

# 四阶血细胞生成系统的双参数分岔分析\*

赵松 杨卓琴†

(北京航空航天大学数学与系统科学学院, 北京 100191)

**摘要** 动态血液病表现为血液细胞的数量出现大范围的波动,其主要病因是造血干细胞数量的异常变化.本文针对四阶造血系统,针对于临床上表现为动态血液病的血细胞数量变化的振荡模式,通过造血系统的双参数分岔分析表明:当一个参数发生变化而导致系统出现振荡解时,可以通过调整另外一个参数将振荡解转化为稳定的平衡解,从而维持病人的血细胞数量的稳定.

**关键词** 造血系统, 分岔, 动态血液病, 振荡解, 稳定平衡解

DOI: 10.6052/1672-6553-2015-011

## 引言

正常情况下,造血系统的各级调控机制相互制约使血细胞的数量维持稳定,但在一些病理条件下会表现出血细胞数量大范围波动的疾病,而造血干细胞数量的异常变化是引起动态血液病的重要原因之一<sup>[1]</sup>.从 20 世纪 70 年代开始,生理学家相继提出和改进了一些用于描述造血系统动力学的数学模型.造血系统的某些调控参数的变化产生动力学分岔,从而可以使用非线性动力学方法研究引起异常动力学行为的疾病.同时,动态血液病的很多治疗方法需要干预系统的参数使病人的血液细胞数量恢复到正常态.因此研究各种动态血液病<sup>[2,3]</sup>的动力学机理和临床治疗的控制策略,使非线性动力学应用于造血系统动力学及其控制策略的研究成为可能.

根据不同系统参数的分岔,造血系统的动力学模型中血细胞数量变化能够表现出不同动力学特性的振荡模式,在临床上表现为各不相同的动态血液病<sup>[2]</sup>.其中,造血干细胞的凋亡率  $\gamma_s$  的增大会引起周期性白细胞减少症.文献[1]介绍了二阶白细胞生成动力学模型,通过分析得到白细胞减少症可能的致病机理,并应用类似的方法对红细胞(血小板)生成模型进行动力学分析.文献[4]进一步对二阶白细胞生成模型中的参数  $\gamma_s$ 、 $k_\delta$ ( $k_\delta$  表示

造血干细胞分化成红细胞和血小板的分化率总和)进行了双参数分岔分析,从中找出了一种控制策略将模型方程组的振荡解转换为稳定的平衡解,达到了预期的治疗效果.临床一般采用注射 G-CSF 来减小造血干细胞的凋亡率  $\gamma_s$ ,但由于系统存在多稳态,仅仅减小  $\gamma_s$  很难达到治疗的效果.文献[5]对含有时滞的四阶白细胞生成系统进行单参数  $\gamma_s$  的分岔分析,发现模型的解同时存在振荡态和稳定态,这也解释了对白细胞减少症患者注射 G-CSF 来减小造血干细胞的凋亡率  $\gamma_s$  难以达到预期的效果的原因,并提出了一种混合方法,即在注射 G-CSF 的同时控制初始值(对病人进行输血)将方程的解从振荡态转变为平衡态.

由于造血干细胞的死亡率  $\gamma_s$  以及有丝分裂的持续时间  $\tau_s$  是影响造血干细胞数量的重要原因,因此对参数  $\gamma_s$  和时滞  $\tau_s$  进行研究具有重要意义.本文主要对含有时滞的四阶白细胞生成模型中的参数  $\gamma_s$  和时滞  $\tau_s$  进行双参数分岔分析,从中获得这两个参数在一定的范围内变化时方程组解的定性行为,然后找出一种控制方法将振荡解转变为稳定的平衡解,从而维持病人的血细胞数量的稳定,达到一定的治疗效果.

## 1 模型与假设

本文主要是考虑含有时滞的微分方程组模

- - 收到第 1 稿, - - 收到修改稿.

\* 国家自然科学基金项目(11372013)和中央高校基本科研业务费专项资金资助

† 通讯作者 E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn

型<sup>[5]</sup>,其中主要包括休眠期造血干细胞的自我复制以及造血干细胞分化成白细胞、红细胞和血小板四个部分,如图1所示<sup>[5]</sup>.

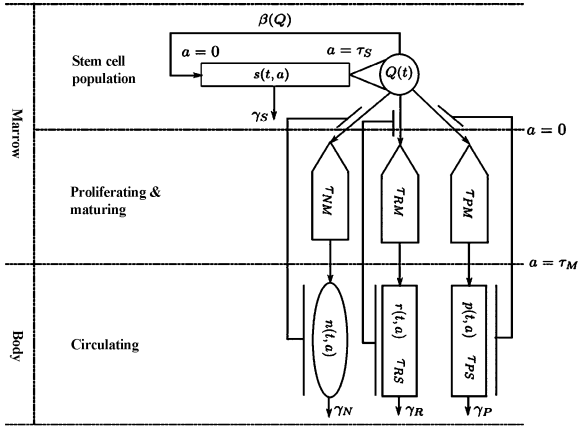


图1 造血调控系统模型示意图

Fig. 1 The model of hematopoietic regulation system

表示休眠期干细胞分化和再分裂系数的反馈控制函数通过希尔函数表示如下:

$$k_N(N) = f_0 \frac{\theta_1 S_1}{\theta_1 S_1 + N^{S_1}}$$

$$\beta(Q) = k_0 \frac{\theta_2 S_2}{\theta_2 S_2 + Q^{S_2}} \quad (1)$$

$$k_R(R) = \frac{\bar{k}_r}{1 + K_r R^{S_3}}$$

$$k_P(P) = \frac{\bar{k}_p}{1 + K_p P^{S_4}} \quad (2)$$

因此,得到了描述造血系统长时间行为的理论模型,即时滞微分方程组(3).

$$\frac{dQ}{dt} = -(\beta(Q) + k_N(N) + k_R(R) + k_P(P))Q + 2e^{-\gamma_S \tau_S} \beta(Q_{\tau_S}) Q_{\tau_S}$$

$$\frac{dN}{dt} = -\gamma_N N + e^{\eta_{NM}} k_N(N_{\tau_{NM}}) Q_{\tau_{NM}}$$

$$\frac{dR}{dt} = -\gamma_R R + e^{\eta_{RM}} \left\{ k_R(R_{\tau_{RM}}) Q_{\tau_{RM}} - e^{-\gamma_{RS} \tau_{RS}} k_R(R_{\tau_{Rsum}}) Q_{\tau_{Rsum}} \right\}$$

$$\frac{dP}{dt} = -\gamma_P P + e^{\eta_{PM}} \left\{ k_P(P_{\tau_{PM}}) Q_{\tau_{PM}} - e^{-\gamma_{PS} \tau_{PS}} k_P(P_{\tau_{Psum}}) Q_{\tau_{Psum}} \right\} \quad (3)$$

其中,

$$Q_{\tau_S} = Q(t - \tau_S), N_{\tau_{NM}} = N(t - \tau_{NM}),$$

$$Q_{\tau_{NM}} = Q(t - \tau_{NM}), R_{\tau_{RM}} = R(t - \tau_{RM}),$$

$$Q_{\tau_{RM}} = Q(t - \tau_{RM}), R_{\tau_{Rsum}} = R(t - \tau_{Rsum}),$$

$$Q_{\tau_{Rsum}} = Q(t - \tau_{Rsum}), P_{\tau_{PM}} = P(t - \tau_{PM}),$$

$$Q_{\tau_{PM}} = Q(t - \tau_{PM}), P_{\tau_{Psum}} = P(t - \tau_{Psum}),$$

$$Q_{\tau_{Psum}} = Q(t - \tau_{Psum}),$$

$$t > \tau_{\max} = \max \{ \tau_S, \tau_{NM}, \tau_{Rsum}, \tau_{Psum} \}.$$

表1<sup>[1]</sup>给出了在正常情况下造血系统模型的参数取值,当研究某些参数时,其他的参数取表中的数值即可.

表1 正常情况下造血系统模型的参数值

Table 1 All parameters values for normal state

Parameter name	Value used	Unit
$\gamma_S$	0.07	$d^{-1}$
$\tau_S$	2.8	$d$
$\gamma_N$	2.4	$d^{-1}$
$\tau_{NM}$	3.5	$d$
$\eta_N$	3.208	$d^{-1}$
$\gamma_R$	0.001	$d^{-1}$
$\tau_{RM}$	6.0	$d$
$\tau_{RS}$	120.0	$d$
$\eta_R$	2.2	$d^{-1}$
$\gamma_P$	0.15	$d^{-1}$
$\tau_{PM}$	7	$d$
$\tau_{PS}$	9.5	$d$
$\eta_P$	1.79	$d^{-1}$

## 2 结果

造血系统中的干细胞死亡率  $\gamma_S$  的值增加是导致周期性白细胞减少症的一个重要原因.通过对方程组(3)关于干细胞的死亡率  $\gamma_S$  作为参数进行单参数分岔分析可知:当在一定的范围内变化时,模型方程组存在双稳态,即存在一个临界值,当参数的变化通过这个临界点(减小)后,系统开始出现稳定的平衡解,同时也存在稳定的振荡解<sup>[5]</sup>.这说明,当参数在我们所关心的范围内变化时,不存在只有稳定的平衡解这种情况.

在正常的情况下,当参数  $\gamma_S$  的值变大而有丝分裂持续时间  $\tau_S$  不变时,方程组的解会从存在稳定的平衡解变为只有振荡解.因此可以考虑在  $\gamma_S$  的值变大时适当减小时滞参数  $\tau_S$  的值来调整模型方程组的解使其存在稳定的平衡解.

对于每一个给定的参数对  $(\gamma_S, \tau_S)$ ,随机选取20个初始值(初值在正常情况下各个血液细胞数值附近随机选取),通过数值的方法求解模型方程可以得到20个解.当  $N_{\max} \approx N_{\min}$  时,存在稳定的平衡解;当  $N_{\max} \gg N_{\min}$  时,存在稳定的振荡解.进一步,

我们给出了图2关于参数对 $(\gamma_s, \tau_s)$ 的双参数分岔图,将参数平面划分为三个部分,分别用 $U$ 、 $B$ 和 $S$ 表示.其中 $U$ 表示当参数 $\gamma_s$ 和 $\tau_s$ 在此范围内取值时方程组(3)只存在振荡解;当 $\gamma_s$ 和 $\tau_s$ 在 $B$ 内取值时方程组(3)同时存在振荡解与平衡解;当 $\gamma_s$ 和 $\tau_s$ 在 $S$ 内取值时方程组(3)只存在稳定的平衡解.其中‘\*’对应于原模型的参数取值 $\gamma_s=0.07, \tau_s=2.8$ ,可以看出其位于振荡存在的区域内.‘+’, ‘x’, ‘Δ’分别对应于 $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.8, \gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$ 以及 $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.6$ .

为了模拟患病时的情况,我们将 $\gamma_s$ 由0.07增大为0.1,  $\tau_s$ 默认为正常值2.8(即参数对位于图2的‘+’位置),模拟的时间为600天.图3给出此时患病者白细胞数目的变化情况,可以看出最终白细胞的数目进行周期性振荡,对应于临床上的周期性白细胞减少症.进一步,我们采取增大 $\gamma_s$ 的值且同时减小 $\tau_s$ 的值,即参数 $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$ (图2的‘x’位置),图4和图5给出了随机选取一个初值后白细胞数目的变化.从图4可以看出白细胞的数目最终达到了平衡状态,而图5中白细胞数目一直处于振荡状态,这说明系统存在平衡态和振荡态的共存.因此,我们继续将 $\tau_s$ 减小为2.6,使得参数对落在了图2中 $S$ 区域的‘Δ’位置.如图6所示,我们可以观察到白细胞数目变化情况,可以看到白细胞数目最终达到一个平衡状态.

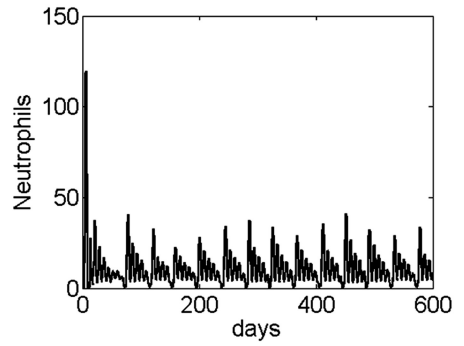


图3  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.8$ 时的白细胞数目变化模拟结果  
Fig. 3 Simulation result of neutrophil when  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.8$

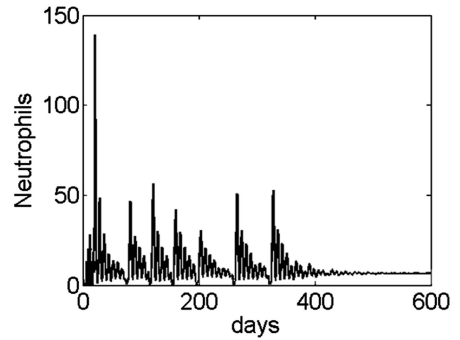


图4  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$ 时的白细胞数目变化模拟结果  
Fig. 4 Simulation result of neutrophil for  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$

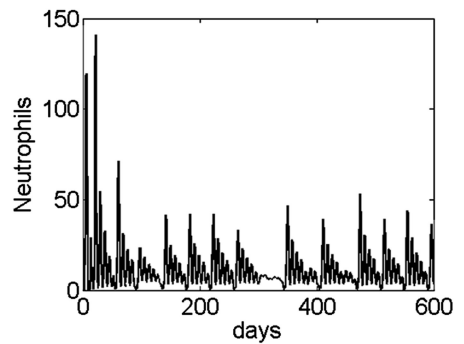


图5  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$ 时的白细胞数目模拟结果  
Fig. 5 Simulation result of neutrophil for  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$

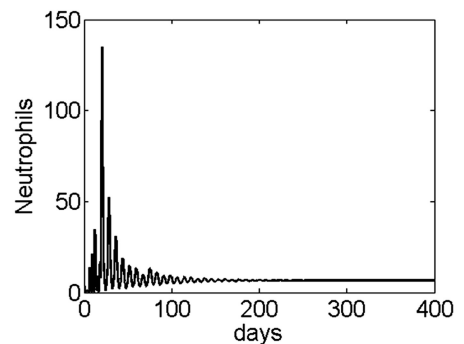


图6  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.6$ 时的白细胞数目变化模拟结果  
Fig. 6 Simulation result of neutrophil for  $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.6$

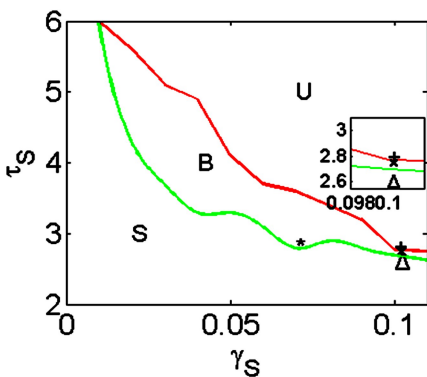


图2  $\gamma_s$ 和 $\tau_s$ 的双参数分岔图  
Fig. 2 Two-parameter bifurcation diagram of  $\gamma_s$  and  $\tau_s$

其中‘\*’对应于原模型的参数取值 $\gamma_s=0.07, \tau_s=2.8$ . ‘+’, ‘x’, ‘Δ’分别对应于 $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.8, \gamma_s=0.1, \tau_s=2.75$ 以及 $\gamma_s=0.1, \tau_s=2.6$ .从右侧的放大图可以看到‘+’在区域 $U$ 内, ‘x’在区域 $B$ 内, ‘Δ’位于 $S$ 内,相应的模拟结果见图3、图4、图5和图6.

由此可见,对于造血干细胞的凋亡率  $\gamma_s$  的增大所引起周期性白细胞减少症,由于系统存在多稳态,因此仅仅减小  $\gamma_s$  的值很难达到治疗的效果.系统是振荡解或平衡解与参数取值有关,因此可以将减小  $\tau_s$  的值,使得方程的解由振荡解趋于一个平衡解.接下来,我们将此平衡解作为初值,并使得  $\gamma_s$  和  $\tau_s$  恢复正常值,因此方程的解继续维持在稳定的平衡解附近.在具体的治疗中,可以考虑注射 G-CSF 来减小造血干细胞的凋亡率  $\gamma_s$ ,同时服用一种减小造血干细胞分裂周期的药物以达到更好的效果.

### 3 小结

本论文基于造血系统多稳态问题的研究,根据四阶白细胞生成系统单参数分岔的已有结论,给出了双参数分岔的结果.进而得出结论:当系统中参数  $\gamma_s$  的值变大时,系统会出现振荡解,对应于患有周期性白细胞减少症;但是同时减小  $\tau_s$  的值会使得系统的解从振荡状态变为平衡解.由于造血系统动力学的复杂性,尽管理论上可以提出一些控制策略,例如,强制性的状态冻结法等<sup>[5]</sup>,但是考虑到生

理条件和临床治疗的限制,这些方法实际应用还不现实,需要从动力学与控制学和临床等各方面进行综合研究.

### 参 考 文 献

- 1 雷锦誌. 血细胞生成的系统动力学进展. 力学进展, 2012,42(3):294~313 (Lei J Z. Recent Processes in Hematological Dynamics. *Advances in Mechanics*, 2012, 42(3):294~313 (in Chinese))
- 2 Foley C, Mackey M. Dynamic hematological disease: A review. *Journal of Mathematical Biology*, 2009,58:285~322
- 3 Mackey M, Milton J. Dynamical disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1987,504:16~32
- 4 Suqi Ma, Kaiyi Zhu, Jinzhi Lei. Bistability and State Transition of a Delay Differential Equation Model of Neutrophil Dynamics. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2015,25:1~11
- 5 Lei J, Mackey M. Multistability in an age-structured model of hematopoiesis: Cyclical neutropenia. *Journal of Theoretical Biology*, 2011,270:143~153

## TWO-PARAMETER BIFURCATION ANALYSIS OF FOURTH ORDER HEMATOPOIESIS\*

Zhao Song Yang Zhuoqin<sup>†</sup>

(School of Mathematics and Systems Science and LMIB, Beihang University, Beijing 100191, China)

**Abstract** Dynamic blood disease appears in a wide range of fluctuations on the number of blood cells, which is primarily abnormal changing in the hematopoietic stem cell number. In a Fourth Order hematopoietic system, a changing parameter leads to different oscillation modes of the number of blood cells in the dynamic blood disease. oscillations Through two-parameter bifurcation analysis on the hematopoietic system, we can push a oscillatory mode into a stable equilibrium state by adjusting another parameter to maintain the stability of the number of blood cells.

**Key words** hematopoiesis, bifurcation, dynamical blood disease, oscillations, stable steady state

Received \_\_\_\_\_, revised \_\_\_\_\_.

\* The project supported by the National Natural Science Foundation of China(11372013) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities.

<sup>†</sup> Corresponding author E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn