = \frac{a + 2\lambda'\sqrt{\frac{\alpha'}{D'}}}{2D'}, \quad h(x) = -\frac{b}{D'}x,$$

$$E = b\frac{\alpha'}{D'} - (a + 2\lambda'\sqrt{\frac{\alpha'}{D'}}b)\lambda'\sqrt{\frac{\alpha'}{D'}},$$

$$\Phi(x) = \frac{D'x + \lambda'\sqrt{D'\alpha'}}{D'\alpha'(1-\lambda'^2)}. \quad (14)$$

这里要强调的是当 τ_1 , τ_2 和 τ_3 趋于 0 时, D' , α' 和 λ' 分别趋于 D , α 和 λ , 也就是文献 [4] 所讨论的噪声源为高斯白噪声的情形. 当 τ_1 , τ_2 趋于 0, $\tau_3 \neq 0$ 时, 此时就是文献 [2] 所讨论的乘性白噪声和加性白噪声之间存在色交叉关联的情形. 但是以前的讨论只是现在这个框架下的特殊情形. 特别要说的关联强度的范围是 $0 < \lambda < 1$. 此外, 上述的 Fokker-

Planck 方程是在 $1 + a\tau_1 > 0, 1 + a\tau_2 > 0$ 和 $1 + a\tau_3 > 0$ 的条件下获得的, 因此在研究中对 τ_1, τ_2 和 τ_3 没有限制.

我们感兴趣的是这个系统的瞬态性质(平均首通时间), 即这个系统从大肿瘤细胞状态($x_s = a/b$) 转化到零肿瘤细胞数状态($x_u = 0$) 的性质. 使用从 $x_s = a/b$ 态转化到零 $x_u = 0$ 态平均首通时间的精确表达式^[28-29]

$$T(x_s \rightarrow x_u) = \int_{x_s}^{x_u} \frac{dx}{B(x)P_{st}(x)} \int_0^x P_{st}(y) dy. \quad (15)$$

将(11)–(14)式代入上式就可以得到该系统的平均首通时间, 但是这个式子很复杂, 并且很难处理. 当 D 和 α 很小时, 并远小于势垒 $\Delta U(x) = U(x_s) - U(x_u)$ 时, 可以使用最快下降法^[30-32]

$$T(x_s \rightarrow x_u) \approx 2\pi [|V'(x_s)V'(x_u)|]^{1/2} \times \exp[U(x_s) - U(x_u)], \quad (16)$$

取 $x_s = a/b$ 为初始态, $x_u = 0$ 为最终态, 将(7), (13)(14)式代入(16)式, 可以得到该系统的平均首通时间的表达式

$$\begin{aligned} T(a/b \rightarrow 0) &\approx \frac{2\pi}{a} \exp[U(a/b) - U(0)] \\ &= \frac{2\pi}{a} \exp \left\{ -\frac{a}{D'} + C \ln \frac{D'}{\alpha'} \left(\frac{a}{b} \right)^2 \right. \\ &\quad \left. + \frac{2\lambda \sqrt{D\alpha}}{\alpha'(1 + a\tau_3)} + 1 \right\} \\ &\quad + \frac{E}{\sqrt{D'\alpha'(1 - \lambda'^2)}} \\ &\quad \times \left[\arctan \left(\frac{D' \frac{a}{b} + \lambda' \sqrt{D'\alpha'}}{D'\alpha'(1 - \lambda'^2)} \right) \right. \\ &\quad \left. - \arctan \left(\frac{\lambda'}{\sqrt{1 - \lambda'^2}} \right) \right]. \quad (17) \end{aligned}$$

上式中的 E, C, λ', D' 和 α' 由(14)式给出.

4. 讨 论

当交叉关联时间不为零时, 肿瘤细胞增长系统平均首通时间的已经在文献[2]中有过讨论, 这里不再重复. 我们关心的是自关联时间非零的情况. 根据方程(17)表达的肿瘤细胞增长系统的平均首通时间, 经过数值处理, 我们画出了不同噪声参数情况下的图形, 讨论其对平均首通时间的影响.

图1给出了平均首通时间 T 作为乘性噪声强度 D 和其自关联时间 τ_1 的函数的三维图形. 图1

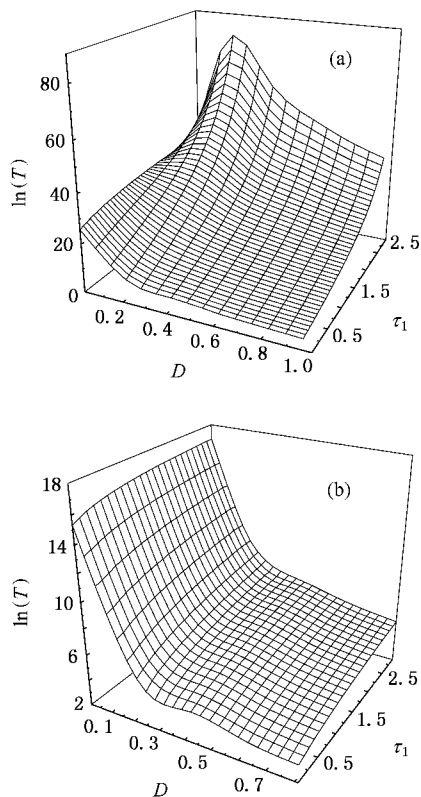


图1 平均首通时间 T 作为乘性噪声强度 D 和乘性噪声自关联时间 τ_1 的函数(其他参数选择如下: $a = 1.5, b = 0.1, \alpha = 5, \tau_2 = 0.6, \tau_3 = 0.5$) (a) $\lambda = -0.5$; (b) $\lambda = 0.5$

(a) 为负关联 ($-1 < \lambda < 0$) 情况, 图 1(b) 为正关联 ($0 < \lambda < 1$) 情况. 从图中可以看出, 正关联和负关联时, T 呈现出不同的性质. 负关联时(图 1(a)), 当乘性噪声自关联时间 τ_1 很小时, T 随着 D 的增长单调递减, 但是随着 τ_1 增大, T 随着 D 的增长不再是单调递减, 而是出现了一个类似于共振峰的极大值, 出现了“共振”现象, 并且 τ_1 越大, “共振”现象越明显. 一般来讲, $T-D$ 曲线上的极大值对应的是 $v-D$ ($v = 1/T$ 是逃逸率) 曲线上的抑制状态. 同时, 从图中也可以得到, T 也随着 τ_1 增大而增大. 正关联时(图 1(b)), 无论 τ_1 如何变化, 随着 D 的增长, T 都是单调递减的, 并不出现极值. 同时, T 也随着 τ_1 增大而增大. 也就是说, 正关联和负关联时, T 都随着 τ_1 增大而增大. 从这个角度讲, τ_1 能够抑制系统的相变. 比较图 1(a) 和图 1(b), 负关联时, T 要比正关联的大.

图2给出了平均首通时间 T 作为加性噪声强度 α 和其自关联时间 τ_2 的函数的三维图形. 图 2(a) 为正关联情况, 图 2(b) 为负关联情况. 从图 2 可以

看出,无论正关联还是负关联时,固定 τ_2 ,随着 α 的增长, T 总是单调递减.但是正关联时, T 的递减要比负关联时要快.固定 α ,随着 τ_2 的增长, T 是单调递增的.但是负关联时, T 的递增要比正关联时要快.可以看出 α 和 τ_2 对 T 的影响是相反的.也就是说 α 可以加速相变.但是, τ_2 抑制相变.

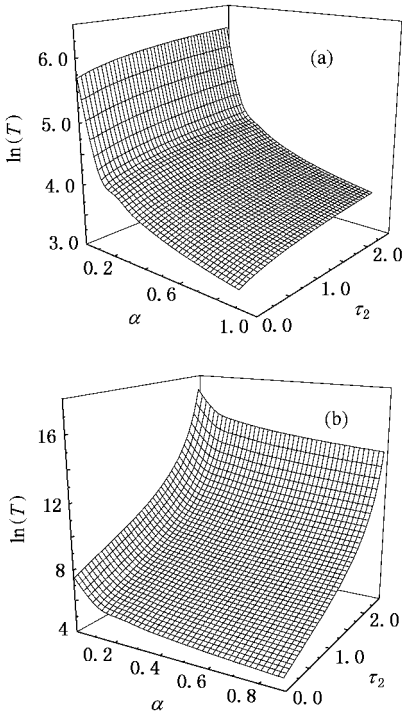


图2 平均首通时间 T 作为加性噪声强度 α 和加性噪声自关联时间 τ_2 的函数(其他参数选择如下: $a = 1.5, b = 0.1, D = 3, \tau_1 = 0.9, \tau_3 = 0.5$) (a) $\lambda = 0.5$; (b) $\lambda = -0.5$

图3给出了平均首通时间 T 作为交叉关联噪声强度 λ 和其交叉关联时间 τ_3 的函数的三维图形.图3(a)为正关联情况,图3(b)为负关联情况.正关联时,固定 τ_3 , T 随着 λ 的增长单调减小.固定 λ , T 随着 τ_3 的增长单调增大.负关联时,固定 τ_3 , T 随着 λ 的增长单调减小.固定 λ , T 随着 τ_3 的增长单调减小.然而,我们注意的是,随着负关联 ($-1 < \lambda < 0$) 强度的增大 (λ 越小) T 是随着 λ 的增长单调增大的.因此, λ 和 τ_3 在系统相变过程中充当了相反的角色.此外,正关联和负关联时,系统的 T 呈现出相反的性质.

图4给出了平均首通时间 T 作为乘性噪声强度 D 和交叉关联强度 λ 的函数的三维图形.从图中可以看出,固定 λ , 当 $0 < \lambda < 1$ 时, T 随 D 的增大

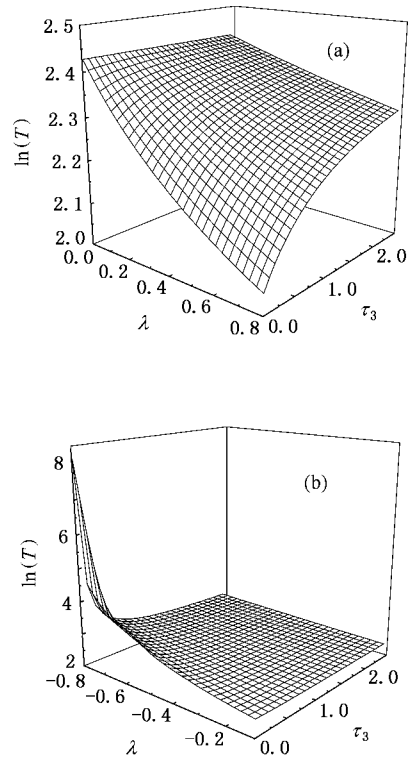


图3 平均首通时间 T 作为负交叉关联噪声强度 λ 和交叉关联时间 τ_3 的函数(其他参数选择如下: $a = 1.5, b = 0.1, D = 3, \alpha = 5, \tau_1 = 0.2, \tau_2 = 0.1$) (a) $0 < \lambda < 1$; (b) $-1 < \lambda < 0$

而单调递减;但是当 $-1 < \lambda < 0$ 时, T 随着 D 的增长不再单调递减,而是出现了一个极大值,并随着负关联强度的增大而增大.这个现象和图1(a)中出现的现象一致.因此, τ_1 和 λ 都可以引起系统的 T 出现极大值,也就是说,它们在系统的相变中起着相同的作用,即它们限制系统从稳态 $x_s = a/b$ 到不稳定态 $x_u = 0$ 的跃迁.

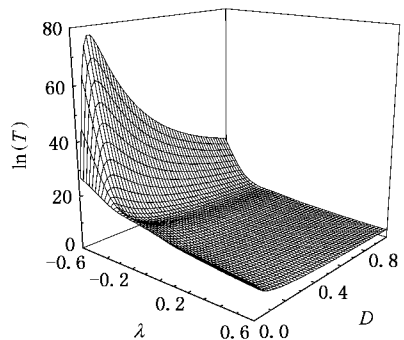


图4 平均首通时间 T 作为乘性噪声强度 D 和交叉关联强度 λ 的函数(其他参数选择如下: $a = 1.5, b = 0.1, \tau_1 = 1.0, \tau_2 = 0.2, \tau_3 = 0.1, \alpha = 5$)

5. 结 论

研究了由乘性色高斯噪声、加性高斯色噪声和交叉关联色噪声驱动的肿瘤增长系统的瞬态性质(平均首通时间 T),运用最快下降法给出了 T 的解析表达式.分析了噪声强度和自关联时间及交叉关联时间对 T 的影响.研究表明:肿瘤增长系统的 T 在正关联 $0 < \lambda < 1$ 和负关联 $-1 < \lambda < 0$ 呈现出不同的特性.

1)正关联时, T 随着 D, α 和 λ 的增大而单调递减,而随着 τ_1, τ_2 和 τ_3 的增大,单调递增.也就是说噪声强度和对应的关联时间在态转化过程中起着相反的作用.

2)负关联时, T 表现出复杂的行为,随着 D 和 τ_1 的增长, T 拥有一个极大值,随着 α 增大, T 单调递减,随着 λ 强度的增大, T 单调递增,随着 τ_2 增大, T 单调递增,随着 τ_3 增大, T 单调递减.

由于平均首通时间是系统从一个稳态出发穿越

势垒进入另一势阱所用时间的平均值.在由 Logistic 模型描述的肿瘤细胞增长系统中有两个状态,大肿瘤细胞数状态 $x_s = a/b$,零肿瘤细胞状态 $x_u = 0$,平均首通时间描述的就是这两个状态之间转化所用的平均时间.其研究对控制肿瘤细胞数目的变化有着非常重要的作用.本文的结果表明:1)正关联时,随着噪声强度(D, α 和 λ)的增大,从大肿瘤细胞数目转化到零肿瘤细胞数目所需时间减少,也就是有利于肿瘤疾病的治疗.但是相应的关联时间(τ_1, τ_2 和 τ_3)和噪声强度所显示的作用正好相反.2)负关联时,噪声强度和相应的关联时间对平均首通时间的影响呈现出复杂化.随着 α 和 τ_3 得增大,容易从大肿瘤细胞状态转化到零肿瘤细胞状态.随着 λ 和 τ_2 增大,从大肿瘤细胞状态转化到零肿瘤细胞状态变得困难.值得注意的是,随着 D 和 τ_1 的增长,从大肿瘤细胞状态转化到零肿瘤细胞状态所需的时间有一个上限,这是一种抑制现象.这些结果说明了肿瘤细胞增长系统的瞬态性质,相信其结果对控制和治疗肿瘤疾病有一定的作用.

- [1] Castro F, Sánchez A D, Wio H S 1995 *Phys. Rev. Lett.* **75** 1691
- [2] Mei D C, Xie G Z, Zhang L 2004 *Eur. Phys. J. B* **41** 107
- [3] Liu Q, Jia Y 2004 *Phys. Rev. E* **70** 41907
- [4] Ai B Q, Wang X J, Liu G T, Liu L G 2003 *Phys. Rev. E* **67** 22903
- [5] Lipowski A, Lipowska D 2000 *Physica A* **276** 456
- [6] Wang X J, Zeng C C, Deng X Y, Liu S H, Liu L G 2005 *Chin. Phys. Lett.* **22** 2437
- [7] Han L B, Gong X L, Cao L, Wu D J 2007 *Chin. Phys. Lett.* **24** 632
- [8] Wang C J, Wei Q, Mei D C 2007 *Modern Physics Letters B* **21** 789
- [9] Cai J C, Wang C J, Mei D C 2007 *Chin. Phys. Lett.* **24** 1162
- [10] Wu D J, Cao L, Ke S Z 1994 *Phys. Rev. E* **50** 2496
- [11] Mei D C, Xie G Z, Cao L, Wu D J 1999 *Phys. Rev. E* **59** 3880
- [12] Jia Y, Li J R 1996 *Phys. Rev. E* **53** 5764
- [13] Jin Y F, Xu W 2005 *Chaos, Solitons and Fractals* **23** 275
- [14] Jin Y F, Xu W, Ma S J, Li W 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 3480 (in Chinese)[靳艳飞、徐 伟、马少娟、李 伟 2005 物理学报 **54** 3480]
- [15] Ning L J, Xu W, Yang X L 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 25 (in Chinese)[宁丽娟、徐 伟、杨晓丽 2007 物理学报 **56** 25]
- [16] Luo X Q, Zhu S Q 2003 *Phys. Rev. E* **67** 21104
- [17] Wang C J, Chen S B, Mei D C 2006 *Chinese Physics* **15** 1435
- [18] Luo X Q, Zhu S Q 2001 *Acta Phys. Sin.* **50** 977 (in Chinese)[罗晓琴、朱士群 2001 物理学报 **50** 977]
- [19] Wang J, Cao L, Wu D J 2002 *Chin. Phys. Lett.* **19** 1416
- [20] Zhu S 1993 *Phys. Rev. A* **47** 2405
- [21] Zhang L, Cao L, Wu D J 2004 *Chin. Phys. Lett.* **13** 353
- [22] Cao L, Wu D J 1999 *Phys. Lett. A* **260** 126
- [23] Zhang L Y, Cao L, Wu D J 2002 *Acta Phys. Sin.* **52** 1174 (in Chinese)[张良英、曹 力、吴大进 2002 物理学报 **52** 1174]
- [24] Xie C W, Mei D C 2004 *Phys. Lett. A* **323** 421
- [25] Liu Z H, Lai Y C 2001 *Phys. Rev. Lett.* **86** 4737
- [26] Lai Y C, Liu Z H 2001 *Phys. Rev. E* **64** 66202
- [27] Liu Z H, Lai Y C, Lopez J M 2002 *Chaos* **12** 417
- [28] Lindenberg K, West B J 1986 *J. Stat. Phys.* **42** 201
- [29] Masoliver J, West B J, Lindenberg K 1987 *Phys. Rev. A* **35** 3086
- [30] Fox R F 1986 *Phys. Rev. A* **33** 467
- [31] Hänggi P, Marchesoni F, Grigolini P 1984 *Z. Phys. B* **56** 333
- [32] Gardiner C W 1983 *Handbook of Stochastic Methods*, Springer Series in Synergetics Vol 13 (Springer-Verlag, Berlin)

Transient properties of a tumor cell growth system driven by color Gaussian noises : Mean first-passage time ^{*}

Wang Can-Jun¹† Wei Qun¹⁾ Zheng Bao-Bing¹⁾ Mei Dong-Cheng²⁾

1) (*Nonlinear Research Institute , Baoji University of Arts and Sciences , Baoji 721007 , China*)

2) (*Department of Physics , Yunnan University , Kunming 650091 , China*)

(Received 9 April 2007 ; revised manuscript received 7 June 2007)

Abstract

The transient properties (mean first passage time T) of the tumor cell growth system driven by color Gaussian noise are investigated. The approximate Fokker-Planck Equation is obtained based on the Novikov theorem and the Fox approach and the explicit expression of the mean first passage time is derived. The numerical computation results show that T behaves with different characters in the cases of $0 < \lambda < 1$ and $-1 < \lambda < 0$, respectively. When $0 < \lambda < 1$, the noise intensity and corresponding correlation time play opposite roles in the state transition. However, when $-1 < \lambda < 0$, T exhibits complex behavior, namely T has one maximum with the multiplicative noise intensity D and its self-correlation time τ_1 increasing.

Keywords : color Gaussian noise , tumor cell growth system , mean first passage time

PACC : 0540 , 0250

^{*} Project supported by the Natural Science Foundation of Yunnan Province , China (Grant No. 2006A0002M) and the Science Foundation of Baoji University , Science and Arts of China (Grant No. Zk0697).

† E-mail : wcyj7944@126.com