文章编号:1673 - 0062(2015)04 - 0072 - 05

脉冲输注 IL-2 与免疫效应细胞的肿瘤免疫治疗动力学分析

朱惠延,丁　倩,王芳娟,王海兰

(南华大学 数理学院,湖南 衡阳 421001)

摘　要:本文研究一类具脉冲输注方式的肿瘤免疫治疗三维脉冲微分方程模型. 运用频闪映射、Floquet 乘子理论及脉冲比较定理等分析方法,研究模型周期解的存在性和渐近稳定性,从而获得肿瘤灭绝的条件. 通过数值模拟验证了所获理论结果的正确性.

关键词:肿瘤免疫疗法;周期脉冲;稳定性

中图分类号:O175　　**文献标识码**:A

Dynamics Analysis on Tumor Growth Model with Periodic Impulsive Injection of IL-2 and Immune Effector Cells

ZHU Hui-yan, DING Qian, WANG Fang-juan, WANG Hai-lan

(School of Mathematics and Physics, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: A periodic pulse differential equation model of tumor immunotherapy is established by considering the periodic and transient behavior of infusing immune cells. Using the comparison theorem and Floquet multiplier theory of the impulsive differential equation, the existence and asymptotic stability of the free-tumor periodic solution are given. Numerical simulations are carried to confirm the main theorems.

key words: tumor immunotherapy; periodic pulse; stability

0　引　言

肿瘤严重威胁着人类的健康和生命. 虽然外科、化疗和放射疗法已经在治疗方面起到了关键的作用,但是对病人的身体损伤过大,甚至当病人通过治疗后肿瘤虽消退,但随后肿瘤还可能复发. 因此,很多学者将注意力集中到研究肿瘤第四类疗法,即免疫疗法的研究. 它是一种自身免疫抗癌的新型治疗方法. 它是运用生物技术和生物制剂对从病人体内采集的免疫细胞进行体外培养和扩

收稿日期:2015 - 05 - 07

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(14JJ2089);湖南省教育厅科学研究重点基金资助项目(14A128);湖南省自然科学基金资助项目(13JJ9008);湖南省研究生科研创新基金资助项目(2014SCX22)

作者简介:朱惠延(1962 -),女,湖南衡阳人,南华大学数理学院教授,博士. 主要研究方向:生物数学.

增后回输到病人体内的方法,来激发、增强机体自身免疫功能,从而达到治疗肿瘤的目标. 而免疫细胞发挥作用的条件是它必须被激活,而细胞因子 IL-2 可以较好的达到此目的.

自上世纪末以来,国内外许多医学专家、生物学家及数学工作者积极投入到肿瘤生长与免疫疗法的动力学研究中[1-2]. 最早的肿瘤免疫疗法数学模型是由 D. Kirschner 和 J. C. Panetta[3] 提出的,他建立了肿瘤细胞、免疫效应细胞和细胞因子 IL-2三种群的数学模型. 在 Adam[4] 以及 Delisi 和 Rescigno[5] 的文献中,作者再次考虑免疫细胞种群和肿瘤细胞种群的常微分方程,表明在某些情况下,效应细胞的增长会增加肿瘤存活性. S. vetlana [6] 等建立了具脉冲免疫疗法的肿瘤数学模型,通过分析和数值模拟,确定了成功治疗浅表膀胱癌的方法. 乔红梅[7] 等利用脉冲微分方程理论,研究了一类具脉冲输注免疫因子的 HBV 传染病动力学模型. 潘玉娜[8] 和王芳娟[9] 等分析了一类具隐蔽期脉冲输注免疫因子的 HIV 治疗模型的稳定性. 最近,陈立范等[10-11] 对时滞脉冲微分方程周期解的稳定性进行了进一步研究.

由于在临床治疗向患者体内输注免疫效应细胞是一个周期性脉冲行为,因此,本文应用脉冲微分方程理论[9],建立肿瘤细胞、免疫效应细胞和细胞因子 IL-2 的肿瘤免疫治疗三维脉冲微分方程模型,并对系统进行动力学分析,揭示肿瘤在怎样的情况下才能够被消除,从而说明结合 IL-2 和细胞免疫疗法对肿瘤治疗的作用.

研究如下脉冲微分方程:

$$\begin{cases}\left.\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt}&=r_2x(t)(1-bx(t))-ax(t)y(t)\\ \frac{dy(t)}{dt}&=cx(t)-\mu_2y(t)+p_1y(t)z(t)\\ \frac{dz(t)}{dt}&=p_2x(t)y(t)-\mu_3z(t)\end{aligned}\right\}t\neq nT,n\in Z_+\\ \left.\begin{aligned}x(t^+)&=x(t)\\ y(t^+)&=y(t)+m_1\\ z(t^+)&=z(t)+m_2\end{aligned}\right\}t=nT,n\in Z_+\end{cases}\tag{1}$$

其中 $x(t),y(t),z(t)$ 分别表示癌免疫效应细胞数、癌肿瘤细胞数及 IL-2 细胞分裂素数,参数 c 表示抗肿瘤性能系数, μ_2 表示有效细胞的死亡率, r_2 表示肿瘤细胞的增长率, μ_3 表示 IL-2 的减少率, a 表示免疫应答强度, m_1,m_2 分别表示在时刻 $t=nT,n\in Z_+$ 从体外向病人体内输入的效应细胞量和细胞因子 IL-2 的量. 模型中所有参数均为正常数.

1　模型的稳定性分析

1.1　只注射免疫效应细胞

当 $m_1>0,m_2=0$ 时,式(1)变为如下形式:

$$\begin{cases}\left.\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt}&=r_2x(t)(1-bx(t))-ax(t)y(t)\\ \frac{dy(t)}{dt}&=cx(t)-\mu_2y(t)+p_1y(t)z(t)\\ \frac{dz(t)}{dt}&=p_2x(t)y(t)-\mu_3z(t)\end{aligned}\right\}t\neq nT,n\in Z_+\\ \left.\begin{aligned}x(t^+)&=x(t)\\ y(t^+)&=y(t)+m_1\\ z(t^+)&=z(t)\end{aligned}\right\}t=nT,n\in Z_+\end{cases}\tag{2}$$

此时,考虑无肿瘤周期解的稳定性,有

定理 1　系统(2)有一个全局渐进稳定的正周期解 $E_1=(0,\tilde{y}(t),0)$ 其中, $\tilde{y}(t)=\frac{m_1e^{-\mu_2(t-nT)}}{1-e^{-\mu_2T}}$.

证　为了寻找无肿瘤周期解,令 $\tilde{x}(t)=0$, $\tilde{z}(t)=0$, 系统(2)的子系统为:

$$\begin{cases}\frac{dy(t)}{dt}=-\mu_2y(t),t\neq nT,n\in Z_+,\\ y(t^+)=y(t)+m_1,t=nT,n\in Z_+.\end{cases}\tag{3}$$

当 $t\neq nT$,在脉冲区间 $(nT,(n+1)T]$ 上积分,因为所取区间为左开区间, $y(nT^+)$ 为在时刻 $t=nT$ 脉冲注入后的免疫细胞量,于是,有频闪映射

$$y((n+1)T)=[y(nT)+m_1]e^{-\mu_2T}$$

得到唯一不动点 $y^*=\frac{m_1}{1-e^{-\mu_2T}}$.

解得

$$\tilde{y}(t)=y^*e^{-\mu_2(t-nT)}=\frac{m_1e^{-\mu_2(t-nT)}}{1-e^{-\mu_2T}},$$

$$nT<t\leqslant(n+1)T$$

因此系统(2)存在一个无肿瘤周期解 $E_1=(0,\tilde{y}(t),0)$.

定理 2　令 $R_1=\frac{-\mu_2r_2T}{am_1}$,当 $R_1<1$ 时,即脉冲周期 $T<\frac{am_1}{\mu_2r_2}$ 时,系统(2)的无肿瘤周期解 $(0,\tilde{y}(t),0)$ 是局部渐进稳定的,即肿瘤被灭绝.

证　设 $(x(t),y(t),z(t))$ 是系统(2)的解,

记其基解矩阵为 $\Phi(t)$,当 $t \neq nT$ 时,

$$\Phi(t) = \begin{pmatrix} 0 & e^{\int_0^t [r_2 - a\hat{y}(s)]\mathrm{d}s} & 0 \\ e^{\int_0^t -\mu_2 \mathrm{d}s} & e^{\int_0^t c\mathrm{d}s} & e^{\int_0^t p_1 \hat{y}(s)\mathrm{d}s} \\ 0 & e^{\int_0^t p_2 \hat{y}(s)\mathrm{d}s} & e^{\int_0^t -\mu_3 \mathrm{d}s} \end{pmatrix} \quad (4)$$

因此系统(2)的单值矩阵,

$$M = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \Phi(T) =$$

$$\begin{pmatrix} 0 & e^{\int_0^T [r_2 - a\hat{y}(t)]\mathrm{d}t} & 0 \\ e^{\int_0^T -\mu_2 \mathrm{d}t} & e^{\int_0^T c\mathrm{d}t} & e^{\int_0^T p_1 \hat{y}(t)\mathrm{d}t} \\ 0 & e^{\int_0^T p_2 \hat{y}(t)\mathrm{d}t} & e^{\int_0^T -\mu_3 \mathrm{d}t} \end{pmatrix}$$

其中,单值矩阵 M 的特征根分别为 $\lambda_1 = e^{\int_0^T -\mu_2 \mathrm{d}t} < 1$, $\lambda_2 = e^{\int_0^T -\mu_3 \mathrm{d}t} < 1$, $\lambda_3 = e^{\int_0^T [r_2 - a\hat{y}(t)]\mathrm{d}t}$,令 $R_1 = \frac{-\mu_2 r_2 T}{a m_1}$,当 $R_1 < 1$,即脉冲周期 $T < \frac{a m_1}{\mu_2 r_2}$ 时,有 $\lambda_3 < 1$. 由脉冲微分方程 Floquet 乘子理论[12],系统(2)的无肿瘤周期解是局部渐进稳定的.

1.2 只注射免细胞因子 IL-2

现研究系统只输注细胞因子 IL-2 的情况,此时 $m_1 = 0, m_2 > 0$,系统(1)变为如下形式:

$$\begin{cases} \left.\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}x(t)}{\mathrm{d}t} &= r_2 x(t)(1 - bx(t)) - ax(t)y(t) \\ \frac{\mathrm{d}y(t)}{\mathrm{d}t} &= cx(t) - \mu_2 y(t) + p_1 y(t)z(t) \\ \frac{\mathrm{d}z(t)}{\mathrm{d}t} &= p_2 x(t)y(t) - \mu_3 z(t) \end{aligned}\right\} t \neq nT, n \in Z_+ \\ \left.\begin{aligned} x(t^+) &= x(t) \\ y(t^+) &= y(t) \\ z(t^+) &= z(t) + m_2 \end{aligned}\right\} t = nT, n \in Z_+ \end{cases} \quad (5)$$

定理 3 系统(5)存在一个正周期解 $E_2 = (0, 0, \tilde{z}(t))$,其中 $\tilde{z}(t) = \frac{m_2 e^{-\mu_3(t-nT)}}{1 - e^{-\mu_3 t}}$,且 E_2 为不稳定鞍点.

证 此时系统(5)可简化为

$$\begin{cases} \frac{\mathrm{d}z(t)}{\mathrm{d}t} = -\mu_3 x(t), t \neq nT, n \in Z \\ z(t^+) = z(t) + m_1, t = nT, n \in Z \end{cases} \quad (6)$$

根据定理 1,同理解得系统(5)的正周期解为 $E_2 = (0, 0, \frac{m_2 e^{-\mu_3(t-nT)}}{1 - e^{-\mu_3 T}})$,现证 E_2 为不稳定的鞍点. 记 $\Phi(t)$ 是系统(5)的基解矩阵,当 $t \neq nT$ 时,系统(5)关于周期解 $(0, 0, \tilde{z}(t))$ 的单值矩阵的其中一个特征根 $\lambda_1 = e^{\int_0^T r_2 \mathrm{d}t} > 1$,由脉冲微分方程 Floquet 乘子理论[12],系统(5)的正周期解为不稳定鞍点,这意味着只大剂量注入 IL-2,并不能消除肿瘤.

1.3 同时注射免疫效应细胞和细胞因子 IL-2

通过上面讨论的结果知,当效应细胞量或者 IL-2 的量很小时,类似于无治疗的情况,不能促使免疫系统清除肿瘤;当 IL-2 大量的输入癌症患者体内时,却有明显的毒副作用. 因此,本节讨论的是联合两种免疫疗法的稳定性.

定理 4 令 $R_2 = \frac{p_1 m_2}{\mu_2 \mu_3 T}, R_3 = \frac{r_2 T}{\int_0^T a y(t)\mathrm{d}t}$,系统(1)存在一个无肿瘤周期解 $E_3 = (0, \tilde{y}(t), \tilde{z}(t))$ 当 $R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$ 时,平衡点 E_3 渐进稳定的,即肿瘤被灭绝.

证 在此情况下,系统(1)存在一个无肿瘤平衡点 E_3 ,且无肿瘤模型可简化为:

$$\begin{cases} \left.\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}y(t)}{\mathrm{d}t} &= -\mu_2 y(t) + p_1 y(t)z(t) \\ \frac{\mathrm{d}z(t)}{\mathrm{d}t} &= -\mu_3 z(t) \end{aligned}\right\} t \neq nT, n \in Z_+, \\ \left.\begin{aligned} y(t^+) &= y(t) + m_1 \\ z(t^+) &= z(t) + m_2 \end{aligned}\right\} t = nT, n \in Z_+. \end{cases} \quad (7)$$

解得 $E_3 = (0, \frac{m_1 e^{(-\mu_2 - p_1 \tilde{z}(t))(t-nT)}}{1 - e^{(-\mu_2 - p_1 \tilde{z}(t))T}}, \tilde{z}(t))$,其中 $\tilde{y}(t) = \frac{m_1 e^{(-\mu_2 - p_1 \tilde{z}(t))(t-nT)}}{1 - e^{(-\mu_2 - p_1 \tilde{z}(t))T}}, \tilde{z}(t) = \frac{m_2 e^{-\mu_3(t-nT)}}{1 - e^{-\mu_3 T}}$.

记 $\Phi(t)$ 是系统(10)的基解矩阵,当 $t \neq nT$ 时,其关于周期解 $E_3 = (0, \tilde{y}(t), \tilde{z}(t))$ 的单值矩阵的特征根分别为

$$\lambda_1 = e^{-\mu_3 T} < 1, \lambda_2 = e^{\int_0^T (-\mu_2 + p_1 \tilde{z}(t))\mathrm{d}t},$$

$$\lambda_3 = e^{\int_0^T [r_2 - a\hat{y}(t)]\mathrm{d}t},$$

令 $R_2 = \frac{p_1 m_2}{\mu_2 \mu_3 T}, R_3 = \frac{r_2 T}{\int_0^T a y(t)\mathrm{d}t}$,当 $R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$ 时,有 $\lambda_2 < 1, \lambda_3 < 1$. 由脉冲微分方程 Floquet 乘子理论[12],系统(7)的无肿瘤周期解是渐进稳定的.

2 脉冲周期长度估计

由定理 4 得,在系统(1)中,当 $R_2 < 1$ 且

$R_3 < 1$ 时,无肿瘤周期解 $E_3 = (0, \tilde{y}(t), \tilde{z}(t))$ 是渐进稳定的,故有 $R_2 = \dfrac{p_1 m_2}{\mu_2 \mu_3 T} < 1$, $R_3 = \dfrac{r_2 T}{\int_0^T a y(t)\,\mathrm{d}t} < 1$,因为当 $t \in (nT, (n+1)T]$ 时,有 $\tilde{y}(T) = \tilde{y}((n+1)T)$, $\tilde{z}(T) = \tilde{z}((n+1)T)$,解得 $r_2 T - a\int_0^T \dfrac{m_1 e^{(-\mu_2 - p_1 \tilde{z}(t))(t-nT)}}{1 - e^{(-\mu_2 - p_1 \tilde{z}(t))T}}\mathrm{d}t < 0$, $T > \dfrac{p_1 m_2}{\mu_2 \mu_3}$. 而已知积分 $\int_0^T \tilde{z}(t)\,\mathrm{d}t = \int_0^T \dfrac{m_2 e^{-\mu_3 (t-nT)}}{1 - e^{-\mu_3 T}}\mathrm{d}t = \dfrac{m_2}{\mu_3}$,故该式隐式地确定了脉冲周期 T 的范围. 再取文献[3]中的各参数数据代入,验证得 $R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$ 的解有交集,故系统(1)的数值模拟存在.

3　数值模拟

下面运用 matlab 对系统(1)进行数值模拟,来验证其无病周期解的稳定性结论即定理 5. 以下数据来源于参考文献[3],这里对系统中各参数的取值参考如下:

$$x(0) = 5, y(0) = 1, z(0) = 1. r_2 = 0.18,$$
$$b = 1e-9, a = 1, c = 0.05, -\mu_2 = 0.03.$$
$$p_1 = 0.1245, p_2 = 5, -\mu_3 = 10, m_1 = 5, m_2 = 2$$

数值模拟显示,通过脉冲的方式同时输注免疫效应细胞与细胞因子 IL-2 时,肿瘤细胞浓度随时间的变化最终趋于零,这说明具周期脉冲输注 IL-2 与免疫效应细胞的肿瘤免疫治疗模型中肿瘤细胞是可以被清除的,详见图 1; 免疫效应细胞随脉冲加入剂量而不断增加且呈周期性变化,详见图 2; 细胞因子 IL-2 随时间呈周期性变化,详见图 3.

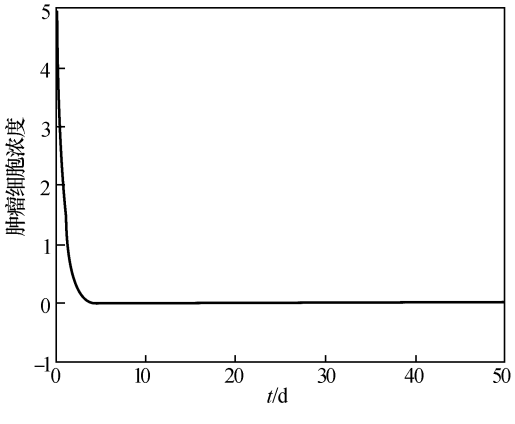

图 1　肿瘤细胞浓度的时间序列图

Fig. 1　Time sequence diagram of tumor cells concentration

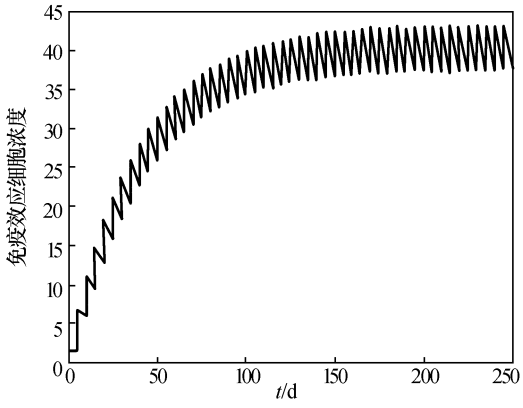

图 2　免疫效应细胞浓度时间序列图

Fig. 2　Time sequence diagram of effector cells concentration

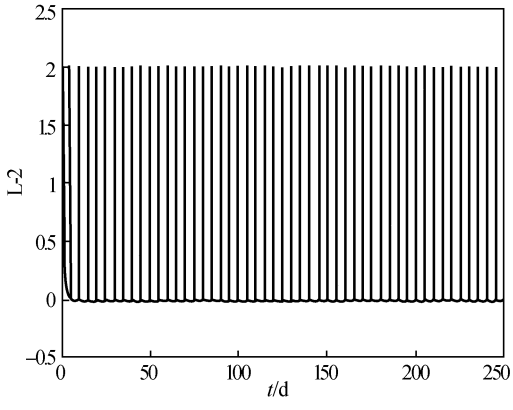

图 3　IL-2 浓度时间序列图

Fig. 3　Time sequence diagram of cells concentration

4　结　论

本文考虑了一类具周期脉冲输注 IL-2 与免疫效应细胞的肿瘤免疫治疗脉冲微分方程模型,讨论了该模型单独输注免疫效应细胞和细胞因子 IL-2 和两者同时输注的模型的稳定性. 当只注射免疫效应细胞时,若 $R_1 = \dfrac{-\mu_2 r_2 T}{a m_1} < 1$,即脉冲周期 $T < \dfrac{a m_1}{\mu_2 r_2}$ 时,系统的无肿瘤周期解是渐近稳定的,肿瘤可消除. 只注射 IL-2 时,系统的正周期解为不稳定鞍点,这意味着不能将肿瘤细胞消除. 当同时注射免疫效应细胞和细胞因子 IL-2 时,如果 $R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$,其中 $R_2 = \dfrac{p_1 m_2}{\mu_2 \mu_3 T}$, $R_3 = \dfrac{r_2 T}{\int_0^T a y(t)\,\mathrm{d}t}$. 系统(1)的无肿瘤周期解渐近稳定,

即肿瘤被灭绝.

参考文献:

[1] 周广炎. 免疫学原理[M]. 上海:科学技术文献出版社,2000.

[2] 吴艳红,王慧茹,邓振领,等. 肿瘤生物免疫治疗研究进展[J]. 科技导报,2014,32(26):27-36.

[3] Kirschner D, Panetta J C. Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction[J]. J. Math. Biol, 1998, 37(5):235-252.

[4] Adam J A. Effects of vascularization on lymphocyte/tumor cell dynamics: Qualitative features [J]. Mathl. Comput. Modelling, 1996, 23(6):1-10.

[5] DeLisi C, Rescigno A. Immune surveillance and neoplasia-I: a minimal mathematical model[J]. Bull. Math. Biol. ,1977,39(2):201-221.

[6] Bunimovich-Mendrazitsky S, Byrnne H, Stone L. Mathematical model of plused immunotherapy for superficial bladder cancer[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2008,70(7):2055-2076.

[7] 乔梅红,齐欢,刘安平,等. 脉冲输注免疫因子的 HBV 模型稳定性和持久性分析[J]. 数学年刊,2011,32A(2):173-184.

[8] 潘玉娜,朱惠延,丁倩,等. 隐蔽期脉冲输注免疫因子 HIV 治疗模型的稳定性研究[J]. 南华大学学报(自然科学),2014,28(1):77-83.

[9] 王芳娟,朱惠延,潘玉娜. 具免疫疗法的肿瘤生长微分方程模型的稳定性分析[J]. 生物数学学报,2013,28(1):41-46.

[10] 陈立范. 两类具有脉冲和时滞的传染病模型的稳定性分析[D]. 兰州:兰州大学,2013.

[11] Zhang X Y, Liu G R. Existence and global attractivity of unique positive periodic solution for an impulsive[J]. Journal of Biomathematics, 2015, 30(3):405-414.

[12] 宋新宇,郭红建,师向云. 脉冲微分方程理论及其应用[M]//陈兰荪. 生物数学丛书:8. 北京:科学出版社,2011.

(上接第 71 页)

[2] Trigeorgis L. Making use of real options simple: an overview and applications in flexible modular decision making [J]. The Engineering Economist, 2005, 50(1):25-53.

[3] 李启才. 研发项目的两期实物期权模型分析[J]. 淮北煤炭师范学院学报,2006,27(4):14-17.

[4] 张明明,周德群,周鹏,等. 基于实物期权的中国光伏发电项目投资评价[J]. 北京理工大学学报(社会科学版),2014,16(6):26-33.

[5] 周铭宇,张云平. 基于模糊复合实物期权的企业重大持续改进项目估值研究[J]. 昆明理工大学学报(社会科学版),2014,14(5):83-89.

[6] 季闯,程立,袁竞峰,等. 模糊实物期权方法在 PPP 项目价值评估中的应用[J]. 工业技术经济,2013,33(2):49-55.

[7] Lin B, Wesseh P K. Valuing Chinese free-in tariffs program for solar power generation: a real options analysis [J]. Renewable and Sustainable Energy Review, 2013, 28(8):474-482.

[8] Karatzas I, Shreve S E. Brown motion and stochastic calculus[M]. New York: Springer-Verlag, 1991.

[9] Steven E, Shreve S E. Stochastic calculus for finance: continuous-time models [M]. New York: Springer-Verlag, 2004.

[10] Ben H, Breton M, Karoui L, et al. A dynamic programming approach for pricing options embedded in bonds [J]. Journal of Economic Dynamics&Control, 2007, 31(7):2212-2233.

[11] Musiela M, Rutkowski M. Martingale methods in financial modelling[M]. New York: Springer-Verlag, 2003: 110-116.

[12] 孙江洁. 几种奇异期权定价问题的研究[R]. 安徽:合肥工业大学,2009.

[13] 孙江洁,杜雪樵. Vasicek 利率模型下欧式期权买权定价[J]. 合肥工业大学学报(自然科学版),2009,32(3):442-445.

[14] 孙江洁. 函数幂型几何亚式期权定价研究[J]. 合肥工业大学学报(自然科学版),2010,33(1):158-160.

[15] 孙江洁,刘国旗. Vasicek 利率模型下的欧式期权买权定价与数值分析[J]. 合肥工业大学学报(自然科学版),2011,34(3):476-480.