活性粒子模型在免疫反应过程中的应用

刘宇扬 2000010843 数学科学学院
童尧 2000010806 数学科学学院
钟雨阳 2000010815 数学科学学院

摘要

本文简单介绍了经典粒子模型的物理背景，着重介绍了其在生物学领域特别是免疫反应建模中的发展与应用——活性粒子模型. 我们介绍了活性粒子模型对一般多细胞系统的建模过程，给出了其在针对肿瘤细胞的免疫反应这种应用背景下的模型假设. 随后我们对模型的分析主要从理论上的存在唯一性正值性全局存在性以及具有实际意义的解随时间趋于无穷时的渐进行为分析展开. 最后我们展示了模型的数值模拟结果，并对模型进行了评价与原创性推广.

关键词：活性粒子模型；免疫反应；肿瘤细胞；解的存在唯一性；解的渐进行为分析

1 问题简介

近些年随着应用数学的广泛发展, 各学科间通过数学模型与数学工具的相互借鉴, 引领了一波跨学科、跨领域研究的热潮. 这其中, 对复杂生物系统的数学处理激发了许多研究人员的兴趣.

在生物学系统的建模中, 备受关注的是多细胞系统的演化与作用过程, 这一问题在不同参考文献 [1, 2, 3, 4] 中均有提及. 然而这个问题是十分复杂的, 主要体现在两方面:1、不同细胞的生物学功能与行为大相径庭: 不同种类的细胞不仅自身的生命周期、增殖和消亡的行为不同, 而且与其他细胞相互作用的能力也不尽相同.2、多细胞系统是一个多尺度系统: 细胞的具体生物学行为是由亚细胞层面的实体支配的, 但大多数相关现象只能在宏观尺度上被有效地观察到. 这两种复杂性来源是我们处理多细胞系统建模中必须克服的两个障碍.

从建模角度来看, 这两方面的困难是不同的. 第一方面困难更多的在于生物学原理的数学表达, 对于不同的问题有不同的表示方法. 而第二方面的问题更多的涉及数学模型的架构, 具有形式上的统一性. 而对于多尺度问题, 类比无生命特征的粒子行为, 文献 [2] 引入了物理学中的玻尔兹曼粒子模型构建了活性粒子模型对生物系统进行研究.

本文重点讨论的是文献 [1] 在活性粒子模型基础上对具体免疫反应进行建模并分析的过程.

2 模型背景

首先我们先来介绍玻尔兹曼粒子模型:

此模型的起源十分久远, 最早可以追溯到 1872 年 Ludwig Edward Boltzmann 对物理学中输运现象的研究, 后续许多学者对此进行了研究. 比如在 1994 年,Carlo Cercignani、Reinhard Illner 和 Mario Pulvirenti 对稀疏气体进行数学建模时进一步整理、总结并分析了这个模型的一些演化性质 [5]. 在 2017 年,Nicola Bellomo 等人基于这一模型进行了对生命系统数学理论的探索 [3].

这一模型最初是为了解决自然界和工程技术领域的多相复杂流动问题 (如: 多孔介质流动、管道运输等), 目标构建一个由微观的原理决定宏观观测结果的模型. 一般而言, 这个模型的推导与成立基于" 连续性假设"–合理平均后的个体 (微观) 行为与局部的群体 (宏观) 的行为相统一.

我们从最简单的模型出发, 考虑一个由 N 个微观粒子组成的系统.

在这个系统中, 微观状态由位置 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$ 与速度 $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^3$ 给出, 外部场的作用函数为 $\mathbf{F}(t, \mathbf{x})$. 我们基于粒子的微观状态定义整体分布函数:

$$f = f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}) : [0, T] \times \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3 \to \mathbb{R}_+$$

在适当的可积条件下,$f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v})\mathrm{d}\mathbf{x}\mathrm{d}\mathbf{v}$ 定义了在时刻 t 时, 微观状态处于 $[\mathbf{x}, \mathbf{x}+\mathrm{d}\mathbf{x}] \times [\mathbf{v}, \mathbf{v}+\mathrm{d}\mathbf{v}]$ 中的粒子数.

而连接宏观统计量与微观分布的桥梁便是分布函数的高阶矩. 当然, 我们需要在不苛刻的条件下, 对可积性进行一定的假设:

$$\mathbf{v}^r f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v}) \in L_1(\mathbb{R}^3), r = 0, 1, 2, \cdots$$

然后我们就可以定义宏观统计量:

$$M_r = M_r[f](t, \mathbf{x}) = \int_{\mathbb{R}^3} m\mathbf{v}^r f(t, \mathbf{x}, \mathbf{v})\mathrm{d}\mathbf{v}$$

其中 m 为微观粒子的质量.

这些统计量当然也可以从直观理解, 比如 $r = 0$ 时就对应局部密度 $\rho(t, \mathbf{x})$,$r = 1$ 时对应线性动量 $Q(t, \mathbf{x})$ 等等.

接下来我们考虑粒子间的相互作用.

我们假设动力学方程可以描述为:

$$\mathcal{L}f = \mathcal{N}f$$

其中 $\mathcal{L}$ 和 $\mathcal{N}$ 在形式上分别是线性算子和非线性算子. 下面我们以碰撞为例, 显式推导此时的模型.

一方面, 对运输引起的流量变化我们计算随体导数:

$$\mathcal{L}f = (\partial_t + \mathbf{v}\cdot\nabla_{\mathbf{x}} + \mathbf{F}(t,\mathbf{x})\cdot\nabla_{\mathbf{v}})f(t,\mathbf{x},\mathbf{v})$$

另一方面, 我们计算由于碰撞造成的净流量:

$$\mathcal{N}f = G[f,f](t,\mathbf{x},\mathbf{v}) - L[f,f](t,\mathbf{x},\mathbf{v})$$

其中 G 和 L 分别为碰撞后的增加项与损失项.

进一步我们只需推导 G 和 L 的显式表达:

鉴于碰撞时的动量守恒与动能守恒, 结合粒子等质量的条件, 我们有以下关系式:

$$\begin{cases} \mathbf{v} + \mathbf{v}_* = \mathbf{v}' + \mathbf{v}_*' \\ v^2 + v_*^2 = v'^2 + v_*'^2 \end{cases}$$

考虑到碰撞的可逆性, 于是我们可以得到以下表达式:

$$L[f,f](t,\mathbf{x},\mathbf{v})\mathrm{d}\mathbf{x}\mathrm{d}\mathbf{v}\Delta t = \mathrm{d}\mathbf{x}\mathrm{d}\mathbf{v}\Delta t\int f(t,\mathbf{x},\mathbf{v})f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_*)qb\mathrm{d}b\mathrm{d}\varepsilon\mathrm{d}\mathbf{v}_*$$
$$G[f,f](t,\mathbf{x},\mathbf{v})\mathrm{d}\mathbf{x}\mathrm{d}\mathbf{v}\Delta t = \mathrm{d}\mathbf{x}\mathrm{d}\mathbf{v}\Delta t\int f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}')f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_*')qb\mathrm{d}b\mathrm{d}\varepsilon\mathrm{d}\mathbf{v}_*$$

其中 q 为相对速度,b 为冲击参数,ε 为相对于参考平面的方位角.

代回到最初的形式模型中, 我们得到了玻尔兹曼粒子模型 (下简称为模型 BP):

$$(\partial_t + \mathbf{v}\cdot\nabla_{\mathbf{x}} + \mathbf{F}(t,\mathbf{x})\cdot\nabla_{\mathbf{v}})f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}) = \int[f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}')f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_*') - f(t,\mathbf{x},\mathbf{v})f(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_*)]qb\mathrm{d}b\mathrm{d}\varepsilon\mathrm{d}\mathbf{v}_*$$

至此, 物理学中的玻尔兹曼粒子模型就构建出来了. 值得指出的是, 该模型具有非常深刻的背景. 首先, 该模型在物理领域内无疑是成功的. 它的出现大大推动了气体物理乃至统计物理的发展, 衍生出来了许多概念和理论, 例如: 麦克斯韦分布, 离散玻尔兹曼方程,Vlasov 方程,Enskog 方程等等 [3]. 而且该模型还大大推动了数学各领域的发展. 玻尔兹曼方程已经成为了 PDE 理论中研究的一类重要的偏微分方程. 由该模型带动发展的熵理论深刻地影响了微分方程定性理论和动力系统的各个分支. 其对气体行为的遍历性讨论又促进了遍历论的发展. 另外, 由于该模型的实用性和基础性, 它如今被广泛推广应用于各个领域, 除了本文提到的生物学领域外, 还有在社会学和心理学中利用活性粒子模型研究群体学习行为 [6], 在经济学中利用其研究市场中的公司行为 [7] 等等. 限于篇幅, 本文对此的介绍只能到此为止.

对于生物系统来说, 不仅仅有" 粒子" 间的" 碰撞"(此处指生命物质间的相互作用), 还会涉及到生命物质 (如细胞等) 自身的行为 (如生物状态的增长与降低). 所以模型 BP 需要进行改进, 加入更多的交叉影响项, 才得以适用于生物系统的建模.

3 模型建立

我们首先对一般化的多细胞系统进行建模:

我们假设系统中有 N 个细胞群, 在模型 BP 基础上增加一个定义域为 $D_{\mathbf{u}}$ 上的变量 $\mathbf{u}$ 用以表示生物微观状态. 于是我们有分布函数:

$$f_i = f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u}), i = 1,2,3,\cdots,N$$

类比基础模型, 我们依然可以用高阶矩来描述物理宏观量. 比如: 局部密度 $n_i[f_i](t,\mathbf{x}) = \int_{\mathbb{R}^3\times D_{\mathbf{u}}} f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u})\mathrm{d}\mathbf{v}\mathrm{d}\mathbf{u}$ 等.

但是引入生物学参数 $\mathbf{u}$ 后, 我们可以将对 $\mathbf{u}$ 的高阶矩与生物学行为联系起来. 我们可以定义第 i 个种群与生物学状态 $\mathbf{u}$ 的第 j 个分量相关的线性动量为激活函数:

$$A_{ij} = A_j[f_i](t,\mathbf{x}) = \int_{\mathbb{R}^3\times D_{\mathbf{u}}} u_j f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u})\mathrm{d}\mathbf{v}\mathrm{d}\mathbf{u}$$

应用模型 BP, 我们依然可以对细胞群进行建模, 此时细胞间的相互作用可以分为两部分: 一部分是保守性的相互作用, 只会影响粒子的位置和速度 (比如撞击等); 另一部分是非保守性的, 会对粒子的生物状态产生影响 (比如细胞的发展与退化等). 值得注意的是, 我们在此将不同的细胞群分别视为不同的整体, 一个细胞群可以对自己产生非保守性的作用 (比如一类感染的细胞可能存在自发病化的趋势). 于是我们仍旧用下述模型:

$$\mathcal{L}_i f_i = \mathcal{N}_i f_i, i = 1,2,3,\cdots,N$$

其中 $\mathcal{L}_i$ 与 $\mathcal{N}_i$ 分别为线性算子和非线性算子.$\mathcal{L}_i$ 的计算与模型 BP 中无异, 依然是算随体导数. 而 $\mathcal{N}_i$ 的计算就需要在模型 BP 的右侧增加非保守作用带来的对应细胞生物状态的改变.

再记 f_i 关于 t 的导数为 $J_i[\mathbf{f}] = \frac{\mathrm{d}f_i}{\mathrm{d}t}$. 在无外源输入输出的假设下, 我们便可推导出一般情况下的活性粒子模型 (下称为模型 AP)(具体推导见 [2]):

$$\begin{aligned}
&(\frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{v}\cdot\nabla_{\mathbf{x}})f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u}) = J_i[\mathbf{f}](t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u})\\
=&\sum_{j=1}^{N}\int_{(\mathbb{R}^3\times D_{\mathbf{u}})^2} c_{ij}|\mathbf{v}_1-\mathbf{v}_2|\mathcal{M}_{ij}(\mathbf{v}_1,\mathbf{v}_2;\mathbf{v}|\mathbf{u}_1,\mathbf{u}_2)\\
&\times\mathcal{B}_{ij}(\mathbf{u}_1,\mathbf{u}_2;\mathbf{u})f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_1,\mathbf{u}_1)f_j(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_2,\mathbf{u}_2)\mathrm{d}\mathbf{v}_1\mathrm{d}\mathbf{u}_1\mathrm{d}\mathbf{v}_2\mathrm{d}\mathbf{u}_2\\
&-f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u})\sum_{j=1}^{N}\int_{\mathbb{R}^3\times D_{\mathbf{u}}} c_{ij}|\mathbf{v}-\mathbf{v}_2|f_j(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_2,\mathbf{u}_2)\mathrm{d}\mathbf{v}_2\mathrm{d}\mathbf{u}_2\\
&+f_i(t,\mathbf{x},\mathbf{v},\mathbf{u})\sum_{j=1}^{N}\int_{\mathbb{R}^3\times D_{\mathbf{u}}} c_{ij}|\mathbf{v}-\mathbf{v}_2|\mu_{ij}(\mathbf{u},\mathbf{u}_2)\times f_j(t,\mathbf{x},\mathbf{v}_2,\mathbf{u}_2)\mathrm{d}\mathbf{v}_2\mathrm{d}\mathbf{u}_2
\end{aligned}$$

其中 c_{ij} 为常数,$\mathcal{M}_{ij}$ 为与速度 $\mathbf{v}$ 相关的概率转移密度,$\mathcal{B}_{ij}$ 为与生物变量 $\mathbf{u}$ 相关的概率转移密度,$\mu_{ij} = \mu_{ij}(\mathbf{u}_1,\mathbf{u}_2)$ 为只取决于生物状态的非保守性作用.

4 模型假设

下面我们对于本文中主要讨论的免疫系统的建模, 进行一些额外的但更加具体的模型假设.

首先, 我们在模型中仅考虑免疫系统中的环境细胞 (包括正常细胞和肿瘤细胞)、免疫细胞与细胞信号因子. 本文中的细胞因子通常可以理解为外界加入的免疫药物. 让它们分别对应模型 AP 中的一类" 细胞群"(以下将细胞信号因子均视为一类无法对自己进行、但可以对其他细胞进行非保守性作用的细胞群), 记为 $i = 1,2,3$.

并且设 $i = 1$ 时,$u \le 0$ 对应正常的环境上皮细胞, 而 $u > 0$ 对应肿瘤细胞; 设 $i = 2,3$ 时,$u \le 0$ 对应于被抑制的免疫细胞与细胞因子信号, 而 $u > 0$ 则对应活性免疫细胞与细胞因子信号.

其次我们假设生物变量与生物相互作用占据主导地位, 也就是说我们在这个模型中不对细胞的位置状态与速度状态加以区分 (具体来说有空间分布上均匀, 速度分布在时间上恒定的假设), 并且定义生物变量为一维, 取值范围 $D_{\mathbf{u}} = \mathbb{R}$. 我们额外假设细胞总数是固定不变的, 所有相互作用只改变对应细胞的生物状态变量, 从这个意义上来说, 我们实际上建模研究的是不同细胞所占比例的变化趋势:

$$f_i(t,\mathbf{v},u) = f_i^b(t,u)P(\mathbf{v}), i = 1,2,3, \int_{\mathbb{R}^3} P(\mathbf{v})\mathrm{d}\mathbf{v} = 1$$

此时模型 AP 可以简化为:

$$\frac{\partial}{\partial t} f_i^b(t,u) = \sum_{j=1}^{3} \eta_{ij}^0 \int_{\mathbb{R}^2} \mathcal{B}_{ij}(u_1,u_2;u) f_i^b(t,u_1) f_j^b(t,u_2)\mathrm{d}u_1\mathrm{d}u_2$$

$$-f_i^b(t,u)\sum_{j=1}^{3}\int_{\mathbb{R}} \eta_{ij}^0[1-\mu_{ij}(u,u_2)]f_j^b(t,u_2)\mathrm{d}u_2$$

其中 $\eta_{ij}^0 = \int_{\mathbb{R}^3\times\mathbb{R}^3} c_{ij}|\mathbf{v}-\mathbf{v}_2|P(\mathbf{v}_2)P(\mathbf{v})\mathrm{d}\mathbf{v}_2\mathrm{d}\mathbf{v}$ 表示相遇率, 我们设为常数 1. 并且下面在不引发歧义的情况下, 用 $f_i(t,u)$ 替代 $f_i^b(t,u)$.

我们进一步假设 $B_{ij}(u_1,u_2;u) = \frac{1}{\sqrt{2\pi s_{ij}}} exp\left\{-\frac{(u-m_{ij}(u_1,u_2))^2}{2s_{ij}}\right\}$ 服从高斯分布.

基于这一简化模型, 我们可以通过适当的细胞相互作用模型 [2], 将其中的参数具体确定.

下面我们叙述这些更加具体的模型来刻画细胞间的相互作用:

1. 环境细胞间的相互作用:

   环境细胞属于已分化的细胞 (无论正常或异常), 显示出退化的倾向 (即生物状态变量有自发降低的趋势). 最可能的输出如下:

   $$u_1,u_2 \in \mathbb{R}: \quad m_{11} = u_1 - \alpha_{11}$$

   其中 $\alpha_{11} \in (0,1)$ 是一个与环境细胞退化倾向相关的内在参数. 对于 $\alpha_{11} > 0$ 的模型假设我们在第七节给出了我们的理解. 事实上, 这某种程度上代表着我们考虑的是良性的肿瘤细胞.

2. 免疫细胞对环境细胞的作用:

   我们有基本假设, 即只有被激活的免疫细胞会对肿瘤细胞起作用, 并且不会改变正常细胞的生物状态. 即免疫细胞未被激活或环境细胞是正常的时候, 环境细胞的生物状态变量不会发生改变, 密度函数不发生改变, 概率转移密度函数是 Dirac-Delta 函数.

   另一方面, 当免疫细胞被激活, 且环境细胞是肿瘤细胞的时候, 密度函数会因为相互作用发生改变:

   即输出如下:

   $$u_1 < 0, u_2 \in \mathbb{R} \text{ 或 } u_1 \geq 0, u_2 < 0: \quad \mathcal{B}_{12} = \delta(u-u_1)$$
   $$u_1,u_2 \geq 0: \quad m_{12} = u_1 - \alpha_{12}$$

   其中 $\alpha_{12} \in (0,1)$ 是一个指示免疫细胞降低肿瘤细胞生物状态能力的参数.

3. 环境细胞对免疫细胞的作用:

   我们仍有基本假设, 肿瘤细胞只会影响被激活的免疫细胞. 类比上面一个假设, 输出如下:

   $$u_2 < 0, u_1 \in \mathbb{R} \text{ 或 } u_2 \geq 0, u_1 < 0: \quad \mathcal{B}_{21} = \delta(u-u_1)$$
   $$u_1,u_2 \geq 0: \quad m_{21} = u_1 - \alpha_{21}$$

   其中 $\alpha_{21} \in (0,1)$ 是一个指示肿瘤细胞降低免疫细胞生物状态能力的参数.

4. 免疫细胞间的相互作用:

   我们假设免疫细胞间存在一个高阶小的输出，不会影响细胞的生物状态与密度函数:

$$u_1, u_2 \in \mathbb{R}: \quad \mathcal{B}_{22} = \delta(u - u_1)$$

5. 细胞信号因子与环境细胞之间的相互作用:

   我们假设细胞信号因子只能与免疫细胞特异性结合, 与环境细胞之间存在高阶小的输出, 不会影响各自生物状态与密度函数:

$$u_1, u_2 \in \mathbb{R}: \quad \mathcal{B}_{13} = \mathcal{B}_{31} = \delta(u - u_1)$$

6. 细胞信号因子对免疫细胞的作用:

   我们假设只有活性细胞信号因子会对所有免疫细胞起到一个激活的效果 (即相互作用会提高免疫细胞的生物状态), 而被抑制的细胞信号因子则没有这种效果. 输出如下:

$$\begin{aligned} u_2 \geq 0, u_1 \in \mathbb{R}: &\quad m_{23} = u_1 + \alpha_{23} \\ u_2 < 0, u_1 \in \mathbb{R}: &\quad \mathcal{B}_{23} = \delta(u - u_1) \end{aligned}$$

   其中 $\alpha_{23} \in (0, 1)$ 是一个指示细胞信号因子激活免疫细胞能力的参数.

7. 免疫细胞对细胞信号因子的作用:

   相应地, 我们假设活性细胞信号因子对免疫细胞激活的同时, 免疫细胞会消耗细胞信号因子的生物活性 (即相互作用会降低细胞信号因子的生物状态). 从而输出如下:

$$\begin{aligned} u_1 \geq 0, u_2 \in \mathbb{R}: &\quad m_{32} = u_1 - \alpha_{32} \\ u_1 < 0, u_2 \in \mathbb{R}: &\quad \mathcal{B}_{32} = \delta(u - u_1) \end{aligned}$$

   其中 $\alpha_{32} \in (0, 1)$ 是一个指示免疫细胞消耗细胞信号因子能力的参数.

8. 细胞信号因子间的相互作用:

   我们假设细胞信号因子间存在一个高阶小的输出, 不会影响细胞信号因子的生物状态与密度函数:

$$u_1, u_2 \in \mathbb{R}: \mathcal{B}_{33} = \delta(u - u_1)$$

我们再考虑方差 $s_{ij} \to 0$ 的特殊情况, 最终可得免疫系统模型 (模型 IR) 为:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial f_i}{\partial t}(t, u) = J_i[\mathbf{f}](t, u) \\ \quad f_{i0} = f_i(t = 0, u) \end{cases}$$

其中 $J_i[\mathbf{f}](t, u)$ 由非线性算子得到:

$$\begin{aligned} J_1[\mathbf{f}] =& n_1\left[f_1\right](t) f_1\left(t, u + \alpha_{11}\right) - n_1\left[f_1\right](t) f_1(t, u) - f_1(t, u) n_2^A\left[f_2\right](t) U_{[0,\infty)}(u) \\ &+ n_2^A\left[f_2\right](t) f_1\left(t, u + \alpha_{12}\right) U_{[0,\infty)}\left(u + \alpha_{12}\right) \\ J_2[\mathbf{f}] =& n_1^T\left[f_1\right](t) f_2\left(t, u + \alpha_{21}\right) U_{[0,\infty)}\left(u + \alpha_{21}\right) + n_3^A\left[f_3\right](t) f_2\left(t, u - \alpha_{23}\right) \\ &- f_2(t, u) n_1^T\left[f_1\right](t) U_{[0,\infty)}(u) - n_3^A\left[f_3\right](t) f_2(t, u) \\ J_3[\mathbf{f}] =& n_2\left[f_2\right](t)\left[f_3\left(t, u + \alpha_{32}\right) U_{[0,\infty)}\left(u + \alpha_{32}\right) - f_3(t, u) U_{[0,\infty)}(u)\right] \end{aligned}$$

其中 U_I 表示区间 I 上的示性函数, 其它的符号会在下一小节具体说明.

5 符号说明

首先是分布密度函数:

$$f_i = f_i(t,u) : [0,T] \times D_u \to \mathbb{R}_+$$

分布密度函数组合成的向量记为:$\mathbf{f} = (f_1, f_2, f_3)^T$
各种参数定义如下:

α_{11}: 一个环境细胞自发退化 (生物状态自发降低) 的内在倾向.
α_{12}: 免疫系统抑制肿瘤细胞 (降低肿瘤细胞生物状态) 的能力.
α_{21}: 肿瘤细胞抑制免疫细胞 (降低免疫细胞生物状态) 的能力.
α_{23}: 细胞信号因子对免疫细胞激活 (提高免疫细胞生物状态) 的能力.
α_{32}: 免疫细胞消耗细胞信号因子 (降低细胞信号因子生物状态) 的能力.

接下来是数量函数:

$n_1[f_1](t) = n_1^E[f_1](t) + n_1^E[f_1](t)$, 其中 $n_1^E[f_1](t) = \int_{-\infty}^0 f_1(t,u)\mathrm{d}u, n_1^T[f_1](t) = \int_0^\infty f_1(t,u)\mathrm{d}u$
$n_2[f_2](t) = n_2^I[f_2](t) + n_2^A[f_2](t)$, 其中 $n_2^I[f_2](t) = \int_{-\infty}^0 f_2(t,u)\mathrm{d}u, n_2^A[f_2](t) = \int_0^\infty f_2(t,u)\mathrm{d}u$
$n_3^A[f_3](t) = \int_0^\infty f_3(t,u)\mathrm{d}u$

最后是激活函数, 也就是各个量关于生物状态变量的一阶矩:

$$A_1[f_1](t) = \int_{-\infty}^{+\infty} u f_1(t,u)\mathrm{d}u, \qquad A_2[f_2](t) = \int_{-\infty}^{+\infty} u f_2(t,u)\mathrm{d}u$$
$$A_1^T[f_1](t) = \int_0^{+\infty} u f_1(t,u)\mathrm{d}u \geq 0, \qquad A_1^E[f_1](t) = \int_{-\infty}^0 u f_1(t,u)\mathrm{d}u \leq 0$$
$$A_2^A[f_2](t) = \int_0^{+\infty} u f_2(t,u)\mathrm{d}u \geq 0, \qquad A_2^I[f_2](t) = \int_{-\infty}^0 u f_2(t,u)\mathrm{d}u \leq 0$$
$$A_3^A[f_3](t) = \int_0^{+\infty} u f_3(t,u)\mathrm{d}u \geq 0$$

6 模型分析

这一章主要陈述我们通过模型能推导出的结论 [1], 其中定理 1 和定理 2 保证了对任意初值 f_0 模型 IR 唯一存在一个正的解, 而且这个解可以随着时间无限延伸. 定理 3 则推导了一些关于三类细胞数目和矩的渐进关系.

6.1 函数空间

我们定义 $X = (L_1((1+|u|)^m du))^3$ 是一个 Banach 空间, 其中的范数定义为

$$\|f\| = \sum_{i=0}^{3} \|f_i\|_1$$

这种定义的目的在于使得其 m 阶矩收敛.
定义 $X_+ = \{f = (f_1, f_2, f_3) \in X : f_1 \geq 0, f_2 \geq 0, f_3 \geq 0\}$ 为 X 的非负分量的闭子空间.
$Y = C([0,T], X_+)$ 是 $[0,T]$ 到 X_+ 的连续映射, 其中, 范数关于 t 取 sup 范数

$$\|f\|_Y = \sup_{t\in[0,T]} \|f(t)\|.$$

6.2 主要结论

定理 1. 对任意给定初值 $f_0 \in X_+$, 存在两个正常数 T 和 a_0, 使得模型 IR 有唯一的解 $f \in C([0,T], X_+)$, 且满足下面的不等式

$$\|f(t)\| \leq a_0, \quad \forall t \in [0,T].$$

定理 2. 对任意 $T > 0$, 存在唯一的解 $f(t) \in C([0,T], X_+)$ 满足模型 IR, 而且解满足

$$\sup_{t\in[0,T]} \|f(t)\| \leq C_T,$$

其中 C_T 是仅依赖于 T 和初值的常数

定理 3. 给定初值 $f_0 \in X_+$,$f = (f_1, f_2, f_3)$ 是模型 IR 的唯一解, 则

$$\begin{cases} \lim_{t\to\infty} n_1^T(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} n_1^E(t) = n_{10} = \lim_{t\to\infty} n_1(t), \quad \lim_{t\to\infty} n_3^A(t) = 0, \\ \lim_{t\to\infty} n_2^I(t) + \lim_{t\to\infty} n_2^A(t) = n_{20} = \lim_{t\to\infty} n_2(t), \\ \exists n^* > 0 \text{ such that } \lim_{t\to\infty} n_2^A(t) \geqslant n^*, \end{cases}$$

$$\lim_{t\to\infty} A_1^T(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} A_3^A(t) = 0.$$

此外, 对给定的 α^*,$A_{30}*$ 和 $A_{31}^*(A_{30}^* < A_{31}^*)$, 使得若 $A_{30}^A > A_{30}^*$ 或 $A_{30}^A > A_{31}^*$ 以及 $\dfrac{\alpha_{32}}{\alpha_{23}} < \alpha^*$ 同时成立, 均可以得到 $A_2^* > 0$, 满足 $\lim_{t\to\infty} A_2^A(t) \geq A_2^*$.

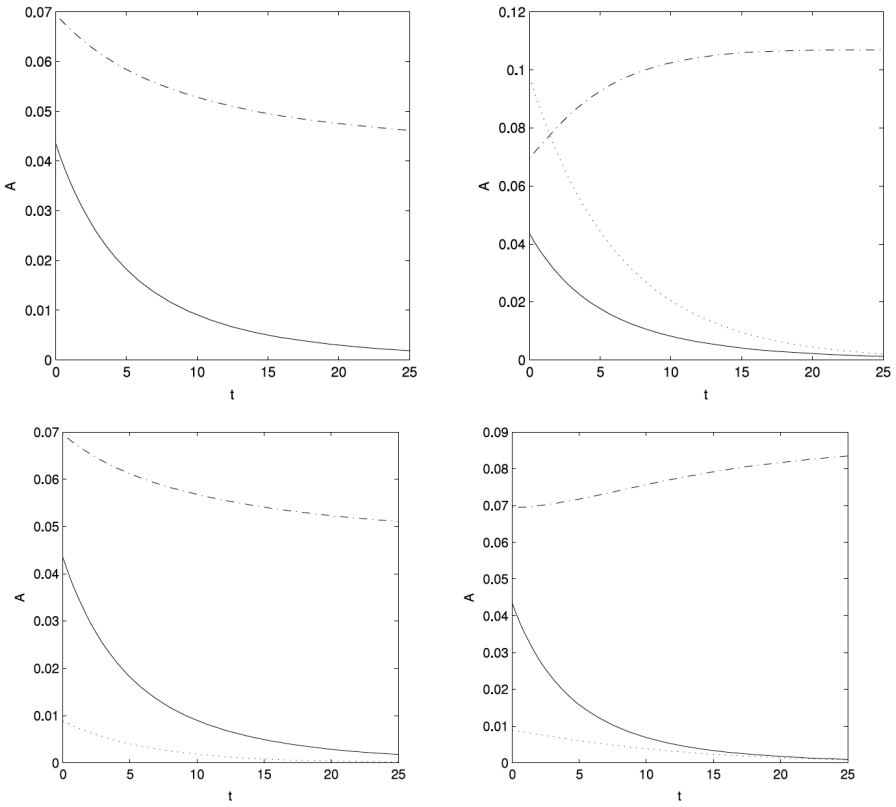
由于定理证明比较冗长，故将定理证明放在附录部分。值得指出的是, 在定理 1 的非负性证明部分中我们发现了参考文献 [1] 的一处非平凡错误，并进行了原创性的修正 (见附录).

定理 1、2 在数学理论的意义上是重要而基础的. 但我们想着重指出定理 3 的结论具有实际意义: 在此假设下肿瘤细胞及其矩趋于零, 代表肿瘤细胞的消亡. 活性细胞信号因子及其矩趋于零，代表着药物被消耗. 活性免疫细胞数量最终会渐进于一个正下界. 此外, 若细胞因子的矩足够大, 或者细胞因子的矩较大且免疫细胞消耗细胞因子的速率远低于细胞因子对免疫细胞的激活作用时, 免疫细胞的矩也有正下界. 这些结论与直观均是吻合的.

6.3 数值模拟

本小节是对模型 IR 的初步数值模拟 [1], 用于检验模型并直观的给出药物治疗对免疫系统的影响, 以及特定参数变化时模型的过程如何变化. 以下模拟是对恰当的初值条件下肿瘤细胞, 免疫细胞和药物的一阶矩随时间的变化进行的. 数值模拟中对变量 u 进行了恰当的离散化, 并且对分布函数 $f_1(t,u), f_2(t,u), f_3(t,u)$ 运用了插值计算技术. 对于积分的处理则是使用了离散节点加权和逼近. 对演化方程在此框架下进行离散化, 就可以把积分微分方程在每一小节上化为经典的常微分方程初值问题. 再结合经典的计算数学方法, 我们就可以数值模拟 $f_1(t,u), f_2(t,u), f_3(t,u)$ 随时间的演化. 下面是模拟结果:

我们来看看药物信号 (这里将细胞信号因子理解为药物作用) 的初值和 α_{23}, α_{32} 的选取是如何影响免疫反应的过程的. 回顾一下,α_{23}, α_{32} 分别代表了药物对免疫系统的激励信号作用和免疫系统对药物的消耗作用. 我们讨论各个量的一阶矩. 先看左上图, 此时 $\alpha_{23} = \alpha_{32} = 0$, 意味着在该系统中不考虑药物作用. 我们看到, 肿瘤细胞的矩渐进到零. 免疫细胞受到攻击, 其一阶矩明显下降并趋于稳定. 然后在右上图中加入了大量药物作用 ($\alpha_{23} = 0.9, \alpha_{32} = 0.5$), 我们看到药物的矩和肿瘤细胞的矩收敛到零, 而免疫细胞的矩有明显增长. 这体现了药物通过激励免疫系统改变了免疫反应过程的结果. 以上结果与定理 3 的理论分析一致.



现在我们在下方两图中考查小量药物作用, 为此取 $A_{30} = 0.009$. 我们改变 α_{32} 的值. 在左下图中我们考察 $\alpha_{32} = 0.5$, 这代表较快的消耗, 我们看到这时药物被消耗得较快, 而免疫细胞一阶矩出现下降并随后稳定. 而在右下图中我们考察 $\alpha_{32} = 0.3$, 这代表较慢的消耗, 我们可以观察到此时药物被消耗得较慢, 肿瘤细胞被抑制, 其一阶矩更快地趋于零, 免疫细胞一阶矩出现增长并随后稳定. 这表明同等情况下免疫细胞消耗药物的速率越慢, 药物治疗的效果越明显. 事实上, 这与定理 3 中最后一条结论是一致的, 一定程度上揭示了药物治疗对免疫细胞战胜肿瘤细胞的作用.

7 模型评价与发展展望

模型 IR 定性分析了一类二次型非线性微分方程问题解的渐进行为. 其中, 定理 3 是主要结论, 其中的渐进行为表明由于免疫系统的作用导致肿瘤细胞的数量和激活量的下降. 此外, 在给定合适的细胞信号因子的信号初始值与 $\dfrac{\alpha_{32}}{\alpha_{23}}$ 的情况下, 定理 3 提供了有关免疫系统演化的有关信息. 上述结论可以在治疗行动与药物的设计中发挥作用.

本模型来源于对物理领域内的粒子模型的借鉴. 正是由于粒子模型的基础性, 其可以极为成功地刻画微观粒子在相互作用下产生的结果, 应用到生物学领域即可以刻画细胞群间的相互作用. 这种模型可以广泛地应用于任何需要简化微观相互作用的情况中, 而其应用是否成功则很大程度上取决于在特定模型中对粒子性质和粒子间相互作用局部数学刻画的完备程度与合理程度.

从上文的分析中我们发现本文提到的这个推广是颇为成功且有价值的, 但本模型依然有可以继续改进和推广的空间. 我们接下来对这一点进行分析.

首先, 我们发现在原模型假设中 $\alpha_{11} > 0$, 这代表着肿瘤细胞的增殖能力和对环境的适应能力是弱于环境细胞的. 事实上这是符合实际情况的, 因为在生物体中的突变大多是随机不定向的, 具有多害少利性, 对原身体环境的适应程度自然不如正常的环境细胞. 但是我们最为熟悉的癌细

胞却恰好是具有无限增殖能力的极少部分突变, 此时原模型的分析将会失效. 我们容易发现癌细胞总数并不会无条件地趋于零.

另外, 原模型中的参量 n_1, n_2, n_3 随时间不发生变化. 这意味着原模型假设特定细胞群的总细胞数是几乎不变的, 免疫过程的表现只在于细胞群内部细胞状态的转化. 而在实际情况中这个假设也不总是成立的, 特别是对于强度较大的免疫反应过程. 以下两个小节我们将对以上内容分别进行简单的原创性推广与分析.

7.1 改进与推广一

在模型 IR 中, 我们默认了 $\alpha_{11} > 0$, 即肿瘤细胞会自己慢慢衰减. 但对于一些癌细胞群来说, 它们会自发地无限增殖, 即此时 $\alpha_{11} < 0$. 这种情况下定理 1, 定理 2 的证明不发生变化, 而关于癌细胞、免疫细胞的渐进行为, 我们能够得到如下结论:

假若 $\alpha_{11} < 0, n_{10} > |\frac{\alpha_{12} n_{20}}{\alpha_{11}}|$, 我们可以得到 $\lim_{t\to\infty} A_1(t) = \infty$,$\lim_{t\to\infty} n_1^T(t) > 0$,$\lim_{t\to\infty} A_2(t) = -\infty$,$\lim_{t\to\infty} n_2^A(t) = 0$.

直观来看这个结论是容易理解的. 即当环境细胞相对于免疫细胞的数量足够多的话, 免疫细胞对癌细胞的抑制作用无法弥补癌细胞的自我增殖, 则癌细胞不会被消灭, 而且矩会越来越大, 免疫细胞会被癌细胞消耗. 下面我们来严格证明这个结论. 在证明过程中我们会使用附录中定理证明 3 中的部分结果.

设 $c = -\alpha_{11} n_{10} - \alpha_{12} n_{20} > 0$, 则 $\frac{dA_1(t)}{dt} > cn_{10}$, 故 $\lim_{t\to\infty} A_1(t) = \infty$. 直接验证可知

$$\frac{dA_1^T(t)}{dt} + \alpha_{11} n_{10} n_1^T(t) + \frac{\partial n_1^t(t)}{\partial t} = -\alpha_{12} n_2^A n_1^T - n_{10} \int_0^{\alpha_{11}} (1+u-\alpha_{11}) f_1(t) du - n_2^A \int_0^{\alpha_{12}} (1+u-\alpha_{12}) f_1(t) du$$

则

$$\frac{dA_1^T(t)}{dt} + \frac{\partial n_1^t(t)}{\partial t} \le 3n_{10} \int_{\alpha_{11}}^{\infty} f_1(t) du$$

对两边从 0 到 t 积分, 可以得到

$$A_1(t) \le A_1^T(t) \le 3n_{10} \int_0^t \int_{\alpha_{11}}^{\infty} f_1(w) du dw + C$$

其中 C 是一个与 t 无关的常数. 又 $A_1(t) > cn_{10}t + C'$, 于是 $\lim_{t\to\infty} \int_{\alpha_{11}}^{\infty} f_1(t) > \frac{c}{3}$ 假如 $\lim_{t\to\infty} n_1^T(t) = 0$, 则 $\lim_{t\to\infty} \int_0^{\alpha_{12}} f_1(t) du = 0$, 又 $\lim_{t\to\infty} \frac{\partial n_1^T(t)}{\partial t} = 0$, 得到 $\lim_{t\to\infty} \int_{\alpha_{11}}^{0} f_1(t) du = 0$, 矛盾. 所以 $\lim_{t\to\infty} n_1^T(t) > c_0 > 0$

通过与定理三中引理证明相同的方法可以得到 $\lim_{t\to\infty} n_3^A(t) = 0$, 注意 $\lim_{t\to\infty} \frac{\partial n_2^A(t)}{\partial t} = 0$, 故 $\lim_{t\to\infty} \int_0^{\alpha_{21}} f_2(t) du = 0$, 于是 $\lim_{t\to\infty} \frac{dA_2^A(t)}{dt} \le -\alpha_{21} c_0 \lim_{t\to\infty} n_2^A(t)$. 但 $A_2^A(t) \ge 0$, 即得 $\lim_{t\to\infty} n_2^A(t) = 0$. 于是命题得证.

7.2 改进与推广二

我们接下来对模型进行进一步推广, 构建带有可变细胞数量的免疫系统模型 (模型 CVIR):

根据模型假设可知, 模型 IR 中并没有考虑细胞群数量的变化, 而增殖和消亡等最常见的细胞行为均会导致细胞数量的变化. 下面我们尝试将可变细胞数量的影响引入模型 IR. 我们认为原模型已经可以较好地刻画细胞群中的细胞状态比例分布, 如果我们再加入绝对数量这个变量, 那么我们就可以完整地刻画模型中所有的数量信息.

由基本的生物学知识可知, 部分肿瘤细胞有较强的分裂增殖能力, 而正常的环境细胞属于已经高度分化的细胞, 不再具有分裂增殖能力, 只存在细胞衰老消亡的行为. 相应地, 不同生物活性的免疫细胞也会呈现不同的增殖与消亡倾向.

于是我们统一假设细胞的增殖与消亡行为由其生物状态唯一决定. 生物状态变量越大, 其增殖行为越活跃; 反之, 生物状态变量越小, 其消亡行为越活跃.

如此一来, 我们可以将同一时刻, 细胞群绝对数量的变化与其生物状态变量的分布对应起来.

我们用因变量 av(absolute value) 表示细胞群的绝对数量, 将环境细胞群的绝对数量、免疫细胞群的绝对数量以及细胞信号因子的绝对数量分别记为 av_1, av_2, av_3.

其中 av_1 与 av_2 随时间的变化由生物状态变量的分布决定, 而 av_3 外生给定, 与时间无关.

我们假设细胞群的绝对数量的变化率与激活函数 (生物变量的一阶矩) 和当下数量成正比关系, 于是有如下方程.

对于环境细胞, 我们将肿瘤细胞与正常细胞分别处理:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}av_1(t) =av_1(t)\gamma_1^+ A_1^T[f_1](t) + av_1(t)\gamma_1^- A_1^E[f_1](t) = \quad av_1(t)\gamma_1^+ \int_0^{+\infty} uf_1(t,u)\mathrm{d}u + av_1(t)\gamma_1^- \int_{-\infty}^{0} uf_1(t,u)\mathrm{d}u$$

其中 γ_1^+, γ_1^- 分别刻画肿瘤细胞的增殖能力与正常环境细胞的消亡能力.

而对于免疫细胞, 我们有:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}av_2(t) = av_2(t)\gamma_2 A_2[f_2](t) = av_2(t)\gamma_2 \int_{-\infty}^{+\infty} uf_2(t,u)\mathrm{d}u$$

其中 γ_2 表示免疫细胞的增殖与消亡能力.

直接积分可得:

$$\begin{aligned}
av_1(t) =& av_1(0)\exp\left\{\int_0^t (\gamma_1^+ \int_0^{+\infty} uf_1(s,u)\mathrm{d}u + \gamma_1^- \int_{-\infty}^{0} uf_1(s,u)\mathrm{d}u)\mathrm{d}s\right\} \\
av_2(t) =& av_2(0)\exp\left\{\gamma_2 \int_0^t \int_{-\infty}^{+\infty} uf_2(s,u)\mathrm{d}u\mathrm{d}s\right\}
\end{aligned}$$

我们由此可以得到一个直接的推论:$av_i(t) > 0, i = 1, 2$

再假设细胞群的数量变化是均匀的, 也就是说我们可以通过绝对数量与分布函数相乘得到相应生物变量取值范围内的细胞数量. 由此, 我们可以在模型 IR 中加入细胞数量的影响, 得到可变细胞数量的免疫系统模型 (模型 CVIR):

$$\begin{cases}
\dfrac{\partial f_i}{\partial t}(t,u) = J_i[\mathbf{f}](t,u) \\
\quad f_{i0} = f_i(t=0,u)
\end{cases}$$

其中 $J_i[\mathbf{f}](t,u)$ 由非线性算子得到:

$$\begin{aligned}
J_1[\mathbf{f}] =& av_1(t)n_1\left[f_1\right](t)\left[f_1(t,u+\alpha_{11}) - f_1(t,u)\right] \\
&+ av_2(t)n_2^A\left[f_2\right](t)\left[f_1\left(t,u+\alpha_{12}\right)U_{[0,\infty)}\left(u+\alpha_{12}\right) - f_1(t,u)U_{[0,\infty)}(u)\right] \\
J_2[\mathbf{f}] =& av_1(t)n_1^T\left[f_1\right](t)\left[f_2\left(t,u+\alpha_{21}\right)U_{[0,\infty)}\left(u+\alpha_{21}\right) - f_2(t,u)U_{[0,\infty)}(u)\right] \\
&+ av_3n_3^A\left[f_3\right](t)\left[f_2\left(t,u-\alpha_{23}\right) - f_2(t,u)\right] \\
J_3[\mathbf{f}] =& av_2(t)n_2\left[f_2\right](t)\left[f_3\left(t,u+\alpha_{32}\right)U_{[0,\infty)}\left(u+\alpha_{32}\right) - f_3(t,u)U_{[0,\infty)}(u)\right]
\end{aligned}$$

参考文献

[1] A. Bellouquid and M. CH-Chaoui. Asymptotic analysis of a nonlinear integro-differential system modeling the immune response. *Computers and Mathematics with Applications*, 68(9):905–914, 2014.

[2] A. Bellouquid and M. Delitala. *Mathematical Modeling of Complex Biological Systems.* Birkhäuser Boston, MA, 2006.

[3] N. Bellomo, A. Bellouquid, L. Gibelli, and N. Outada. *A Quest Towards a Mathematical Theory of Living Systems.* Birkhäuser Cham, 2017.

[4] E. De Angelis and B. Lods. On the kinetic theory for active particles: A model for tumor–immune system competition. *Mathematical and Computer Modelling*, 47(1):196–209, 2008.

[5] C. Cercignani, R. Illner, and M. Pulvirenti. *The Mathematical Theory of Dilute Gases.* Springer New York, NY, 1994.

[6] D. Burini, S. De Lillo, and L. Gibelli. Collective learning modeling based on the kinetic theory of active particles. *Physics of Life Reviews*, 16:123–139, 2016.

[7] N. Bellomo, G. Dosi, D.A. Knopoff, and M.E. Virgillito. From particles to firms: on the kinetic theory of climbing up evolutionary landscapes. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 30(7):1441–1460, 2020.

附录

定理 *1* 的证明. 模型 IR 可以被写成积分形式:

$$f = M(f) = f_0(u) + \int_0^t J[f](s)ds,$$

其中

$$J[f](t) = (J_1[f](t), J_2[f](t), J_3[f](t))^T.$$

对任意 $f \in X$, 容易看出 $J(f) \in X$. 首先, 我们证明存在常数 C, 满足 $\|J(f)\| \leq C\|f\|^2$, 为此我们注意到对给定的常数 α, 存在一个仅与 α 有关的常数 C_α 满足对任意的实数 u,

$$(1 + |u + \alpha|)^m \leq C_\alpha(1 + |u|)^m,$$

由此可得 $\|f(u + \alpha)\| \leq C_\alpha\|f(u)\|$, 所以

$$\|J_1(f)\| \leq (n_{10}(1 + C_{\alpha_{11}}) + n_{20}(1 + C_{\alpha_{12}}))\|f\| \leq C_1\|f\|^2$$

类似可以得到 C_2, C_3, 取 $C = \max\{C_1, C_2, C_3\}$, 则

$$\|J(f)\| \leq \|J_1(f)\| + \|J_2(f)\| + \|J_3(f)\| \leq C(\|f_1\|^2 + \|f_2\|^2 + \|f_3\|^2) = C\|f\|^2$$

下面证明

$$\|J(f) - J(g)\| \leq C'(\|f\| + \|g\|)\|f - g\|$$

这个不等式可以由下面的方法推出

$$|\int u(f)\int v(f) - \int u(g)\int v(g)| \leq |\int u(f)\int (v(f) - v(g))| + |\int (u(f) - u(g))\int v(g)|$$

例如

$$\begin{aligned}
&|\int f(u)du \int f(u)(1 + |u|)^m du - \int g(u)du \int g(u)(1 + |u|)^m du| \\
&\leq \int |f(u)|du \times \int |f(u) - g(u)|(1 + |u|)^m du + \int |f(u) - g(u)|du \int |g(u)(1 + |u|)^m|du \\
&\leq C_0(\|f\| + \|g\|)
\end{aligned}$$

对 J_1, J_2, J_3 分别进行上述操作即可得到 C'. 将上述两个不等式应用到模型 IR 的积分形式, 即得

$$\|M(f)\|_Y \leq \|f_0\| + CT\|f\|_Y^2,$$

$$\|M(f) - M(g)\|_Y \leq C'T\left(\|f\|_Y + \|g\|_Y\right)\|f - g\|_Y.$$

于是可以选取合适的常数 a_0, T, 使得 M 将以 0 为球心, 以 a_0 为半径的球映到自身, 而且 M 在球内是压缩映射, 故由压缩映射原理, 模型 IR 在 $[0, T]$ 上有唯一解.

我们下面说明解的非负性, 定义算子 $\psi = (\psi_1, \psi_2, \psi_3)^T$ 和 $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3)^T$:

$$\psi_1 = n_1(t) + U_{[0,\infty)}(u)n_2^A(t), \quad \psi_2 = n_1^T(t)U_{[0,\infty)}(u) + n_3^A(t), \qquad \psi_3 = n_2(t)U_{[0,\infty)}(u),$$

$$\begin{aligned}
\phi_1 &= n_1(t)f_1\left(t, u + \alpha_{11}\right) + n_2^A(t)f_1\left(t, u + \alpha_{12}\right)U_{[0,\infty)}\left(u + \alpha_{12}\right), \\
\phi_2 &= n_1^T(t)f_2\left(t, u + \alpha_{21}\right)U_{[0,\infty)}\left(u + \alpha_{21}\right) + n_3^A(t)f_2\left(t, u - \alpha_{23}\right), \\
\phi_3 &= n_2(t)f_3\left(t, u + \alpha_{32}\right)U_{[0,\infty)}\left(u + \alpha_{32}\right).
\end{aligned}$$

则模型 IR 可以转换为

$$f = f_0(u) + \int_0^t (\psi(f) + \phi)(s)ds.$$

在参考文献 [1] 中, 直接说

$$M(f)=\exp\left(-\int_0^t\psi(f)(s)ds\right)f_0(u)+\int_0^t\exp\left(\int_t^\tau\psi(f)(s)ds\right)\phi(f)(\tau)d\tau$$

我们认为这是不合理的, 因为经过计算验证, 当且仅当 f 为 $f=M(f)$ 的解它才会满足上述等式, 而文章直接默认了对所有的 $f\in X$ 均满足上述等式.

我们简单解释一下这个表达式的来由. 这是将 IR 方程形式上看成一阶线性常微分方程解出来的式子. 当然这个式子不是 f 的解而是一个变换, 因为等号右边并不与 f 无关，而是耦合了 f 的非线性积分项.

为了修补文章的漏洞, 我们采取下面的方式, 定义新的算子 $\tilde{M}$

$$\tilde{M}=\exp\left(-\int_0^t\psi(f)(s)ds\right)f_0(u)+\int_0^t\exp\left(\int_t^\tau\psi(f)(s)ds\right)\phi(f)(\tau)d\tau$$

则

$$\|\tilde{M}(f)\|\le\|f_0\|+\|\int_0^t\phi(f)(s)ds\|\le\|f_0\|+T\|\phi\|$$

又容易看出存在常数 C$\|\phi\|\le C\|f\|^2$, 故 $\|\tilde{M}(f)\|\le\|f_0\|+CT\|f\|^2$. 对任意的 $f,g\in X_+$

$$\begin{aligned}
&\|\tilde{M}(f)-\tilde{M}(g)\|\\
&\le\|(e^{-\int_0^t\psi(f)}-e^{-\int_0^t\psi(g)})\cdot f_0(u)\|+\|\int_0^t(e^{-\int_\tau^t\psi(f)}\cdot\phi(f)-e^{-\int_\tau^t\psi(g)}\cdot\phi(g))\|\\
&\le\|(\int_0^t\psi(f)-\psi(g))\cdot f_0\|+T\cdot\|(e^{-\int_\tau^t\psi(f)}\cdot\phi(f)-e^{-\int_\tau^t\psi(g)}\cdot\phi(g))\|\\
&\le T\cdot(\|\psi(f-g)\|\cdot\|f_0\|+\|\phi(f)-\phi(g)\|+\|\phi(f)\|\cdot\|e^{-\int_\tau^t\psi(f)}-e^{-\int_\tau^t\psi(g)}\|)\\
&\le CT\cdot\|f-g\|\cdot\|f_0\|+CT\cdot(\|f\|+\|g\|)\|f-g\|+C\cdot\|f\|^2T^2\|f-g\|\\
&=(CT(\|f_0\|+\|f\|+\|g\|)+CT^2\|f\|^2)\cdot\|f-g\|
\end{aligned}$$

类似于对 M 的处理, 我们可以选取 a_0,T 只依赖于初始值的范数, 使得在 $B(0,a_0)\cap X_+$ 中,$\tilde{M}$ 是压缩映射, 所以存在一个不动点, 又注意到 $M(f)=f$ 与 $\tilde{M}(f)=f$ 等价, 由 M 不动点的存在唯一性, 知模型 IR 的解是正值解. 故定理 1 得证. □

定理 2 的证明. 类似于常微分方程中解的延伸理论, 我们只需要给 f 的范数找到一个关于 t 的先验上界控制估计即可证明解的全局存在性. 这只需要注意到 $n_i(t)=n_i(0),i=1,2,3,$

$$\frac{\partial}{\partial t}\|f_i\|\le C\|f_i\|,i=1,2,3.$$

其中 C 是一个只与 f_0 有关的常数, 于是

$$\|f_i\|\le e^{CT}\|f_{i0}\|,i=1,2,3.$$

结合定理 1, 由此可证解可以全局延伸, 定理 2 得证. □

定理 3 的证明. 通过直接计算可以得到下面的式子.

$$
\begin{cases}
\dfrac{\partial n_1^T(t)}{\partial t} = -\dfrac{\partial n_1^E(t)}{\partial t} = -n_{10}\int_0^{\alpha_{11}} f_1(t,u)du - n_2^A(t)\int_0^{\alpha_{12}} f_1(t,u)du \\
\dfrac{\partial n_2^A(t)}{\partial t} = -\dfrac{\partial n_2^I(t)}{\partial t} = -n_1^T(t)\int_0^{\alpha_{21}} f_2(t,u)du + n_3^A(t)\int_{-\alpha_{23}}^0 f_2(t,u)du \\
\dfrac{\partial n_3^A(t)}{\partial t} = -n_{20}\int_0^{\alpha_{32}} f_3(t,u)du \\
\dfrac{d}{dt}A_1(t) = -\alpha_{11}n_{10}^2 - \alpha_{12}n_2^A(t)n_1^T(t), \\
\dfrac{d}{dt}A_1^T(t) = -n_{10}\int_0^{\alpha_{11}}(u-\alpha_{11})f_1(t,u)du - n_2^A(t)\int_0^{\alpha_{12}}(u-\alpha_{12})f_1(t,u)du, \\
-\alpha_{11}n_{10}n_1^T(t) - \alpha_{12}n_2^A(t)n_1^T(t) \\
\dfrac{d}{dt}A_1^E(t) = n_{10}\int_0^{\alpha_{11}}(u-\alpha_{11})f_1(t,u)du + n_2^A(t)\int_0^{\alpha_{12}}(u-\alpha_{12})f_1(t,u)du - \alpha_{11}n_{10}n_1^E(t), \\
\dfrac{d}{dt}A_2(t) = -\alpha_{21}n_1^T(t)n_2^A(t) + \alpha_{23}n_3^A(t)n_{20}, \\
\dfrac{d}{dt}A_2^A(t) = -n_1^T(t)\int_0^{\alpha_{21}}(u-\alpha_{21})f_2(t,u)du + n_3^A(t)\int_{-\alpha_{23}}^0(u+\alpha_{23})f_2(t,u)du \\
\quad -\alpha_{21}n_1^T(t)n_2^A(t) + \alpha_{23}n_3^A(t)n_2^A(t), \\
\dfrac{d}{dt}A_2^I(t) = n_1^T(t)\int_0^{\alpha_{21}}(u-\alpha_{21})f_2(t,u)du - n_3^A(t)\int_{-\alpha_{23}}^0(u+\alpha_{23})f_2(t,u)du + \alpha_{23}n_3^A(t)n_2^l(t) \\
\dfrac{d}{dt}A_3^A(t) = -n_{20}\int_0^{\alpha_{32}}(u-\alpha_{32})f_3(t,u)du - \alpha_{32}n_{20}n_3^A(t)
\end{cases}
$$

我们先证明一个引理:

$$
I := \int_0^{\infty} n_1^T(s)ds, \quad J := \int_0^{+\infty} n_3^A(s)ds, \quad K := \int_0^{+\infty} A_3^A(s)ds \quad \text{and} \quad L := \int_0^{+\infty} A_1^T(s)ds
$$

都是有限的, 并且:

$$
\begin{aligned}
&\lim_{t\to\infty} n_1^T(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} n_3^A(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} A_3^A(t) = 0, \quad \lim_{t\to\infty} A_1^T(t) = 0, \\
&\exists n^* > 0, \lim_{t\to\infty} n_2^A(t) \geqslant n^*
\end{aligned}
$$

容易得到

$$
\frac{d}{dt}A_3^A(t) \leq -\alpha_{32}\frac{\partial n_3^A(t)}{\partial t} - \alpha_{32}n_{20}n_3^A(t).
$$

对两边从 0 到 t 积分, 可以得到

$$
0 \leq A_3^A(t) \leq A_{30}^A - \alpha_{32}\left(n_3^A(t) - n_{30}^A\right) - \alpha_{32}n_{20}\int_0^t n_3^A(s)ds
$$

故

$$
\alpha_{32}n_{20}\int_0^t n_3^A(s)ds \leq A_{30}^A + \alpha_{32}n_{30}^A
$$

即 J 有限. 用同样的方法, 可以得到

$$
\frac{d}{dt}A_1^T(t) + \alpha_{11}n_{10}n_1^T(t) \leq (\alpha_{11}-1)n_{10}\int_0^{\alpha_{11}} f_1(t,u)du - \frac{\partial n_1^T(t)}{\partial t}
$$

对两边积分得到

$$
0 \leq A_1^T(t) + \alpha_{11}n_{10}\int_0^t n_1^T(s)ds \leq A_{10}^T + n_{10}^T
$$

即 I 有限. 定义

$$
H(t) = \int_0^{+\infty} u^2 f_3(t,u)du \geq 0.
$$

对 H 求导,

$$
\frac{dH(t)}{dt} = -n_{20}\int_0^{\alpha_{32}}(u-\alpha_{32})^2 f_3(t,u)du + \alpha_{32}^2 n_{20}n_3^A(t) - 2\alpha_{32}n_{20}A_3^A(t),
$$

放缩得到,

$$\frac{dH(t)}{dt} \leq \alpha_{32}^2 n_{20} n_3^A(t) - 2\alpha_{32} n_{20} A_3^A(t)$$

对两边积分

$$0 \leq H(t) \leq H(0) + \alpha_{32}^2 n_{20} \int_0^t n_3^A(s)ds - 2\alpha_{32} n_{20} \int_0^t A_3^A(s)ds.$$

于是 K 有限. 定义 $S(t) = \int_0^{+\infty} u^2 f_1(t,u)du$. 则

$$\frac{dS(t)}{dt} \leq \left(n_{10}\alpha_{11}^2 + \alpha_{12}^2 n_{20}\right) n_1^T(t) - 2\alpha_{11} n_{10} A_1^T(t),$$

对两边积分

$$0 \leq S(t) \leq S(0) + \left(n_{10}\alpha_{11}^2 + \alpha_{12}^2 n_{20}\right) \int_0^t n_1^T(s)ds - 2\alpha_{11} n_{10} \int_0^t A_1^T(s)ds$$

所以 L 有限. 又

$$\frac{\partial n_2^A(t)}{\partial t} \geqslant -n_1^T(t) n_2^A(t)$$

又可以写成

$$\frac{\partial}{\partial t}\left(n_2^A(t) \exp\left(\int_0^t n_1^T(s)ds\right)\right) \geqslant 0$$

于是

$$n_2^A(t) \geqslant n_{20}^A \exp\left(-\int_0^t n_1^T(s)ds\right),$$

取极限得到

$$\lim_{t\to\infty} n_2^A(t) \geqslant n_{20}^A \exp(-I).$$

引理得证. 又通过简单的计算可以得到

$$\frac{d}{dt}A_2^A(t) \geq -\alpha_{21} n_1^T(t) n_2^A(t) - \frac{\alpha_{23}}{\alpha_{32} n_{20}} n_2^A(t) \frac{d}{dt} A_3^A(t)$$

对 t 积分得

$$A_2^A(t) \geq A_{20}^A + \frac{\alpha_{23}}{\alpha_{32} n_{20}} n_{20}^A A_{30}^A - \frac{\alpha_{23}}{\alpha_{32} n_{20}} n_2^A(t) A_3^A(t) + \frac{\alpha_{23}}{\alpha_{32} n_{20}} \int_0^t A_3^A(s) \frac{\partial n_2^A(s)}{\partial s} ds - \alpha_{21} n_{20} \int_0^t n_1^T(s)ds.$$

注意到 $\lim_{t\to\infty} A_3^A(t) = 0, n_1^T$ 是递减的, 而且 $\frac{\partial n_2^A(t)}{\partial t} \geq -n_{20} n_1^T(t)$. 我们可以得到

$$\lim_{t\to\infty} A_2^A(t) \geq A_{20}^A + \frac{\alpha_{23}}{\alpha_{32} n_{20}} n_{20}^A A_{30}^A - \left(\frac{\alpha_{23}}{\alpha_{32}} n_{10}^T K + \alpha_{21} n_{20} I\right) := A_2^*.$$

现在我们定义

$$A_{30}^* := \frac{\alpha_{21} n_{20}^2}{n_{20}^A}\left(\frac{I}{\alpha_{23}} + \frac{n_{10}^T K}{\alpha_{21} n_{20}}\right)$$

于是当 $A_{30}^A \geq A_{30}^*$, 时,$A_2^* > 0$ 另一方面, 定义 $A_{31}^* := \frac{n_{20} n_{10}^T}{n_{20}^A} K < A_{30}^*$,

$$\alpha_* := \left(\frac{n_{20}^A A_{30}^A}{\alpha_{21} n_{20}^2 I} - \frac{n_{10}^T K}{\alpha_{21} n_{20} I}\right)$$

则若 $A_{30}^A \geq A_{31}^*$ 且 $\frac{\alpha_{32}}{\alpha_{23}} < \alpha_*$, 我们有 $A_2^* > 0$. 于是定理 3 得证. □

组员分工与贡献

在本项目中, 三名组员相互合作. 其中主题选择与模型构建部分由刘宇扬同学和童尧同学负责, 模型结论的数学证明与数值模拟部分由童尧同学与钟雨阳同学负责, 报告撰写部分由刘宇扬同学与钟雨阳同学负责.

三位同学分工明确、通力合作, 对最终模型的原创性部分均有各自的贡献. 具体来说, 刘宇扬同学对玻尔兹曼粒子模型演化为免疫系统模型的过程提出了自己的见解, 童尧同学指出了原文献模型结论推导过程中的非平凡错误并提出了自己的证明方法, 钟雨阳同学则对推广后模型的结论给出了原创性证明.