

DOI: 10.15886/j.cnki.hdxzbk.2024011502

CSTR: 32403.14.hndk.2024011502

数理基础科学



引用格式:张盼盼,白晓君,张昕,等.记忆诱导下肿瘤细胞发展的动力学演化[J].海南大学学报(自然科学版中英文),2025,43(1):91-102.

Citation:ZHANG Panpan, BAI Xiaojun, ZHANG Xin, et al. Dynamic evolution of memory-induced tumor cell development[J]. Natural Science of Hainan University, 2025, 43(1): 91-102.

记忆诱导下肿瘤细胞发展的动力学演化

张盼盼^{1,2}, 白晓君^{1,2}, 张昕^{1,2}, 王浩华^{1,2*}

(1. 海南大学 数学与统计学院, 海南海口 570228;
2. 海南省工程建模与统计计算重点实验室, 海南海口 570228)

摘要: 研究具有非马尔可夫性的肿瘤细胞生长模型, 通过定义记忆尺度, 刻画肿瘤细胞演化进程的非马氏依赖性。首先, 证明了肿瘤细胞演化进程中有效转移速率的存在性, 进而论证带记忆网络与马氏网络的等价性。此等价性依赖于记忆尺度的可控性, 诱导肿瘤细胞生长进程的涨落, 规范了不同进程下肿瘤细胞生长的噪声理论表达。数值模拟结果表明, 细胞突变中的记忆尺度放大肿瘤细胞表达的噪声水平; 反之, 吞噬过程中的记忆尺度压制肿瘤进程的噪声, 即肿瘤细胞的演化受记忆水平的双重影响。

关键词: 肿瘤细胞生长模型; 分子记忆; 噪声; 非马氏过程; 网络等价性

中图分类号: R181; O232

文献标志码: A

文章编号: 1004-1729(2025)01-0091-12

Dynamic evolution of memory-induced tumor cell development

ZHANG Panpan^{1,2}, BAI Xiaojun^{1,2}, ZHANG Xin^{1,2}, WANG Haohua^{1,2*}

(1. School of Mathematics and Statistics, Hainan University, Haikou 570228, China; 2. Hainan Key Laboratory for engineering modeling and statistical calculation, Haikou 570228, China)

Abstract: In the report, the tumor cell growth model with non-Markovian characteristics was studied, and the memory scales were defined to characterize the non-Markovian dependence of tumor cell evolution. Firstly, the existence of an effective metastasis rate in the evolutionary process of tumor cells was demonstrated; secondly, the equivalence between memory networks and Markov networks was demonstrated. The equivalence depended on the controllability of memory scale, which induced the fluctuations of the growth process of tumor cells and normalized the theoretical expression of the noise in the tumor cell growth during the different processes. The numerical simulation results indicated that the memory scale in the cell mutations amplifies the noise level expressed by tumor cells; on the contrary, the memory scale during the phagocytosis process suppresses the noise of tumor progression, which suggested that the evolution of tumor cells is influenced by the dual effects of the memory levels.

Keywords: tumor cell growth model; molecular memory; noise; non-Markov processes; network equivalence

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(12261028, 11961018); 海南省重点研发项目(ZDYF2021SHFZ231); 海南省自然科学基金项目(120RC451, 2019RC168); 海南省研究生创新创业项目(Qhys2023-117)

作者简介: 张盼盼(1998—), 女, 河南周口人, 海南大学数学与统计学院数学专业 2022 级硕士研究生, E-mail: 569033217@qq.com

通信作者: 王浩华(1981—), 男, 湖北天门人, 博士, 教授, 研究方向: 随机动力系统, E-mail: huazi8112@hainanu.edu.cn

0 引言

肿瘤细胞的发育是复杂的、多尺度动态演化过程,实时模拟和控制细胞发育过程,是刻画肿瘤产生机制的核心手段。由于效应细胞的存在,肿瘤细胞发育过程可以通过细胞生长模型模拟^[1-2]。现有研究发现噪声强度对肿瘤细胞生长至关重要。Fiasconaro 等^[3]提供了在存在自发外部噪声的情况下负责优化周期性肿瘤治疗的机制的定量分析,额外的扰动(对周期性治疗建模)不足以克服屏障高度并导致癌症消退时,少量噪声的存在可以积极地增强治疗,将系统驱动到肿瘤消退的状态。Zhong 等^[4-5]研究了抗肿瘤系统中出现的纯乘性噪声诱导的随机共振,将肿瘤细胞依据免疫能力分为3种状态:激发态、亚激发态和非激发态,并发现乘性噪声对非激发的肿瘤有积极的影响,而对激发的肿瘤有负面的影响。Ochab-marcinek 等^[6]通过分析跨越波动势垒的远离平衡逃逸问题,确定了在癌细胞浓度二分波动的情况下,癌细胞群最有效衰变动力学的条件。Chen 等^[7]从噪声强度和相干时间2个方面探讨了噪声对肿瘤表型多样性的调节作用,发现肿瘤细胞将利用外界噪声在功能失调的环境中生存。噪声不仅对肿瘤细胞的动力学演化起到调控作用,近期研究表明,表达噪声对细胞命运抉择也有双向性的调控作用。Jiao 等^[8]通过研究跳跃参数和交叉参数发现噪声对细胞命运的影响,进一步测试了在 HIV 基因整合位点的转录动力学,噪声增强对 HIV 转录增强的双向性调控作用。李孟阳等^[9]研究了在稳态平衡点附近高斯白噪声对细胞密度均值与二阶矩的影响,发现在第一个稳态点处微环境噪声有利于肿瘤的生存和生长,二阶矩曲线则说明在第二个稳态点附近肿瘤细胞密度持续波动很大,但受微环境噪声影响较小,未成熟的淋巴细胞与肿瘤细胞都非线性地敏感依赖于免疫系统的杀死率参数。不同于以往的研究,笔者研究了具有记忆性的肿瘤细胞生长模型,首先证明了肿瘤细胞演化进程中有效转移速率的存在性,进而论证带记忆网络与马氏网络的等价性,然后确定了在突变过程中,记忆尺度会增大肿瘤细胞以及死亡肿瘤细胞的噪声水平;吞噬过程中,记忆尺度会降低肿瘤细胞以及死亡肿瘤细胞的噪声水平;降解过程中,记忆尺度会降低死亡肿瘤细胞的噪声水平。同时记忆尺度也会影响不同过程中的细胞均值,最后通过 Matlab 软件进行数值模拟,模拟结果与分析结果一致。

1 模型建立

肿瘤细胞的生长过程主要包括正常细胞突变为肿瘤细胞、效应细胞吞噬肿瘤细胞、聚合死亡肿瘤细胞被降解,可用以下反应系统来表述



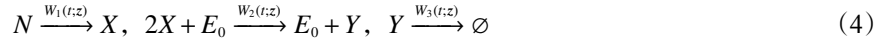
模型中 X 、 Y 分别表示肿瘤细胞与死亡的肿瘤细胞, N 、 E_0 分别表示正常细胞和效应细胞, \tilde{w}_1 、 \tilde{w}_2 、 \tilde{w}_3 分别表示每个反应过程的反应速率。方程(1)对应的速率方程为

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = n\tilde{w}_1 - 2\tilde{w}_2x^2e_0 \\ \frac{dy}{d\tau} = \tilde{w}_2x^2e_0 - \tilde{w}_3y \end{cases} \quad (2)$$

其中, n 、 x 、 y 、 e_0 分别表示 N 、 X 、 Y 、 E_0 的浓度。假设 $k = \tilde{w}_1$, $\frac{ve_0}{1+e_0^2} = \tilde{w}_2$, $d = \tilde{w}_3$ 且 $t = \tau$, 则方程(2)可转化为肿瘤生长模型的标准方程

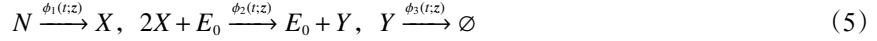
$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = nk - \frac{2ve_0^2x^2}{1+e_0^2} \\ \frac{dy}{dt} = \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} - dy \end{cases} \quad (3)$$

令 $W_1(t; z)$ 表示正常细胞突变为肿瘤细胞的等待时间分布, $W_2(t; z)$ 表示肿瘤细胞与效应细胞结合生成死亡的肿瘤细胞的等待时间分布, $W_3(t; z)$ 表示死亡肿瘤细胞被降解的等待时间分布, 则反应方程(1)可描述为



其中, $z = (x, y)^T$ 表示系统的微观状态。

由于反应速率恒定, 所以可引用指数分布描述等待时间分布 $W_i(t; z) = \tilde{a}_i(z) \exp\{-\tilde{a}_i(z)t\}$, $i = 1, 2, 3$, 其中 $\tilde{a}_1(z) = n\tilde{w}_1$, $\tilde{a}_2(z) = x^2 e_0 \tilde{w}_2$, $\tilde{a}_3(z) = y\tilde{w}_3$ 是系统 (4) 中 3 个反应对应的反应倾向函数。令 $k = \tilde{w}_1$, $\frac{ve_0}{1 + e_0^2} = \tilde{w}_2$, $d = \tilde{w}_3$, 系统 (1) 可进一步表述为



其中, $\phi_i(t; z) = a_i(z) \exp\{-a_i(z)t\}$, $i = 1, 2, 3$, $a_1(z) = nk$, $a_2(z) = \frac{ve_0^2 x^2}{1 + e_0^2}$, $a_3(z) = dy$ 。

2 非马氏情况下的化学主方程

引理 1^[10] 对于含有 L 个反应, N 个不同粒子的系统, 若 $n = (n_1, n_2, \dots, n_N)$ 表示粒子的状态向量, $\varphi_i(n; t) dt$ 表示在时间间隔 $[t, t + dt]$ 内第 i 个反应发生的概率, $M_i(t; n)$ 表示第 i 个反应的记忆函数, 则

$$\tilde{M}_i(s; n) = \frac{s\tilde{\varphi}_i(s; n)}{1 - \sum_{j=1}^L \tilde{\varphi}_j(s; n)}, \quad 1 \leq i \leq L$$

定理 1 在非马氏情况下系统 (4) 具有非指数的等待时间分布, 记为记忆函数 $M_i(s; z)$, $i = 1, 2, 3$, 系统处于时刻 t 概率函数为 $P(z; t)$, 则在 Erlang 分布建模下系统 (4) 的化学主方程为

$$s\tilde{P}(z; s) = \tilde{P}(z; 0) + (E_1^{-1} - I) [\tilde{M}_1(s; z) \tilde{P}(z; s)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I) [\tilde{M}_2(s; z) \tilde{P}(z; s)] + (E_2 - I) [\tilde{M}_3(s; z) \tilde{P}(z; s)] \quad (6)$$

证明 利用 Erlang 分布对多步骤过程进行建模^[11], 设

$$\phi_i(t; z) = \frac{[a_i(z)]^{\mu_i}}{\Gamma(\mu_i)} t^{\mu_i - 1} \exp\{-a_i(z)t\}, \quad i = 1, 2, 3$$

其中, $\Gamma(\cdot)$ 为 Gamma 分布, μ_i 为记忆尺度且只取正整数。

若 $\mu_i = 1$, 则 $\phi_i(t; z) = a_i(z) \exp\{-a_i(z)t\}$, $i = 1, 2, 3$, 系统 (5) 的化学主方程可表示为

$$\frac{\partial}{\partial t} P(z; t) = (E_1^{-1} - I) [a_1(z) P(z; t)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I) [a_2(z) P(z; t)] + (E_2 - I) [a_3(z) P(z; t)] \quad (7)$$

其中, E 为步长算子, E^{-1} 为 E 的反算子, I 为单位算子。

考虑到记忆尺度所诱导的非线性的影响, 对 (7) 进行拉普拉斯变换可得

$$s\tilde{P}(z; s) = \tilde{P}(z; 0) + (E_1^{-1} - I) [\tilde{a}_1(z) \tilde{P}(z; s)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I) [\tilde{a}_2(z) \tilde{P}(z; s)] + (E_2 - I) [\tilde{a}_3(z) \tilde{P}(z; s)] \quad (8)$$

其中, $\tilde{P}(z; s)$ 是 $P(z; t)$ 的拉普拉斯变换。

若 $\mu_i > 1$, $\phi_i(t; z) = \frac{[a_i(z)]^{\mu_i}}{\Gamma(\mu_i)} t^{\mu_i - 1} \exp\{-a_i(z)t\}$, $i = 1, 2, 3$ 。由引理 1 可知

$$\tilde{M}_i(s; z) = \frac{s\tilde{\zeta}_i(s; z)}{1 - \sum_{j=1}^3 \tilde{\zeta}_j(s; z)}, \quad i = 1, 2, 3$$

其中, $\zeta_i(t; z)$ 表示发生的第 i 个反应和时间间隔 $[t, t + dt]$ 中的反应等待时间的联合分布, 即 $\zeta_i(t; z) =$

$$\phi_i(t; z) \prod_{j \neq i} \left[1 - \int_0^t \phi_j(t'; z) dt' \right]$$

为了清楚起见, 考虑以下等待时间分布的特殊情况

$$\phi_2(t; \mathbf{z}) = \frac{[a_2(\mathbf{z})]^{\mu_2}}{\Gamma(\mu_2)} t^{\mu_2-1} \exp\{-a_2(\mathbf{z})t\}, \quad \phi_i = a_i(\mathbf{z}) \exp\{-a_i(\mathbf{z})t\}, \quad i = 1, 3$$

其中, μ_2 为第二个反应的记忆尺度, $a_1(\mathbf{z}) = nk$, $a_2(\mathbf{z}) = \frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2}$, $a_3(\mathbf{z}) = dy$ 。根据 $\varsigma_i(t; \mathbf{z})$ 的定义可知

$$\varsigma_2(t; \mathbf{z}) = \frac{[a_2(\mathbf{z})]^{\mu_2} t^{\mu_2-1}}{\Gamma(\mu_2)} \exp\left\{-t \sum_{j=1}^3 a_j(\mathbf{z})\right\}, \quad \varsigma_i(t; \mathbf{z}) = a_i(\mathbf{z}) \exp\left\{-t \sum_{j=1}^3 a_j(\mathbf{z})\right\} \times \sum_{j=0}^{\mu_2-1} \frac{[a_2(\mathbf{z})t]^j}{j!}, \quad i = 1, 3$$

对 2 个方程作拉普拉斯变换为

$$\tilde{\varsigma}_2(s; \mathbf{z}) = \frac{[a_2(\mathbf{z})]^{\mu_2}}{\left[s + \sum_{i=1}^3 a_i(\mathbf{z})\right]^{\mu_2}}, \quad \tilde{\varsigma}_i(s; \mathbf{z}) = a_i(\mathbf{z}) \sum_{j=0}^{\mu_2-1} \frac{[a_2(\mathbf{z})]^j}{\left[s + \sum_{i=1}^3 a_i(\mathbf{z})\right]^{j+1}}, \quad i = 1, 3$$

根据连续时间随机行走理论^[12-13], 可以得到拉普拉斯变换下的化学主方程

$$s\tilde{P}(\mathbf{z}; s) = \tilde{P}(\mathbf{z}; 0) + (E_1^{-1} - I) \left[\tilde{M}_1(s; \mathbf{z}) \tilde{P}(\mathbf{z}; s) \right] + (E_1^2 E_2^{-1} - I) \left[\tilde{M}_2(s; \mathbf{z}) \tilde{P}(\mathbf{z}; s) \right] + (E_2 - I) \left[\tilde{M}_3(s; \mathbf{z}) \tilde{P}(\mathbf{z}; s) \right] \quad (9)$$

其中, $\tilde{M}_i(s; \mathbf{z})$ 为第 i 个反应的记忆函数 $M_i(s; \mathbf{z})$ 的拉普拉斯变换形式。

证毕。

由于 2 个函数的卷积的拉普拉斯变换等于 2 个函数的拉普拉斯变换的卷积, 所以在相同的时间范围内, 式(9)可以表示为

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(\mathbf{z}; t) = & \int_0^t \{(E_1^{-1} - I) [M_1(s; \mathbf{z}) P(\mathbf{z}; s)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I) [M_2(s; \mathbf{z}) P(\mathbf{z}; s)]\} dt' + \\ & \int_0^t (E_2 - I) [M_3(s; \mathbf{z}) P(\mathbf{z}; s)] dt' \end{aligned} \quad (10)$$

3 $K_i(\mathbf{z})$ 存在性

定理 2 对于系统(4), 当 $\tilde{M}_i(s; \mathbf{z}) = \frac{s\tilde{\varsigma}_i(s; \mathbf{z})}{1 - \sum_{j=1}^3 \tilde{\varsigma}_j}$ 表示第 i 个反应的记忆函数的拉普拉斯变换时, 极限

$\lim_{s \rightarrow 0} \tilde{M}_i(s; \mathbf{z})$ 存在。

证明 由于 $\varsigma_i(t; \mathbf{z}) = \phi_i(t; \mathbf{z}) \prod_{j \neq i} \left[1 - \int_0^t \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right]$, 其中 $\prod_{j \neq i} \left[1 - \int_0^t \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right]$ 可表示 3 个反应中其余 2 个反应同时不发生的概率。

因此

$$\sum_{i=1}^3 \varsigma_i(t; \mathbf{z}) = \sum_{i=1}^3 \phi_i(t; \mathbf{z}) \prod_{j \neq i} \left[1 - \int_0^t \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right] = \sum_{i=1}^3 \phi_i(t; \mathbf{z}) \prod_{j \neq i} \int_0^\infty \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' = -\frac{\partial}{\partial t} \prod_{j=1}^3 \int_0^\infty \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt'$$

进一步可得

$$\begin{aligned} 1 - \sum_{i=1}^3 \int_0^\infty \exp\{-st\} \varsigma_i(t; \mathbf{z}) dt = & 1 + \int_0^\infty \exp\{-st\} \left[\frac{\partial}{\partial t} \prod_{j=1}^3 \int_0^\infty \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right] dt = \\ & 1 + \exp\{-st\} \left[\prod_{j=1}^3 \int_0^\infty \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right] \Big|_{t=0} + \int_0^\infty s \exp\{-st\} \left[\prod_{j=1}^3 \int_0^\infty \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right] dt = \\ & \int_0^\infty s \exp\{-st\} \left[\prod_{j=1}^3 \int_0^\infty \phi_j(t'; \mathbf{z}) dt' \right] dt \end{aligned}$$

由上述 2 个结果代入可得

$$\lim_{s \rightarrow 0} \tilde{M}_i(s; z) = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{s \tilde{\zeta}_i(s; z)}{1 - \sum_{j=1}^3 \tilde{\zeta}_j(s; z)} = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{\int_0^\infty s \exp\{-st\} \zeta_i(t; z) dt}{\int_0^\infty s \exp\{-st\} \left[\prod_{j=1}^3 \int_t^\infty \varphi_j(t'; z) dt' \right] dt} = \frac{\int_0^\infty \zeta_i(t; z) dt}{\int_0^\infty \left[\prod_{j=1}^3 \int_t^\infty \varphi_j(t'; z) dt' \right] dt}$$

$$\text{即 } \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{M}_i(s; z) = K_i(z) = \frac{\int_0^{+\infty} \varphi_i(t; z) \left[\prod_{j \neq i} \int_t^\infty \varphi_j(t'; z) dt' \right] dt}{\int_0^{+\infty} \left[\prod_{j=1}^3 \int_t^\infty \varphi_j(t'; z) dt' \right] dt}, \text{ 称 } K_i(z) \text{ 为第 } i \text{ 个反应的有效转移速率, 且当}$$

$\varphi_i(t; z) = a_i(z) \exp\{-a_i(z)t\}$ 时有 $K_i(z) = a_i(z)$ 。

证毕。

4 网络等价性

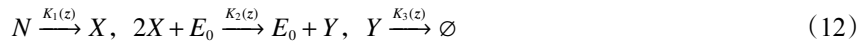
引理 2^[14] 平稳状态下动态密度概率函数等于平稳概率密度函数。

定理 3 $t \rightarrow \infty$ 时, 非马尔可夫过程(1)与马尔可夫过程(12)具有相同的稳定性质。

证明 根据引理 2 以及拉普拉斯变换的定义可知 $\lim_{s \rightarrow 0} \tilde{P}(z; s) = P(z)$, 对式(9)两边同乘以 s 并对 s 取极限, 结合定理 2, 可得到对应的平稳情况下的化学主方程

$$(E_1^{-1} - I)[K_1(z)P(z)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I)[K_2(z)P(z)] + (E_2 - I)[K_3(z)P(z)] = 0 \tag{11}$$

由此可以构建一个马尔可夫反应过程, 该过程与原始的反应(1)有相同的网络结构和相同的反应底物, 且可将 $K_i(z)$ 为第 i 个反应的反应倾向函数, 所构建的过程可以表述为



对于此反应网络, 假设 $G_i(z; t)$ 表示其在时间 t 时处于状态 z 的概率, 则其对应的化学主方程为

$$\frac{\partial}{\partial t} G(z; t) = (E_1^{-1} - I)[K_1(z)P(z)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I)[K_2(z)P(z)] + (E_2 - I)[K_3(z)P(z)] \tag{13}$$

对其进行拉普拉斯变换可得

$$s \tilde{G}(z; s) = \tilde{G}(z; 0) + (E_1^{-1} - I)[K_1(z) \tilde{G}(z; s)] + (E_1^2 E_2^{-1} - I)[K_2(z) \tilde{G}(z; s)] + (E_2 - I)[K_3(z) \tilde{G}(z; s)] \tag{14}$$

证毕。

由于 2 个系统有相同的稳定状态, 所以接下来主要对马尔可夫过程进行分析。相应的速率方程为

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = K_1(z) - 2K_2(z) \\ \frac{dy}{dt} = K_2(z) - K_3(z) \end{cases} \tag{15}$$

其中, $z = (x, y)^T$, x 、 y 分别是 X 、 Y 的浓度。

该方程的稳态形式为

$$\begin{cases} K_1(z) - 2K_2(z) = 0 \\ K_2(z) - K_3(z) = 0 \end{cases} \tag{16}$$

5 记忆性诱导噪声波动分析

由于定理 3, 模型(1)与模型(12)具有相同的平稳性质, 考虑模型(12), 得到不同过程中记忆性对噪声的影响:

(1) 突变过程: $\mu_1 \neq 1$ 、 $\mu_2 = 1$ 、 $\mu_3 = 1$, 肿瘤细胞的噪声 $\eta_1(n, k, v, e_0, d, \mu_1)$, 死亡肿瘤细胞的噪声

$\eta_2(n, k, v, e_0, d, \mu_1)$ 都是关于 μ_1 的单调递增函数。

(2) 吞噬过程: $\mu_1 = 1$ 、 $\mu_2 \neq 1$ 、 $\mu_3 = 1$, 肿瘤细胞的噪声 $\eta_1(n, k, v, e_0, d, \mu_2)$, 死亡肿瘤细胞的噪声 $\eta_1(n, k, v, e_0, d, \mu_2)$ 都是关于 μ_2 的单调递减函数。

(3) 降解过程: $\mu_1 = 1$ 、 $\mu_2 = 1$ 、 $\mu_3 \neq 1$, 死亡肿瘤细胞的噪声 $\eta_2(n, k, v, e_0, d, \mu_3)$ 是关于 μ_3 的单调递减函数。
证明

(1) $\mu_1 \neq 1$ 、 $\mu_2 = 1$ 、 $\mu_3 = 1$ 。在突变过程中, 3个反应方程的有效转移率分别为

$$K_1 = \frac{\left(\frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} + dy\right)(nk)^{\mu_1}}{\left(nk + \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} + dy\right)^{\mu_1} - (nk)^{\mu_1}}, \quad K_2 = \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2}, \quad K_3 = dy$$

因此, 稳态方程可表示为

$$\begin{cases} \frac{\left(\frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} + dy\right)(nk)^{\mu_1}}{\left(nk + \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} + dy\right)^{\mu_1} - (nk)^{\mu_1}} - \frac{2ve_0^2x^2}{1+e_0^2} = 0 \\ \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} - dy = 0 \end{cases} \quad (17)$$

可求得稳定解为

$$x_s = \sqrt{\frac{nk(1+e_0^2)(2^{\frac{1}{\mu_1}} - 1)}{2ve_0^2}}, \quad y_s = \frac{nk(2^{\frac{1}{\mu_1}} - 1)}{2d}$$

令 $R = \frac{\partial K_1}{\partial x}$, $S = \frac{\partial K_1}{\partial y}$, 可求得

$$R = -\frac{2e_0^2vx(kn)^{\mu_1}}{(e_0^2+1)\left[(kn)^{\mu_1} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_1}\right]} - \frac{2e_0^2u_1vx(kn)^{\mu_1}\left(dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)\left(kn + dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_1-1}}{(e_0^2+1)\left[(kn)^{\mu_1} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_1}\right]^2} \quad (18)$$

$$S = -\frac{d(kn)^{\mu_1}}{(kn)^{\mu_1} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_1}} - \frac{du_1(kn)^{\mu_1}\left(dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)\left(kn + dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_1-1}}{\left[(kn)^{\mu_1} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_1}\right]^2} \quad (19)$$

将稳定解 x_s 、 y_s 代入式(18)和(19)可得

$$R_s = \frac{2ve_0^2x_s}{1+e^2} \left[1 - \mu_1 2^{\frac{\mu_1-1}{\mu_1}} (2^{\frac{1}{\mu_1}} - 1)\right], \quad S_s = d - \mu_1 d 2^{\frac{\mu_1-1}{\mu_1}} (2^{\frac{1}{\mu_1}} - 1) \quad (20)$$

通过计算可求得该稳态方程组的雅可比矩阵 A_s 为

$$A_s = (a_{ij}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial K_1}{\partial x} - 2\frac{\partial K_2}{\partial x} & \frac{\partial K_1}{\partial y} - 2\frac{\partial K_2}{\partial y} \\ \frac{\partial K_2}{\partial x} - \frac{\partial K_3}{\partial x} & \frac{\partial K_2}{\partial y} - \frac{\partial K_3}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2} & S_s \\ \frac{2ve_0^2x_s}{1+e_0^2} & -d \end{pmatrix}$$

$$D_s = (d_{ij}) = \begin{pmatrix} K_1 + 4K_2 & -2K_2 \\ -2K_2 & K_2 + K_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 6dy_s & -2dy_s \\ -2dy_s & 2dy_s \end{pmatrix}$$

由李雅普诺夫矩阵方程 $A_s \Sigma_s + \Sigma_s A_s^T + D_s = 0$, 其中 $\Sigma_s = (\sigma_{ij})$ 为协方差矩阵, 代入 A_s 、 D_s 可得

$$2\left(R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\right)\sigma_{11} + 2S_s\sigma_{12} + 6dy_s = 0 \quad (21)$$

$$\left(R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\right)\sigma_{12} + S_s\sigma_{22} + \frac{2ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\sigma_{11} - d\sigma_{12} - 2dy_s = 0 \quad (22)$$

$$\frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\sigma_{12} - 2d\sigma_{22} + 2dy_s = 0 \quad (23)$$

由式(21)和(23)可求得

$$\sigma_{12} = \frac{-d_{11} - 2a_{11}\sigma_{11}}{2a_{11}} = \frac{-3dy_s - \left(R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\right)\sigma_{11}}{R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}} \quad (24)$$

$$\sigma_{22} = \frac{-2dy_s - 2\left(\frac{2ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\right)\sigma_{12}}{-2d} = y_s - \frac{2ve_0^2x_s}{d(1+e_0^2)} \left[\frac{-3dy_s - \left(R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}\right)\sigma_{11}}{R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}} \right] \quad (25)$$

将式(24)、(25)代入式(22)求解可得

$$\sigma_{11} = -\frac{2dy_s - S_s y_s - \frac{3d^2 y_s}{S_s} + \frac{3dty_s}{S_s} + \frac{6e_0^2 vx_s y_s}{e_0^2 + 1}}{\frac{t^2}{S_s} - \frac{dt}{S_s} - \frac{2e_0^2 vx_s}{e_0^2 + 1} + \frac{2e_0^2 tvx_s}{d(e_0^2 + 1)}}$$

其中, $t = R_s - \frac{4ve_0^2x_s}{1+e_0^2}$ 。

可求得肿瘤细胞和死亡肿瘤细胞的噪声分别为

$$\eta_1 = \frac{\sigma_{11}}{x_s^2} = -\frac{2dy_s - S_s y_s - \frac{3d^2 y_s}{S_s} + \frac{3dty_s}{S_s} + \frac{6e_0^2 vx_s y_s}{e_0^2 + 1}}{x_s^2 \left[\frac{t^2}{S_s} - \frac{dt}{S_s} - \frac{2e_0^2 vx_s}{e_0^2 + 1} + \frac{2e_0^2 tvx_s}{d(e_0^2 + 1)} \right]}$$

$$\eta_2 = \frac{\sigma_{22}}{y_s^2} = -\frac{d(e_0^4 t^2 + 8e_0^4 tvx_s - de_0^4 t + 12e_0^4 v^2 x_s^2 - 2S_s e_0^4 vx_s + 2e_0^2 t^2 - 2de_0^2 t - 2S_s e_0^2 vx_s + t^2 - dt)}{y_s (e_0^2 + 1) (d - t) (dt + de_0^2 t + 2e_0^2 S_s vx_s)}$$

(2) $\mu_1 = 1$ 、 $\mu_3 = 1$ 、 $\mu_2 \neq 1$ 。在吞噬过程中, 3 个反应方程的有效转移率分别为

$$K_1 = nk, \quad K_2 = \frac{(nk + dy) \left(\frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} \right)^{\mu_2}}{\left(nk + \frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} + dy \right)^{\mu_2} - \left(\frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} \right)^{\mu_2}}, \quad K_3 = dy$$

对应的稳态方程为

$$\left\{ \begin{array}{l} nk - 2 \frac{(nk + dy) \left(\frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} \right)^{\mu_2}}{\left(nk + \frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} + dy \right)^{\mu_2} - \left(\frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} \right)^{\mu_2}} = 0 \\ \frac{(nk + dy) \left(\frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} \right)^{\mu_2}}{\left(nk + \frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} + dy \right)^{\mu_2} - \left(\frac{ve_0^2 x^2}{1+e_0^2} \right)^{\mu_2}} - dy = 0 \end{array} \right.$$

对应的稳定解为

$$x_s = \sqrt{\frac{3nk(1+e_0^2)}{2^{2\mu_2-1}ve_0^2 - 2ve_0^2}}, \quad y_s = \frac{nk}{2d}$$

令 $P = \frac{\partial K_2}{\partial x}$, $Q = \frac{\partial K_2}{\partial y}$, 则有

$$P = \frac{2e_0^2\mu_2vx(kn+dy)\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2-1}}{(e_0^2+1)\left[\left(kn+dy+\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}-\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}\right]} \left\{ 1 - \frac{\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\left[\left(kn+dy+\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2-1}-\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2-1}\right]}{\left(kn+dy+\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}-\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}} \right\} \quad (26)$$

$$Q = \frac{d\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}}{\left(kn+dy+\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}-\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}} - \frac{d\mu_2(kn+dy)\left(kn+dy+\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2-1}\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}}{\left[\left(kn+dy+\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}-\left(\frac{e_0^2vx^2}{e_0^2+1}\right)^{\mu_2}\right]^2} \quad (27)$$

将稳定解 x_s 、 y_s , 代入式(26)和式(27)可得

$$P_s = \frac{4nk\mu_2 - nk\mu_2 4^{\frac{\mu_2-1}{\mu_2}}}{3x_s}, \quad Q_s = \frac{d}{3} - \frac{4d\mu_2 - d\mu_2 4^{\frac{\mu_2-1}{\mu_2}}}{9}$$

因此, 该稳态方程组得雅可比矩阵 A_s 为

$$A_s = (a_{ij}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial K_1}{\partial x} - 2\frac{\partial K_2}{\partial x} & \frac{\partial K_1}{\partial y} - 2\frac{\partial K_2}{\partial y} \\ \frac{\partial K_2}{\partial x} - \frac{\partial K_3}{\partial x} & \frac{\partial K_2}{\partial y} - \frac{\partial K_3}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2P_s & -2Q_s \\ P_s & Q_s - d \end{pmatrix}$$

$$D_s = (d_{ij}) = \begin{pmatrix} K_1 + 4K_2 & -2K_2 \\ -2K_2 & K_2 + K_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 3nk & -nk \\ -nk & nk \end{pmatrix}$$

由李雅普诺夫矩阵方程 $A_s \Sigma_s + \Sigma_s A_s^T + D_s = 0$, 其中 $\Sigma_s = (\sigma_{ij})$ 为协方差矩阵, 代入 A_s 、 D_s 可得

$$-4P_s\sigma_{11} - 4Q_s\sigma_{12} + 3nk = 0 \quad (28)$$

$$-2P_s\sigma_{12} - 2Q_s\sigma_{22} + P_s\sigma_{11} + (Q_s - d)\sigma_{12} - nk = 0 \quad (29)$$

$$2(Q_s - d)\sigma_{22} + nk = 0 \quad (30)$$

由式(28)~(30)联立求解可得

$$\sigma_{11} = \frac{kn(3Q_s^2 - 2Q_s d + 3d^2 + 6P_s d)}{4P_s d(2P_s - Q_s + d)}, \quad \sigma_{22} = \frac{kn(3P_s + 2d)}{4d(2P_s - Q_s + d)}$$

因此, 肿瘤细胞和死亡肿瘤细胞的噪声分别为

$$\eta_1 = \frac{\sigma_{11}}{x_s^2} = \frac{kn(3Q_s^2 - 2Q_s d + 3d^2 + 6P_s d)}{x_s^2[4P_s d(2P_s - Q_s + d)]}, \quad \eta_2 = \frac{\sigma_{22}}{y_s^2} = \frac{3P_s + 2d}{2y_s(2P_s - Q_s + d)}$$

(3) $\mu_1 = 1$ 、 $\mu_2 = 1$ 、 $\mu_3 \neq 1$ 。在降解过程中, 3个反应方程的有效转移率分别为

$$K_1 = nk, \quad K_2 = \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2}, \quad K_3 = \frac{\left(nk + \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2}\right)(dy)^{\mu_3}}{\left(nk + \frac{ve_0^2x^2}{1+e_0^2} + dy\right)^{\mu_3} - (dy)^{\mu_3}}$$

对应的稳态方程为

$$\begin{cases} nk - 2 \frac{ve_0^2 x^2}{1 + e_0^2} = 0 \\ \frac{ve_0^2 x^2}{1 + e_0^2} - \frac{\left(nk + \frac{ve_0^2 x^2}{1 + e_0^2} \right) (dy)^{\mu_3}}{\left(nk + \frac{ve_0^2 x^2}{1 + e_0^2} + dy \right)^{\mu_3} - (dy)^{\mu_3}} = 0 \end{cases}$$

可求得稳定解为

$$x_s = \sqrt{\frac{nk(1 + e_0^2)}{2ve_0^2}}, \quad y_s = \frac{3nk}{2^{\frac{2}{\mu_3} + 1} d - 2d}$$

令 $F = \frac{\partial K_3}{\partial x}$, $G = \frac{\partial K_3}{\partial y}$, 则有

$$F = - \frac{2e_0^2 vx(dy)^{\mu_3}}{(e_0^2 + 1) \left[(dy)^{\mu_3} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)^{\mu_3} \right]} \left[1 + \frac{\mu_3 \left(kn + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right) \left(kn + dy + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)^{\mu_3 - 1}}{(dy)^{\mu_3} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)^{\mu_3}} \right] \quad (31)$$

$$G = - \frac{d\mu_3(dy)^{\mu_3 - 1} \left(kn + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)}{(dy)^{\mu_3} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)^{\mu_3}} \left[1 + \frac{dy \left(kn + dy + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)^{\mu_3 - 1} - (dy)^{\mu_3}}{(dy)^{\mu_3} - \left(kn + dy + \frac{e_0^2 vx^2}{e_0^2 + 1} \right)^{\mu_3}} \right] \quad (32)$$

将稳定解 x_s 、 y_s 代入式(31)和(32)可得

$$F_s = \frac{2e_0^2 vx_s}{9(1 + e_0^2)} (3 - 4\mu_3 - 4^{\frac{\mu_3 - 1}{\mu_3}} \mu_3), \quad G_s = \frac{4^{\frac{1}{\mu_3}} \mu_3 d - \mu_3 d}{3} - \frac{4^{\frac{\mu_3 - 1}{\mu_3}} nk - nk}{6}$$

因此, 该稳态方程组得雅可比矩阵 A_s 为

$$A_s = (a_{ij}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial K_1}{\partial x} - 2 \frac{\partial K_2}{\partial x} & \frac{\partial K_1}{\partial y} - 2 \frac{\partial K_2}{\partial y} \\ \frac{\partial K_2}{\partial x} - \frac{\partial K_3}{\partial x} & \frac{\partial K_2}{\partial y} - \frac{\partial K_3}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{4ve_0^2 x_s}{1 + e_0^2} & 0 \\ \frac{2ve_0^2 x_s}{1 + e_0^2} - F_s & -G_s \end{pmatrix}$$

$$D_s = (d_{ij}) = \begin{pmatrix} K_1 + 4K_2 & -2K_2 \\ -2K_2 & K_2 + K_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 3nk & -nk \\ -nk & nk \end{pmatrix}$$

由李雅普诺夫矩阵方程 $A_s \Sigma_s + \Sigma_s A_s^T + D_s = 0$, 其中 $\Sigma_s = (\sigma_{ij})$ 为协方差矩阵, 代入 A_s 、 D_s 可得

$$-\frac{8ve_0^2 x_s}{1 + e_0^2} \sigma_{11} + 3nk = 0 \quad (33)$$

$$-\frac{4ve_0^2 x_s}{1 + e_0^2} \sigma_{11} + \left(\frac{2ve_0^2 x_s}{1 + e_0^2} - F_s \right) \sigma_{11} - G_s \sigma_{12} - nk = 0 \quad (34)$$

$$2 \left(\frac{2ve_0^2 x_s}{1 + e_0^2} - F_s \right) \sigma_{22} - 2G_s \sigma_{22} + nk = 0 \quad (35)$$

由式(33) ~ (35)联立求解可得

$$\sigma_{11} = \frac{3nk(1 + e_0^2)}{8ve_0^2 x_s}, \quad \sigma_{22} = \frac{kn}{2G_s} + \frac{kn(F_s + F_s e_0^2 - 2e_0^2 vx_s)(3F_s + 3F_s e_0^2 + 2e_0^2 vx_s)}{8G_s e_0^2 vx_s (G_s + G_s e_0^2 + 4e_0^2 vx_s)}$$

死亡肿瘤细胞的噪声为

$$\eta = \frac{\sigma_{22}}{y_s^2} = \frac{kn}{2y_s^2 G_s} + \frac{kn(F_s + F_s e_0^2 - 2e_0^2 \nu x_s)(3F_s + 3F_s e_0^2 + 2e_0^2 \nu x_s)}{8G_s e_0^2 \nu x_s y_s^2 (G_s + G_s e_0^2 + 4e_0^2 \nu x_s)}$$

证毕。

6 数值模拟

利用 Gillespie 随机模拟算法^[15-16],对系统(12)进行数值模拟。通过绘制图 1 观察在突变过程中记忆尺度对噪声以及均值(单位为 normalized a.u.)的影响。

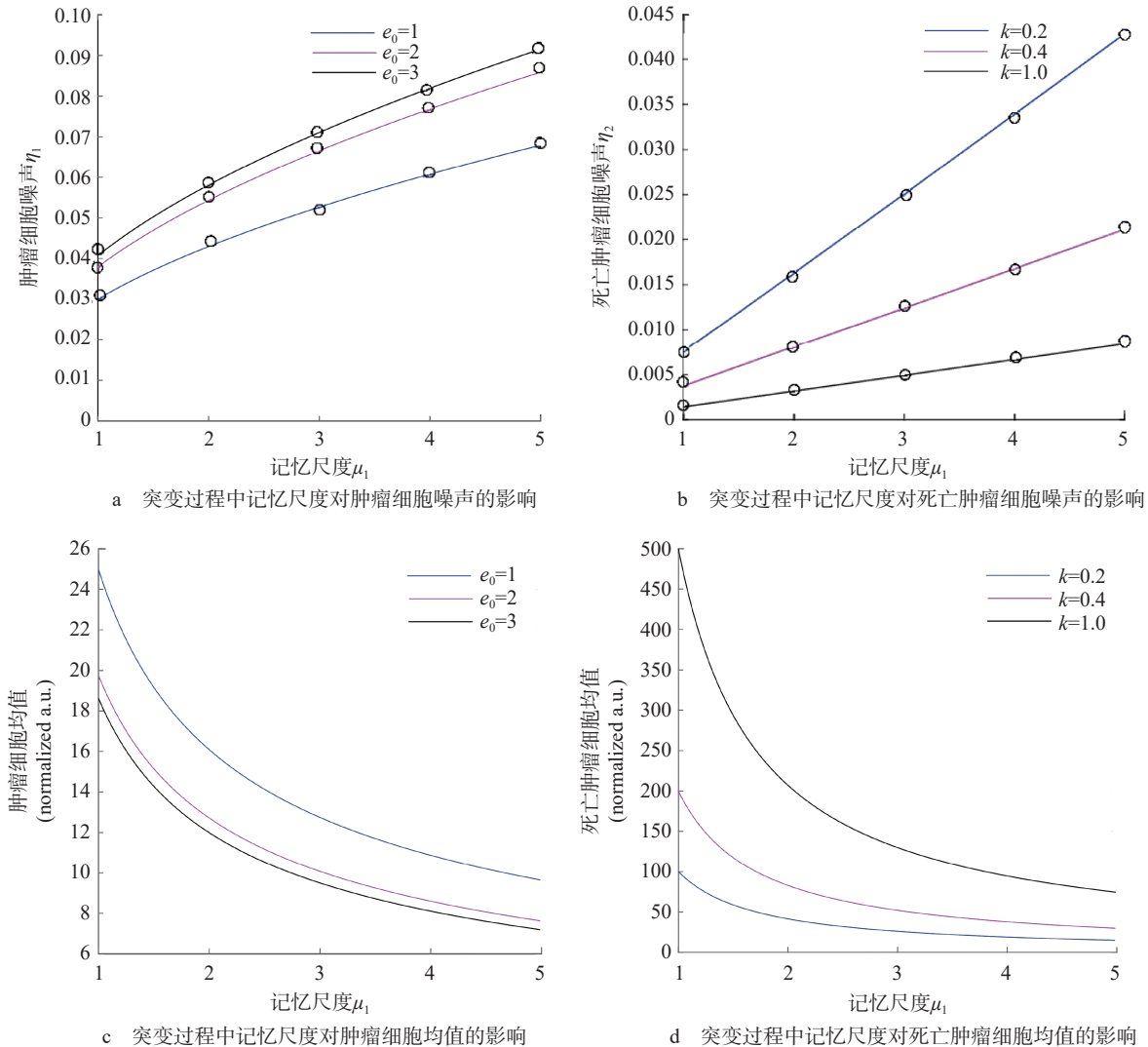


图 1 突变过程中记忆尺度对肿瘤细胞、死亡的肿瘤细胞噪声与均值的影响

图 1 中空圆为数值模拟结果,与分析结果吻合。图 1a 和图 1c 分别为肿瘤细胞噪声 η_1 、均值与记忆尺度 μ_1 的关系图,设置参数为 $n = 500$ 、 $k = 1.5$ 、 $\nu = 1.2$ 、 $d = 0.5$,对 e_0 分别取 1、2、3。图 1a 和图 1c 表明随着记忆尺度的增加,肿瘤细胞噪声增大,并且在记忆尺度不变的情况下,随着效应细胞的数量增加,肿瘤细胞的均值减小,肿瘤细胞的噪声增大。图 1b 和图 1d 为死亡肿瘤细胞 η_2 、均值与记忆尺度 μ_1 的关系图,设置参数为 $n = 500$ 、 $k = 1.5$ 、 $\nu = 1.2$ 、 $d = 0.5$,对 k 分别取 0.2、0.4、1.0。图 1b 和图 1d 表明随着记忆尺度的增加,死亡肿瘤细胞噪声增大,并且在记忆尺度不变的情况下,随着突变率的增加,死亡肿瘤细胞的均值增大,肿瘤细胞的噪声减小。

图 2a 为肿瘤细胞噪声 η_1 与记忆尺度 μ_2 的关系图,设置参数为 $n = 8$ 、 $k = 0.5$ 、 $e_0 = 5$ 、 $d = 0.7$,对 ν 分别取 0.2、1、2.0。图 2a 表明随着记忆尺度的增加,肿瘤细胞噪声减小,并且在记忆尺度不变的情况下,随着

转化率的增大, 肿瘤细胞的噪声也增大。图 2b 为死亡肿瘤细胞噪声 η_2 与记忆尺度 μ_2 的关系图, 设置参数为 $n = 8, k = 0.5, e_0 = 5, d = 0.7$, 对 v 分别取 0.2、1.0、2.0。图 2b 中空心的圆表示 $\mu_2 = 1$ 时, 噪声值不在曲线上, 且不受 v 变化的影响, 噪声值均为 0.875。图 2b 表明随着记忆尺度的增加, 死亡肿瘤细胞噪声减小, 并且在记忆尺度不变的情况下, 随着转化率的增加, 肿瘤细胞的噪声减小。

图 3a 为死亡肿瘤细胞噪声 η_2 与记忆尺度 μ_3 的关系图, 图 3b 为死亡肿瘤细胞均值与记忆尺度 μ_3 的关系图, 设置参数为 $n = 100, v = 1.1, k = 0.1, e_0 = 5$, 对 d 分别取 0.5、1.5、2.5。图 3 表明在非马尔可夫过程中, 记忆性可明显降低噪声水平, 随着记忆尺度的增加, 死亡肿瘤细胞噪声减小, 均值增加, 并且在记忆尺度不变的情况下, 随着降解率的增大, 死亡肿瘤细胞的噪声增加, 均值减小。

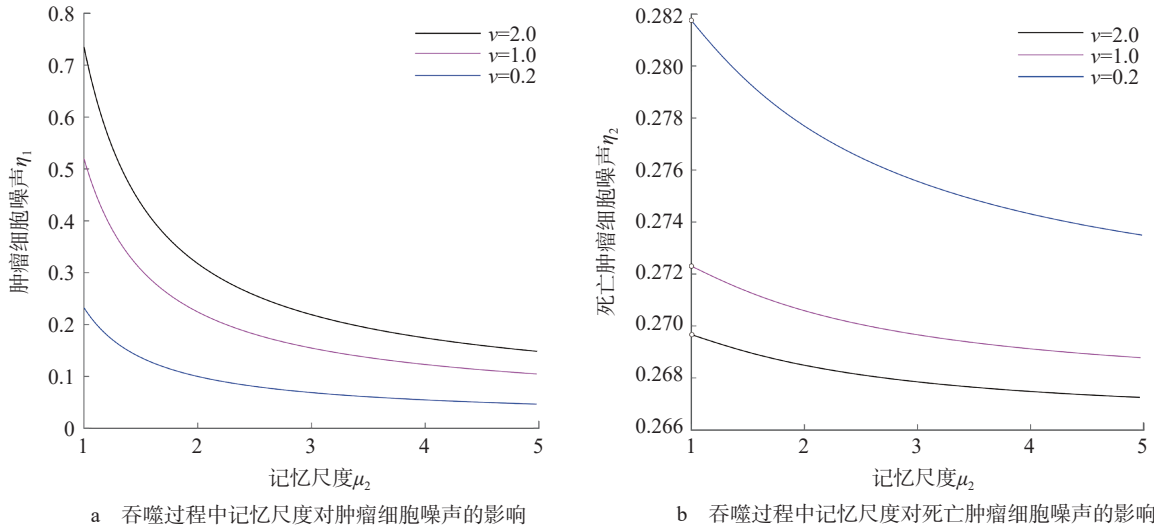


图 2 吞噬过程中记忆尺度对肿瘤细胞、死亡的肿瘤细胞噪声的影响

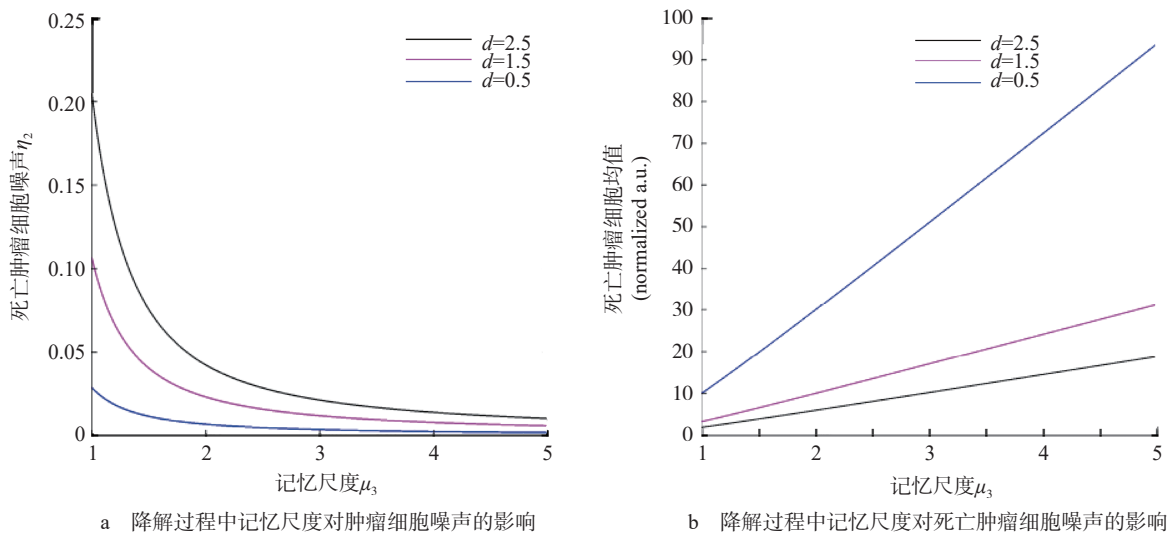


图 3 降解过程中记忆尺度对死亡的肿瘤细胞噪声及均值的影响

7 结 论

研究了具有记忆性的肿瘤细胞生长模型, 考虑了记忆性在肿瘤细胞生长过程中引起的影响, 即肿瘤细胞除了受到突变率、效应细胞数量和降解率等的影响外, 记忆性也会影响肿瘤细胞生长的每一个过程。首先分析了该模型的化学主方程, 其次引入有效转移率证明非马尔可夫过程与马尔可夫过程具有相同的稳定性质, 给出了 3 种不同情况下记忆尺度对噪声的影响分析, 最后在数值模拟中验证。在分析中可以看到, 在不同的突变率、效应细胞数量、降解率下, 记忆尺度会对噪声以及肿瘤细胞的数量产生增强或减弱的影响, 进而可以通过控制变量来达到更好的治疗效果。

参考文献:

- [1] MICHOR F, BEAL K. Improving cancer treatment via mathematical modeling: surmounting the challenges is worth the effort[J]. *Cell*, 2015, 163(5): 1059–1063.
- [2] NANI F, FREEDMAN H I. A mathematical model of cancer treatment by immunotherapy[J]. *Mathematical Biosciences*, 2000, 163(2): 159–199.
- [3] FIASCONARO A, OCHAB-MARCINEK A, SPAGNOLO B, et al. Monitoring noise-resonant effects in cancer growth influenced by external fluctuations and periodic treatment[J]. *The European Physical Journal B*, 2008, 65(3): 435–442.
- [4] ZHONG W R, SHAO Y Z, HE Z H. Pure multiplicative stochastic resonance of a theoretical anti-tumor model with seasonal modulability[J]. *Physical Review E*, 2006, 73(6): 060902.
- [5] ZHONG W R, SHAO Y Z, HE Z H. Spatiotemporal fluctuation-induced transition in a tumor model with immune surveillance[J]. *Physical Review E*, 2006, 74(1): 011916.
- [6] OCHAB-MARCINEK A, GUDOWSKA-NOWAK E. Population growth and control in stochastic models of cancer development[J]. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2004, 343: 557–572.
- [7] CHEN L Y, WANG Y, LI Q Q, et al. Transition yet energy consuming for tumor growth regulated by the colored microenvironment[J]. *Complexity*, 2023, 2023(1): 5557123.
- [8] JIAO F, TANG M X. Quantification of transcription noise's impact on cell fate commitment with digital resolutions[J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(11): 3062–3069.
- [9] 李孟阳, 李伟, 黄冬梅, 等. 一类两阶段肿瘤-免疫模型的确定性与随机分析 [J]. *动力学与控制学报*, 2022, 20(3): 56–65.
- [10] ZHANG J J, ZHOU T S. Markovian approaches to modeling intracellular reaction processes with molecular memory[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(47): 23542–23550.
- [11] FRIEDMAN N, CAI L, XIE X S. Linking stochastic dynamics to population distribution: an analytical framework of gene expression[J]. *Physical Review Letters*, 2006, 97(16): 168302.
- [12] AQUINO T, DENTZ M. Chemical continuous time random walks[J]. *Physical Review Letters*, 2017, 119(23): 230601.
- [13] LANDMAN U, MONTROLL E W, SHLESINGER M F. Random walks and generalized master equations with internal degrees of freedom[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1977, 74(2): 430–433.
- [14] DENG Q Q, CHEN A M, QIU H H, et al. Analysis of a non-Markov transcription model with nuclear RNA export and RNA nuclear retention[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2022, 19(8): 8426–8451.
- [15] GILLESPIE D T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions[J]. *Journal of Computational Physics*, 1976, 22(4): 403–434.
- [16] GILLESPIE D T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions[J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 1977, 81(25): 2340–2361.

(责任编辑: 高 喆)