

# 基于二维概率元胞自动机的 HBV 动力学模型

吴志诚, 肖 绚

WU Zhi-cheng, XIAO Xuan

景德镇陶瓷学院 信息工程学院, 江西 景德镇 333403

Information Engineering School, Jingdezhen Ceramic Institute, Jingdezhen, Jiangxi 333403, China

E-mail: honestcheng@163.com

WU Zhi-cheng, XIAO Xuan. Dynamical model for HBV based on 2D probability cellular automata. *Computer Engineering and Applications*, 2008, 44(4): 201-203.

**Abstract:** To describe the diversity of cell particulates and the randomness of movement and interaction between the particulates in immune system, based on the traditional Cellular Automata, it imports more state variables and puts forward a new concept—secondary cell to express different types of cell particles. The model has made a good effect on simulating the natural infection of Hepatitis B Virus (HBV) and the efficacy of anti-HBV drugs.

**Key words:** Cellular Automata; HBV; Dynamical Model

**摘 要:** 为描述免疫系统中细胞微粒的多样性以及微粒运动和相互作用的随机性, 在传统元胞自动机基础上, 借用粗粒化思想, 将多个状态变量引入元胞之中, 并提出了“次级元胞”的概念, 以表示不同类型的细胞粒子; 应用该模型模拟乙型肝炎病毒(HBV)在无药物治疗情况下的自然感染和抗 HBV 药物药效比较, 以及考察肝细胞感染率的影响因素, 获得了较好的效果。

**关键词:** 元胞自动机; HBV; 动力学模型

**文章编号:** 1002-8331(2008)04-0201-03 **文献标识码:** A **中图分类号:** TP39

## 1 概述

数年来, 国内外学者应用偏微分方程对 HBV 病毒在人体内的感染、复制、清除等动力学过程进行了建模, 这些模型在一定程度上对于了解病毒的致病机理, 指导临床医师制定治疗方案具有重要指导意义。目前, HBV 动力学数学模型的研究尚有不足之处: 如 HBV 沿用了 HIV、HCV 的动力学数学模型, 模型未考虑细胞繁殖, 如每个感染的肝细胞产生的病毒数是不同的; 每个个体的免疫反应不同; 存在不同类型的被感染肝细胞和没有感染能力的被感染肝细胞, 以及模型参数在整个过程都是固定等<sup>[1]</sup>。

元胞自动机由计算机之父 Von Neumann 首先提出, 是用于描述自然界复杂现象的常用工具, 最初被用于模拟生命系统特有的自复制现象。元胞自动机是一种时间、空间和状态都离散的动力系统, 在每个离散时间步, 每个元胞根据其相邻元胞的上一时刻的状态, 以局部规则进行同步演化。由于其演化可以表现出极其复杂的形态, 所以经常用于复杂系统的建模与模拟。研究表明时空特性在乙肝病毒感染的发展和爆发中潜在的起着重要作用, 如被免疫系统所清除的感染肝细胞(也就是死亡肝细胞)可能影响病毒的感染速度等, 鉴于元胞自动机对复杂问题的建模能力以及具有时空演变特性, 本文在 London-

Blumberg 模型<sup>[2]</sup>基础上尝试利用改进的元胞自动机建立 HBV 感染动力学模型。该模型相对传统偏微分方程来说, 具有参数调整容易、不需使用者进行复杂的数学计算等优点。

## 2 基于二维概率元胞自动机的 HBV 动力学模型

本模型是建立在 London-Blumberg 模型<sup>[2]</sup>假设基础上的。London-Blumberg 模型假设: 肝中存在两种不同的肝细胞, R 细胞和 S 细胞, 他们的区别表现在对病毒感染有不同的抵抗力。R 细胞是没有成熟的、未分裂的肝细胞, 而 S 细胞是已成熟、已分裂的肝细胞。R 细胞相对 S 细胞来说具有较长的存活期和较强的病毒抵抗力, 并且可以进一步分裂成 R 或 S 细胞。肝脏中 S 细胞和 R 细胞的比例与年龄有关, 年龄越小, R 细胞的比例就越大, 反之年龄越大, S 细胞的比例就越大。

本文提出的模型中, 为减少建模的复杂性, 只包含了肝细胞和病毒两类微粒, 免疫细胞暂未考虑。肝细胞和病毒具有很多不同特征。首先肝细胞体积较大, 基因变异概率小, 而病毒相对肝细胞来说, 体积小很多, 而且具有较强的变异能力; 其次, 当肝组织发育成熟后, 肝细胞的数目变化很小, 而病毒数目随着感染时间的推移而一直在变化。病毒和肝细胞也具有共同特征: 它们都具有多种状态需要描述, 比如状态、存活期, 而病毒

**基金项目:** 国家自然科学基金(the National Natural Science Foundation of China under Grant No.60661003); 江西省自然科学基金(the Natural Science Foundation of Jiangxi Province of China under Grant No.0611060)。

**作者简介:** 吴志诚(1975-), 男, 硕士, 讲师, 主要研究领域: 数据库、数据挖掘; 肖绚(1970-), 男, 博士, 教授, 主要研究领域: 生物信息学、模式识别、符号学。

**收稿日期:** 2007-09-18

**修回日期:** 2007-11-28

还具有基因型需要表示,因为 HBV 是一种高变异的病毒,必须考虑基因变异。传统元胞自动机由于每个元胞只有一个状态变量,并且元胞固定不动,难以表达 HBV 感染这类微粒多样、微粒间差异较大的复杂系统。概率元胞自动机的演化规则包含一定的随机性,提供了一种在连续数值范围内调整规则的某些参数方法,在状态转换时,即使其他条件相同,它的状态改变还是可以采用不一样的规则,形象地体现了生物语言的成分和规则,使得免疫学家很容易理解和参与到系统的设计中,本模型就是基于二维概率元胞自动机基础上建立的。

本文论述的二维概率元胞自动机元胞空间中,元胞代表肝细胞,在元胞内有两个状态变量,分别表示肝细胞的类别状态和存活期。为表达类似于病毒这样的微粒,模型引入了“次级元胞”的概念。次级元胞也是元胞自动机内的一种微粒,它可以具有多个状态变量,并且可以在元胞间自由移动,但在某一个时间刻,次级元胞只能确定地存在于某一个元胞内,而不能既在 A 元胞内,又在 B 元胞内。另外,对于各类细胞间相互作用,本文引入概率的思想,这是十分必要的,因为细胞微粒间的作用并不像传统元胞自动机确定的规则那样一定会或一定不会发生,比如,从微观上来看,一个乙肝病毒入侵肝细胞是一个复杂的过程,可能成功入侵,也可能不能入侵,其结果是多方面因素综合作用导致的。下面是模型的详细描述。

元胞结构:

(1)元胞空间由  $n \times n$  个肝细胞组成;  
 (2)单个元胞由一个肝细胞和若干病毒细胞组成;  
 (3)肝细胞分为:健康 R 细胞、感染 R 细胞、S 健康细胞、S 感染细胞和死亡细胞 5 种,不同的肝细胞,其存活期不同,死亡肝细胞能被健康肝细胞替代;每个肝细胞都有两个变量来分别表示其种类和存活期;

(4)病毒分为正常株和突变株,突变株存活期相对正常株要长,感染能力更强;每个病毒都有 3 个变量来描述:类型(正常株、突变株)、存活期、基因型,其中基因型用于表示病毒的基因序列,该序列决定基因是否发生突变,以及突变的程度,其值假设为一符合正态分布的随机数,正态分布的方差表示病毒的变异能力,方差越大,变异能力越强;

(5)元胞自动机采用循环边界条件。

演化规则:

(1)肝细胞超过其存活期,该肝细胞状态变为死亡;  
 (2)肝细胞的感染:  
 假设一个病毒以概率  $r$  感染一个健康的 R 肝细胞,那么同一个元胞内的  $n$  个病毒能感染该 R 肝细胞的概率为:

$$P=1-(1-r)^n$$

同理,如果一个病毒能以概率  $s$  感染一个健康的 S 细胞,那么同一个元胞内的  $n$  个病毒能感染该 S 细胞的概率为

$$P=1-(1-s)^n$$

(3)死亡肝细胞被健康 R 细胞取代;  
 (4)被感染的 R、S 肝细胞在每一时间步分别向外释放  $M_1$ 、 $M_2$  个病毒,参数  $M_1$ 、 $M_2$  描述了病毒的复制速度;  
 (5)病毒的变异只发生在被感染细胞释放新病毒的时候,且根据其生成时的基因值来确定其是否变异,当基因值离全体分布的期望值过远时发生变异,否则不发生变异;

(6)病毒以相同的概率向 8 个邻居迁移或留在原元胞内不动,每次迁移一个元胞的距离;

(7)病毒到达其存活期变为死亡,被清除出元胞。

相关参数:

(1)表征肝脏中 R 细胞占整个元胞空间比例的参数  $R\_Rate$  ( $0 < R\_Rate < 1$ ),  $R\_Rate$  越大,感染者年龄越小;

(2)初次感染率  $P\_Infect$ ,表示肝脏初始病毒个数与元胞空间的比例;

(3)单个病毒感染 R 肝细胞和 S 肝细胞的概率  $r$ 、 $s$ ,由于成熟细胞更易于被感染,所以  $s > r$ ,这两个参数描述了 HBV 病毒的毒力强弱,或入侵肝细胞的能力强弱,该值越大,表明 HBV 病毒的感染力越强;

(4)肝细胞的寿命:  $Cell\_Life$ 、 $Infected\_R\_Life$ 、 $Infected\_S\_Life$ ,分别表示健康肝细胞、被感染 R 细胞、被感染 S 细胞的寿命,其中:

$$Cell\_Life > Infected\_R\_Life > Infected\_S\_Life$$

(5)病毒寿命:  $Normal\_Virus\_Life$ 、 $Mutant\_Virus\_Life$  分别表示正常株和突变株 HBV 病毒的寿命,其中  $Normal\_Virus\_Life > Mutant\_Virus\_Life$ ;

(6)被感染 R 和被感染 S 细胞每个时间步向外释放病毒的数目  $M_1$ 、 $M_2$ ,其中  $M_1 < M_2$ 。

### 3 实验模拟与分析

上述模型建立之后,本文对 HBV 在无药物治疗以及药物治疗的病毒动力学进行了实验模拟。实验的方法是:先选定一组参数值,用该参数值进行 50 次相同模拟的实验;然后再改变其中的某一个或两个参数,又进行 50 次模拟实验;最后求出各自 50 次实验的平均值,进行比较,以考察参数变动的的影响。

#### 3.1 无药物治疗情况下,HBV 病毒在人体的感染过程

无药物治疗情况下,本文主要考察 HBV 感染与年龄之间的关系。由于参数  $R\_Rate$  的大小与年龄相关,  $R\_Rate$  越大,年龄越小,所以分别选用  $R\_Rate$  为 0.05、0.3、0.5、0.8,其他参数固定不变,进行了 4 组实验,每组 50 次,其结果如图 1 所示。

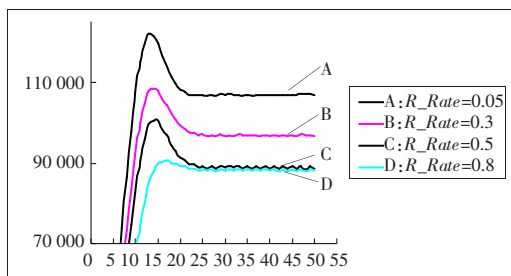


图1 无药物治疗时 HBV 感染变化趋势线

图中横坐标为时间步,纵坐标为病毒数量,元胞空间大小为  $100 \times 100$ 。四条曲线除了 R 细胞的比例参数  $R\_Rate$  不同外,其余参数都相同,这些参数的值分别是:初始感染率  $P\_Inf=0.05$ ,健康细胞寿命  $Cell\_Life=48$ ,正常病毒寿命  $Normal\_Virus\_Life=2$ ,变异病毒寿命  $Mutant\_Virus\_Life=3$ ,被感染 R 细胞寿命  $Infected\_R\_Life=8$ ,被感染 S 细胞寿命  $Infected\_S\_Life=6$ ,被感染 R 细胞每时间步释放病毒数  $M_1=6$ ,被感染 S 细胞每时间步释放病毒数  $M_2=7$ ,单个病毒感染健康 R 细胞的概率为  $r=0.6$ ,单个病毒感染健康 S 细胞的概率  $s=0.7$ 。

分析:从图 1 可以看出:病毒数量在大约第 13 周达到峰值,达到峰值的时间随  $R\_Rate$  的增大而延长: $R\_Rate$  为 0.05 时在 13 周达到峰值, $R\_Rate$  为 0.3 和 0.5 时在 14 周达到峰值,而  $R\_Rate$  为 0.8 时在 17 周达到峰值,这符合文献

[3]中提到的  $127 \pm 46$  天的范围;还可以说明年龄越小,HBV 病毒感染者越容易转归为慢性乙型肝炎或者症状不明显,这与文献[4]说法一致;另外,从图中还可以看出:HBV 在稳定期有周期性的波动现象,这和国内邓国宏在文献[5]中提到的一致。

### 3.2 抗 HBV 药物的药效比较模拟

临床上常用的抗 HBV 类药物包括干扰素、拉米夫定和阿德福韦。这类药物抗 HBV 的机制包括:阻断被感染肝细胞复制乙肝病毒、清除被感染细胞和清除游离的 HBV 病毒。那么这几种机制中,哪种效果最好呢?运用本文所述模型,通过改变实验中的模型参数值,可以模拟药物对 HBV 在人体内繁殖的影响,比如,通过减小被感染细胞释放病毒的速度  $M_1$  和  $M_2$ ,可以近似模拟拉米夫定抑制被感染肝细胞复制 HBV 病毒,也可以在实验过程中改变病毒和感染细胞的寿命来模拟对游离病毒和感染肝细胞的清除。图 2 就是这三中机制的药效模拟图,每条曲线都由 50 次实验的平均值绘制。

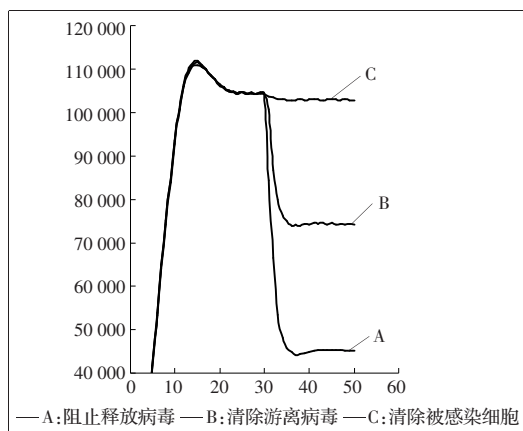


图 2 抗 HBV 药物疗效比较

图中横坐标为时间步,纵坐标为病毒数量,元胞空间大小为  $100 \times 100$ 。实验中除了模拟药效必需改变的参数外,其余参数都相同。其中,实验 A 是模拟药物阻止被感染细胞复制、繁殖新的病毒,用药前被感染 R、S 细胞释放病毒的速度为  $M_1=6, M_2=7$ ,用药后  $M_1=2, M_2=3$ ;实验 B 是模拟药物清除游离 HBV 病毒,用药前 HBV 正常株和变异株的存活期分别为  $Normal\_Virus\_Life=2, Mutant\_Virus\_Life=3$ ,用药后,  $Normal\_Virus\_Life=1, Mutant\_Virus\_Life=1$ ;实验 C 是模拟药物清除被感染肝细胞,用药前,被感染 R、S 肝细胞的存活期分别为  $Infect\_ed\_R\_Life=8, Infect\_ed\_S\_Life=6$ ,用药后  $Infect\_ed\_R\_Life=1, Infect\_ed\_S\_Life=1$ ,所有模拟实验都是在第 30 时间步开始用药。

分析:从图 2 可以明显看出,三类抗 HBV 机制中,就抑制病毒数量来说,以降低被感染细胞复制病毒速度的效果最好,清除游离 HBV 病毒次之,而清除被感染肝细胞效果最差。因为一个被 HBV 感染的肝细胞每天能释放 200 至 1 000 个病毒,所以阻止被感染肝细胞释放病毒能很快见到效果;而肝细胞是再生能力很快的一种细胞,被清除后,能很快被健康细胞取代,进而感染重新病毒。

### 3.3 应用模型推测肝细胞感染率的主要影响因素

能否模拟出已存在的客观事实,是判断一个模型是否合理的基本条件,但模型更重要的用途在于它能否预测或推断未知事实。人体感染 HBV 后,肝脏细胞会有不同程度的感染,资料表明,其感染率大概在 10%~80%间。影响肝细胞感染率的因素大概包括病毒复制速度、病毒毒力、肝细胞本身等因素有关。这

些因素中,哪个居于主导地位,目前尚无文献论述。本文尝试利用所述模型推测哪个因素对肝细胞感染率更具影响力,为此进行了系列模拟实验,分别考察病毒复制速度、被感染细胞存活期、病毒毒力等因素对肝细胞感染率的影响。对每一个因素,考察该因素变化时,肝细胞感染率如何变化,以及变化幅度大小如何。比如,考察病毒复制速度对肝细胞感染率的影响时,进行了 4 组实验,这 4 组实验除了被感染 R 和 S 肝细胞释放病毒的速度  $M_1, M_2$  不同外,其它参数完全相同。每组包括 50 次所有参数完全相同的模拟实验,最后求出这 50 次实验的平均值。比较这 4 组平均值,就可以看出病毒复制率的变化如何影响肝细胞感染率的变化了。实验结果如图 3 所示。

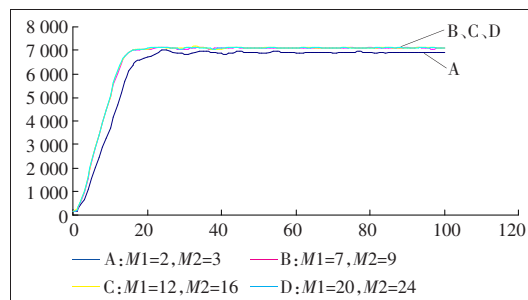


图 3 病毒复制速度对肝细胞感染率的影响

分析:图中横坐标为时间步,纵坐标为被感染肝细胞的数目,元胞空间大小为  $100 \times 100$ 。图中最下面一条曲线 A 的参数  $M_1, M_2$  取值分别为 2、3,表示被感染的 R 和 S 细胞每时间步复制出的病毒数目;其它 3 条曲线在 A 的上方基本重合,参数  $M_1, M_2$  的取值从 2、3 增加逐步到 20、24,很明显,虽然复制速度有了大幅度增加,但肝细胞的感染率维持 70%附近,基本不变,因而可以推断:病毒复制速度对肝细胞感染的影响并不大。

采用同样的方法,对被感染肝细胞的存活期、病毒的毒力如何影响肝细胞感染率进行了模拟,实验结果分别如图 4、图 5 所示。其中图 4 为被感染细胞存活期对感染率的影响,可以看出,被感染 R、S 细胞的存活期  $R\_Life, S\_Life$  从 3、2 增加到 6、8 时,肝细胞感染率从 40%激增到 70%;但存活期从 6、8 增加到 10、13 时,肝细胞感染率只增加了大约 10%。图 5 表示病毒毒力对感染率的影响,从下到上病毒感染健康的 R 和 S 肝细胞的概率由  $r=0.1, s=0.2$  增加到  $r=1.0, s=1.0$ ,从图可以看出,HBV 病毒的感染能力对感染率的影响也不大。

从以上比较,可以看出,对感染率影响最大的是被感染细胞的存活期,结合 3.2 小节分析,可以推测:采用降低病毒复制率和清除被感染细胞的联合疗法,疗效最好。

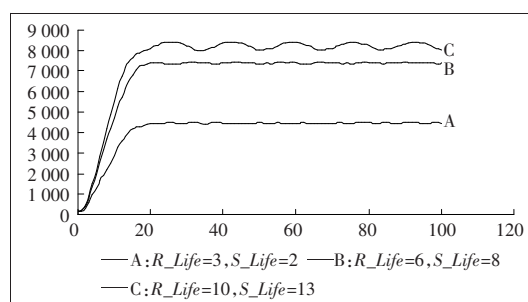


图 4 被感染肝细胞存活期对感染率的影响

## 4 结束语

本文尝试将元胞自动机引入乙型肝炎病毒动力学研究 (下转 207 页)