

Doi:10.20062/j.cnki.CN37-1453/N.2024.01.008

# 具NK细胞的溶瘤病毒疗法的模型分析

赵艳<sup>a</sup>,邱志鹏<sup>a,b</sup>,邓齐<sup>a</sup>

(南京理工大学 a.数学与统计学院,南京 210094; b.基础教学与实验中心,江苏 无锡 214443)

**摘要:**本文建立了一类包含自然杀伤细胞(NK细胞)免疫反应的肿瘤病毒相互作用模型。首先分析了系统的边界性态,将系统的平衡点进行完整的分类,讨论了边界平衡点的局部稳定性,并从数值上验证了周期解的存在性,最后讨论了NK细胞在病毒治疗中所起到的作用。数值结果表明:a)整体肿瘤大小与病毒感染率成反比,与肿瘤生长速率成正比;b)对于NK细胞相关参数,NK细胞从淋巴结的流入速率越大,最终肿瘤越小;若产生NK细胞增殖,当增殖速率比较小时,相较于无NK增殖时,最终肿瘤变大,即较小的NK细胞增殖对治疗产生负面的影响,但当NK细胞的增殖速率过高时,将会导致肿瘤和病毒的完全清除。

**关键词:**溶瘤病毒;自然杀伤细胞;数学模型;病毒复制

**中图分类号:**0175.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-8020(2024)01-0066-10

恶性肿瘤是一种常见的疾病,它是由正常细胞发生突变后异常增殖所引发的。目前,一种新型的治疗方法—溶瘤病毒疗法,引起了广大研究者的关注。溶瘤病毒是一类能选择性感染肿瘤细胞并在其中无限复制、裂解,杀死肿瘤细胞,释放出子代病毒颗粒,进一步感染周围肿瘤细胞的病毒<sup>[1]</sup>。与传统治疗方式相比,病毒疗法有明显的优势:不损伤正常细胞、组织和器官,几乎无毒副作用,特异性杀伤癌细胞或抑制肿瘤生长。然而,在病毒疗法中,溶瘤病毒与免疫系统相互作用的机制尚不清晰。因此,研究溶瘤病毒与免疫系统之间相互作用的机制具有深刻的意义。

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统,它具有识别和排除抗原性异物、与机体其他系统相互协调,共同维持机体内环境稳定和生理平衡的功能<sup>[2]</sup>。当静脉注射溶瘤病毒后,一方面,作为外来入侵者,溶瘤病毒会激活免疫系统与之一同作用,多机制杀伤肿瘤,从而诱导肿瘤的消退。Kim等<sup>[3]</sup>建立了一个数学模型并讨论了NK细胞密度如何影响肿瘤生长的问题,发现:当内源性NK细胞被耗尽,外源性NK细胞被注射到肿瘤中时,抗肿瘤效果增加。另一方面,免疫系统会快速杀伤溶瘤病毒,很可能在到达肿瘤前,溶瘤病毒就所剩无几了,这将极大限制溶瘤病毒的扩散,从而降低溶瘤病毒治疗癌症的效果<sup>[4-5]</sup>。2022年,Mahasa等<sup>[6]</sup>建立了一个数学模型,旨在研究溶瘤病毒治疗期间加入嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫疗法对于肿瘤大小的影响,结果表明,如果治疗过程中包括病毒诱导的协同效应,CAR-T细胞和溶瘤病毒的联合治疗不太可能有效。为此,本文将通过建立一个数学模型来探究免疫系统对于病毒疗法的影响。NK细胞是人体内的重要的非特异性免疫细胞。一旦发现体内有异常的细胞,NK细胞会在T细胞部署前发起攻击,释放穿孔素和颗粒酶等杀伤介质,杀伤靶细胞,杀死肿瘤细胞,在抗病毒抗肿瘤方面都起到了重要的作用<sup>[4,7]</sup>。本文选择NK细胞作为主要研究对象,旨在通过建立数学模型来探究NK免疫与肿瘤病毒之间相互作用的机理,以及NK细胞对于病毒治疗结果的影响。

## 1 模型的建立

基于文献[8]的假设,令 $U(t)$ 、 $I(t)$ 、 $N(t)$ 和 $V(t)$ 分别表示 $t$ 时刻未感染的肿瘤细胞、已感染的肿

收稿日期:2023-07-07;修回日期:2023-08-28

基金项目:国家自然科学基金(12071217)

通信作者简介:邱志鹏(1973—),男,教授,博士研究生导师,博士,研究方向为生物数学。E-mail:nustqzp@mail.njust.edu.cn

瘤细胞、NK 细胞和溶瘤病毒的数量。假设只有未感染的肿瘤细胞经历生长,并用 Logistic 曲线<sup>[9-10]</sup>来描述它的生长。为了减少自由度,采用平均杀伤速率和平均爆发速率来描述模型。在此前提下,4 种群相互作用示意图如图 1 所示。

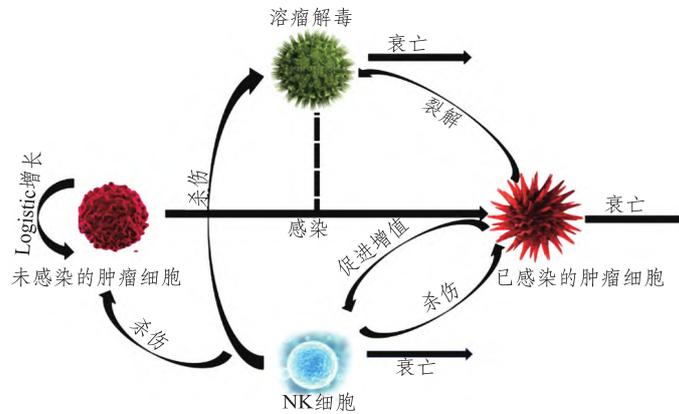


图 1 4 种群相互作用示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the interaction of the four populations

基于图 1,建立四维常微分方程模型如下:

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - \beta UV - k_U UN, \\ \frac{dI}{dt} = \beta UV - k_I NI - d_I I, \\ \frac{dN}{dt} = s_N + \gamma NI - d_N N, \\ \frac{dV}{dt} = -\beta UV - k_V NV - d_V V + Bd_I I, \end{cases} \quad (1)$$

式中:  $\alpha$  表示未感染肿瘤细胞的生长速率;  $K$  表示未感染肿瘤细胞的最大承载量;  $\beta$  表示溶瘤病毒感染肿瘤细胞的速率;  $k_U, k_I, k_V$  分别是 NK 细胞对于未感染肿瘤细胞、已感染肿瘤细胞以及溶瘤病毒的杀伤速率;  $s_N$  表示正常状态下 NK 细胞从淋巴结的持续流入速率; 假设在整个系统中,只有已感染肿瘤细胞的存在会刺激 NK 细胞进行招募,  $\gamma$  为 NK 细胞的招募速率;  $B$  表示通过裂解产生的新病毒颗粒的数量。模型(1)中的参数都是非负数。

## 2 动力学分析

本节主要将系统(1)的平衡点进行分类,并讨论其局部稳定性。在此之前,首先考虑系统(1)的耗散性。

**定理 1 集合**

$$D = \left\{ (U, I, N, V) \mid 0 \leq U \leq K, 0 \leq I \leq \frac{1}{m} \left[ \frac{3(1+\alpha)^2 K}{4\alpha} + 1 \right], N \geq 0, 0 \leq V \leq \frac{Bd_I}{md_V} \left[ \frac{3(1+\alpha)^2 K}{4\alpha} + 1 \right] \right\}$$

是系统(1)的正向不变集,其中  $m = \min\{1, d_I\}$ 。

**证明** 对于系统(1),有  $\left. \frac{dU}{dt} \right|_{U=0} = 0, \left. \frac{dI}{dt} \right|_{I=0} = \beta UV \geq 0, \left. \frac{dN}{dt} \right|_{N=0} = s_N \geq 0, \left. \frac{dV}{dt} \right|_{V=0} = Bd_I I \geq 0$ 。因此,系统(1)所有的解都将在区域  $\mathbf{R}_+^4 = \{(U, I, E, V) \mid U \geq 0, I \geq 0, E \geq 0, V \geq 0\}$  中。根据系统(1)的第一式,可得  $\frac{dU}{dt} = \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - \beta UV - k_U UN \leq \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right)$ , 直接计算可得  $U(t) \leq \frac{U(0)K}{(K - U(0))e^{-\alpha t} + U(0)}$ , 两

边同时对时间  $t$  取极限,得  $U \leq K$ 。将模型(1)的第一式和第二式相加,有

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} + \frac{dI}{dt} &= \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - k_U UN - k_I IN - d_I I \leq \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - d_I I \leq \\ &- U + \frac{(1+\alpha)K}{\alpha} \frac{3+3\alpha}{4} + 1 - d_I I \leq -m(U+I) + \frac{(1+\alpha)K}{\alpha} \frac{3+3\alpha}{4} + 1, \end{aligned}$$

其中:  $m = \min\{1, d_I\}$ 。由比较定理得  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) \leq \limsup_{t \rightarrow +\infty} (U(t) + I(t)) \leq \frac{1}{m} \left( \frac{3(1+\alpha)^2 K}{4\alpha} + 1 \right)$ 。由

系统(1)的第四式,可得  $\frac{dV}{dt} \leq -d_V V + Bd_I I \leq -d_V V + Bd_I \frac{1}{m} \left( \frac{(1+\alpha)K}{\alpha} \frac{3+3\alpha}{4} + 1 \right)$ 。通过计算得到

$$V \leq Bd_I \frac{1}{m} \left( \frac{(1+\alpha)K}{\alpha} \frac{3+3\alpha}{4} + 1 \right) + \left[ V(0) - Nd_I \frac{1}{m} \left( \frac{(1+\alpha)K}{\alpha} \frac{3+3\alpha}{4} + 1 \right) \right] e^{-d_V t},$$

两边同时对时间  $t$  取极限,得  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq \frac{Bd_I}{md_V} \left( \frac{3(1+\alpha)^2 K}{4\alpha} + 1 \right)$ 。因此,集合  $D$  是系统(1)的正向不变集。

下面讨论系统(1)的平衡点。为了叙述方便,定义  $R_{00} = \frac{\alpha d_N}{k_U s_N}$ 。所有平衡点都满足:

$$\begin{cases} \alpha U \left(1 - \frac{U}{K}\right) - \beta UV - k_U UN = 0, \\ \beta UV - k_I NI - d_I I = 0, \\ s_N + \gamma NI - d_N N = 0, \\ -\beta UV - k_V NV - d_V V + Bd_I I = 0. \end{cases} \quad (2)$$

首先考虑边界平衡点。由系统(2)的第一式,得到  $U = 0$  或者  $U = K - K \frac{\beta V + k_U N}{\alpha}$ 。因此,考虑以下两种情形:

1)  $U = 0$ 。易得无肿瘤平衡点  $\varepsilon_0^1 \left( 0, 0, \frac{s_N}{d_N}, 0 \right)$ ;

2)  $U = K - K \frac{\beta V + k_U N}{\alpha}$ 。当  $I = 0$  时,则有  $V = 0$ 。将其代入系统(2)第三式,可得  $N = \frac{s_N}{d_N}$ , 则  $U = K - \frac{K\beta d_I}{\alpha d_V} - \frac{Kk_U s_N}{\alpha(d_N - \gamma I)} = K - \frac{Kk_U s_N}{\alpha d_N}$ 。由  $U > 0$ , 解得  $R_{00} > 1$ 。因此,当  $R_{00} > 1$  时,存在无病毒边界平衡点  $\varepsilon_0^2 \left( K - \frac{Kk_U s_N}{\alpha d_N}, 0, \frac{s_N}{d_N}, 0 \right)$ 。

为了更好地理解溶瘤病毒相关参数与肿瘤大小的关系,考虑模型的基本再生数。基本再生数可以定义为在病毒治疗期间一个受感染肿瘤细胞通过细胞裂解产生的新感染肿瘤细胞的平均数量。令  $R_0$  为系统(1)的基本再生数。依据文献[11],使用下一代矩阵的方法,计算出系统(1)的基本再生数为

$$R_0 = \rho(\mathbf{FW}^{-1}) = \frac{d_N \beta B d_I K (\alpha d_N - k_U s_N)}{(k_I s_N + d_I d_N) (\beta K (\alpha d_N - k_U s_N) + \alpha (k_V s_N + d_V d_N))},$$

其中:

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} 0 & \beta \left( K - \frac{Kk_U s_N}{\alpha d_N} \right) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \mathbf{W} = \begin{pmatrix} \frac{k_I s_N}{d_N} + d_I & 0 \\ -Bd_I & \beta K \left( 1 - \frac{k_U s_N}{\alpha d_N} \right) + \frac{k_V s_N}{d_N} + d_I + d_V \end{pmatrix},$$

$\rho$  表示矩阵  $\mathbf{FW}^{-1}$  的谱半径。

下面讨论系统(1)的正平衡点。由系统(2)的第三个式子,得到

$$I = \frac{d_N N - s_N}{\gamma N}. \quad (3)$$

由系统(2)的第二式与第四式相加,可得

$$-k_I N I - d_I I - k_V N V - d_V V + B d_I I = 0. \quad (4)$$

由此可解出  $V$  关于  $N$  的表达式:

$$V = \frac{(B-1)d_I - k_I N}{k_V N + d_V} I = \frac{(B-1)d_I - k_I N}{k_V N + d_V} \frac{d_N N - s_N}{\gamma N}. \quad (5)$$

因为  $I, V > 0$ , 则  $\frac{s_N}{d_N} < N < \frac{(B-1)d_I}{k_I}$ .

再依据系统(2)的第一式,得到

$$U = K - \frac{K\beta V + Kk_U N}{\alpha} = K \left( 1 - \frac{\beta}{\alpha} \frac{(B-1)d_I - k_I N}{k_V N + d_V} \frac{d_N N - s_N}{\gamma N} - \frac{k_U N}{\alpha} \right). \quad (6)$$

将(3)、(5)、(6)式全部代入系统(2)的第二式,得到

$$-\frac{\beta^2 K}{\alpha} \left[ \frac{(B-1)d_I - k_I N}{k_V N + d_V} \frac{d_N N - s_N}{\gamma N} \right] = \frac{(k_I N + d_I)(k_V N + d_V)}{(B-1)d_I - k_I N} + \frac{\beta K k_U}{\alpha} N - \beta K. \quad (7)$$

若方程(7)在区间  $\left( \frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I} \right)$  内有解,则系统(2)的正平衡点存在。为了研究方程(7)解的存在性,定义以下函数:

$$f(N) = -\frac{\beta^2 K}{\alpha} \left[ \frac{(B-1)d_I - k_I N}{k_V N + d_V} \frac{d_N N - s_N}{\gamma N} \right],$$

$$g(N) = \frac{(k_I N + d_I)(k_V N + d_V)}{(B-1)d_I - k_I N} + \beta K \frac{N k_U - \alpha}{\alpha}.$$

通过简单的计算,得到  $f(N)$  和  $g(N)$  的导函数及其在区间  $\left[ \frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I} \right]$  上的端点值:

$$f\left(\frac{s_N}{d_N}\right) = 0, f\left(\frac{(B-1)d_I}{k_I}\right) = 0,$$

$$g\left(\frac{s_N}{d_N}\right) = \frac{d_N \beta B d_I K (k_I s_N - \alpha d_N) + (k_I s_N + d_I d_N) (\beta K \alpha d_N - \beta K k_U s_N + k_V s_N \alpha + \alpha d_V d_N)}{d_N^2 \alpha \left[ (B-1)d_I - \frac{k_I s_N}{d_N} \right]},$$

$$\lim_{N \rightarrow \frac{(B-1)d_I}{k_I}} g(N) = +\infty,$$

$$f'(N) = -\frac{\beta^2 K}{\alpha} \left[ \frac{(B-1)d_I - k_I N}{k_V N + d_V} \frac{s_N}{\gamma N^2} + \left( \frac{d_N}{\gamma} - \frac{s_N}{\gamma N} \right) \frac{-k_I (k_V N + d_V) - k_V [(B-1)d_I - k_I N]}{(k_V N + d_V)^2} \right],$$

$$g'(N) = \frac{[k_I (k_V N + d_V) + k_V (k_I N + d_I)] [(B-1)d_I - k_I N] + k_I (k_I N + d_I) (k_V N + d_V)}{[(B-1)d_I - k_I N]^2} + \frac{\beta K k_U}{\alpha}.$$

由于  $g'(N) > 0$  恒成立,从而  $g(N)$  始终单调递增。为了得到  $f(N)$  的单调性,考虑  $f'(N)$  的正负性,计算得到其正负性等价于函数  $H(N)$  的正负性,而

$$H(N) = [k_I d_V + k_V (B-1)d_I] \left( \frac{d_N N^2}{\gamma} - \frac{s_N N}{\gamma} \right) - [(B-1)d_I - k_I N] (k_V N + d_V) \frac{s_N}{\gamma} =$$

$$\left\{ [k_I d_V + k_V (B-1)d_I] \frac{d_N}{\gamma} + k_I k_V \frac{s_N}{\gamma} \right\} N^2 - \frac{2s_N}{\gamma} [k_V (B-1)d_I N + k_V (B-1)d_I] = a_2 N^2 + a_1 N + a_0,$$

其中:  $a_2 = [k_I d_V + k_V (B-1)d_I] \frac{d_N}{\gamma} + k_I k_V \frac{s_N}{\gamma}$ ;  $a_1 = -\frac{2s_N}{\gamma} k_V (B-1)d_I$ ;  $a_0 = -\frac{2s_N}{\gamma} k_V (B-1)d_I$ 。显然,

$H(N)$  是一个开口向上的二次函数, 并且  $H(0) = -(B-1)d_I d_V \frac{s_N}{\gamma} < 0$ 。记  $H(N) = 0$  的两个根分别为  $N^0$  和  $N^{00}$ , 从而  $H(N)$  在区间  $(-\infty, N^0)$  和区间  $(N^{00}, +\infty)$  上是大于 0 的, 在区间  $(N^0, N^{00})$  上是小于 0 的, 且  $N^0 = \frac{-a_1 + \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$ ,  $N^{00} = \frac{-a_1 - \sqrt{a_1^2 - 4a_2 a_0}}{2a_2}$ 。于是函数  $f(N)$  在区间  $(0, N^{00})$  上单调递减, 在区间  $(N^{00}, +\infty)$  上单调递增。为了研究  $f(N)$  与  $g(N)$  的交点问题, 考虑以下情形:

**情形 1**  $R_0 > 1$ , 即  $g\left(\frac{s_N}{d_N}\right) < 0$ ,  $f(N) = g(N)$  在区间  $\left(\frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I}\right)$  内的解等价于  $T(N) = 0$  在区间  $\left(\frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I}\right)$  内的解, 其中:

$$\begin{aligned} T(N) = & \left(k_I \gamma k_V^2 - k_V \gamma k_I \frac{\beta K k_U}{\alpha}\right) N^4 + \\ & \left[2k_I \gamma k_V d_V + d_I \gamma k_V^2 + \frac{\beta K k_U k_V \gamma (B-1)d_I}{\alpha} - \frac{\beta K k_U}{\alpha} d_V \gamma k_I + k_V \beta K \gamma k_I + d_N \frac{\beta^2 K}{\alpha} k_I^2\right] N^3 + \\ & \left[k_I \gamma d_V^2 + 2d_I \gamma k_V d_V + \frac{\beta K k_U}{\alpha} d_V \gamma (B-1)d_I - k_V \beta K \gamma (B-1)d_I + \beta K \gamma d_V k_I - 2d_N \frac{\beta^2 K}{\alpha} (B-1)d_I k_I - \frac{\beta^2 K s_N k_I^2}{\alpha}\right] N^2 + \\ & \left[d_I \gamma d_V^2 - \beta K \gamma d_V (B-1)d_I + d_N \frac{\beta^2 K}{\alpha} (B-1)^2 d_I^2 + \frac{2\beta^2 K s_N}{\alpha} (B-1)d_I k_I\right] N - \frac{\beta^2 K}{\alpha} s_N (B-1) 2d_I^2 = \\ & b_4 N^4 + b_3 N^3 + b_2 N^2 + b_1 N + b_0. \end{aligned}$$

显然,  $T(N)$  是一个四次多项式, 根据代数基本定理,  $T(N)$  在区间  $\left(\frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I}\right)$  内有 1~4 个解, 示意图如图 2(a)、2(b) 所示。故系统(1)至少有 1 个、至多有 4 个正平衡点。

**情形 2**  $R_0 < 1$ , 即  $g\left(\frac{s_N}{d_N}\right) > 0$ ,  $f(N)$  和  $g(N)$  示意图如图 2(c) 所示。显然, 在区间  $\left(\frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I}\right)$  内  $f(N)$  和  $g(N)$  没有交点, 从而系统(1)没有正平衡点。

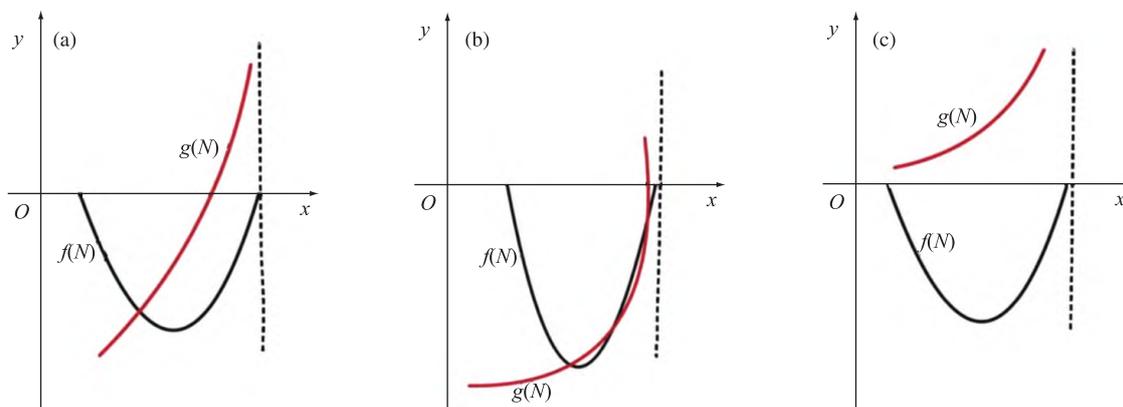


图 2  $f(N)$  和  $g(N)$  交点示意图

Fig. 2 Schematic diagrams of the intersections of  $f(N)$  and  $g(N)$

下面给出本节的主要定理:

**定理 2** (i) 系统(1)始终存在无肿瘤平衡点  $\varepsilon_0^1\left(0, 0, \frac{s_N}{d_N}, 0\right)$ 。若  $R_{00} < 1$ , 无肿瘤平衡点  $\varepsilon_0^1$  是局部渐近稳定的; 否则, 它是不稳定的。

(ii) 当  $R_{00} > 1$  时, 无病毒平衡点  $\varepsilon_0^2\left(K - \frac{K k_U s_N}{\alpha d_N}, 0, \frac{s_N}{d_N}, 0\right)$  是存在的。若  $R_0 < 1$ ,  $\varepsilon_0^2$  是局部渐近稳定

的;否则,它是不稳定的。

(iii) 当  $R_0 > 1$  时,存在至少 1 个、至多 4 个正平衡点。

**证明** (i) 易证在  $\varepsilon_0^1(0, 0, \frac{s_N}{d_N}, 0)$  处的线性化矩阵的特征多项式的根满足:当  $R_{00} < 1$ , 所有特征值小于 0, 此时,无肿瘤平衡点  $\varepsilon_0^1$  是局部渐近稳定的;否则,  $\varepsilon_0^1$  是不稳定的。

(ii) 易证系统(1) 在  $\varepsilon_0^2(K - \frac{Kk_U s_N}{\alpha d_N}, 0, \frac{s_N}{d_N}, 0)$  处的线性化矩阵的特征多项式的根满足:当  $R_0 < 1$ , 所有特征值的实部都小于 0, 此时  $\varepsilon_0^2$  是局部渐近稳定的;否则,  $\varepsilon_0^2$  是不稳定的。

(iii) 依据上述讨论,当且仅当  $f(N) = g(N)$  在区间  $(\frac{s_N}{d_N}, \frac{(B-1)d_I}{k_I})$  内有解时,即  $\varepsilon_0 > 1$  时,正平衡点存在。此时,  $f(N)$  与  $g(N)$  的交点问题可以等价转换成四次多项式  $T(N) = 0$  的零点问题。由代数基本定理可知,  $T(N)$  至多有 4 个零点。因此,当  $R_0 > 1$  时,存在至少 1 个、至多 4 个正平衡点。

由于分析系统(1) 的动力学性态极其困难,无法从理论上得到太多的动力学性质。我们猜测,系统(1) 存在周期解,并考虑从数值上验证周期解的存在性。选取  $\alpha = 0.315, K = 3.49 \times 10^7, \beta = 3 \times 10^{-9}, k_U = 8.68 \times 10^{-7}, k_I = 8.68 \times 10^{-7}, d_I = 1, s_N = 3.2 \times 10^3, \gamma = 1 \times 10^{-5}, d_N = 4.2 \times 10^{-2}, k_V = 0.0002, d_V = 2.3, B = 600$ 。绘制时间与 4 种群数量的关系图,如图 3 所示。显然,系统(1) 是存在周期解的。

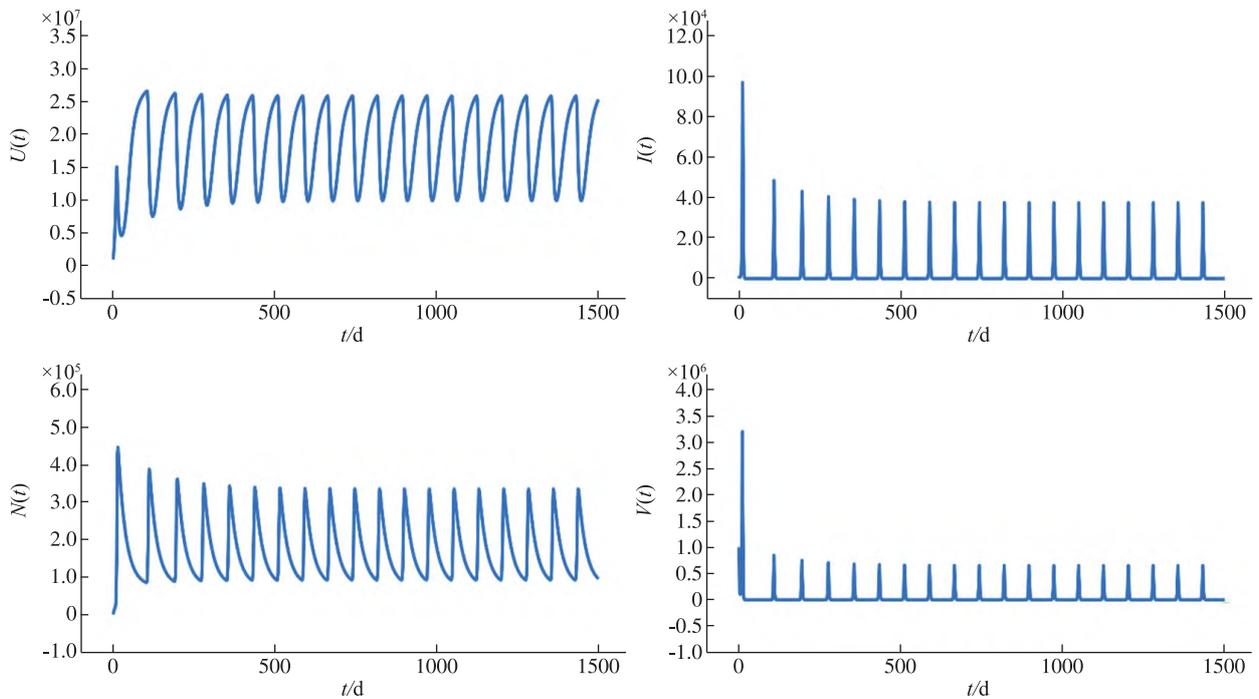


图 3 4 种群数量与时间关系图

Fig. 3 Diagrams of the relationship between the four populations and time

### 3 数值模拟

本节将探索 NK 细胞的数量对病毒疗法的影响以及不同肿瘤、不同感染率对于治疗结果的影响,相关参数值或范围来源于已有的文献或合理的猜测,见表 1。

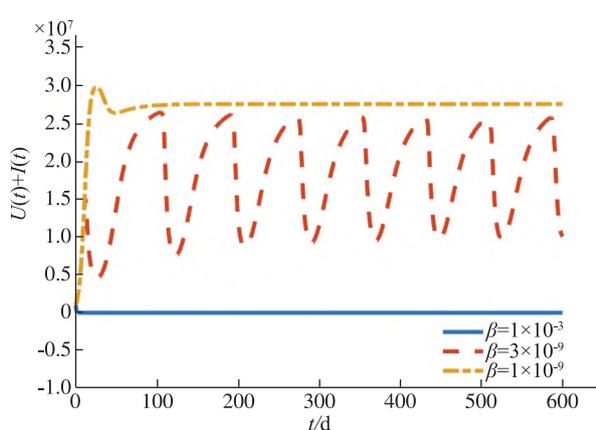
表1 参数范围与参数值  
Tab.1 Ranges and values of parameters

参数	意义	范围或值	单位	来源
$\alpha$	未感染肿瘤细胞生长速率	0.2 ~ 0.5	个·d <sup>-1</sup>	[12], *
$K$	未感染肿瘤细胞最大承载力	$3.49 \times 10^7$	个	[13]
$\beta$	病毒感染速率	0 ~ 22	个·d <sup>-1</sup>	[14]
$k_U$	NK 细胞杀伤未感染肿瘤细胞的速率	$8.68 \times 10^{-8} \sim 8.68 \times 10^{-6}$	个·d <sup>-1</sup>	[15], *
$k_I$	NK 细胞杀伤已感染肿瘤细胞的速率	$8.68 \times 10^{-7}$	个·d <sup>-1</sup>	*
$d_I$	已感染肿瘤细胞衰亡速率	1	个·d <sup>-1</sup>	[15]
$s_N$	正常状态下 NK 细胞从淋巴结的持续流入速率	$3.2 \times 10^3 \sim 3.2 \times 10^4$	个·d <sup>-1</sup>	[15]
$\gamma$	NK 细胞增殖速率	0 ~ 0.1	个·d <sup>-1</sup>	*
$d_N$	NK 细胞衰亡速率	$4.2 \times 10^{-2}$	个·d <sup>-1</sup>	[15]
$k_V$	NK 细胞杀伤溶瘤病毒速率	0.000 2	个·d <sup>-1</sup>	*
$d_V$	溶瘤病毒衰亡速率	2.3	个·d <sup>-1</sup>	[16]
$N$	通过裂解产生的新病毒颗粒的数量	600	个	*

注: \* 表示合理估计。

1) 为了探究病毒感染速率对于治疗结果的影响,分别考虑 $\beta$ 为 $1 \times 10^{-3}$ 、 $3 \times 10^{-9}$ 、 $1 \times 10^{-9}$ 的情况下,肿瘤细胞数量(肿瘤细胞数量 = 未感染的肿瘤细胞数量 + 已感染的肿瘤细胞数量)的变化,仿真图像如图4所示。显然,肿瘤细胞数量随着 $\beta$ 的增大而减少。当 $\beta = 1 \times 10^{-9}$ 时,结果呈现出大肿瘤状态;而当 $\beta = 1 \times 10^{-3}$ 时,可以得到肿瘤完全消除的理想结果。

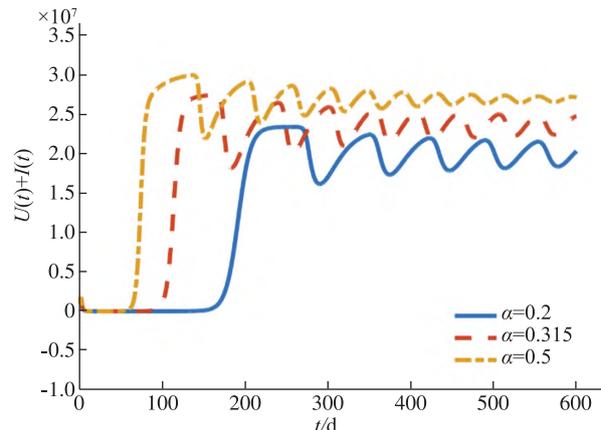
2) 不同肿瘤的生长速率往往是不同的,图5考虑了不同生长速率(0.2、0.315、0.5)的肿瘤经过溶瘤病毒治疗后的结果。从图5可以看出,生长速率越大,最终肿瘤细胞数量也就越多。



注: $\alpha = 0.315, k_U = 8.68 \times 10^{-7}, s_N = 3.2 \times 10^3, \gamma = 1 \times 10^{-5}$ , 其他参数来源于表1;初值为 $U(0) = 10^6, I(0) = 0, N(0) = 10^3, V(0) = 10^6$ 。

图4 不同感染率对最终肿瘤细胞数量的影响

Fig. 4 Effects of different infection rates on the final tumor population



注: $\beta = 2 \times 10^{-9}, k_U = 8.68 \times 10^{-7}, s_N = 3.2 \times 10^3, \gamma = 1 \times 10^5$ , 其他条件同图4。

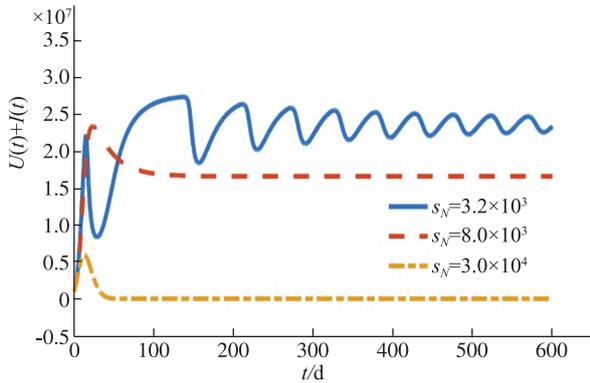
图5 不同肿瘤生长速率对最终肿瘤细胞数量的影响

Fig. 5 Effects of different tumors growth rates on the final tumor population

3)  $s_N$  为正常情况 NK 细胞从淋巴结的持续流入速率,可作为衡量病人免疫健康度的参数。选取不同的  $s_N$  ( $3.2 \times 10^3$ 、 $8 \times 10^3$ 、 $3 \times 10^4$ ),考虑最终肿瘤细胞数量的变化,仿真图像如图6所示。从图6可以看出:当  $s_N$  的值增大时,最终肿瘤细胞数量减少;当  $s_N = 4 \times 10^4$  时,肿瘤将被完全消除。

4) 选取不同的 NK 细胞增殖速率(0、0.01、0.1),探讨不同 NK 细胞增殖速率对最终肿瘤细胞数量的影响,结果见图7。其中,当  $\gamma = 0$  时, NK 细胞将不产生增殖,此时最终肿瘤细胞数量少于  $\gamma = 0.01$  时的数量,但是多于  $\gamma = 0.1$  时的数量。可能的原因是:当血液中的 NK 细胞较少时,主要杀伤溶瘤病毒,因此降低了病毒治疗的效果;而当 NK 细胞较多时,肿瘤和病毒将被完全清除。本文还考虑了 NK 细胞杀伤未感染肿瘤细胞的速率对最终肿瘤数量的影响,选取不同的  $k_U$  ( $8.68 \times 10^{-8}$ 、 $8.68 \times 10^{-7}$ 、 $8.68 \times 10^{-6}$ ),仿真图像如图8

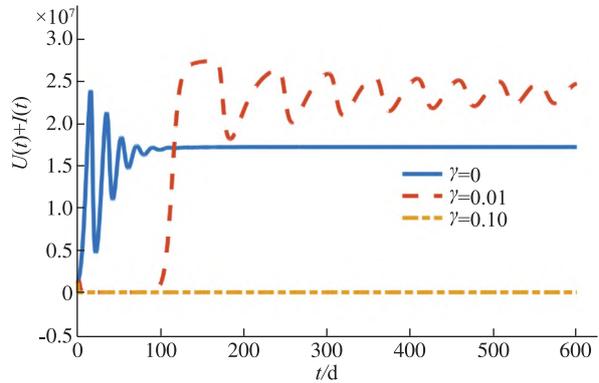
所示。显然,杀伤率越大,最终肿瘤细胞数量越少。当 NK 细胞杀伤未感染肿瘤细胞的速率达到  $8.68 \times 10^{-6}$  时,肿瘤将被完全清除。



注: $\beta=2 \times 10^{-9}, \alpha=0.315, k_U=8.68 \times 10^{-7}, \gamma=1 \times 10^{-5}$ , 其他条件同图 4。

图 6 不同 NK 细胞从淋巴结的持续流入速率对最终肿瘤细胞数量的影响

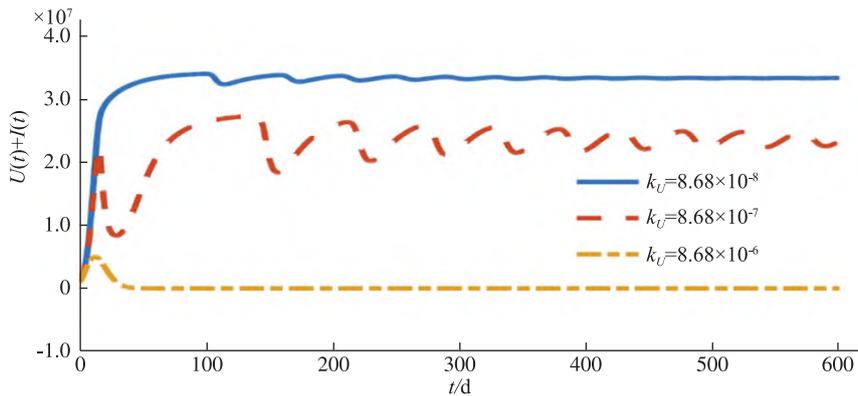
Fig. 6 Effects of different inflow rates of NK cells from lymph nodes on the final tumor population



注: $\beta=2 \times 10^{-9}, \alpha=0.315, k_U=8.68 \times 10^{-7}, \gamma=1 \times 10^{-5}$ , 其他条件同图 4。

图 7 不同 NK 细胞增殖率对最终肿瘤细胞数量的影响

Fig. 7 Effects of different NK cell proliferation rates on the final tumor population



注: $\beta=2 \times 10^{-9}, \alpha=0.315, s_N=3.2 \times 10^3, \gamma=1 \times 10^{-5}$ , 其他条件同图 4。

图 8 不同 NK 细胞杀伤未感染肿瘤细胞的速率对最终肿瘤细胞数量的影响

Fig. 8 Effects of different killing rates of NK cells of uninfected tumor cells on the final tumor population

### 4 结论

本文研究了在 NK 免疫反应存在的情况下溶瘤病毒治疗对肿瘤细胞数量的影响。在该模型中,种群被分为未感染的肿瘤细胞、已感染的肿瘤细胞、NK 细胞和溶瘤病毒 4 种种群。通过对系统(1)的分析得到系统平衡点的完整分类,继而推导出基本再生数( $R_0$ ),并据此分析了边界平衡点的稳定性,通过数值仿真验证了系统(1)中周期解的存在性。由数值模拟结果可以看出,最终肿瘤细胞数量与病毒感染率  $\beta$  成反比,与其生长速率  $\alpha$  成正比。对于 NK 细胞相关参数,从淋巴结的持续流入的 NK 细胞速率  $s_N$  越大, NK 细胞的增殖速率  $\gamma$  越大, NK 细胞杀伤未感染肿瘤细胞的速率  $k_U$  越大,最终肿瘤数量越少。上述结果表明:通过改变参数值,例如,改变病毒感染率与 NK 细胞的增殖速率,完全有可能将肿瘤控制在合适的大小,届时再采取手术等方式切除肿瘤。这种方式是有可能治愈肿瘤的。

本文仅仅考虑了 NK 细胞存在的情况,未考虑特异性 T 细胞、树突状细胞等免疫主要因素如何影响

治疗结果;同时,本文的建模中仅考虑各个种群之间的线性相互作用,实际情况更加复杂。为了优化上述问题,后续研究考虑将特异性 T 细胞、树突状细胞纳入模型,并采用更精确的方程来描述各个种群之间的相互作用,最终探索免疫系统对于病毒治疗的影响以及如何改变治疗方案才能使结果最优化。

### 参考文献:

- [1] CHOI A H, O'LEARY M P, FONG Y, et al. From benchtop to bedside: a review of oncolytic virotherapy[J]. *Biomedicines*, 2016, 4(3): 18.
- [2] 陈淑增, 杨翀, 邱丹纓. 病原生物学与免疫学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2015.
- [3] KIM Y, YOO J Y, LEE T J, et al. Complex role of NK cells in regulation of oncolytic virus-bortezomib therapy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(19): 4927–4932.
- [4] LEUNG E Y L, ENNIS D P, KENNEDY P R, et al. NK cells augment oncolytic adenovirus cytotoxicity in ovarian cancer[J]. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 2020, 16: 289–301.
- [5] KWON O J, KANG E, KIM S, et al. Viral genome DNA/lipoplexes elicit in situ oncolytic viral replication and potent antitumor efficacy via systemic delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2011, 155(2): 317–325.
- [6] MAHASA K J, OUIFKI R, ELADDADI A, et al. A combination therapy of oncolytic viruses and chimeric antigen receptor T cells: a mathematical model proof – of – concept [J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2022, 19(5): 4429–4457.
- [7] BARISH S, OCHS M F, SONTAG E D, et al. Evaluating optimal therapy robustness by virtual expansion of a sample population, with a case study in cancer immunotherapy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(31): E6277–E6286.
- [8] TIAN J P. The replicability of oncolytic virus: defining conditions in tumor virotherapy[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2011, 8(3): 841–860.
- [9] DE DEPILLIS L G, RADUNSKAYA A. A mathematical model of immune response to tumor invasion[C]//MIT Conference on Computational Fluid and Solid Mechanics, 2003: 1661–1668.
- [10] MAHASA K J, ELADDADI A, DE PILLIS L, et al. Oncolytic potency and reduced virus tumor – specificity in oncolytic virotherapy. A mathematical modelling approach[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184347.
- [11] DRIESSCHE P, WATMOUGH J. Reproduction numbers and sub – threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission[J]. *Mathematical Biosciences*, 2002, 180(1/2): 29–48.
- [12] MAHASA K J, DE PILLIS L, OUIFKI R, et al. Mesenchymal stem cells used as carrier cells of oncolytic adenovirus results in enhanced oncolytic virotherapy[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 425.
- [13] STOREY K M, LAWLER S E, JACKSON T L. Modeling oncolytic viral therapy, immune checkpoint inhibition, and the complex dynamics of innate and adaptive immunity in glioblastoma treatment[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 151.
- [14] JENNER A L, YUN C O, KIM P S, et al. Mathematical modelling of the interaction between cancer cells and an oncolytic virus: insights into the effects of treatment protocols[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2018, 80(6): 1615–1629.
- [15] SENEKAL N S, MAHASA K J, ELADDADI A, et al. Natural killer cells recruitment in oncolytic virotherapy: a mathematical model[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2021, 83(7): 75.
- [16] KIM P S, CRIVELLI J J, CHOI I K, et al. Quantitative impact of immunomodulation versus oncolysis with cytokine-expressing virus therapeutics[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2015, 12(4): 841–858.

## Analysis of Oncolytic Virotherapy Model with the Natural Killer Cells

ZHAO Yan<sup>a</sup>, QIU Zhipeng<sup>a,b</sup>, DENG Qi<sup>a</sup>

(a. School of Mathematics and Statistics, Nanjing 210094, China; b. Center for Basic Teaching and Experiment, Wuxi 214443, China, Nanjing University of Science and Technology)

**Abstract:** In this paper, a tumor – virus interaction model that contains the immune response of the natural killer

cells (NK cells) was established. Firstly, the boundary behavior of the system was analyzed, the equilibria of the system were completely classified, the local stability of the equilibria were discussed, and the existence of periodic solution was verified numerically. Finally, the role of NK cells on oncolytic virotherapy was examined. The numerical simulation results are as follows. a) The whole tumor population is inversely proportional to the viral infection rate, proportional to the tumor growth rate. b) For the parameters related to NK cells, the larger the inflow rate of NK cells from lymph nodes, the smaller the final tumor; if the proliferation of NK cells is produced, the tumor will eventually become larger compared with no NK proliferation when the proliferation rate is relatively small, which implies that small proliferation rate of NK cells has a negative effect on treatment. However, the tumor and oncolytic viruses will be completely eliminated when the proliferation rate of NK cells is too high.

**Keywords:** oncolytic virus; natural killer cells; mathematical model; viral replication

(责任编辑 李秀芳)

(上接第 8 页)

**Abstract ID:** 1673 - 8020(2024)01 - 0001 - EA

## Preparation of Polyamine-bridged Polysilsesquioxane/Chitosan Snake-cage Composites and the Adsorption Properties for Au(III)

GONG Xiangjun, JIN Meng, ZHAO Zhiping, SUN Changmei, QU Rongjun, ZHANG Ying

(School of Chemistry and Materials Science, Ludong University, Yantai 264039, China)

**Abstract:** The monomers B - DETA - m and B - EDA - m were prepared from 3 - chloropropyltrimethoxysilane (CPTS), ethylenediamine (EDA) and diethylenetriamine (DETA). Two series of snake-cage composites, EDA/CTS and DETA/BPS, were synthesized by reacting bridging monomers with different ratios of chitosan (CTS). The composites were characterized by infrared spectroscopy, specific surface area and porosity analysis, and scanning electron microscopy to investigate the adsorption properties of the composites for Au(III). The results show that the addition of CTS can effectively improve the adsorption performance of the materials, among which EDA/CTS - 30 and DETA/CTS - 30, which possess richer porosity and larger specific surface area, have the strongest adsorption capacity for Au(III). This work has provided a theoretical basis for the development of new adsorbents, adsorption columns and other materials containing CTS and BPS, which can be applied to the sewage treatment, and is of positive significance to the subsequent research on environmental treatment.

**Keywords:** polyamine-bridged polysilsesquioxane; chitosan; snake-cage composites; adsorption; Au(III)

(责任编辑 顾建忠)