



细胞微环境介导肿瘤耐药性的动力学建模研究进展*

刘泽铭, 孙小强

中山大学数学学院, 广东 广州 510275

摘要: 肿瘤耐药性是限制癌症疗效的最大障碍之一, 肿瘤微环境在耐药性的发生发展过程中发挥着重要的作用. 为了深入探究微环境介导肿瘤耐药性的作用和机制, 需要全面系统地研究药物治疗过程中肿瘤生态系统的动态演化. 数学模型可用于描述肿瘤微环境中的各种组分的相互作用和变化, 进而揭示微环境介导肿瘤耐药性的机理和演化规律, 并为设计更有效的治疗策略提供参考和依据. 本文首先介绍了微环境介导肿瘤耐药性的生物学知识和相关概念; 随后分类介绍了几类典型数学模型的最新研究进展; 之后以脑胶质瘤微环境为例, 介绍了使用不同方法建立耐药性的演化动力学模型的流程; 最后展望了进一步的研究方向.

关键词: 数学肿瘤学; 演化动力学建模; 耐药性; 肿瘤微环境

中图分类号: O29 文献标志码: A 文章编号: 2097-0137(2024)06-0236-18

A survey on dynamic modeling of microenvironment-mediated cancer drug resistance

LIU Zeming, SUN Xiaoqiang

School of Mathematics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Abstract: Tumor drug resistance is one of the biggest obstacles limiting cancer treatment, and the tumor microenvironment plays an important role in the occurrence and development of drug resistance. In order to further explore the role and mechanism of microenvironment-mediated tumor drug resistance, it is necessary to comprehensively and systematically study the dynamic evolution of the tumor ecosystem during drug treatment. Mathematical models can be used to describe the interactions and changes of various components in the tumor microenvironment, thereby revealing the mechanism and evolution of tumor drug resistance mediated by the microenvironment, and providing a reference and theoretical basis for designing more effective treatment strategies. In this paper, we first introduce some concepts of microenvironment-mediated evolutionary dynamics modeling of tumor drug resistance, then classify and introduce the latest research progress of various mathematical models in this field. Furthermore, we introduce the process of developing mathematical models of drug resistance using various methods by taking glioma microenvironment as an example. At last, we look forward to further research directions.

Key words: mathematical oncology; evolutionary dynamics modeling; drug resistance; tumor microenvironment

* 收稿日期: 2024-04-08

录用日期: 2024-05-02

网络首发日期: 2024-09-11

基金项目: 国家自然科学基金(62273364, 11931019, 11871070);
广东省基础与应用基础研究基金(2020B1515020047)

作者简介: 刘泽铭(1998年生), 男; 研究方向: 数学肿瘤学; E-mail: liuzm7@mail2.sysu.edu.cn

通信作者: 孙小强(1988年生), 男; 研究方向: 计算系统生物学; E-mail: sunxq6@mail.sysu.edu.cn

全文阅读



ZR20240106

癌症是一种典型的复杂疾病,其特征在于体细胞发生的突变使细胞能够逃避正常的生长控制机制,同时保持其在多细胞生物体内的特定功能和特性(Bozic et al.,2013),进而不受控制地分裂和扩散.这些失去了正常生长控制机制的细胞就是肿瘤细胞,由肿瘤细胞构成的异常组织被称为肿瘤.肿瘤可以是良性的(非癌性的)或恶性的(癌性的),恶性的肿瘤可以侵入周围组织,甚至转移侵袭到身体的其他部位形成转移瘤.

肿瘤耐药性是肿瘤临床治疗中靶向药物失效的普遍现象,其细胞和分子机制是目前亟待解决的科学问题(Holohan et al.,2013).肿瘤耐药性通常可分为两种,即固有耐药和获得性耐药.固有耐药性在药物治疗之初随即产生而获得性耐药则会随着药物治疗的时间逐渐形成.以往关于肿瘤耐药性的机制研究主要集中在肿瘤细胞自身,如遗传异质性(Dean et al.,2005;Cojoc et al.,2015)、基因突变和表观遗传改变(Brown et al.,2014)等.不过上述模型对基因突变这一单独机制的研究并不能完全解释获得性耐药的产生,例如,在肿瘤刚开始接受治疗时药物是有效的,而在之后的数周甚至数月内药物治疗的效果便会减弱乃至丧失(Quail et al.,2016).众所周知,基因变异是个长时间的过程(几年甚至几十年),在较短时间内基因组序列不会发生变化,因而传统的肿瘤细胞自身机制模型不能完全解释这种较短时间内产生的获得性耐药(Meads et al.,2009),而是需要发展系统机制模型,综合考虑多种因素.近期的实验证据表明肿瘤微环境在药物治疗中发挥着重要作用(Obenauf et al.,2015;Quail et al.,2017).肿瘤细胞可以与其周围其它种类的细胞和相关因子等相互协作创造一个有利于治疗逃逸的环境,这种现象被称作微环境介导的耐药性(Barker et al.,2015).

肿瘤微环境是肿瘤细胞生存的外部环境,包含各种各样的细胞(成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞等)和生化因子(细胞因子、生长因子、趋化因子等)(Quail et al.,2017).免疫细胞(如巨噬细胞、树突细胞、NK细胞等)是微环境中的一类重要细胞,其可以通过两种方式与肿瘤细胞发生相互作用:一是通过与肿瘤细胞的直接接触发生相互作用,如细胞粘附(Kerker et al.,2012),二是通过释放细胞因子或者生长因子等激活细胞间信号通路产生相互作用(Hanahan et al.,2012).后一种方式称为免疫细胞与肿瘤之间的“细胞通讯”,其在肿瘤生长和耐药性的发展中发挥着重要作用(Straussman et al.,2012;Klemm et al.,2015;Obenauf et al.,2015;Quail et al.,2016;Somasingharam et al.,2017).

传统的生物学实验需要考察多个实验条件和多个时间点,比较昂贵费时,并且难以全面考察系统中的各个部分的影响和作用.肿瘤的演化动力学将肿瘤视为由多样的细胞群体构成的复杂系统(Ewens,2004),可以用来描述肿瘤细胞在基因和表型层面随时间发生的变异与选择过程.这些细胞群体在生长速度、迁移与侵袭能力、相互作用动力学等生物学特性上表现出差异,并受到遗传变异、自然选择及环境压力的影响.针对这一复杂系统,能够量化肿瘤演化的数学框架对推动肿瘤学研究的进步至关重要.基于演化动力学的数学模型不仅能够描绘肿瘤的发展过程,还能预测肿瘤的未来走向(Bozic et al.,2020).对这些数学模型的分析不仅能够提供关于肿瘤进化相关时间尺度的估计,如癌细胞首次出现、转移发生以及耐药性细胞形成的时间点(Hu et al.,2019),而且能够预测肿瘤未来生长的动态变化(Khan et al.,2018).

模型和数据融合的计算系统生物学方法为解析肿瘤耐药的演化动力学规律和调控机制提供了一种系统且理性的途径.基于实验数据对肿瘤耐药性的过程进行动态建模,可以研究耐药性形成的演化机制、分析系统中的各因素(如微环境因子)所起的作用、为治疗策略的设计提供建议(Altrock et al.,2015).因此,采用系统生物学的方法建立数学模型研究微环境介导的肿瘤耐药性具有重要的理论意义和应用价值.

在本篇综述中,我们将详细总结微环境介导肿瘤耐药性的演化动力学建模的最新进展,分析各类模型的特点和优缺点,介绍它们如何应用于微环境介导的肿瘤耐药性模拟并确定最佳治疗策略;之后以脑胶质瘤为例,展示如何从肿瘤-微环境的相互作用的不同角度建立不同类型的模型以模拟药物治疗过程中的肿瘤演化动力学;最后,我们总结了该领域的机遇和面临的挑战.

1 相关数学模型介绍

由于肿瘤耐药机制的复杂性以及治疗方案的多样性(如靶向治疗、放疗、化疗、免疫疗法及各种联合疗法等(Tang et al.,2023)),需要针对肿瘤耐药的具的科学问题,建立不同的数学模型、采用不同的假设和

输入数据研究肿瘤耐药的演化动力学规律和调控机制(Sun et al., 2018). 因此, 为研究肿瘤耐药机制和寻找最佳癌症治疗策略而开发的数学模型不尽相同(Zhou et al., 2019; Liu et al., 2022; McDonald et al., 2023).

在本文中, 我们将肿瘤耐药演化动力学相关数学建模主要分为五类: 常微分方程模型、偏微分方程模型、随机模型、基于个体的模型以及混合多尺度模型. 上述五个模型的适用情形及优缺点如表 1 所示.

1.1 常微分方程模型

常微分方程(ODEs, ordinary differential equations)模型可以用于描述状态随时间的变化情况, 特别是

表 1 肿瘤耐药演化动力学模型
Table 1 Evolutionary dynamics modeling of tumor drug resistance

模型类别	适用情形	优势	缺点
常微分方程模型	耐药性演化与自适应治疗(Gatenby et al., 2009; Greene et al., 2019, 2020; Paryad-Zanjani et al., 2021; Strobl et al., 2021; Liu et al., 2022) 细胞内部信号通路(Sun et al., 2012a, 2012b) 演化博弈论模型与联合用药(Smith et al., 1973; Gillies et al., 2012; Orlando et al., 2012; Stanková et al., 2019; West et al., 2019; Gluzman et al., 2020; West et al., 2020; Paryad-Zanjani et al., 2021; Tang et al., 2023)	易于建立模型; 部分模型可以求得解析解或进行动力学理论分析	忽略了系统的随机性和空间异质性
偏微分方程模型	肿瘤演化的时空动力学模拟(Sun et al., 2016a; Zheng et al., 2018) 血管分布与药物代谢动力学(Jackson et al., 2000; Jain et al., 2007; Zheng et al., 2013; Sefidgar et al., 2015; Lai et al., 2018; Voutouri et al., 2019) 肿瘤空间异质性与药物治疗(Waclaw et al., 2015; Arvanitis et al., 2018; Hamis et al., 2018)	考虑了肿瘤组织或微环境的空间异质性; 基于时空演化机制进行动力学建模	大多数模型采取数值求解, 求解析解难度较大
随机模型	耐药性与最佳用药策略(Sun et al., 2016a; Chakrabarti et al., 2017; Hinohara et al., 2018; da Silva-Diz et al., 2018) 种群演化动力学特性, 如基因突变(Bozic et al., 2010; Bauer et al., 2014; Kimmel et al., 2015), 细胞分裂(Albano et al., 2015; Chen et al., 2021; Tanaka et al., 2010)和迁移(Sfakianakis et al., 2020)	能够在数学上量化随机事件的不确定性	随机模型的解析解求解难度极大
基于个体的模型	基于细胞尺度描述空间分布(Mirams et al., 2013; Noble et al., 2022; Cess et al., 2020b)如血管分布(Olsen et al., 2013)、肿瘤异质性(Sun et al., 2012b; Waclaw et al., 2015)	基于设计规则可以模拟细胞的个体行为; 框架较为灵活, 易于和其他模型结合使用	对细胞活动的计算机编程设计和硬件的计算性能要求较高
多尺度模型	描述复杂的多层次肿瘤系统, 如分子-细胞-微环境(Rejniak et al., 2011; Sun et al., 2012b, 2016a; Bacevic et al., 2017; Guo et al., 2017; Cess et al., 2020b; Bergman et al., 2022; Yang et al., 2023)	可以描述不同层次生物过程之间的耦合, 解释细胞与微环境之间的复杂相互作用	参数较多, 不易于进行参数估计; 时间复杂度高, 需要高效的算法和强大的硬件性能

在肿瘤相关的数学建模中常用于描述肿瘤的大小、组成、行为等肿瘤演化动力学特性以及肿瘤微环境中的其他相关细胞活动和生化因子浓度随时间的变化等.肿瘤、肿瘤微环境通常可以用一组ODEs进行数学描述,此外,对肿瘤随时间变化的治疗方案可以作为影响系统的函数整合加入上述ODEs,在给定初始条件后便可利用常微分方程知识或数值方法进行求解.

在使用ODEs描述肿瘤演化特性时常常聚焦在细胞群体的尺度上,这是因为ODEs可通过描述细胞与细胞之间的相互作用来对不同细胞类型之间的相互作用和由此产生的细胞动力学进行建模,而不考虑单个细胞的命运.例如,在一个胶质母细胞瘤生长和治疗反应的模型中使用了线性ODEs用于模拟药物敏感细胞和耐药细胞之间的生长和转变,并确定连续给药为减缓肿瘤生长的最佳策略;该模型使用胶质母细胞瘤细胞系的体外治疗反应数据并结合临床试验的患者药代动力学数据进行参数化,同时考虑到了肿瘤的异质性和耐药性(Stein et al.,2018).周达教授等建立了一个阶段结构种群的矩阵种群模型以研究癌细胞的去分化,其结果表明去分化的选择是细胞层次和去分化模式的特性两方面结合的结果(Zhou et al.,2019).

除了可以描述基于细胞群体的演化动力学,ODEs还可以用于适应性治疗建模.该模型是在假设耐药细胞群体和药物敏感细胞群体之间存在竞争的基础上提出的(Gillies et al.,2012),这种模型通常使用ODE描述两种细胞群体之间的竞争并将其整合到ODEs中以描述肿瘤细胞的一般行为(Greene et al.,2019,2020).其中一种自适应治疗模型旨在调节治疗以维持肿瘤的大小(Gatenby et al.,2009),研究者假设肿瘤细胞之间不仅存在竞争还存在对耐药性的适应度权衡,在这种情况下耐药性细胞会被药物敏感群体抑制.其他适应性给药策略模型则假设对药物敏感的肿瘤细胞群体与预先存在的耐药群体竞争,从而可以通过控制对药物敏感的肿瘤细胞群体进而使其压制耐药的肿瘤细胞群体,最终达成控制肿瘤大小的目的(Greene et al.,2019,2020).例如邹秀芬教授团队提出了一个带约束的动态优化问题来建立前列腺癌的自适应治疗方案,该优化问题中的最优决策集代表了自适应治疗的治疗周期和剂量(Liu et al.,2022);唐三一教授团队则通过模拟放射(或化疗)与免疫治疗联合的策略得到了低剂量放疗(或化疗)与高剂量免疫治疗相结合对许多实体瘤非常有效的结论(Tang et al.,2023).

演化博弈论(EGT, evolutionary game theory)模型使用ODEs描述了细胞群体之间的竞争、生存策略、相互作用和收益(即适应程度)(Smith et al.,1973).EGT已被用于描述种群竞争时的动态趋势、扰动(如药物治疗)、优化自适应治疗策略以及细胞与细胞之间的相互作用如何影响这些策略.在使用EGT的肿瘤进化博弈模型中,各种“参与者”被定义为肿瘤微环境中争夺资源的细胞群体(Basanta et al.,2012;Gillies et al.,2012;West et al.,2019;Gluzman et al.,2020),医生和癌细胞群体之间会发生“博弈(game)”.最重要的是,研究者可以利用数学知识证明这场博弈的最佳策略是存在的,如何找到这个最佳策略是目前的关键问题.例如,医生可以通过数学模型预测和监测耐药性机制来指导治疗决策,而不是通过在观察到耐药性后对其做出反应来指导肿瘤的轨迹(Stanková et al.,2019).此外,EGT已被用于建议联合治疗策略,并确定多种药物的最佳方案(Gillies et al.,2012;Orlando et al.,2012;West et al.,2020).

综上,常微分方程模型可以用于考察不同细胞群体的动力学及其相互作用,并使研究人员能够探索治疗干预措施如何影响肿瘤微环境组成.这些模型常用于描述肿瘤生长或发病机制(Zhang et al.,2014)、肿瘤异质性(Stein et al.,2018)、微环境中细胞群体的竞争(Gatenby et al.,2009;Greene et al.,2019,2020;Paryad-Zanjani et al.,2021;Strobl et al.,2021)、分析调控网络(如细胞内信号通路)(Sun et al.,2012a,2012b)以及帮助制定策略以对抗耐药性的出现(Basanta et al.,2012;Orlando et al.,2012;Gillies et al.,2012;Stanková et al.,2019;West et al.,2019;Gluzman et al.,2020;West et al.,2020).除此之外,信号网络的动力学亦可以根据质量作用定律(Hannon et al.,2014)或米氏动力学结合常微分方程进行建模(Johnson et al.,2011).

1.2 偏微分方程模型

ODEs主要关注时间尺度的动态变化,而偏微分方程(PDEs, partial differential equations)可以捕捉癌症治疗过程中肿瘤演化的空间和时间两个维度上的动态变化(Jackson et al.,2000;Jain et al.,2007;Zheng et al.,2013;Sefidgar et al.,2015;Sun et al.,2016a;Arvanitis et al.,2018;Hamis et al.,2018;Zheng et al.,2018;

Voutouri et al., 2019). 例如, 已有由多个 PDE 组成的 PDEs 系统用于模拟肿瘤内药物浓度, 该模型可以模拟由高药物敏感度和低药物敏感度细胞以及血管组成的混合肿瘤团在药物治疗下的反应(Jackson et al., 2000); 另有应用反应-扩散方程来模拟输送到肿瘤微环境中药物的时空动力学, 该模型可预测在低或高药物剂量的治疗方案下预先存在的耐药肿瘤亚群和药物诱导的耐药肿瘤亚群的发展(Hamis et al., 2018). 反应-扩散方程除了可以描述生化因子在肿瘤微环境中的时空动力学, 还可以用于表示肿瘤细胞以及微环境中其他细胞生长的时空动态和肿瘤细胞的空间异质性(Zheng et al., 2018). 本课题组利用反应-扩散方程建立多个时空模型探索了微环境中的肿瘤细胞异质性、基因突变和微环境介导双重作用下的肿瘤耐药性(Zheng et al., 2018). 除此之外, 对流-扩散方程可以用于建立固体肿瘤诱导的重塑微血管网络中的药物转运模型(Sefidgar et al., 2015)和模拟用于治疗乳腺癌脑转移相关药物的代谢动力学(Arvanitis et al., 2018).

众所周知, 肿瘤微环境内血管的生成是肿瘤发生的重要因素, 而血管生成涉及肿瘤和内皮细胞之间的相互作用(de Palma et al., 2017; Lugano et al., 2020). 已有基于 PDE 的模型来预测抗血管生成治疗的反应进而系统地描述血管生成(Jain et al., 2007; Zheng et al., 2013; Voutouri et al., 2019). 例如, 可以对内皮生长因子(以下简称 EGF)在整个间质和血管壁的运输进行建模, 以预测抗血管生成治疗对肿瘤血管通透性和间质流体压力的影响(Jain et al., 2007); 该模型表明诱导 EGF 对水平降低的治疗可以减少死后增生和血管生成, 最终减少淋巴转移的发生. 此外, 肿瘤也可以使用微环境中预先存在的血管网络, 通过描述肿瘤细胞和血管细胞之间的相互作用以及 EGF 和氧气的浓度, 进而对肿瘤微环境中的肿瘤细胞和血管细胞进行了建模(Voutouri et al., 2019). 中国人民大学赖秀兰教授等建立了 BET 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联合治疗肿瘤的数学模型, 该模型使用扩散方程描述微环境内的肿瘤细胞、内皮细胞、巨噬细胞以及药物因子; 结果显示上述两种药物对肿瘤的抑制有协同作用, 即肿瘤体积随着每一种药物剂量的增加而减小(Lai et al., 2018).

因此, PDEs 系统不仅可用于细胞尺度描述药物敏感细胞群体和耐药细胞群体在空间尺度上的竞争(Jackson et al., 2000)以及肿瘤细胞与肿瘤微环境之间的相互作用(Hamis et al., 2018; Zheng et al., 2018), 还常用于血管细胞与药物因子的输送建模(Jain et al., 2007; Zheng et al., 2013; Sefidgar et al., 2015; Arvanitis et al., 2018; Voutouri et al., 2019). 因此我们常常在使用数值解法对 PDEs 进行求解的同时, 利用统计学知识分析微环境中其他细胞和药物因子、细胞因子对肿瘤生长和空间异质性等演化动力学特性的影响.

1.3 随机模型

ODEs 和 PDEs 模型的建立忽略了系统的随机特性和行为. 然而恶性肿瘤细胞的出现, 甚至细胞内部的基因表达就具有随机性(Zhang et al., 2019a). 因此, 我们可以通过考虑分支过程(branching processes)的随机模型对细胞种群的分裂、突变累积等种群动力学特性进行更充分的描述(Bozic et al., 2010; Bauer et al., 2014; Kimmel et al., 2015); 分支过程还可以结合药物代谢动力学用于对目标组织进行最佳用药策略的确定(Chakrabarti et al., 2017); 对于不同类型细胞之间的行为相互依赖的情形, 我们也可以使用分支过程处理. 例如在一个描述免疫治疗中的细胞群体动力学模型中, 黑色素瘤细胞的死亡率取决于 T 细胞的患病率(Baar et al., 2016). 除此之外, Moran 过程(Moran, 1962)和 Wright-Fisher 过程(Fischer et al., 2015)可以对细胞之间的竞争和替换进行建模. 在 Moran 过程中, 种群固定在一定的大小, 每个分裂的细胞会取代另一个随机选择的细胞; 而在 Wright-Fisher 过程中, 群体也保持在固定的大小, 但我们需要根据分布绘制当前细胞代的类型组成.

除了上述的分支过程, 随机微分方程(SDEs, stochastic differential equations)也常用于描述肿瘤演化及癌症治疗中的随机性. 例如在本课题组的一项研究中, 孙小强教授等创建了一个多尺度随机微分方程模型以描述肿瘤微环境相关的药代动力学、细胞动力学和无进展生存; 该模型内包含一组由维纳过程和泊松过程驱动的随机微分方程(Sun et al., 2016a). 随机微分方程模型还可被用于描述前列腺癌症的间歇性激素治疗, 其中肿瘤细胞的生长速率和抗原性具有随机性(Chen et al., 2021); 另有描述前列腺癌细胞类似治疗的模型考虑了肿瘤生长反应和治疗检测中的随机噪声(Tanaka et al., 2010). 此外, 随机漂移和随机扩散模型已在肿瘤生长和细胞迁移行为建模中得到应用. 例如 Gompertz 扩散过程的随机版本能够估计治疗对细胞生长速率的影响(Albano et al., 2015); 多尺度模型中也可以混合 SDEs 用于描述上皮细胞和间充质细胞向

周围肿瘤和微环境组织的迁移(Sfakianakis et al.,2020).

1.4 基于个体的模型

基于个体的模型(ABM, agent-based model)经常出现在与癌症相关的研究中.之所以被称为“基于个体”,是因为在ABM中每个细胞都会被视为一个具有细胞内信号网络的智能个体(Nicholson,2019);ABM通过模拟每个细胞在每个时间步内的细胞活动(如迁移、分裂和死亡),在单个细胞的尺度上研究肿瘤演化动力学.在构建ABM模型时,我们一般假设每个细胞会占据网格上的某个点位,每个点位上我们规定可以有至多一个细胞或多个细胞,而网格则被视为肿瘤微环境.与此同时,我们还需要制定一组描述每个细胞在不同时间步(Mirams et al.,2013)与肿瘤微环境(即网格)相邻或邻近细胞相互作用的规则.规则中常用的近邻方法为4-近邻(von Neumann neighborhood)和8-近邻(Moore neighborhood).例如,在一个描述一般性肿瘤微环境的ABM中,作者指定的规则是肿瘤细胞在与活性T细胞相邻接触后会被杀死,而T细胞与M1巨噬细胞相邻接触后才有一定几率转变为活性T细胞;肿瘤细胞向四周的分裂空间判定使用了8-近邻而细胞的移动空间判断则使用了4-近邻(Cess et al.,2020b).不难发现,ABM有极强的描述肿瘤空间异质性和肿瘤微环境中各类细胞相互作用的能力.除此之外,ABM模型还能够准确地模拟肿瘤亚克隆的空间分布(Noble et al.,2022),并通过对肿瘤血管的建模更明确地解释肿瘤生长与血管的密切联系(Olsen et al.,2013).

如上文所述,近邻细胞相互作用的规则确定首先要基于网格的定义.若细胞占据网格上的位置,则称其为网格化的ABM,否则称为无网格化的ABM.在网格化ABM中,细胞只可以复制或迁移到未被其他细胞占用的相邻点位.若时间是离散的,则网格化ABM与随机细胞自动机类似;若时间是连续的,我们可以将其与相互作用的粒子系统联系起来(Liggett,2005).网格化模型较于非网格化模型在计算上更为高效,Tumour Generator(Waclaw et al.,2015)(C++)和SITH(Nicol et al.,2022)(R)都可以进行三维网格ABM的基础模拟;CHE(Chkhaidze et al.,2019)(R/C++)规定肿瘤细胞在分裂时不是占据周围格点而是将其他细胞推开;Space(Angaroni et al.,2022)(Julia)实现了各种相互作用的粒子系统;CancerSim(Opašić et al.,2020)则是一个基于Python的二维网格化ABM模拟器.目前已有网格化ABM模型应用于对肿瘤空间异质性和耐药性治疗的模拟(Waclaw et al.,2015;Chkhaidze et al.,2019).非网格化模型的细胞排列较为灵活,例如一种可变形的非网格化模型使用多边形对细胞形状和边界进行建模以说明细胞的可塑性(van Liedekerke et al.,2015).

需要注意的是,ABM是通过描述肿瘤微环境中的每一个相关细胞最终展示细胞种群演化动力学,这意味着在模拟大型肿瘤群体时需要更高效的算法和高性能的硬件.参数调整和优化也是ABM模型建立的工作之一,较为复杂的ABM可能包含数百个参数,其中很多参数难以在患者或现实中进行测量.

1.5 多尺度模型

如果要从多个角度对肿瘤微环境进行更为细致的描述,我们可以混合使用多个模型构成一个多尺度模型(multiscale model).例如我们常常使用ABM与PDEs构成的多尺度模型描述微环境,这是因为ABM中的网格可以被视为肿瘤微环境,而使用PDEs可以描述氧气、细胞因子、药物因子等在肿瘤微环境中的扩散(Rejniak et al.,2011;Bacevic et al.,2017;Cess et al.,2020b),这样的多尺度模型有助于我们探索扩散后的各类因子与ABM描述的肿瘤空间异质性之间的联系.ABM亦可以使用ODEs的药物代谢动力学对肿瘤细胞和药物外渗之后的局部扩散进行建模(Bergman et al.,2022).以上的混合模型分别涉及了细胞尺度和肿瘤微环境中的生化因子尺度,因此也可被称为多尺度模型.

除此之外,对于细胞内部,我们可以使用ODEs结合希尔方程或者采用神经网络或布尔网络描述信号通路网络(Sun et al.,2023;Jayathilake et al.,2024),从而来模拟微环境中的因子与细胞膜上的受体结合,进而对细胞内部某些蛋白质的浓度产生影响,最终导致细胞增殖或死亡概率发生改变.本课题组杨恒等人提出了一个包括细胞动力学、复杂的信号通路、基因突变、血管生成的多尺度模型用于对胶质母瘤细胞的耐药性模拟和治疗策略优化.该模型在微环境尺度上考虑了五个微环境因素(即葡萄糖、氧气、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和纤连蛋白)以及药物(例如TKI);在分子尺度上考虑了EGFR信号通路和细胞周期通路;在细胞尺度上考虑细胞代理、基因突变和血管生成.以上整合框架有助于探索基

因突变与血管微环境之间的相互作用,以塑造酪氨酸激酶抑制剂治疗期间肿瘤的动态进化.其模拟揭示了影响肿瘤细胞迁移和增殖的突变加速了表型异质性的出现,从而加剧了治疗和未治疗条件下的肿瘤侵袭(Yang et al., 2023).

如上所述,多尺度模型对肿瘤演化动力学的描述更为详细准确,这有助于我们探索肿瘤不同阶段中各种不同演化特性的直接原因.

2 脑胶质瘤微环境介导耐药性的数学建模示例

2.1 胶质瘤微环境简介

最近的一项实验研究(Obenauf et al., 2015)表明:在靶向药物治疗的刺激下,药物敏感性细胞在被药物杀死的同时,可以释放出一些细胞因子(如 IGF1, CSF1, HGF 等)到细胞外微环境中,这些释放出的微环境因子可以与细胞上的相关受体(如 CSF1 受体, CSF1R)结合以促进药物耐受性细胞的加速生长、传播和转移.另一项动物体内实验研究(Quail et al., 2016)发现,如图 1 所示,在对胶质瘤使用针对细胞因子 CSF1R 的靶向抑制剂(CSF1R_I)治疗时,肿瘤细胞分泌 CSF1 因子与巨噬细胞上的 CSF1R 结合后促进肿瘤细胞增殖;使用 CSF1R_I 后可以阻断 CSF1R 与 CSF1 的结合进而抑制肿瘤细胞增殖;CSF1R_I 使用一段时间后,药物的累积会促使微环境中 IL4 浓度提高,IL4 与巨噬细胞上的 IL4R 结合后通过巨噬细胞内部信号通路促进 IGF1 的分泌;IGF1 与肿瘤细胞上 IGF1R 结合后激活肿瘤细胞中 IGF1R/PI3K/AKT 信号通路,进而促进肿瘤细胞的增殖(Quail et al., 2016)和转移,从而产生了对 CSF1R_I 的获得性耐药.

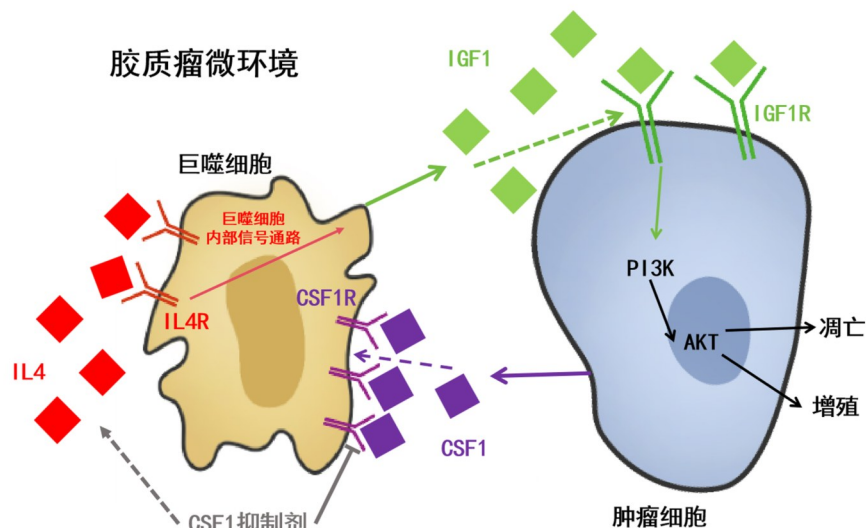


图 1 胶质瘤与巨噬细胞微环境相互作用

Fig. 1 Interactions between tumor cells and macrophages in glioma microenvironment

2.2 常微分方程模型示例

对于上述胶质瘤微环境,我们可以建立 ODEs 描述微环境中肿瘤细胞密度、巨噬细胞密度与细胞因子 CSF1、IGF1、IL4 浓度、药物因子浓度的关系.为方便起见,我们暂时不考虑 CSF1R_I 浓度随时间的变化和 IL4 对巨噬细胞的影响,同时直接用固定的参数代表细胞内部的信号通路的影响;假设巨噬细胞分泌细胞因子 IGF1 的基础速率和微环境中巨噬细胞密度是恒定的(Pyonteck et al., 2013).用 $[IGF1]$, $[CSF1]$, $[CSF1R_I]$ 分别表示标准化后的两种细胞因子的浓度和药物因子浓度、 C_T , C_M 分别代表标准化之后的肿瘤细胞密度和巨噬细胞密度,我们可以得到如下常微分方程组:

$$\begin{cases} \frac{dC_T}{dt} = k_1 \cdot H_1([IGF1]) \cdot (1 - C_T) \cdot C_T - H_d([CSF1R_I]) \cdot C_T - d_T \cdot C_T, \\ \frac{d[IGF1]}{dt} = S_{IGF1} \cdot C_M \cdot \left(1 + \int_0^t [CSF1R_I] \cdot ds\right) \cdot (1 - [IGF1]) - d_{IGF1} [IGF1], \end{cases} \quad (1)$$

其中 k_1 代表肿瘤细胞内部信号通路对外界微环境中 IGF1 浓度的反应情况, d_{IGF1} 代表 IGF1 在微环境中的自然降解率(Quail et al., 2016), d_T 代表肿瘤细胞的固定死亡率; 由于细胞密度、因子浓度均经过了标准化, 我们使用 $(1 - C_T)$ 表示 logistic 增长模型中有限的资源对最大种群数量的限制, 使用 $(1 - [IGF1])$ 表示微环境中因子最大浓度的限制. 考虑到 IGF1 的分泌速率会随 CSF1R_I 的累积使用而增大进而导致 IGF1 浓度提升最终加快肿瘤细胞的增殖, 我们使用积分表示 CSF1R_I 使用后的副作用. $H_1([IGF1]) = \frac{[IGF1]}{[IGF1] + K_1}$ 代表

IGF1 对肿瘤细胞密度的调节情况, K_1 称为 Michaelis-Menten 系数(Johnson et al., 2011), 通过调整其大小可以模拟不同类型肿瘤细胞对 IGF1 的敏感程度, K_1 越小则说明肿瘤细胞对 IGF1 越敏感; 同理

$H_d([CSF1R_I]) = \frac{[CSF1R_I]}{[CSF1R_I] + K_d}$ 代表 CSF1R_I 对肿瘤细胞死亡率的影响. 上述形式的函数(即 H_1, H_d)称为

希尔函数, 常用于模拟因子浓度变化造成的非线性影响(Alon, 2007; Pivonka et al., 2008; Sun et al., 2012a), 下文的类似形式的函数不再赘述.

2.3 偏微分方程模型示例

考虑到肿瘤细胞和 IGF1 在微环境内的扩散以及肿瘤细胞对 IGF1 因子的趋化性移动, 我们可以利用反应-扩散方程描述这种空间异质性(Zheng et al., 2018):

$$\begin{cases} \frac{\partial C_T}{\partial t} = D_T \Delta C_T + \alpha_1 \nabla \cdot (C_T \nabla [IGF1]) + k_1 H_1([IGF1]) (1 - C_T) C_T - H_d([CSF1R_I]) C_T - d_T \cdot C_T, \\ \frac{\partial [IGF1]}{\partial t} = D_1 \Delta [IGF1] + S_{IGF1} C_M \left(1 + \int_0^t [CSF1R_I] \cdot ds \right) (1 - [IGF1]) - d_{IGF1} [IGF1], \end{cases} \quad (2)$$

其中 D_T, D_1 分别代表肿瘤细胞和 IGF1 因子的扩散系数, α_1 为肿瘤细胞对 IGF1 的趋化性系数. 假设肿瘤为一个球体, 我们可以对上述方程进行径向对称简化(Zheng et al., 2018), 设置 $[CSF1R_I] = 1.0, 0.8$, 假设径向中心位置的肿瘤密度较高, 径向外围肿瘤密度较低, 对 IGF1 的求解使用零通量边界条件, 上述模型结果如图 2 所示.

图 2(A) 中我们可以发现肿瘤细胞的密度在用药 50 天后处于极低的密度, 但随着用药时间的延长肿瘤开始复发; 而图 2(B) 展示了 IGF1 的浓度, 药物的累积导致 IGF1 浓度处于较高水平, 这也导致肿瘤细胞增殖率的升高, 进而导致肿瘤复发. 图 2(C) 使用的药物浓度较低, 因此肿瘤复发后的密度较低; 对比图 2(D) 可以发现较低浓度的 IGF1 可以延缓肿瘤的增殖. 上述模型不仅描述了胶质瘤微环境中药物因子 CSF1R_I 靶向巨噬细胞导致的耐药性, 还可以展示肿瘤细胞在微环境内的空间异质性以及因子浓度的空间差异. 如图 2(A)(C), 径向中心位置肿瘤密度较高的初始值会导致肿瘤更容易复发.

2.4 随机微分方程模型示例

上述两个简单的例子中, 我们都假设参数是不变的或有确定的表达形式, 但实际情况中有很多随机因素是不可忽视的. 例如对于模型(1), 我们可以使用加入标准维纳过程的随机微分方程 SDEs 描述肿瘤细胞的随机扩散(Sun et al., 2016a):

$$\begin{cases} dC_T = k_1 \cdot H_1([IGF1]) \cdot (1 - C_T) \cdot C_T dt - H_d([CSF1R_I]) \cdot C_T dt - \sigma_1 dW_t - d_T \cdot C_T, \\ \frac{d[IGF1]}{dt} = S_{IGF1} \cdot C_M \cdot \left(1 + \int_0^t [CSF1R_I] \cdot ds \right) \cdot (1 - [IGF1]) - d_{IGF1} [IGF1], \end{cases} \quad (3)$$

其中 W_t 是标准维纳过程或称布朗运动(Bressloff, 2014), 满足 $dW_t = W_{t+\Delta t} - W_t \sim N(0, \Delta t) = \sqrt{\Delta t} N(0, 1)$. σ_1 为扩散速率.

例如对于模型(2), 实际情况中肿瘤细胞的死亡率并不是固定值, 而是受基因突变或外界微环境的影响带有随机性, 我们可以通过添加随机扰动描述该种情形:

$$\begin{cases} \frac{\partial C_T}{\partial t} = D_T \Delta C_T + \alpha_1 \nabla \cdot (C_T \nabla [IGF1]) + k_1 H_1([IGF1]) (1 - C_T) C_T - H_d([CSF1R_I]) C_T - d_T (1 + \sigma_2 \cdot \varepsilon(t)) C_T \\ \frac{\partial [IGF1]}{\partial t} = D_1 \Delta [IGF1] + S_{IGF1} C_M \left(1 + \int_0^t [CSF1R_I] \cdot ds \right) (1 - [IGF1]) - d_{IGF1} [IGF1] \end{cases} \quad (4)$$

其中 $\varepsilon(t)$ 代表高斯白噪声(Schuss, 2010), σ_2 为噪声的扩散速率.

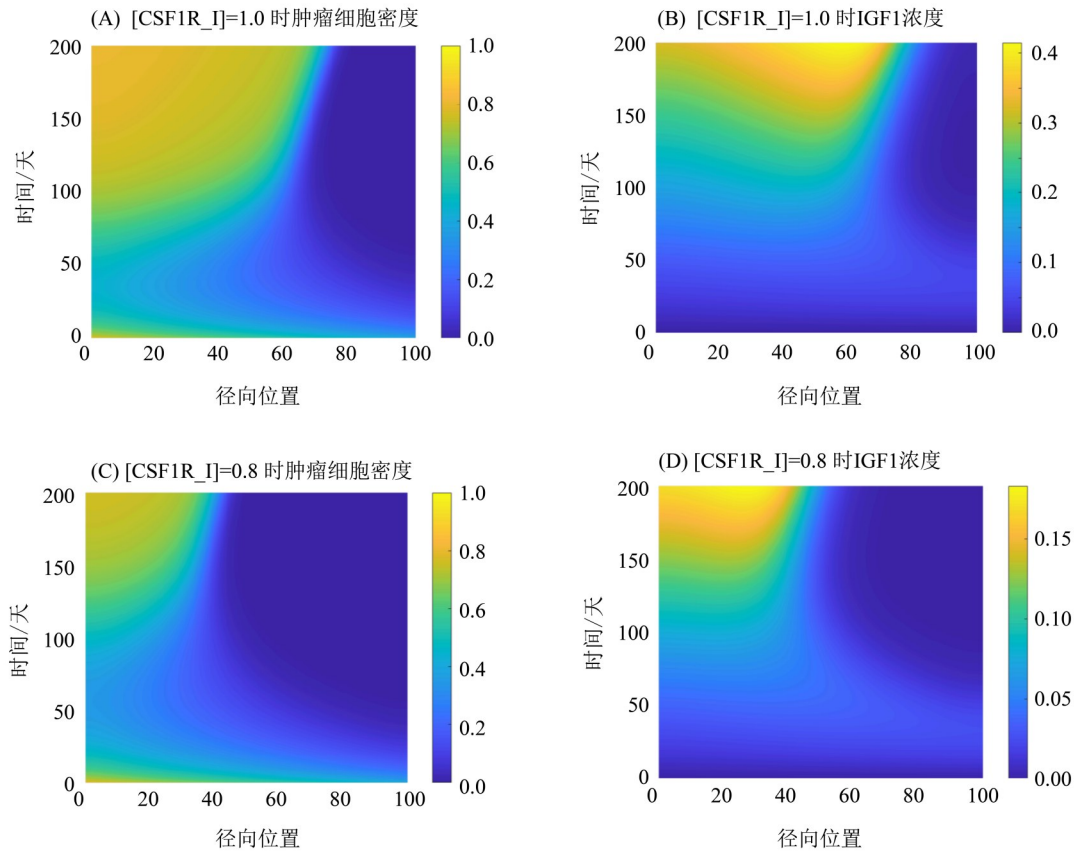


图2 胶质瘤细胞密度与IGF1浓度的偏微分方程模型结果

Fig. 2 Spatial distribution of glioma cell density and IGF1 concentration simulated by the PDEs model

2.5 基于个体的模型示例

以上模型中我们使用了肿瘤细胞密度对肿瘤进行描述,实际上我们是将肿瘤细胞作为一个群体进行宏观、整体的描述.我们也可以将微环境的每个细胞建模为一个智能个体,其中每个细胞都可以独立地进行增殖、分化、凋亡等细胞活动.例如对于图1所示的微环境介导的胶质瘤耐药性,我们可以利用ABM更加详细地描述CSF1R_I靶向巨噬细胞的耐药性机制.

如图3(A-B),在这类模型中,我们通常将细胞放入网格中以模拟其在网格格点中的移动,而网格则可视作微环境.图3(A)是未使用CSF1R_I时脑部胶质瘤生长ABM示意图,此时M2型巨噬细胞远远多于M1型巨噬细胞,微环境中的M2型巨噬细胞向肿瘤细胞趋化性迁移,并占据肿瘤细胞外侧空间阻碍M1巨噬细胞吞噬肿瘤细胞.图3(B)是使用CSF1R_I时脑部胶质瘤生长ABM示意图,使用CSF1R_I后M2型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞进而吞噬肿瘤细胞.图3(C-E)则更为详细地描述了巨噬细胞的分化和转化:M1巨噬细胞可以吞噬肿瘤细胞而M2巨噬细胞可以分泌IGF1、EGF等细胞因子促进肿瘤增殖;肿瘤细胞分泌的细胞因子CSF1与巨噬细胞的CSF1受体结合后会促使巨噬细胞较多转化为M2型;同时,如图3(A-B),M2巨噬细胞会较多地占据肿瘤细胞外围,在空间上阻碍M1巨噬细胞的吞噬.图3(F)展示了药物CSF1R_I对CSF1受体的抑制,CSF1受体失活的M2巨噬细胞会转化为M1巨噬细胞进而对肿瘤细胞进行吞噬,这也是CSF1R_I对胶质瘤的杀伤原理.图3(G)则为胶质瘤微环境介导耐药性产生的过程.

2.6 多尺度模型示例

众所周知,在肿瘤微环境中,各个细胞分泌的细胞因子以及通过血管渗透进入的药物因子在微环境中扩散会导致不同空间位置的因子浓度差异;这种差异会导致不同位置的细胞上受体与因子结合程度各不相同,从而通过细胞内部信号通路影响细胞的活动;细胞的移动、增殖等活动不仅导致了肿瘤细胞的空间异质性还会反过来影响细胞因子的分泌.因此,对肿瘤微环境介导耐药性的演化过程应该从更全面的、系统的、动态的视角进行建模.上节所述的ABM常常与ODE、PDE、SDE等混合使用以展示微环境、

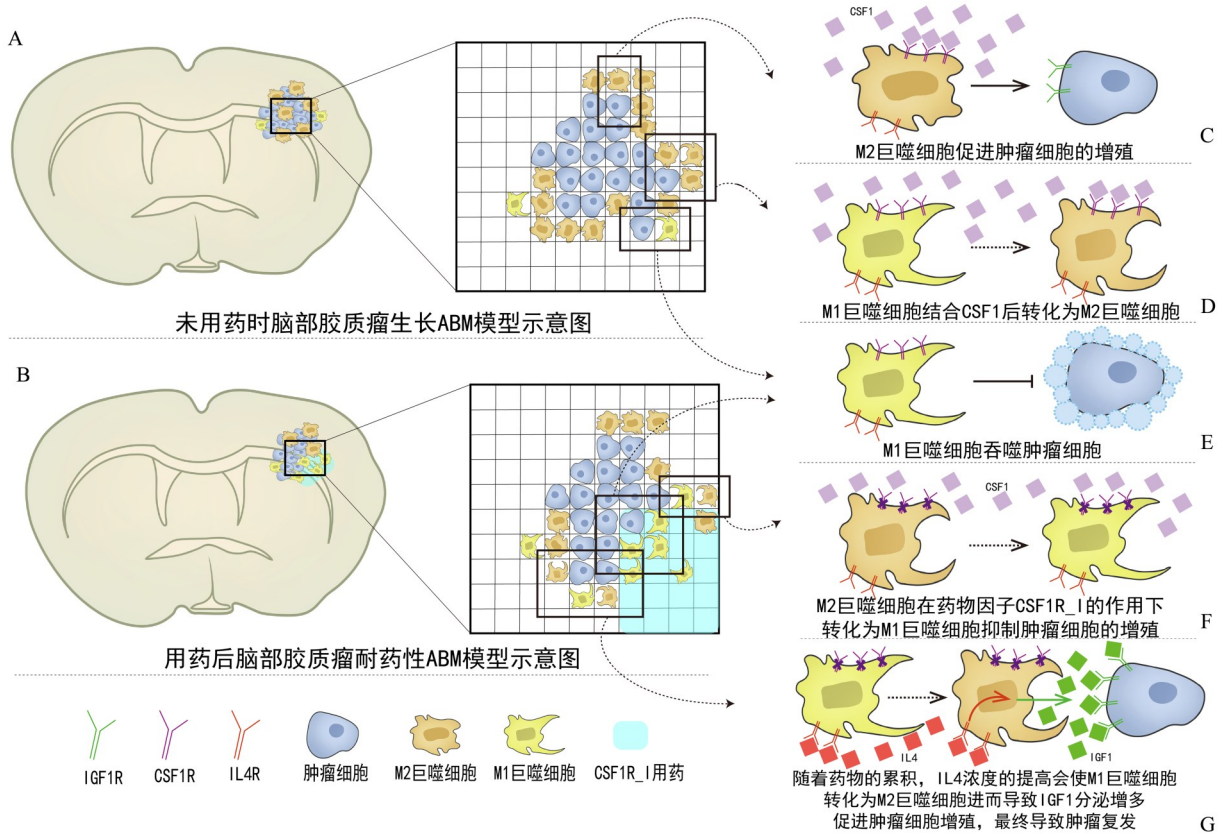


图3 微环境介导的胶质瘤耐药的ABM模型

Fig. 3 ABM of microenvironment-mediated drug resistance in glioma

细胞和细胞内部信号通路等多个尺度的肿瘤演化动力学, 这样的模型也被称为多尺度模型. 例如对于脑胶质瘤微环境, 我们使用ABM模拟微环境中的肿瘤细胞、巨噬细胞和血管细胞; 使用ODEs或SDEs描述细胞内部信号通路; 使用PDEs描述细胞因子、药物因子在微环境内的扩散.

以下为一个简化的多尺度模型, 其在ABM的基础上加入了PDEs模拟药物因子和细胞因子的扩散, 并加入了ODEs模拟肿瘤细胞内部的信号通路. 药物因子通过血管渗透进入微环境并在微环境扩散的模型如下(Liang et al., 2019):

$$\frac{\partial[\text{CSF1R_I}]}{\partial t} = D_d \cdot \Delta[\text{CSF1R_I}] + \chi_{\text{vc}}(t, x) \cdot q \cdot (H - [\text{CSF1R_I}]) - \chi_{\text{T}}(t, x) \cdot u \cdot [\text{CSF1R_I}] - \eta_{\text{drug}} \cdot [\text{CSF1R_I}], \quad (5)$$

其中 $D_d, \chi_{\text{vc}}, q, H, \chi_{\text{T}}, u, \eta_{\text{drug}}, [\text{CSF1R_I}]$ 分别代表药物扩散率、血管位置、血管通透性、血药浓度、肿瘤细胞位置、肿瘤细胞对药物因子的摄取率, 药物的自然降解率.

细胞因子CSF1(Condeelis et al., 2006)和IGF1的扩散模型如下(Zheng et al., 2018):

$$\begin{cases} \frac{\partial[\text{IGF1}]}{\partial t} = D_1 \Delta[\text{IGF1}] + S_{\text{IGF1}} \cdot C_{\text{M2}} \cdot \left(1 + \int_0^t [\text{CSF1R_I}](s) \cdot ds\right) \cdot (1 - [\text{IGF1}]) - d_{\text{IGF1}} \cdot [\text{IGF1}], \\ \frac{\partial[\text{CSF1}]}{\partial t} = D_c \Delta[\text{CSF1}] + S_{\text{CSF1}} \cdot C_{\text{T}} \cdot (1 - [\text{CSF1}]) - d_{\text{CSF1}} \cdot [\text{CSF1}], \end{cases} \quad (6)$$

其中 D_1, D_c 分别代表IGF1因子和CSF1因子的扩散系数, S_{CSF1} 为肿瘤细胞分泌CSF1的速率. 与模型(2)不同的是, 我们区分了巨噬细胞的M1和M2两种类型并且假设IGF1仅由M2巨噬细胞分泌, 故此处 S_{IGF1} 表示M2巨噬细胞分泌IGF1的速率.

此外, 我们对巨噬细胞的转化(Quail et al., 2016)建模如下:

$$\begin{cases} P_{M_{21}} = p_{21}, \\ P_{M_{12}} = k_c \cdot H_c + k_d \cdot H_d, \end{cases} \quad (7)$$

其中 $H_c([CSF1], [CSF1R_I]) = \frac{[CSF1]}{K_1 + K_2 \cdot [CSF1R_I] + [CSF1]}$ 以及与药物累积相关的函数 $H_d([CSF1R_I]) = \frac{\int_0^t [CSF1R_I](s) \cdot ds}{K_3 + \int_0^t [CSF1R_I](s) \cdot ds}$ 均为前文提到的希尔方程; p_{21} 代表微环境中 M2 向 M1 转化的固定概率, M1 向

M2 的转化概率则由参数 k_c 、 k_d 、 K_1 、 K_2 、 K_3 以及 $[CSF1]$ 、 $[CSF1R_I]$ 以及 $CSF1R_I$ 的累积量共同决定.

对于肿瘤细胞内部的信号通路(如图 1), 我们建立一个 ODE 和 SDE 组成的方程组以描述微环境中 IGF1 的浓度、肿瘤细胞细胞膜上的 IGF1 受体(IGF1R)以及细胞内部信号通路相关的蛋白激酶 AKT 的浓度 (Ma et al., 2016):

$$\begin{cases} \frac{d[IGF1R]}{dt} = \frac{[IGF1]}{K_4 + [IGF1]} \cdot (1 - [IGF1R]) - d_4 \cdot (1 + \sigma_1 \cdot \varepsilon(t)) \cdot [IGF1R], \\ \frac{d[AKT]}{dt} = \frac{[IGF1R]}{K_5 + [IGF1R]} \cdot (1 - [AKT]) - d_5 \cdot [AKT], \end{cases} \quad (8)$$

其中 $\varepsilon(t)$ 为高斯白噪声, σ_1 为噪声的扩散速率, K_4 、 K_5 均为希尔方程的参数, d_4 、 d_5 则代表相关蛋白的基础降解率; 此处的 $[IGF1R]$ 和 $[AKT]$ 均为标准化后的浓度, 因此 $1 - [IGF1R]$ 代表最大承载量对增长速率的抑制.

ABM 模型中每个肿瘤细胞作为一个单独的智能体均有自己的增殖率 \tilde{r}_T 和凋亡率 \tilde{r}_d , 相关建模如下 (Ma et al., 2016):

$$\begin{cases} \tilde{r}_T = r_T \cdot (1 + k_A \cdot H_A(AKT)) \cdot \left(1 - \frac{C_T^{\text{now}}}{C_T^{\text{max}}}\right), \\ \tilde{r}_d = r_d \cdot (1 + \sigma_d \cdot \varepsilon(t)), \end{cases} \quad (9)$$

其中 $H_A(AKT) = \frac{[AKT]}{K_6 + [AKT]}$ 为 AKT 浓度相关希尔方程, k_A 为参数; r_T 、 r_d 为基础增殖率和基础凋亡率; C_T^{max} 是微环境承载肿瘤细胞的最大数量, C_T^{now} 则为当前肿瘤细胞的数量; $\varepsilon(t)$ 为高斯白噪声, σ_d 为噪声扩散率.

类似地, 我们可以对单个的肿瘤细胞和巨噬细胞定义其最大寿命、迁移方式、增殖方式、最大环境承载量等等.

对上述多尺度混合模型的结果也需要从多尺度进行分析. 例如图 4 为该模型在细胞、微环境因子浓度以及肿瘤细胞内部信号通路相关蛋白浓度的结果; 图 5 则展示了微环境中细胞及相关因子空间分布.

图 4(A) 为本模型模拟 200 天肿瘤细胞数量与 M1 巨噬细胞数量随时间变化示意图. 我们可以看出肿瘤细胞数量经历了先下降后上升的趋势, 同时图 4(B) 展示的微环境中 CSF1 平均浓度也随着肿瘤细胞数量先下降后上升, 这是因为 CSF1 因子由肿瘤细胞分泌. 肿瘤细胞的耐药性产生是因为图 4(C) 中 M1 巨噬细胞的数量在使用 CSF1R_I 后会先上升, 而随着用药量的累积又会下降, 进而影响了对肿瘤细胞的吞噬; 同时图 4(D) 中 IGF1 浓度的持续提升使得图 4(E) 中 IGF1R 活性提高进而通过信号通路影响图 4(F) 中激酶蛋白 AKT 浓度提高最终促使肿瘤细胞增殖. 因此我们的模型较为全面地展示了胶质瘤中靶向巨噬细胞的 CSF1R_I 免疫治疗耐药性产生的两个原因: 一是 M1 巨噬细胞数量受药物累积而减少导致对肿瘤细胞的吞噬能力下降; 二是药物累积导致 IGF1 浓度提升进而通过肿瘤细胞内部信号通路促使肿瘤增殖. 图 5(A) 为本次模拟初始的细胞分布以及对微环境持续给药 50 天、100 天、200 天后的分布, 不同颜色的点代表的细胞类型与图 3 一致. 图 5(B) 为持续给药 50 天时 AKT、IGF1、CSF1 以及 CSF1R_I 的空间分布, 我们可以直观地看到其与图 5(A) 中持续给药第 50 天的微环境内细胞分布完全对应.

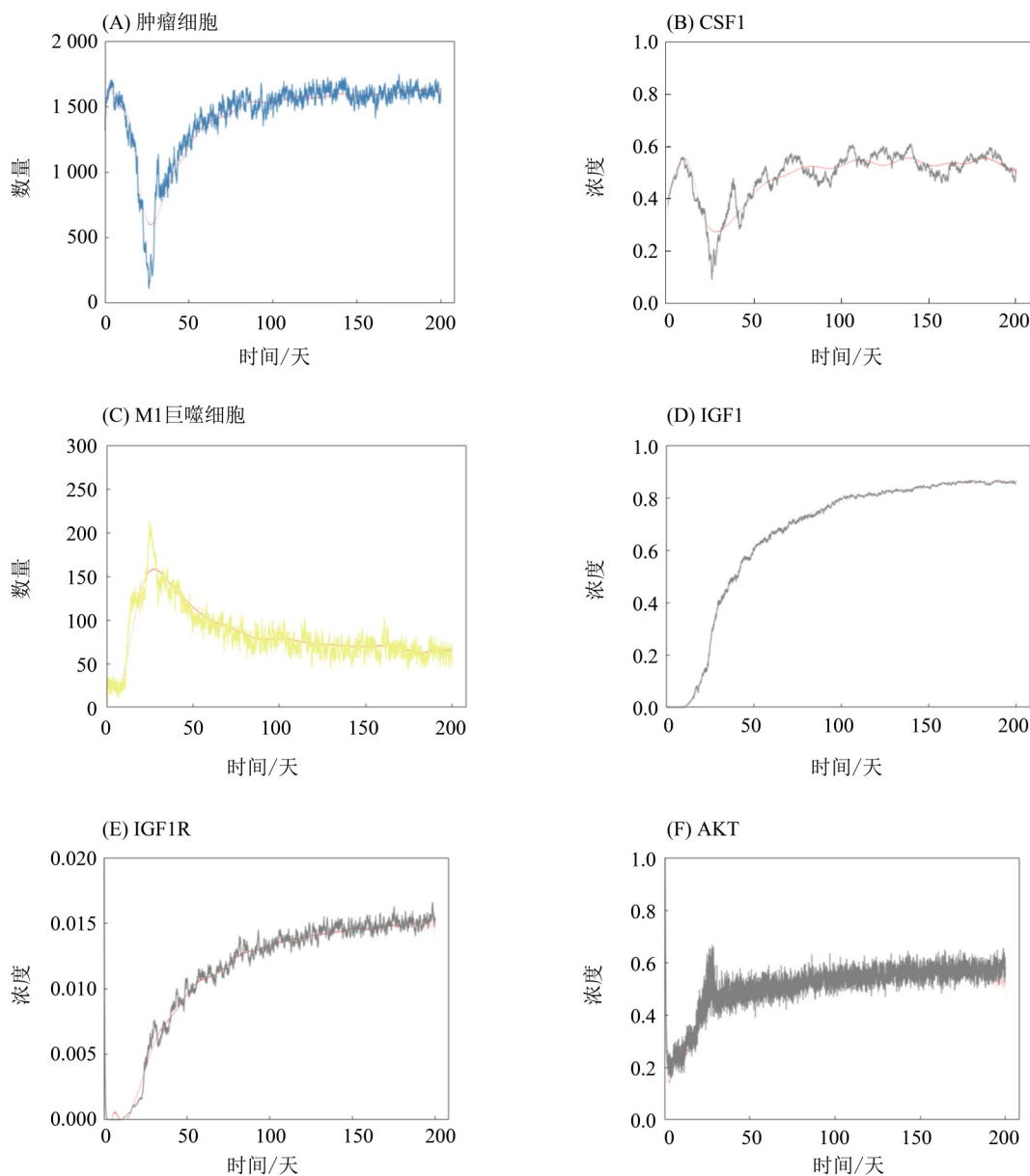


图4 混合多尺度模型模拟胶质瘤耐药性的细胞和分子尺度结果

Fig. 4 Cellular and molecular scale results of the hybrid multiscale model simulating glioma drug resistance

3 总结与展望

数学肿瘤学建模不仅可以对微环境中肿瘤演化动力学特性进行定量描述, 还有助于解决耐药性导致的癌症治疗反应动力学难题并优化治疗策略. 当然, 在基于数学模型进行治疗策略的优化之前, 对于模型的调整与校准必不可少. 在进行必要的验证后, 相关数学模型才可以用于优化治疗计划、建立自适应用药策略(Liu et al., 2022)或是预测联合用药方案(Tang et al., 2023).

然而, 数学肿瘤学模型存在多方面的局限性, 这导致其在癌症治疗的广泛临床应用方面仍存在巨大挑战. 在生物学机制方面, 细胞内部的信号通路大多是基于经过实验验证的知识, 如何基于高通量数据(如蛋白质组学数据或转录组学数据)推断信号通路或信号通路网络是一个重要而基本的问题(Sun et al., 2018; Sun, 2023). 为此, 本课题组在分子调控网络(Sun et al., 2013, 2015, 2016b; Zhang et al., 2019b; Sun et al., 2021)和细胞通讯网络(Zhang et al., 2020; Cheng et al., 2021; Ni et al., 2022; Luo et al., 2023)推断方面进行了一些探索.

除了上述生物学机制导致的局限性, 在数学模型的建立时, 如何加强数据与模型之间的联系是值得

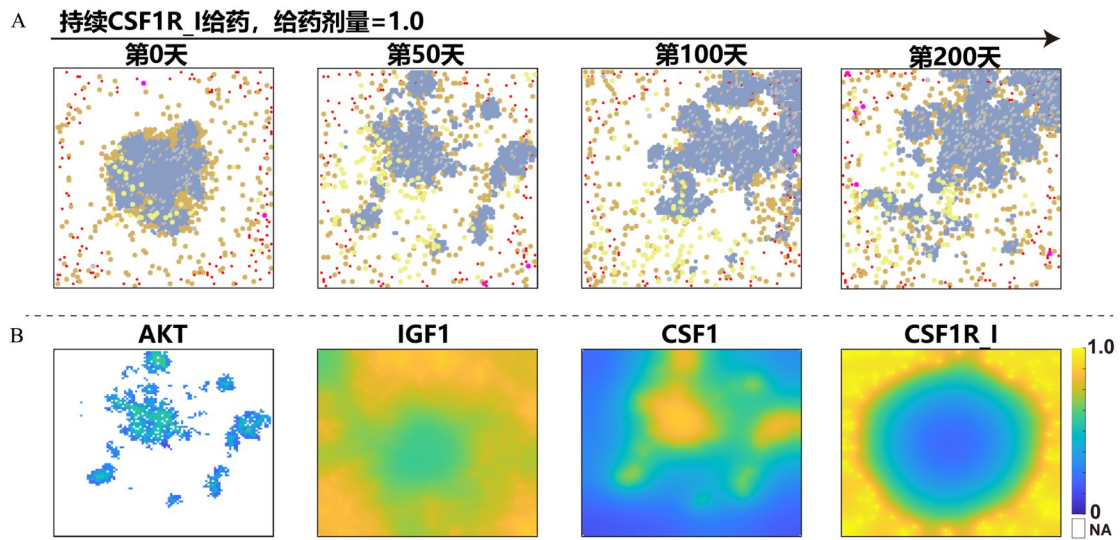


图 5 混合多尺度模型模拟胶质瘤耐药性的微环境空间分布结果
Fig. 5 Spatial distributions of microenvironmental factors in glioma drug resistance simulated by the hybrid multiscale model

我们思考的重要问题. 例如面对大量可用的生物信息学数据(如单细胞 RNA-seq 数据和空间转录组数据), 我们需要稳健高效的方法进行预处理. 例如, 本课题组闫璐璐等整合单细胞 RNA-seq 数据与空间转录组数据实现了对空间转录组数据的解卷积(Yan et al., 2023, 经过该方法处理后的空间转录组数据可以应用到多种数学模型中. 本课题组杨恒等在建立多尺度模型描述胶质瘤微环境的基础上, 整合了单细胞 RNA 测序数据、空间转录组学、组织 RNA 测序数据和 GBM 患者的临床数据, 证实了其关于基因突变和血管生成对靶向治疗反应性影响的模型预测是准确的(Yang et al., 2023). 在耐药性相关模型的建立时, 我们常假设耐药性均为用药后获得而忽略固有耐药性, 而在治疗开始前固有耐药性的监测和量化需要较多的数据支撑(Gatenby et al., 2009; Gallaher et al., 2018). 再者, 在模型拟合方面, 我们常在高维参数空间和随机模型的参数估计时遇到较大困难. 例如, 面对混合多尺度模型的高维参数空间, 可以尝试用机器学习的方法(主要是神经网络的方法)进行模拟(Cess et al., 2020a), 也有人利用贝叶斯方法尝试降低参数空间维度(Lima et al., 2021). 对于随机模型的参数估计则更具挑战性, 因为过程的方差本身就是随机模型的重要组成部分, 这种差异可能会被测量中的其他变异来源或实验过程所混淆(McDonald et al., 2023). 相比之下, 确定性模型在模型拟合时通常采用种群(或系统)的平均演化特性并尝试利用数学知识去除系统中的噪声.

最后, 在使用数学模型进行计算机模拟时, 我们需要使用高效的数值求解方法, 或是优化模型代码与算法并使用高性能硬件以降低模拟时长. 例如, 在求解 PDEs 时传统的有限差分法与向前欧拉法有较高的时间复杂度, 对此我们可以使用 CUDA c++ 结合高性能显卡并行求解.

展望未来, 采用模型和数据共同驱动的计算系统生物学研究范式, 通过利用数学建模与生物学实验以及高通量生物组学数据相结合, 有望深入研究药物治疗过程中微环境与肿瘤细胞在分子和细胞层次上交相互作用的规律, 进而分析微环境介导的获得性耐药形成和发展的演化机制, 并研究减少耐药性的优化控制策略, 为提高肿瘤药物治疗的效果提供指导和参考.

参考文献:

- ALBANO G, GIORNO V, ROMÁN-ROMÁN P, et al, 2015. Estimating and determining the effect of a therapy on tumor dynamics by means of a modified Gompertz diffusion process[J]. *J Theor Biol*, 364: 206–219.
- ALON U, 2007. An introduction to systems biology: Design principles of biological circuits[M]. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.

- ALTROCK P M, LIU L L, MICHOR F, 2015. The mathematics of cancer: Integrating quantitative models[J]. *Nat Rev Cancer*, 15(12): 730–745.
- ANGARONI F, GUIDI A, ASCOLANI G, et al, 2022. J-SPACE: A Julia package for the simulation of spatial models of cancer evolution and of sequencing experiments[J]. *BMC Bioinformatics*, 23(1): 269.
- ARVANITIS C D, ASKOXYLAKIS V, GUO Y, et al, 2018. Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 115(37): E8717–E8726.
- BAAR M, COQUILLE L, MAYER H, et al, 2016. A stochastic model for immunotherapy of cancer[J]. *Sci Rep*, 6: 24169.
- BACEVIC K, NOBLE R, SOFFAR A, et al, 2017. Spatial competition constrains resistance to targeted cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 8(1): 1995.
- BARKER H E, PAGET J T E, KHAN A A, et al, 2015. The tumour microenvironment after radiotherapy: Mechanisms of resistance and recurrence[J]. *Nat Rev Cancer*, 15(7): 409–425.
- BASANTA D, GATENBY R A, ANDERSON A R A, 2012. Exploiting evolution to treat drug resistance: Combination therapy and the double bind[J]. *Mol Pharm*, 9(4): 914–921.
- BAUER B, SIEBERT R, TRAUlsen A, 2014. Cancer initiation with epistatic interactions between driver and passenger mutations[J]. *J Theor Biol*, 358: 52–60.
- BERGMAN D, MARAZZI L, CHOWKWALE M, et al, 2022. PhysiPKPD: A pharmacokinetics and pharmacodynamics module for PhysiCell[J]. *GigaByte*, 2022: gigabyte72.
- BOZIC I, ANTAL T, OHTSUKI H, et al, 2010. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 107(43): 18545–18550.
- BOZIC I, NOWAK M A, 2013. Unwanted evolution[J]. *Science*, 342(6161): 938–939.
- BOZIC I, WU C J, 2020. Delineating the evolutionary dynamics of cancer from theory to reality[J]. *Nat Cancer*, 1(6): 580–588.
- BRESSLOFF P C, 2014. Stochastic processes in cell biology[M]. 2nd ed. Cham: Springer: 1–96.
- BROWN R, CURRY E, MAGNANI L, et al, 2014. Poised epigenetic states and acquired drug resistance in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 14(11): 747–753.
- CESS C G, FINLEY S D, 2020a. Data-driven analysis of a mechanistic model of CAR T cell signaling predicts effects of cell-to-cell heterogeneity[J]. *J Theor Biol*, 489: 110125.
- CESS C G, FINLEY S D, 2020b. Multi-scale modeling of macrophage-T cell interactions within the tumor microenvironment[J]. *PLoS Comput Biol*, 16(12): e1008519.
- CHAKRABARTI S, MICHOR F, 2017. Pharmacokinetics and drug interactions determine optimum combination strategies in computational models of cancer evolution[J]. *Cancer Res*, 77(14): 3908–3921.
- CHEN L, YANG J, TAN Y, et al, 2021. Threshold dynamics of a stochastic model of intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*, 100: 105856.
- CHENG J, ZHANG J, WU Z, et al, 2021. Inferring microenvironmental regulation of gene expression from single-cell RNA sequencing data using scMLnet with an application to COVID-19[J]. *Brief Bioinform*, 22(2): 988–1005.
- CHKHAIDZE K, HEIDE T, WERNER B, et al, 2019. Spatially constrained tumour growth affects the patterns of clonal selection and neutral drift in cancer genomic data[J]. *PLoS Comput Biol*, 15(7): e1007243.
- COJOC M, MÄBERT K, MUDERS M H, et al, 2015. A role for cancer stem cells in therapy resistance: Cellular and molecular mechanisms[J]. *Semin Cancer Biol*, 31: 16–27.
- CONDEELIS J, POLLARD J W, 2006. Macrophages: Obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis[J]. *Cell*, 124(2): 263–266.
- da SILVA-DIZ V, LORENZO-SANZ L, BERNAT-PEGUERA A, et al, 2018. Cancer cell plasticity: Impact on tumor progression and therapy response[J]. *Semin Cancer Biol*, 53: 48–58.
- de PALMA M, BIZIATO D, PETROVA T V, 2017. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 17(8): 457–474.
- DEAN M, FOJO T, BATES S, 2005. Tumour stem cells and drug resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 5(4): 275–284.

- EWENS W J, 2004. *Mathematical population genetics: I theoretical introduction*[M]. New York: Springer.
- FISCHER A, VÁZQUEZ-GARCÍA I, MUSTONEN V, 2015. The value of monitoring to control evolving populations[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 112(4): 1007–1012.
- GALLAHER J A, ENRIQUEZ-NAVAS P M, LUDDY K A, et al, 2018. Spatial heterogeneity and evolutionary dynamics modulate time to recurrence in continuous and adaptive cancer therapies[J]. *Cancer Res*, 78(8): 2127–2139.
- GATENBY R A, SILVA A S, GILLIES R J, et al, 2009. Adaptive therapy[J]. *Cancer Res*, 69(11): 4894–4903.
- GILLIES R J, VERDUZCO D, GATENBY R A, 2012. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work[J]. *Nat Rev Cancer*, 12(7): 487–493.
- GLUZMAN M, SCOTT J G, VLADIMIRSKY A, 2020. Optimizing adaptive cancer therapy: Dynamic programming and evolutionary game theory[J]. *Proc Biol Sci*, 287(1925): 20192454.
- GREENE J M, GEVERTZ J L, SONTAG E D, 2019. Mathematical approach to differentiate spontaneous and induced evolution to drug resistance during cancer treatment[J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 3: 1–20.
- GREENE J M, SANCHEZ-TAPIA C, SONTAG E D, 2020. Mathematical details on a cancer resistance model[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 8: 501.
- GUO Y, NIE Q, MacLEAN A L, et al, 2017. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation[J]. *Cancer Res*, 77(22): 6429–6441.
- HAMIS S, NITHIARASU P, POWATHIL G G, 2018. What does not kill a tumour may make it stronger: In silico insights into chemotherapeutic drug resistance[J]. *J Theor Biol*, 454: 253–267.
- HANAHAHAN D, COUSSENS L M, 2012. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 21(3): 309–322.
- HANNON B, RUTH M, 2014. *Modeling dynamic biological systems*[M]. Cham: Springer.
- HINOHARA K, WU H J, VIGNEAU S, et al, 2018. KDM5 histone demethylase activity links cellular transcriptomic heterogeneity to therapeutic resistance[J]. *Cancer Cell*, 34(6): 939–953.
- HOLOHAN C, van SCHAEYBROECK S, LONGLEY D B, et al, 2013. Cancer drug resistance: An evolving paradigm[J]. *Nat Rev Cancer*, 13(10): 714–726.
- HU Z, DING J, MA Z, et al, 2019. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer[J]. *Nat Genet*, 51(7): 1113–1122.
- JACKSON T L, BYRNE H M, 2000. A mathematical model to study the effects of drug resistance and vasculature on the response of solid tumors to chemotherapy[J]. *Math Biosci*, 164(1): 17–38.
- JAIN R K, TONG R T, MUNN L L, 2007. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: Insights from a mathematical model[J]. *Cancer Res*, 67(6): 2729–2735.
- JAYATHILAKE P G, VICTORI P, PAVILLET C E, et al, 2024. Metabolic symbiosis between oxygenated and hypoxic tumour cells: An agent-based modelling study[J]. *PLoS Comput Biol*, 20(3): e1011944.
- JOHNSON K A, GOODY R S, 2011. The original Michaelis constant: Translation of the 1913 Michaelis-Menten paper[J]. *Biochemistry*, 50(39): 8264–8269.
- KERKAR S P, RESTIFO N P, 2012. Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 72(13): 3125–3130.
- KHAN K H, CUNNINGHAM D, WERNER B, et al, 2018. Longitudinal liquid biopsy and mathematical modeling of clonal evolution forecast time to treatment failure in the PROSPECT-C phase II colorectal cancer clinical trial[J]. *Cancer Discov*, 8(10): 1270–1285.
- KIMMEL M, AXELROD D E, 2015. *Branching processes in biology* [M]. 2nd ed. New York: Springer.
- KLEMM F, JOYCE J A, 2015. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer[J]. *Trends Cell Biol*, 25(4): 198–213.
- LAI X L, STIFF A, DUGGAN M, et al, 2018. Modeling combination therapy for breast cancer with BET and immune checkpoint inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 115(21): 5534–5539.

- LIANG W S, ZHENG Y J, ZHANG J, et al, 2019. Multiscale modeling reveals angiogenesis-induced drug resistance in brain tumors and predicts a synergistic drug combination targeting EGFR and VEGFR pathways[J]. *BMC Bioinformatics*, 20(Suppl 7): 203.
- LIGGETT T M, 2005. *Interacting particle systems* [M]. Berlin: Springer.
- LIMA E A B F, FAGHIHI D, PHILLEY R, et al, 2021. Bayesian calibration of a stochastic, multiscale agent-based model for predicting in vitro tumor growth[J]. *PLoS Comput Biol*, 17(11): e1008845.
- LIU R Y, WANG S, TAN X W, et al, 2022. Identifying optimal adaptive therapeutic schedules for prostate cancer through combining mathematical modeling and dynamic optimization[J]. *Appl Math Model*, 107: 688–700.
- LUGANO R, RAMACHANDRAN M, DIMBERG A, 2020. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 77(9): 1745–1770.
- LUO J X, DENG M H, ZHANG X G, et al, 2023. ESICCC as a systematic computational framework for evaluation, selection, and integration of cell-cell communication inference methods[J]. *Genome Res*, 33(10): 1788–1805.
- MA Y F, TANG N, THOMPSON R C, et al, 2016. InsR/IGF1R pathway mediates resistance to EGFR inhibitors in glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 22(7): 1767–1776.
- MCDONALD T O, CHENG Y C, GRASER C, et al, 2023. Computational approaches to modelling and optimizing cancer treatment[J]. *Nat Rev Bioeng*, 1: 695–711.
- MEADS M B, GATENBY R A, DALTON W S, 2009. Environment-mediated drug resistance: A major contributor to minimal residual disease[J]. *Nat Rev Cancer*, 9(9): 665–674.
- MIRAMS G R, ARTHURS C J, BERNABEU M O, et al, 2013. Chaste: An open source C++ library for computational physiology and biology[J]. *PLoS Comput Biol*, 9(3): e1002970.
- MORAN P A P, 1962. *The statistical processes of evolutionary theory* [M]. Oxford: Clarendon Press.
- NI X R, WU W C, SUN X Q, et al, 2022. Interrogating glioma-M2 macrophage interactions identifies Gal-9/Tim-3 as a viable target against PTEN-null glioblastoma[J]. *Sci Adv*, 8(27): eabl5165.
- NICHOLSON D J, 2019. Is the cell really a machine?[J]. *J Theor Biol*, 477: 108–126.
- NICOL P B, BARABÁSI D L, COOMBES K R, et al, 2022. SITH: An R package for visualizing and analyzing a spatial model of intratumor heterogeneity[J]. *Comput Syst Oncol*, 2(2): e1033.
- NOBLE R, BURRI D, Le SUEUR C, et al, 2022. Spatial structure governs the mode of tumour evolution[J]. *Nat Ecol Evol*, 6(2): 207–217.
- OBENAUF A C, ZOU Y L, JI A L, et al, 2015. Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression [J]. *Nature*, 520(7547): 368–372.
- OLSEN M M, SIEGELMANN H T, 2013. Multiscale agent-based model of tumor angiogenesis[J]. *Procedia Comput Sci*, 18: 1016–1025.
- OPAŠIĆ L, SCOTT J G, TRAUlsen A, et al, 2020. CancerSim: A cancer simulation package for python 3[J]. *J Open Source Softw*, 5(53): 2436.
- ORLANDO P A, GATENBY R A, BROWN J S, 2012. Cancer treatment as a game: Integrating evolutionary game theory into the optimal control of chemotherapy[J]. *Phys Biol*, 9(6): 065007.
- PARYAD-ZANJANI S, SAINT-ANTOINE M M, SINGH A, 2021. Optimal scheduling of therapy to delay cancer drug resistance [J]. *IFAC-PapersOnLine*, 54(15): 239–244.
- PIVONKA P, ZIMAK J, SMITH D W, et al, 2008. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study[J]. *Bone*, 43(2): 249–263.
- PYONTECK S M, AKKARI L, SCHUHMACHER A J, et al, 2013. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression[J]. *Nat Med*, 19(10): 1264–1272.
- QUAIL D F, BOWMAN R L, AKKARI L, et al, 2016. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas[J]. *Science*, 352(6288): aad3018.
- QUAIL D F, JOYCE J A, 2017. The microenvironmental landscape of brain tumors[J]. *Cancer Cell*, 31(3): 326–341.

- REJNIK K A, ANDERSON A R A, 2011. Hybrid models of tumor growth[J]. *WIREs Mechanisms Disease*, 3(1): 115–125.
- SCHUSS Z, 2010. Theory and applications of stochastic processes: An analytical approach[M]. New York: Springer.
- SEFIDGAR M, SOLTANI M, RAAHEMIFAR K, et al, 2015. Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature[J]. *Microvasc Res*, 99: 43–56.
- SFAKIANAKIS N, MADZVAMUSE A, CHAPLAIN M A J, 2020. A hybrid multiscale model for cancer invasion of the extracellular matrix[J]. *Multiscale Model Simul*, 18(2): 824–850.
- SMITH J M, PRICE G R, 1973. The logic of animal conflict[J]. *Nature*, 246: 15–18.
- SOMASUNDARAM R, ZHANG G, FUKUNAGA-KALABIS M, et al, 2017. Tumor-associated B-cells induce tumor heterogeneity and therapy resistance[J]. *Nat Commun*, 8(1): 607.
- STANKOVÁ K, BROWN J S, DALTON W S, et al, 2019. Optimizing cancer treatment using game theory: A review[J]. *JAMA Oncol*, 5(1): 96–103.
- STEIN S, ZHAO R, HAENO H, et al, 2018. Mathematical modeling identifies optimum lapatinib dosing schedules for the treatment of glioblastoma patients[J]. *PLoS Comput Biol*, 14(1): e1005924.
- STRAUSSMAN R, MORIKAWA T, SHEE K, et al, 2012. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion[J]. *Nature*, 487(7408): 500–504.
- STROBL M A R, WEST J, VIOSSAT Y, et al, 2021. Turnover modulates the need for a cost of resistance in adaptive therapy[J]. *Cancer Res*, 81(4): 1135–1147.
- SUN X Q, BAO J G, NELSON K C, et al, 2013. Systems modeling of anti-apoptotic pathways in prostate cancer: Psychological stress triggers a synergism pattern switch in drug combination therapy[J]. *PLoS Comput Biol*, 9(12): e1003358.
- SUN X Q, BAO J G, SHAO Y Z, 2016a. Mathematical modeling of therapy-induced cancer drug resistance: Connecting cancer mechanisms to population survival rates[J]. *Sci Rep*, 6: 22498.
- SUN X Q, HU B, 2018. Mathematical modeling and computational prediction of cancer drug resistance[J]. *Brief Bioinform*, 19(6): 1382–1399.
- SUN X Q, SU J, BAO J G, et al, 2012a. Cytokine combination therapy prediction for bone remodeling in tissue engineering based on the intracellular signaling pathway[J]. *Biomaterials*, 33(33): 8265–8276.
- SUN X Q, ZHANG J, NIE Q, 2021. Inferring latent temporal progression and regulatory networks from cross-sectional transcriptomic data of cancer samples[J]. *PLoS Comput Biol*, 17(3): e1008379.
- SUN X Q, ZHANG J, ZHAO Q, et al, 2016b. Stochastic modeling suggests that noise reduces differentiation efficiency by inducing a heterogeneous drug response in glioma differentiation therapy[J]. *BMC Syst Biol*, 10(1): 73.
- SUN X Q, ZHANG L, TAN H, et al, 2012b. Multi-scale agent-based brain cancer modeling and prediction of TKI treatment response: Incorporating EGFR signaling pathway and angiogenesis[J]. *BMC Bioinformatics*, 13: 218.
- SUN X Q, ZHENG X K, ZHANG J J, et al, 2015. Mathematical modeling reveals a critical role for cyclin D1 dynamics in phenotype switching during glioma differentiation[J]. *FEBS Lett*, 589(18): 2304–2311.
- SUN X Q, BAO J G, 2023. Multiscale mathematical models for biological systems[J]. *Front Math China*, 18(2): 75–94.
- TANAKA G, HIRATA Y, GOLDENBERG S L, et al, 2010. Mathematical modelling of prostate cancer growth and its application to hormone therapy[J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 368(1930): 5029–5044.
- TANG S Y, LI S, TANG B, et al, 2023. Hormetic and synergistic effects of cancer treatments revealed by modelling combinations of radio- or chemotherapy with immunotherapy[J]. *BMC Cancer*, 23(1): 1040.
- van LIEDEKERKE P, PALM M M, JAGIELLA N, et al, 2015. Simulating tissue mechanics with agent-based models: Concepts, perspectives and some novel results[J]. *Comput Part Mech*, 2(4): 401–444.
- VOUTOURI C, KIRKPATRICK N D, CHUNG E, et al, 2019. Experimental and computational analyses reveal dynamics of tumor vessel cooption and optimal treatment strategies[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 116(7): 2662–2671.
- WACLAW B, BOZIC I, PITTMAN M E, et al, 2015. A spatial model predicts that dispersal and cell turnover limit intratumour heterogeneity[J]. *Nature*, 525(7568): 261–264.
- WEST J, YOU L, ZHANG J S, et al, 2020. Towards multidrug adaptive therapy[J]. *Cancer Res*, 80(7): 1578–1589.

- WEST J B, DINH M N, BROWN J S, et al, 2019. Multidrug cancer therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: An evolution-based strategy[J]. *Clin Cancer Res*, 25(14): 4413–4421.
- YAN L L, SUN X Q, 2023. Benchmarking and integration of methods for deconvoluting spatial transcriptomic data [J]. *Bioinformatics*, 39(1):btac805.
- YANG H, LIN H F, SUN X Q, 2023. Multiscale modeling of drug resistance in glioblastoma with gene mutations and angiogenesis [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 21: 5285–5295.
- ZHANG J, GUAN M G, WANG Q L, et al, 2020. Single-cell transcriptome-based multilayer network biomarker for predicting prognosis and therapeutic response of gliomas[J]. *Brief Bioinform*, 21(3): 1080–1097.
- ZHANG J J, ZHOU T S, 2019a. Markovian approaches to modeling intracellular reaction processes with molecular memory[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 116(47): 23542–23550.
- ZHANG J J, ZHU W B, WANG Q L, et al, 2019b. Differential regulatory network-based quantification and prioritization of key genes underlying cancer drug resistance based on time-course RNA-seq data[J]. *PLoS Comput Biol*, 15(11): e1007435.
- ZHANG X N, FANG Y L, ZHAO Y D, et al, 2014. Mathematical modeling the pathway of human breast cancer[J]. *Math Biosci*, 253: 25–29.
- ZHENG X M, KOH G Y, JACKSON T, 2013. A continuous model of angiogenesis: Initiation, extension, and maturation of new blood vessels modulated by vascular endothelial growth factor, angiopoietins, platelet-derived growth factor-B, and pericytes [J]. *Discrete Contin Dyn Syst B*, 18(4): 1109–1154.
- ZHENG Y J, BAO J G, ZHAO Q Y, et al, 2018. A spatio-temporal model of macrophage-mediated drug resistance in glioma immunotherapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 17(4): 814–824.
- ZHOU D, LUO Y, DINGLI D, et al, 2019. The invasion of de-differentiating cancer cells into hierarchical tissues [J]. *PLoS Comput Biol*, 15(7): e1007167.

(责任编辑 冯兆永)