

关联白噪声对抗肿瘤体系免疫效果的影响^{*}

别梦杰¹⁾ 钟伟荣^{1,2)} 陈弟虎¹⁾ 李立³⁾ 邵元智^{1)†}

1) 中山大学光电材料与技术国家重点实验室 广州 510275)

2) 香港浸会大学物理系非线性研究中心, 香港)

3) 中山大学肿瘤防治中心, 华南肿瘤学国家重点实验室 广州 510060)

(2008 年 6 月 10 日收到, 2008 年 8 月 1 日收到修改稿)

在免疫监视的 Logistic 肿瘤生长动力学模型中引入关联的乘性白噪声, 并考虑抗肿瘤体系的免疫系统激活阈值存在差异, 对上述动力学生长方程进行数值仿真计算. 发现噪声关联强度能够调节抗肿瘤体系个体的免疫效果, 但调节的结果存在差异, 噪声关联强度 λ 的取值存在一个最佳区间, 在该区间内更多的抗肿瘤体系个体能实现最大免疫效果.

关键词: Logistic 生长模型, 随机涨落, 肿瘤, 免疫

PACC: 0540, 0250

1. 引 言

肿瘤是多种因素长期综合作用引起的一种复杂生物现象, 它严重威胁人类健康. 在医学及生物领域以外, 物理、化学及数学等不同学科分支的科学家都从相关专业领域研究肿瘤的生长规律和发病机理, 探求建立合理有效的预防和治疗肿瘤的理论. 近年来, 各种肿瘤的数学物理模型不断出现. 如 Gompertz 模型^[1], 自限制模型^[2], Eden 模型^[3]等. 非线性物理的研究者将噪声引入 Logistic 生物生长方程, 研究噪声对肿瘤生长的影响. Ai 等人^[4]发现在肿瘤生长过程中乘性噪声可诱发其凋亡. Zhong 等人^[5,6]证实了乘性噪声对肿瘤生长规律有分化作用, 乘性噪声强度变化引起肿瘤细胞生长的随机共振现象, 同时在周期性外力作用下, 肿瘤细胞生长率具有季节性调节问题. Mei 等人^[7,8]研究了关联噪声作用下肿瘤生长模型的稳态性质和迁移率, 发现噪声关联强度能抑制肿瘤的生长, 噪声强度能减少首通时间. Ochab-Marcinek 等人^[9]和 Fiasconaro 等人^[10]考察了噪声对免疫监视下的肿瘤在两稳态势垒间的迁移率及噪声对肿瘤凋亡的影响. Wang 等人^[11,12]分别研究了色噪声驱动下肿瘤生长系统以及基因转录调节系统的瞬态性质, 发现关联强度对平均首通时

间有不同的影响. 然而这些研究工作中很少涉及到肿瘤体系的免疫敏感性问题. Koebel 等^[13]近期报道了利用适应性免疫监视治疗让肿瘤细胞处于休眠状态而使得癌症有望变成可控的慢性病, 这不仅让人们们对癌症的恐惧观念和悲观认识产生改变, 也为癌症临床诊断方式及治疗策略增添了新思路, 他们的工作凸显免疫敏感性研究在肿瘤治疗过程中的重要性. Shao 等人^[14]从理论计算和临床观察两个方面, 分别独立考察了免疫监视及治疗干预综合作用下的肿瘤生长动力学, 理论结果预测与临床观察数据基本一致. 综上所述, 考虑抗肿瘤体系的免疫系统激活阈值存在差异性 (即抗肿瘤体系的免疫敏感性存在差异), 研究关联噪声对免疫效果的影响将会更加符合实际情况.

本文基于免疫监视下的肿瘤细胞的非线性生长动力学分析, 在抗肿瘤体系的免疫系统激活阈值存在差异性的基础上, 考察源自于治疗干预过程的两个分别修饰肿瘤生长率和免疫系数的同源乘性噪声之间的关联强度对不同抗肿瘤体系个体的免疫效果的影响. 将“有效免疫”定义为抗肿瘤体系个体的免疫系统激活后, 成功抑制肿瘤细胞生长的免疫效应. 研究乘性噪声之间的关联强度能否实现抗肿瘤体系个体的有效免疫.

^{*} 国家自然科学基金(批准号 30770629)资助的课题.

[†] 通讯联系人. E-mail: stssyz@mail.sysu.edu.cn

2. 考虑免疫的肿瘤生长数理模型

基于肿瘤细胞的酶动力学分析,免疫监视的肿瘤细胞生长过程可以归结为免疫监视的 Logistic 模型^[15,16]为

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

变量 t 、 x 和系数 a, b 分别表示演化时间、肿瘤细胞数密度、肿瘤细胞线性增长率、环境和营养限制系数. 免疫项 $\varphi(x)$ 通常可采取 $\beta x^2(\epsilon^2 + x^2)$ ^[17] 形式, β 是免疫系数, ϵ^2 是免疫系统激活阈值. 以往的研究中,为了简便起见一般将免疫系统激活阈值作为恒定值处理并设定 $\epsilon^2 = 1$.

关系式(1)是一个没有考虑涨落因素的理想方程.但在实际生活中,外界环境可能会影响肿瘤细胞的生长.如物理化学因素、温度、营养供应以及患者自身生理和心理状况的起伏、不同治疗手段的介入会使肿瘤增长率 a 和机体的免疫因子 β 会发生一定的涨落和波动.于是(1)式可写成随机微分形式

$$\frac{dx}{dt} = (a + \eta(t))x - bx^2 - \frac{(\beta + \xi(t))x^2}{\epsilon^2 + x^2} \quad (2)$$

该方程被定义为抗肿瘤动力学生长模型,式中 $\eta(t)$ 和 $\xi(t)$ 是乘性高斯白噪声,分别修饰增长率 a 和免疫因子 β ,它们满足以下统计性质:

$$\begin{aligned} \eta(t) &= 0, \\ \eta(t)\eta(t') &= 2D\delta(t - t'), \end{aligned} \quad (3a)$$

$$\begin{aligned} \xi(t) &= 0, \\ \xi(t)\xi(t') &= 2Q\delta(t - t'), \end{aligned} \quad (3b)$$

$$\xi(t)\eta(t') = 2\lambda\sqrt{DQ}\delta(t - t'), \quad (3c)$$

式中 D, Q 分别为肿瘤自然增长率乘性噪声 $\eta(t)$ 和免疫系数乘性噪声 $\xi(t)$ 的强度, λ 是两种乘性噪声之间的关联强度. $\delta(t - t')$ 是 Dirac delta 函数, t 和 t' 表示两个不同的时刻.

在数值计算中两个噪声通过图 1 所示的流程图实现关联^[18].通过随机时间函数程序产生两个完全无关的噪声 A 和 B .输出 C 和 A 具有相同的时间序列.开关 switch 用于对 A 或 B 采样.设定一个周期内 A 从未被采样,则 $\xi(t)$ 和 $\eta(t)$ 输出 D .此同时 B 具有相同的时间序列)是非关联的,即 $\lambda = 0$.如果在一个周期中总对 A 采样,那么 $\xi(t)$ 和 $\eta(t)$ 具有相同的时间序列,即 $\lambda = 1$.类似地,如果在一个周期内 A 被采样时间占 50%,那么 λ 等于 0.5.上述关联强度的 $0 \leq \lambda \leq 1$ 变化范围,实现噪声从非关联、部

分关联到完全相关状态.

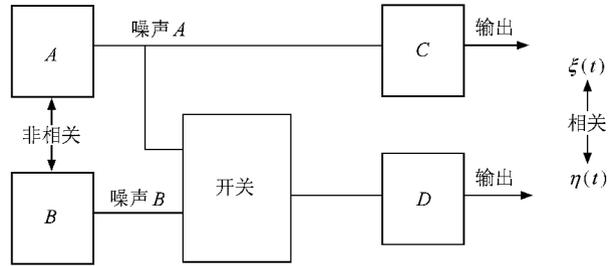


图 1 产生两个关联噪声的建模流程图

采用概率分布 $p(x)$ 来描述(2)式给出的动力学方程的肿瘤细胞数密度 x 的分布状态^[19,20], 概率分布函数 $p(x)$ 满足归一化条件 $\int_0^\infty p(x)dx = 1$.可以得到肿瘤细胞数密度的平均值 \bar{x} 为

$$\bar{x} = \int_0^\infty xp(x)dx, \quad (4)$$

\bar{x} 的增加表示免疫监视下的肿瘤不断生长,抗肿瘤体系的免疫效果减弱,反之肿瘤不断衰减灭亡,抗肿瘤体系的免疫效果增强.

关于随机微分方程(2)的数值解算法过程,可以参考文献[21]给出的一般通用算法,限于篇幅这里就不再详述,计算程序具体实现是采用了计算机软件 matlab 中的 4—5 阶 Runge-Kutta 法库函数 ode45.

涨落环境下,不同免疫激活阈值的抗肿瘤体系个体的免疫效果存在差异.图 2 给出肿瘤细胞数密度平均值 \bar{x} 随免疫系统激活阈值 ϵ^2 的变化趋势^[22].

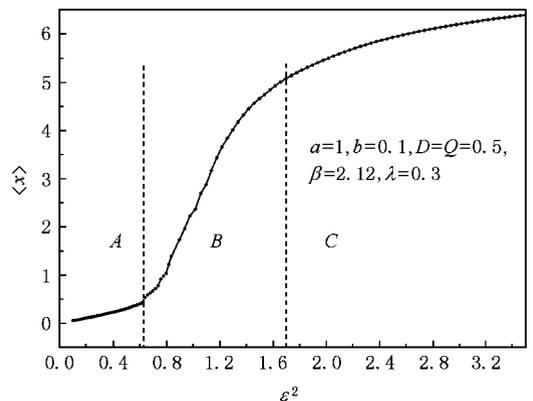


图 2 不同激活阈值的抗肿瘤体系个体的免疫效果

由图 2 可知,在 \bar{x} 增长缓慢的 A 区激活阈值在小于 0.64 的范围内,肿瘤细胞的平均值数密度 \bar{x} 小于 0.5,说明免疫激活后,免疫系统有效地抑

制了肿瘤的生长,免疫效果明显.图中B区激活阈值在0.64—1.7的范围内, x 迅速增大,说明免疫激活后,免疫系统抑制肿瘤生长的能力急剧减弱,免疫效果减弱.图中C区激活阈值大于1.7, x 大于5且基本处于增长饱和阶段,说明免疫激活后,免疫系统不能抑制肿瘤的生长,免疫效果接近丧失.为了方便以后的分析讨论,这里给出有效免疫的定义:抗肿瘤体系个体的免疫系统激活后,抑制肿瘤细胞的平均值数密度 x 维持在较低水平缓慢增加的免疫效应.本文将肿瘤细胞的平均数密度 x 小于0.5的免疫区域定义为“有效免疫”区域,用有效免疫反映抗肿瘤体系个体成功抑制肿瘤生长的免疫效果.

3. 结果与讨论

引起生物体系的噪声涨落因素很多.如果两个噪声部分地来源于同一因素(即所谓同源部分),那就属于本文部分讨论的关联噪声.如治疗引起涨落,既有生长率的涨落,也有免疫系数的涨落,这两种涨落源自于治疗干预,针对每个生物体而言可以认为是同源的.因此,有必要考察不同关联程度下生物免疫体系的敏感性(激活阈值)的变化趋势.生物体的免疫系统复杂而有效,能成功阻止异物入侵,但也容易受外界因素的影响.如接种疫苗,适宜的生活环境等积极因素都有利于增强免疫,而放射性物质的辐射,环境污染等消极因素都会减弱免疫.当这些因素以及其他涨落因素共同作用人体时,究竟会对人体的免疫系统产生怎样的影响?本文从非线性物理的角度出发,考察这些涨落因素对抗肿瘤体系免疫效果的影响.

图3所示不同抗肿瘤体系个体免疫效果随噪声关联强度的变化趋势.免疫激活阈值 $\varepsilon^2 = 0.12$ 时,肿瘤细胞的平均数密度 x 随着关联强度的增大维持本身大小 $x = 0.06$ 附近,说明噪声之间的关联强度 λ 对此抗肿瘤体系个体免疫效果影响甚微.免疫激活阈值 $\varepsilon^2 = 0.68$ 时, x 随着关联强度的增大逐渐减小至 $x = 0.43$ 附近并维持稳定.说明噪声之间的关联强度 λ 提高了此抗肿瘤体系个体免疫效果.免疫激活阈值 $\varepsilon^2 = 0.90$ 时,随着关联强度的增大, x 先减小后增大,说明噪声之间的关联强度 λ 先提高此抗肿瘤体系个体免疫效果,达到极值后又衰退.表明存在一中等关联强度可达到最佳的免疫效果,实现有效免疫而抑制肿瘤的生长.免疫激活阈

值 $\varepsilon^2 = 3.02$ 时, x 随着关联强度的增大单调增加.说明噪声之间的关联强度 λ 对此抗肿瘤体系个体免疫效果起到负面作用.图4所示抗肿瘤体系个体免疫效果随噪声关联强度的变化总趋势.

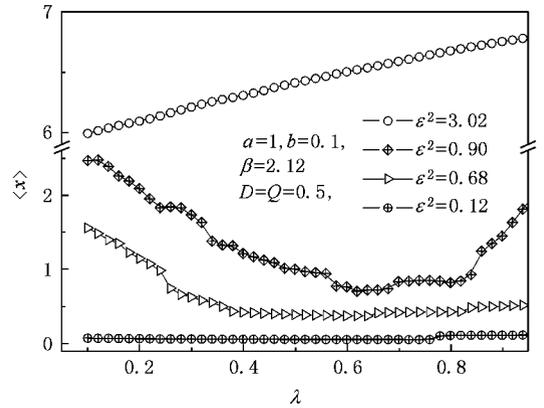


图3 不同免疫激活阈值下,肿瘤细胞平均数密度随噪声关联强度的变化

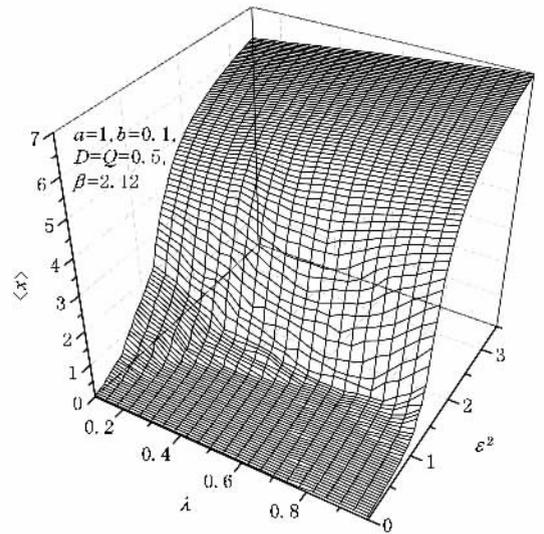


图4 肿瘤细胞平均数密度 x 随免疫激活阈值和噪声关联强度的变化

总体说来,噪声之间的关联强度能够对不同抗肿瘤体系个体的免疫效果进行调节,但调节的结果存在差异.研究关联强度能否使得抗肿瘤体系个体实现有效免疫显得意义颇大.从肿瘤生物医学角度来看,由于对肿瘤的治疗干预(放-化疗)在杀死肿瘤细胞的同时也会令基体的免疫能力下降,因此起因于治疗的同源噪声对二者的涨落修饰都是正向性关联,本文中也就不需考虑正相关.上述结果说明一定关联性的同源高斯白噪声对具有不同免疫激活阈值

的抗肿瘤体系个体实现有效免疫的积极作用. 需要指出的是本文的分析讨论仅限于关联白噪声, 而针对关联色噪声环境下肿瘤体系的免疫敏感性问题的非常值得进一步探讨.

4. 结 论

本文研究免疫监视下的肿瘤细胞生长过程, 在

Logistic 动力学方程中引入修饰肿瘤生长率和免疫因子的乘性关联高斯白噪声, 并考虑抗肿瘤体系的免疫系统激活阈值存在差异性, 对肿瘤细胞的生长进行了模拟仿真. 发现噪声之间的关联强度 λ 能够对不同抗肿瘤体系个体的免疫效果进行调节, 但调节的结果存在差异. 关联强度 λ 存在一个最佳取值区间使得更多的抗肿瘤体系个体实现有效免疫. 本文结果对于肿瘤的临床治疗有一定的启示性.

- [1] Molski M, Konarski J 2003 *Phys. Rev. E* **68** 021916
- [2] Kar S, Banik S K, Ray D S 2002 *Phys. Rev. E* **65** 061909
- [3] Yu J, Hu G, Ma B K 1989 *Phys. Rev. B* **39** 4572
- [4] Ai B Q, Wang X J, Liu G T, Liu L G 2003 *Phys. Rev. E* **67** 022903-1
- [5] Zhong W R, Shao Y Z, He Z H 2005 *Chin. Sci. Bull.* **50** 2273
- [6] Zhong W R, Shao Y Z, He Z H 2006 *Phys. Rev. E* **73** 060902-1
- [7] Mei D C, Xie C W, Zhang L 2004 *Eur. Phys. J. B* **41** 107
- [8] Wang C J, Wei Q, Mei D C 2007 *Modern Physics Letters B* **21** 789
- [9] Ochab-Marcinek A, Gudowska-Nowak E 2004 *Physica A* **343** 557
- [10] Fiasconaro A, Spagnolo B, Ochab-Marcinek A *et al* 2006 *Phys. Rev. E* **74**(4) 041904 - 1
- [11] Wang C J, Wei Q, Zheng B B, Mei D C 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 1375 (in Chinese) [王参军、魏 群、郑宝兵、梅冬成 2008 物理学报 **57** 1375]
- [12] Wang C J, Mei D C 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 3983 (in Chinese) [王参军、梅冬成 2008 物理学报 **57** 3983]
- [13] Koebel C M, Vermi W, Swann J B *et al* 2007 *Nature (Letters)* **450** 903
- [14] Shao Y Z, Zhong W R, Wang F H, He Z H, Xia Z J 2007 *Chin. Sci. Bull.* **52** 1635
- [15] Lefever R, Garay R 1978 *Local description of immune tumor rejection, In Biomathematics and cell Kinetics* (Elsevier/NorthHolland Biomedical Press) p 333
- [16] Lefever R, Emeux T 1984 *On the growth of cellular tissues under constant and fluctuating environmental conditions, In Nonlinear Electrodynamics in Biological System* (Plenum Publishing Corporation) p287
- [17] Murray J D 2002 *Mathematical biology I: An introduction* (Berlin Heidelberg. Springer-Verlag)
- [18] Zhong W R 2006 *Ph. D. Thesis* (Guangzhou: Sun Yat-sen University) 54—55 (in Chinese) [钟伟荣 2006 博士论文(广州: 中山大学) 54—55]
- [19] Hoppensteadt F C, PESKIN C S 2002 *Modeling and Simulation in Medicine and the Life Science* (New York Springer)
- [20] Zhong W R, Shao Y Z, He Z H 2006 *Chin. Phys. Lett.* **23** 742
- [21] Doering C R, Sargsyan K V, Smereka P 2005 *Phys. Lett. A* **344** 149
- [22] Bie M J, Zhong W R, Shao Y Z, Chen D H 2007 *Chinese Journal of Medical Physics* **24** 275 (in Chinese) [别梦杰、钟伟荣、邵元智、陈弟虎 2007 中国医学物理学杂志 **24** 275]

Influence of correlated white noises on the immunity of an anti-tumor system *

Bie Meng-Jie¹⁾ Zhong Wei-Rong¹⁾²⁾ Chen Di-Hu¹⁾ Li Li³⁾ Shao Yuan-Zhi^{1)†}

1) *State Key Laboratory of Optoelectronic Materials and Technology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China*

2) *Centre for Nonlinear Studies, Department of Physics, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China*

3) *South-China State Key Laboratory for Oncology, Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China*

(Received 10 June 2008 ; revised manuscript received 1 August 2008)

Abstract

We introduced two correlated Gaussian multiplicative white noises into the Logistic growth model for an anti-tumor system subject to immune surveillance. Considering various active thresholds to initiate the immunity of the anti-tumor system, we made numerical simulations to investigate how the intensity λ of two correlated white noises influences the immune effect of an anti-tumor system. Our numerical results reveal that the correlation intensity λ has an optimal value, at which the anti-tumor system will achieve functionally the best immunity.

Keywords : Logistic growth model, stochastic fluctuation, tumor, immunity

PACC : 0540, 0250

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30770629).

† Corresponding author. E-mail : stssyz@mail.sysu.edu.cn