arXiv:2603.03901v1 [math.DS] 4 Mar 2026

基于逻辑斯蒂方程的肿瘤竞争性生长建模与放射治疗最优控制

Javier L´opez-Pedrares[1,2,*]、Alba L´opez-Rivas[2]、、Raquel Romero-Lorenzo[2]、、Jacobo Guiu-Souto[4]和Alberto P. Mu˜nuzuri[2,3]

[1]维戈大学数学系，西班牙维戈，邮编 36310[2]圣地亚哥-德孔波斯特拉大学非线性物理学组，西班牙圣地亚哥-德孔波斯特拉，邮编 15782[3]加利西亚数学研究与技术中心（CITMAga），西班牙圣地亚哥-德孔波斯特拉，邮编 15782[4]加利西亚肿瘤中心医学物理系，西班牙阿´科鲁˜尼亚，邮编 15009

摘要

癌细胞不受控制的增殖及其与健康组织的相互作用，是肿瘤学领域面临的一项重大挑战。本文建立并分析了描述肿瘤对放射治疗反应的数学模型，并纳入用于描述细胞存活的线性-二次模型。为提高治疗效率，本文将最优控制理论引入由耦合微分方程构成的系统，从而比较恒定放射策略与优化放射策略。对这些模型的解析研究揭示了不同治疗情景下预期的动态变化；数值模拟则验证了理论结果，并凸显了最优控制在降低肿瘤负荷、同时最大限度减少附带损伤方面的优势。

关键词：竞争模型、平衡点、最优控制、相图、放射治疗、肿瘤生长。

1 引言

从死亡率来看，癌症是全球第二大死因，仅次于心血管疾病；在 2022 [1] 年，癌症约造成 970 万人死亡。然而，目前的趋势表明，癌症可能在未来几年成为首要死因。在西班牙，癌症发病率（即新确诊病例数）预计在 2025年 达到 296,103 例，较上一年增长 3.3% [2]。

这一临床负担促使研究者开发数学模型，以研究肿瘤生长动力学，进而制定新的控制策略，最终消除肿瘤。早期的肿瘤生长数学模型出现于20世纪70年代，主要基于群体水平进行建模 [3]。然而，放射生物学领域的开创性研究可追溯至更早时期，例如 Schwartz 于1961年开展的研究，运用数学框架分析肿瘤对辐射的反应 [4]。在这一框架下，Gompertz模型成为描述各种肿瘤生长动力学的标准模型，因为它能够解释随着肿瘤体积增大，增长率会相应下降这一观察结果[5]。20世纪90年代，研究者开始开发用于描述肿瘤空间生长的模型，这得益于 Greenspan 在该领域于 1972 [6]开展的开创性工作。这些研究催生了多种方法，涵盖简单的扩散形式以及更复杂的多相力学模型。

*通讯作者，电子邮箱：javier.lopez.pedrares@uvigo.gal

近年来，随着定量和计算方法融入生物医学研究，数学肿瘤学研究显著增加 [7]。具体而言，线性-二次（LQ）模型已被广泛用于量化放射治疗的生物学效应，并建立辐射剂量与细胞存活分数之间的数学关系 [8, 9]。这些模型为理解肿瘤的自由生长、优化现有治疗以及探索新的治疗策略提供了严谨的框架 [10, 11, 12]。其中许多研究已得到验证，其可靠性也得到了实证数据的充分支持 [13, 14]。

尽管肿瘤动力学极为复杂，但一般而言，在没有治疗的情况下，肿瘤往往会逐渐侵占宿主生物体，甚至可能导致患者死亡 [15]。然而，肿瘤生长并非没有边界，因为人体受到物理和代谢约束。尤其是，细胞增殖所需的能量会限制氧气和营养物质的供应，导致肿瘤核心内形成缺氧区域，进而使肿瘤存在生长上限 [16]。

目前，癌症治疗的主要方式包括化学治疗、手术和放射治疗 [17]。其中，放射治疗在肿瘤学的医院诊疗活动中占有重要比重。鉴于癌症在人群中的高发病率，每年接受放射治疗的患者数量相当可观。据西班牙放射肿瘤学会（SEOR）估计，西班牙每年约有 120000 名患者接受放射治疗；该学会报告称，50% 至 60% 的肿瘤患者在临床管理过程中曾接受过此类治疗 [18]。如此庞大的规模凸显了深入了解放射治疗期间肿瘤演变过程的临床意义，也推动了基于模拟的方法（包括最优控制框架）的开发，以期在个体化医疗背景下为临床决策提供支持。

最优控制技术的稳健性与有效性已在其他生物医学情境中得到充分证明，尤其是在流行病学中，它们被广泛用于设计针对传染病的疫苗接种、治疗和遏制策略。例如，在 20th 世纪末，Kirschner、Lenhart和Serbin利用最优控制方法对免疫反应治疗策略进行了建模[19]。此后不久，Behncke建立了用于HIV治疗方案安排的最优控制框架 [20]。自那时以来，一系列流行病学问题已在该框架下得到研究，包括SIR型流行病模型、疫苗接种政策设计，以及最近COVID-19大流行期间的干预策略 [21, 22, 23, 24]。这些研究表明，最优控制能够在有实证数据支持的复杂生物系统中提供切实可行的策略。

因此，将这一视角应用于肿瘤学是自然且有前景的一步。尽管最优控制已在化疗方案安排和治疗优化中得到探索 [25, 26,27, 28], ，但其融入全面的肿瘤生长与反应框架，尤其是在放射治疗中，仍然有限。在此背景下，最优控制理论提供了一个有力框架，可将肿瘤生长与治疗重新诠释为动态优化问题，而非纯粹描述性的生物学过程。它并非仅预测肿瘤演变，而是能够确定在考虑毒性、耐药性和患者特异性约束的同时使肿瘤负荷最小化的治疗方案。因此，放射治疗的剂量、时机和分割照射可被视为作用于非线性动力系统的控制变量，从而系统探索治疗权衡，并支持自适应、个体化策略的设计。

本文聚焦于将控制函数引入经典竞争模型所产生的效应，用以描述放射治疗对细胞增殖的影响。本工作的一项关键贡献是从简化的封闭系统模型过渡到开放系统框架，以反映健康细胞与恶性细胞之间的代谢竞争。我们研究治疗指令如何打破自由竞争模型中癌细胞群体的主导地位，从而有效逆转未治疗疾病的生物学“汇”。

本文结构安排如下：第2节介绍癌症扩散的不同模型，从单种群增长逐步扩展到耦合竞争系统，并对预期稳定性进行解析研究和数值模拟。第3节介绍与模型相关的最优控制问题，包括对恒定治疗的解析研究，以及动态剂量优化的数值模拟。最后一节进行讨论并总结结论，同时指出未来临床应用的潜力。

2 无控制肿瘤生长模型

对肿瘤进展及其与周围组织相互作用进行数学描述，对于预测临床结局和优化治疗干预至关重要[29]。在本研究中，我们通过考虑两种不同的细胞群体来模拟生物环境：癌细胞 C 和健康细胞 H。这些细胞群体的时间演化由其内在生长动力学及各自特有的生理约束所决定。

尽管肿瘤细胞以失调性增殖和逃避稳态信号为特征，健康组织仍维持受调控的生长-死亡平衡。区分这两类种群对于评估治疗比至关重要，因为放射治疗的目标是在最大限度实现肿瘤控制的同时，尽量减少对健康组织的有害影响 [8]。

接下来，我们分析在没有外部约束的情况下肿瘤生长的动力学，考察三个复杂度递增的基本模型。随后，我们通过线性-二次（LQ）模型纳入电离辐射的效应，以量化治疗在两类种群中诱导的细胞致死效应。

将LQ模型用作存活框架意味着某些生物学假设，即照射过程本身不会发生显著的再增殖或修复，且亚致死性损伤会在治疗分次之间得到完全修复。在此背景下，放射治疗的临床疗效由“五个R”决定：再氧合、再分布、修复、再增殖和放射敏感性[30]。值得注意的是，健康组织在分次之间能更有效地修复损伤，而癌组织在治疗后期可能出现加速再增殖。此外，尽管Gompertz模型被广泛用于描述这些动力学过程，但它受限于对理论最大体积的预测，而实际上肿瘤生长往往可被视为无限的。

2.1 自由生长

数学模型长期以来被用于描述肿瘤生长动力学。最简单的表述是指数模型，该模型假设增长率与肿瘤细胞数量成正比 [16]。时刻 t 的癌细胞数 $C(t)$由下式给出，

$$C(t) = C_0\, e^{\frac{\ln(2)}{T_D}(t-t_0)}, \tag{1}$$

其中 C_0 是时刻 t_0的初始细胞数， T_D 是恒定的倍增时间。该模型能很好地拟合肿瘤增殖的早期阶段，但会高估后期生长，此时营养耗竭、缺氧和坏死会减缓细胞分裂 [31]。

为克服这一局限，人们引入了Gompertz模型，其中纳入了增殖速率随时间下降的机制 [32, 33]。其函数形式为，

$$C(t) = C_0\, e^{A\left(1-e^{-a(t-t_0)}\right)}, \tag{2}$$

其中 $A \in \mathbb{R}^+$ 与肿瘤的隐式环境容纳量相关， $a \in \mathbb{R}^+$ 控制生长速度。

尽管Gompertz模型被广泛使用，但它会使进一步分析复杂化，尤其是在纳入最优控制框架时。需要指出的是，在数学肿瘤学中，使用参数众多的高度复杂模型往往并不能提供额外的预测价值，因为实验与临床数据固有的不确定性和噪声不允许如此精细的考量。因此，在生物学描述能力与参数简洁性之间保持平衡至关重要。循此思路，我们还考虑Verhulst模型，该模型具有更为急剧的生长动力学，对临床数据的拟合可能不够准确，但提供了显式的环境容纳量 [34]。该模型由下式给出，

$$C(t) = \frac{C_0\, e^{rt}}{1 + \frac{C_0}{K}\left(e^{rt} - 1\right)}, \tag{3}$$

其中， $r \in \mathbb{R}^+$ 是增长率， $K \in \mathbb{R}^+$ 是环境容纳量。

数值模拟中所用参数的数值汇总于表1。这些数值基于小鼠肿瘤的实验数据，此类肿瘤生长迅速。重要参考文献包括 [35] （关于倍增时间 T_D）以及 [34] （关于Verhulst和Gompertz参数）。

三种生长模型的比较动力学如图1所示。正如预期，指数模型（1）未能考虑生物学限制，表现出无界增殖，并迅速偏离现实的临床尺度。相比之下，Gompertz模型（2）和Verhulst模型（3）均表现出向环境容纳量 K的渐近收敛。具体而言，Verhulst模型呈现出向饱和的快速、对称转变，而龚珀茨曲线则显示出更为渐进的生长减速。Gompertz模型中的这种非对称行为通常更能体现实体瘤发展过程中常见的坏死核心形成和营养限制， [36]。

表 1：无治疗时肿瘤生长模型所用的参数值，分别对应指数模型、Gompertz模型和Verhulst模型。

参数	值	描述（单位）
C_0	1	初始细胞数（细胞）
T_D	1.15	倍增时间（天）
A	21.13	龚珀茨生长速率参数（天$^{-1}$）
a	0.06	龚珀茨形状参数（天$^{-1}$）
K	$1.5 \cdot 10^9$	环境容纳量（细胞）
r	0.6	维尔许斯特生长速率（天$^{-1}$）

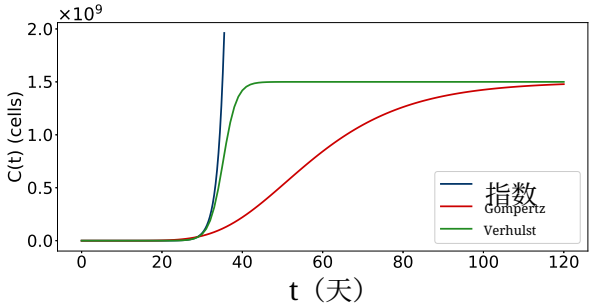


图1：在无治疗情况下肿瘤生长动力学的数值模拟，比较由（1）、（2）和（3）分别定义的指数、Gompertz和Verhulst模型。

2.2 放射治疗响应模型

为了将受照射细胞的清除模拟为剂量 d的函数，我们采用线性-二次（LQ）模型，该模型是放射生物学文献[37]中的基石。对于同质细胞群体，剂量 d后的存活细胞数，其动力学由以下方程支配，

$$N(d) = N_0 e^{-(\alpha d + \beta d^2)}, \tag{4}$$

其中 $d = Rt \in \mathbb{R}^+$ 表示给予的剂量， $R \in \mathbb{R}^+$ 表示剂量率。参数α、 $\beta \in \mathbb{R}^+$ 表征辐射响应的两条主要途径：致死性损伤和亚致死性损伤[38]。应当指出，变量 N 表示癌细胞群体 C 或健康细胞群体 H。

从计算角度来看，该系统采用遵循分段动力学逻辑的一阶有限差分格式实现。在放疗脉冲期间，如（4）所述，两个种群都经历数量减少阶段，其中肿瘤种群 C 由于其固有的放射敏感性而遭受显著更大的损耗。在没有辐射的情况下，模型根据资源可用性和种群密度，在两种截然不同的生长状态之间转换。首先假设处于自由生长阶段，两个种群均独立增殖；此时，健康组织较强的恢复能力由条件 $r_{free,H} > r_{free,C}$ 体现。随着肿瘤团块

不断发展并占据生物生态位，系统进入竞争阶段。在此状态下，癌细胞依照 Verhulst 动力学占据优势，而健康细胞群体则受到封闭系统条件的限制。这种优势在数学上与假设 $r_{free,C} > r_{comp,C}$ 一致。

最后需要考虑的是临床根除阈值的设定， $\varepsilon \in \mathbb{R}^+$。如果 $C(t) < \varepsilon$在最后一次治疗后，迭代过程便会终止，这代表着临床治愈的可能。图2 模拟所用的参数汇总于表2。为确保临床相关性，我们采用了文献 $r < 0.6$ 天$^{-1}$中提出的类似人类的生长率 [35]。关于放射治疗参数，我们承认，剂量率 $R = 1$ Gy/天和0.2天的疗程时长是简化的数值近似。在临床实践中，剂量率要高得多（$R \sim 1$ Gy/分钟），且治疗间隔更短。然而，为了便于展示700天内的动力学转变以及种群之间的竞争相互作用，我们对这些参数进行了相应缩放。这确保系统的定性行为在常微分方程框架内仍可通过数值模拟观察，同时保持生物学上合理的 α/β 1至10 Gy之间的比值[8]。为补偿这种时间尺度缩放，参数 α 和 β 经过调整，以体现更具侵袭性的治疗方案，同时仍符合组织的差异性放射敏感性。

如图2a所示，最后一次治疗后，肿瘤种群（蓝色曲线）降至临床根除阈值以下，使健康组织（红色曲线）得以重新占据该生态位。相比之下，在图2b中，肿瘤在分次间隔期间重新生长，最终导致治疗失败。

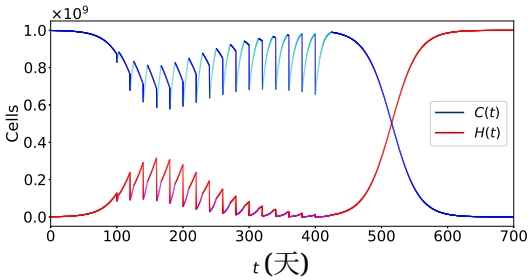
表2：基于分段维尔许斯特-LQ模型进行放射治疗模拟所用的参数值。注： R、 α和 β 经过缩放以便于数值可视化，同时保留临床 α/β 比值。

参数	值	描述（单位）
C_0	10^6	初始癌细胞群体（细胞）
K	10^9	环境容纳量（细胞）
ε	10^6	非克隆形成阈值（细胞）
R	1	辐射剂量率（Gy/天）
$r_{free,C}$	0.13	癌细胞增长率（天$^{-1}$）
$r_{comp,C}$	0.05	癌细胞竞争性生长速率（天$^{-1}$）
$r_{free,H}$	0.16	健康细胞生长速率（天$^{-1}$）
α_C	$5 \cdot 10^{-3}$	癌症线性失活系数（Gy^{-1}）
β_C	$2 \cdot 10^{-2}$	癌症二次失活系数（Gy^{-2}）
α_H	$6.25 \cdot 10^{-4}$	健康细胞线性失活系数（Gy^{-1}）
β_H	$2.5 \cdot 10^{-3}$	健康细胞二次失活系数（Gy^{-2}）

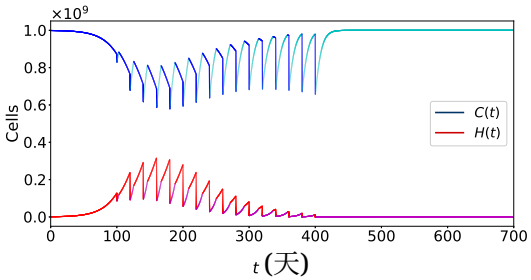
2.3 肿瘤动力学的高级模型

在前文各节中，我们假设肿瘤生长发生在封闭系统条件下，并据此建立模型。这种简化方法通过追踪单一细胞群体，并将另一群体视为因变量，从而描述该系统。然而，越来越多的临床证据表明，肿瘤进展与其宿主微环境中复杂的化学与能量交换密不可分。例如，[39] 展示了肿瘤细胞与血液系统或淋巴系统之间的双向信息交换，尤其是在肿瘤诱导的血管生成过程中。 [40]也讨论了有关血管再生过程的类似发现。

为更好地反映这些生物学现实，我们通过放宽封闭系统的约束，转向一种更灵活的框架。遵循与流行病学研究类似的数学方法



(a) 治愈患者（有阈值）。



(b) 未治愈患者（无阈值）。

图2：分次放射治疗模拟，共进行16次治疗，每次持续0.2天，间隔20天。首次治疗在 $t = 100$ 天进行，末次治疗在$t = 400$ 天进行。曲线中的骤降对应治疗脉冲，而蓝色和红色曲线分别表示肿瘤和健康细胞群体，遵循本节所述的分段动力学。

通过 [41], 我们提出一个由两个相互耦合的常微分方程组成的系统，

$$\begin{aligned} \frac{dH(t)}{dt} &= r_H \left(1 - \frac{H(t) + C(t)}{K_H}\right) H(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} &= r_C \left(1 - \frac{H(t) + C(t)}{K_C}\right) C(t), \end{aligned} \tag{5}$$

其中， $H(t)$和 $C(t)$分别表示健康细胞和癌细胞群体。参数 r_H、 $r_C \in \mathbb{R}^+$表示它们的内禀增长率，而 K_H、 $K_C \in \mathbb{R}^+$分别表示它们的环境容纳量。

必须强调该模型的两个基本方面。首先，由于我们的模拟聚焦于治疗窗口，因此我们假设 $r_H > r_C$。临床肿瘤学早已证实，放射治疗通常以分次、适度的方式进行，以尽量减少对健康组织的损伤，同时最大限度地增强对肿瘤细胞的作用。这种策略使健康组织能够在治疗次数之间再生，而肿瘤则逐渐被清除，因为克隆形成性癌细胞会逐步丧失其繁殖能力。在此背景下，健康组织表现出更强的再生能力。在我们先前的非耦合模型中，只有在封闭系统条件下假设 $r_H < r_C$ ，才能确保肿瘤占据主导地位。然而，当前的耦合表述使我们能够在考虑治疗次数后恶性细胞所表现出的竞争优势的同时，维持 $r_H > r_C$ 。

其次，我们必须重新审视环境容纳量 K 的生态学解释。环境容纳量定义为环境在不发生退化的情况下所能维持的最大种群规模。尽管有人可能会认为 $K_C > K_H$，但癌细胞往往会绕过稳态约束，而这种异常生长最终会导致宿主全身性恶化，这与环境容纳量所要求的可持续性相矛盾。因此，有人可能会假设 $K_C = K_H = K$。然而，这一假设会导致数学矛盾：即使增长率 r 各不相同，一个存在 $K_C = K_H$ 的系统也趋向于共存，而非趋向于恶性进展所具有的竞争排斥或主导状态。

从数学角度来看，通过求解相应的特征值问题，可以阐明系统的行为。遵循[42] 中描述的方法，并聚焦于主要关注点，我们得到了表3所示的结果。

从图形上看，图3所示的时间演化和相图展示了这些动力学特征。对于这些数值模拟，我们采用了表4汇总的数值，这些数值基于小鼠肿瘤动力学的实证数据 [34]。如参数所示，我们假设健康组织的再生速度是癌细胞的五倍， $r_H = 5r_C$。

图3a的结果证实，尽管健康细胞具有这一显著的再生优势，系统并未进入稳定状态。相反，我们观察到一种瞬态状态，两种种群共存，但未达到明确的生态顶极。这一行为进一步得到阐明

表3：系统（5）所描述的共存模型的平衡点和稳定性分析。

平衡点	特征值	稳定性
$(0, 0)$	$\lambda_1 = r_H > 0$ $\lambda_2 = r_C > 0$	不稳定
$(K_H, 0)$	$\lambda_1 = -r_H < 0$ $\lambda_2 = \frac{r_C(K_C - K_H)}{K_C} = 0$	不稳定
$(0, K_C)$	$\lambda_1 = -r_C < 0$ $\lambda_2 = \frac{r_H(-K_C + K_H)}{K_H} = 0$	不稳定

由相图中的向量场（图3b）所阐明，这反映了表3中所识别的稳定吸引子的缺失。轨迹被排斥而远离坐标轴，尤其是远离健康平衡态（K，0），从而证实该系统在拓扑上无法自主回到无肿瘤状态。

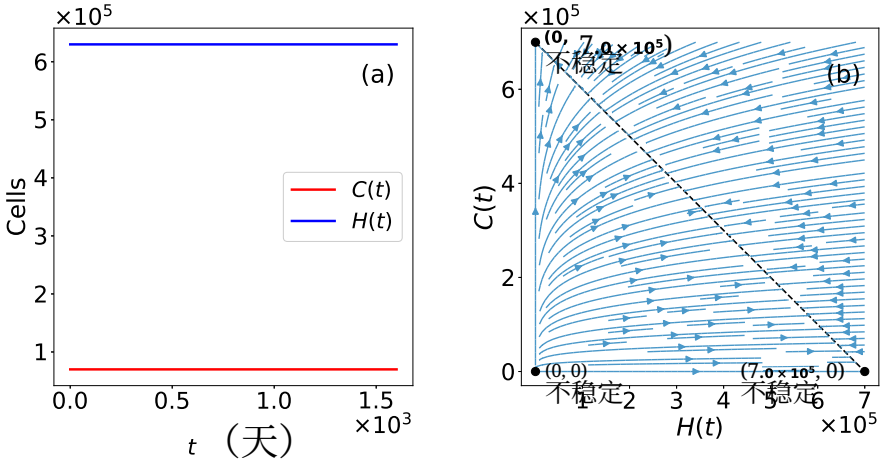


图3：（a）共存机制下健康细胞和癌细胞种群的时间演化。（b）系统（5）的相图，展示了向量场和平衡点的不稳定性。

尽管如此，为确保第 3 节所述优化框架中的数值稳定性和收敛性，我们对 K 采用了缩放值。状态变量及其灵敏度之间的数量级差异较大，常会导致病态梯度；因此，降低环境容纳量有助于实现更稳健的数值求解，同时保留系统的定性动力学特征。这样便能连贯地比较不同情境下获得的结果。

事实上，正如预期的那样，先前的表述中不存在种间竞争；相反，系统呈现出共存状态，这体现在相图中存在一条不稳定平衡点构成的直线。

因此，若要使我们的模型能够描述肿瘤系统，就必须在系统（5）中引入一个有利于癌细胞的小竞争项，从而使稳定性趋向于点（0，K）。这样，我们将方程组重新定义如下：

$$\begin{aligned} \frac{dH(t)}{dt} &= r_H \left(1 - \frac{H(t) + C(t)}{K}\right) H(t) - \gamma H(t) C(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} &= r_C \left(1 - \frac{H(t) + C(t)}{K}\right) C(t), \end{aligned} \tag{6}$$

其中 $\gamma = 5.5 \times 10^{-8}$ 天$^{-1}$ 细胞$^{-1}$ 是反映竞争强度的因子。新的平衡点及其稳定性总结于表 5。

表4：共存模型的参数值和初始条件。

参数	值（单位）
r_C	0.6（天$^{-1}$）
r_H	3（天$^{-1}$）
K	$7 \cdot 10^5$（细胞）
C_0	$0.7 \cdot 10^5$ (细胞)
H_0	$6.3 \cdot 10^5$ (细胞)

表 5：由系统（6）给出的无治疗竞争模型的平衡点和稳定性。

平衡点	特征值	稳定性
(0, 0)	$\lambda_1 = r_H > 0$ $\lambda_2 = r_C > 0$	不稳定
$(K, 0)$	$\lambda_1 = -r_H < 0$ $\lambda_2 = r_C \frac{K-K}{K} = 0$	不稳定
$(0, K)$	$\lambda_1 = -r_C < 0$ $\lambda_2 = r_H \frac{-K+K}{K} - \gamma K = -\gamma K < 0$	稳定

从图形上看，这种新情况反映在相图和时间演化中：此前的共存状态被恶性细胞群明显占优所取代。如图 4a 所示，即使健康细胞的再生率显著较高，$r_H = 5r_C$，竞争项 γ 的引入仍会导致 $H(t$随着肿瘤向环境容纳量 K发展而持续下降。这一转变在相图（图 4b）中得到数学上的确认：点 $(0, K)$ 现在是一个稳定汇，而健康平衡态 $(K$,0) 已成为不稳定鞍点。

图5进一步证明了这种竞争优势具有稳健性。无论从表4中小鼠实验数据所选取的初始条件（H_0, C_0），系统轨迹始终收敛于仅肿瘤状态。图5a 和5b 表明，即使初始时健康细胞密度很高、肿瘤仅少量存在，竞争压力 γ =5.5×10^{-8} 最终仍会抑制健康组织。

图5c 中的相图概括了这一行为：向量场不再支持平衡点线，而是将所有轨迹引向（0， K）。这一拓扑变化证实，若无外部干预，肿瘤必将取代健康细胞群体，从生物学和数学角度为下一节讨论的最优控制问题提供了确凿依据。

3 带控制的肿瘤模型

在数学肿瘤学领域，最优控制理论已成为设计治疗方案的基石，旨在兼顾肿瘤消退与健康组织的保护。与经验性方案不同，这一数学框架能够在严格限制干预所致毒性的同时，尽可能降低总体肿瘤负荷[16]。本节将运用这些原则，扭转此前展示的细胞竞争模型的稳定性景观。我们的目标是使系统从恶性肿瘤占优势的状态转变为稳定的健康平衡点（K, 0）。这可通过控制参数调节放射治疗强度来实现

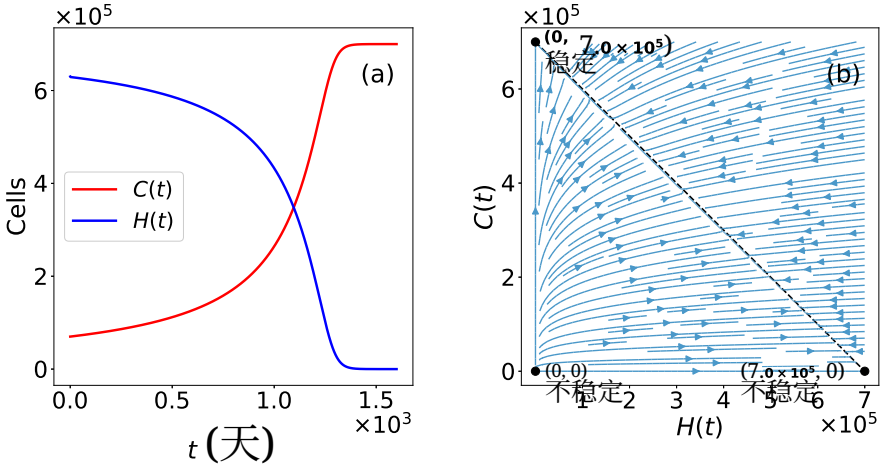


图4: （a）竞争模型下健康 H（t）与癌症 C（t）细胞群体的时间演化（6）。（b）自治系统的相图，显示了向量场。标签表示（0，K）转变为稳定汇，以及（K，0）转变为不稳定鞍点，如表5所示。

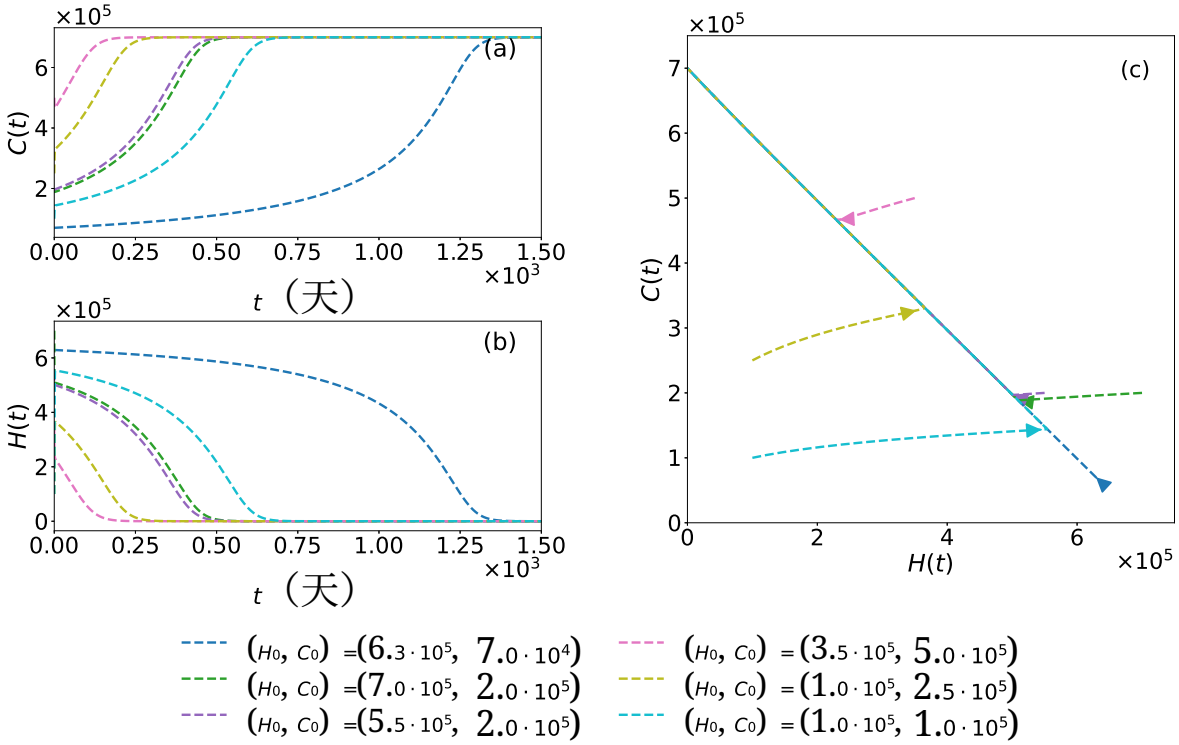


图5：使用表 4 中的参数，竞争模型对初始条件的敏感性。(a) 肿瘤种群 $C(t)$ 随时间的变化，以及 (b) 健康细胞群体 $H(t)$ 对于不同的 (H_0, C_0) 配对的下降情况。(c) 综合相图显示，无论初始密度如何，所有轨迹最终都会被全局吸引至肿瘤主导平衡 $(0, K)$。

$u(t)$，表示剂量率。通过采用最优控制技术，我们旨在最小化$u(t)$，以确保治疗增益最大化，同时将对生物生态位的附带损伤降至最低。

3.1 放射治疗的最优控制问题

从数学角度来看，纳入放射治疗意味着在系统（6）中添加新项，这些项反映与种群密度成正比的损伤，同时对癌细胞保持更强的攻击性。

遵循多毒株病毒模型中的思路（即治疗效果因不同谱系而异），我们引入常数 λ 和 μ 来调节治疗的影响。在病毒学中，治疗可能对原始毒株（$c_A > c_B$）更有效；而在肿瘤学背景下，我们定义 $\lambda < \mu$，以反映肿瘤种群因放射敏感性而遭受的更大损耗。因此，受控系统的动力学方程为：

$$\begin{aligned} \frac{dH(t)}{dt} &= r_H \left(1 - \frac{H(t)+C(t)}{K}\right) H(t) - \gamma H(t)C(t) - \lambda u(t)H(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} &= r_C \left(1 - \frac{H(t)+C(t)}{K}\right) C(t) - \mu u(t)C(t), \end{aligned} \tag{7}$$

其中 r_H、r_C、K、$\gamma \in \mathbb{R}^+$、λ、$\mu \in [0,1]$，此外，$\lambda < \mu$，且控制函数 $u(\cdot)$满足约束条件 $0 \le u(\cdot) \le u_{max} \le 1$。

容许控制函数的集合定义如下：

$$\Omega = \{u(\cdot) \in L^\infty(0,t_f) \mid 0 \le u(t) \le u_{max} \le 1, \forall t \in [0,t_f]\}. \tag{8}$$

当 $u(t) = 0$时，系统未接受治疗；也就是说，我们恢复了文献（6）中提出的原始竞争模型。另一方面，当 $u(t) \in (0,1]$, 时，我们将放射治疗引入系统，从而减少细胞种群。此外，我们考虑常数初始条件（$H(0)$ $C(0)$）$= (H_0, C_0) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$。

主要目标是在时间区间 $[0,t_f]$ 内最小化肿瘤种群 $C(t)$，以尽可能低的代价有效地推动系统趋向健康不动点 $(K,0)$。因此，遵循 [43]，，我们定义如下代价泛函 J：

$$J(H(t),C(t),u(t)) = \int_0^{t_f} \left[(H(t)-K)^2 + (C(t)-0)^2 + u^2(t)\right] dt. \tag{9}$$

该泛函旨在使健康细胞密度 H 趋近其环境容纳量 K，并使癌细胞群体 C 趋于灭绝。换言之，我们力求在最小化趋向健康主导状态的代价的同时，降低辐射总剂量，以避免过度的附带损伤。最优控制问题（7）-（9）的解存在性由经典充分条件保证，参见例如 [44] 及其中引用的文献。

3.1.1 对系统 (7) 采用恒定放射治疗方案的分析研究 nt

为评估持续治疗策略的影响，我们首先考虑控制参数为常数的情况，$u(t) = u \in (0,1]$。该情形代表一种简化的临床方案，即在整个观察期内以均匀强度实施放射治疗。在此假设下，微分方程系统（7）得以简化，其动态由下式支配：

$$\begin{aligned} \frac{dH(t)}{dt} &= r_H \left(1 - \frac{H(t)+C(t)}{K}\right) H(t) - \gamma H(t)C(t) - \lambda u H(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} &= r_C \left(1 - \frac{H(t)+C(t)}{K}\right) C(t) - \mu u C(t), \end{aligned} \tag{10}$$

其中，u 为恒定剂量水平。引入该项后，可以直接分析平衡点的稳定性如何随治疗强度而变化。

引入放射治疗后， H-C 平面中的平衡点会发生变化，其中放射治疗由固定治疗率 u表示。在本小节中，我们研究随时间施加恒定剂量的放射治疗时系统的行为，即将控制 u视为一个恒定值。通过令导数为零可以得到不动点，这等价于在非平凡情形下求解以下代数系统，

$$\begin{aligned} r_H\left(1-\frac{H(t)+C(t)}{K}\right)-\gamma C(t)-\lambda u=0 \\ r_C\left(1-\frac{H(t)+C(t)}{K}\right)-\mu u=0. \end{aligned} \tag{11}$$

这些平 衡点的稳定性由系统的雅可比矩阵决定 m,

$$J(H(t),C(t))=\begin{pmatrix} r_H\left(1-\frac{2H(t)+C(t)}{K}\right)-\gamma C(t)-\lambda u & -H(t)\left(\frac{r_H}{K}+\gamma\right) \\ -C(t)\frac{r_C}{K} & r_C\left(1-\frac{H(t)+2C(t)}{K}\right)-\mu u \end{pmatrix}. \tag{12}$$

通过计算该矩阵在各个不动点处的特征值，我们可以描述稳定性随治疗强度变化的情况 u。稳定性分析结果汇总于表6。

恒定治疗下竞争模型的平衡点及稳定性 u，由系统（10）给出。

平衡点	特征值	稳定性
(0, 0)	$\lambda_1 = r_H - \lambda u$ $\lambda_2 = r_C - \mu u$	$u >$最大值 $\left\{\frac{r_H}{\lambda}, \frac{r_C}{\mu}\right\}$
$\left(K\left(1-\frac{\lambda u}{r_H}\right), 0\right)$	$\lambda_1 = \lambda u - r_H$ $\lambda_2 = u\left(\frac{r_C\lambda - r_H\mu}{r_H}\right)$	$u < \frac{r_H}{\lambda}$ $\frac{r_C}{r_H} < \frac{\mu}{\lambda}$
$\left(0, K\left(1-\frac{\mu u}{r_C}\right)\right)$	$\lambda_1 = \mu u - r_C$ $\lambda_2 = \frac{u(r_H\mu - \lambda r_C)}{r_C - \gamma K\left(1-\frac{\mu u}{r_C}\right)}$	$u < \frac{r_C}{\mu}$ $\gamma > \frac{u}{K}\left(\frac{r_H\mu - \lambda r_C}{r_C - \mu u}\right)$
$(\hat{H}, \hat{C}) =$ $\left(K - \frac{K\mu u}{r_C} + \frac{\lambda u}{\gamma} - \frac{\mu r_H u}{\gamma r_C}, \frac{u(\mu r_H - \lambda r_C)}{\gamma r_C}\right)$	-	不稳定 $\left(\det(J(\hat{H}, \hat{C}) < 0)\right)$

上述分析框架对恒定放射治疗方案下系统的平衡点进行了严谨刻画。具体而言，表 6 中推导出的条件确定了治疗强度 u 的阈值，该强度对于改变健康细胞与恶性细胞之间的竞争平衡至关重要，并可能最终实现肿瘤根除。

图 6 所示的数值结果说明，恒定治疗u 能够满足表 6中推导出的稳定性条件。在这些模拟中，施加了恒定剂量，达到使肿瘤占优势状态失稳并促进健康细胞群体恢复所需的阈值。

如图 6a 和 6b 所示，无论初始肿瘤负荷如何，癌细胞群体$C(t)$ 均呈指数衰减并趋于零，而健康细胞群体 $H(t)$ 则逐渐恢复。然而，正如分析研究所预测的那样，健康组织并未恢复至其原始环境容纳量K，而是稳定在新的平衡水平 $K\left(1-\frac{\lambda u}{r_H}\right)$，这是持续治疗的毒性所致。

图 6c 中的相图从全局视角展示了这一转变。代表不同初始条件的所有轨迹都被吸引至这个新的健康固定点。这证实，恒定治疗 u 已成功将此前不稳定的健康区域转变为稳定汇，从而有效压缩了肿瘤的生物生态位，但代价是健康细胞总数量受到控制性降低。

表7：系统（7）中定义的带控制竞争模型的参数值汇总。

参数	数值（单位）
r_C	0.6（天$^{-1}$）
r_H	3（天$^{-1}$）
K	7×10^5（细胞）
γ	5.5×10^{-8} (细胞$^{-1}$ 天$^{-1}$)
λ	0.025 (Gy^{-1})
μ	0.189 (Gy^{-1})

3.1.2 Nu使用直接法求解最优控制问题的数值模拟

数值模拟使用 OptimalControl.jl 工具箱[45] 完成，该工具箱采用 Julia 编程语言实现。

为了在 Julia 中实现该问题，我们通过引入一个与代价函数相关的辅助状态变量 $z(t)$，对最优控制问题进行重新表述。这种变换使问题能够以迈耶形式表示，此时，代价泛函仅由增广系统 [46] 的最终状态定义。所得增广系统为：

$$
\begin{cases}
z(t_f) + \displaystyle\int_0^{t_f} u^2(t)\, dt \to \min \\
\dot{H}(t) = r_H \left(1 - \dfrac{H(t) + C(t)}{K}\right) H(t) - \gamma H(t) C(t) - \lambda u(t) H(t) \\
\dot{C}(t) = r_C \left(1 - \dfrac{H(t) + C(t)}{K}\right) C(t) - \mu u(t) C(t) \\
\dot{z}(t) = (H(t) - K)^2 + C(t)^2 \\
u(t) \in [0, u_{\max}],\ t \in [0, t_f] \\
H(t), C(t), z(t) \geq 0 \\
H(0) = H_0,\ C(0) = C_0,\ z(0) = 0.
\end{cases}
\tag{OCP}
$$

最优控制问题的数值结果如图7所示。一个重要发现是，动态控制器能够成功使癌细胞群体 $C(t$ 灭绝，同时与恒定治疗情形相比，使健康组织得以更稳健地恢复。

如图7b 所示，随着治疗 $u(t$逐渐减弱（见图7c），健康细胞群体 $H(t$会逐渐回升至环境容纳量 K。然而，需要注意的是，在模拟时段内，该群体并未精确收敛至 K，而是趋于高恢复稳态。这是初始高剂量阶段所造成的竞争压力和毒性的残余影响所致。

图7d 中的相图证实了这一行为：所有轨迹都收敛至健康轴（$C = 0$），显著超越恒定剂量情形下的偏移平衡，并表明动态策略优先保障宿主组织的长期存续。

关于总治疗强度的结果汇总于图 8中。一个关键发现是静态方法与动态方法在剂量分布上的差异。恒定治疗 u 保持僵化的结构，而最优策略 $u(t)$则采用由分段条形图表示的时间依赖性分配。根据相应色标定义的分段颜色映射，揭示了治疗过程中各阶段的治疗强度。较深的色调对应辐射强度最高的时段，而较浅的色调则表示随着系统接近目标健康平衡态，剂量有所降低。这种自适应分布证实，最优控制不仅旨在实现肿瘤根除，还能优化剂量递送的时机；与未经优化的恒定方案相比，这可能降低健康组织承受的累积生物应激。

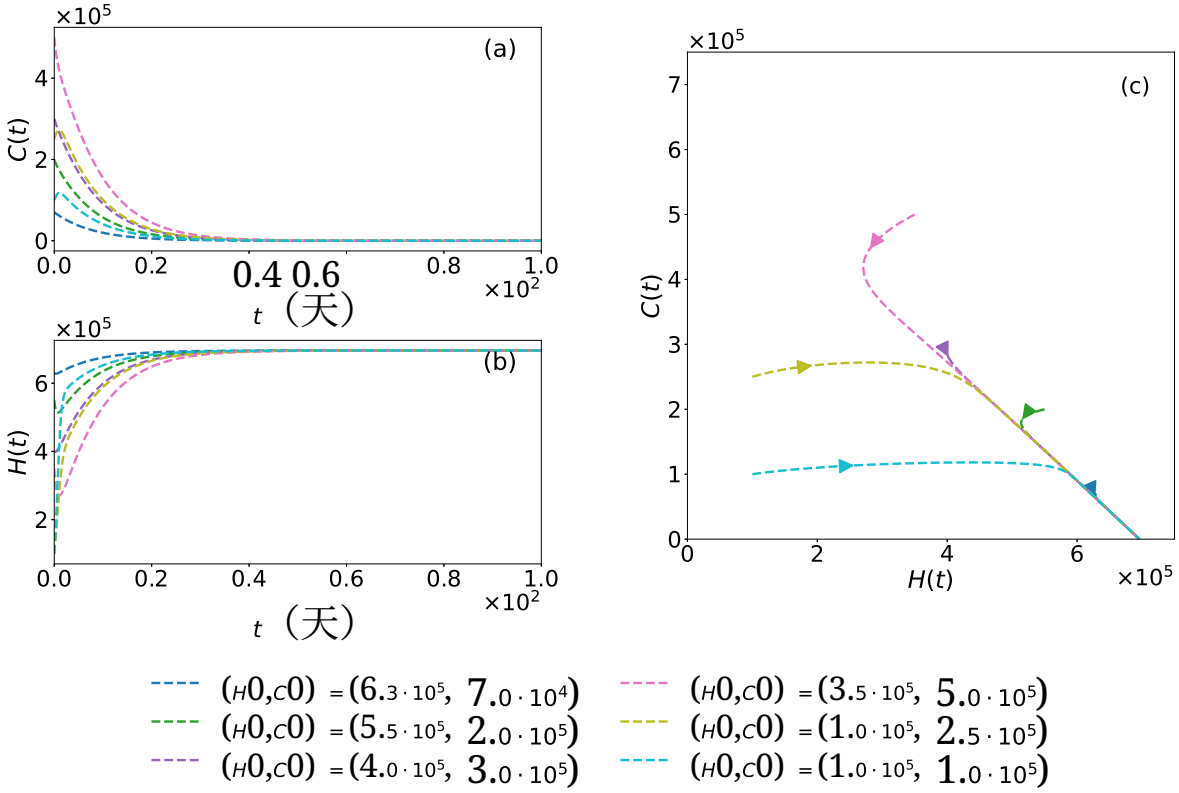


图6：恒定放射治疗下的系统动力学 $u = 0.7\,Gy$。结果展示了多种初始条件（H_0，C_0），使用表7中的参数集。(a) $C(t)$的时间演化，显示肿瘤被清除。(b) $H(t)$的时间演化，展示其向偏移平衡恢复。(c) 相图 $H(t)$与 $C(t)$，其中向量场表明，治疗压力 u 使点 $\left(K\left(1-\frac{\lambda u}{r_H}\right),0\right)$ 成为全局稳定吸引子。

4 结论

本文的研究建立了一个全面的数学框架，用以刻画健康细胞和癌细胞群体之间的竞争，并将研究从基本生物学原理拓展至复杂的治疗优化。通过从单种群逻辑斯蒂增长模型发展到耦合微分方程系统，我们成功地纳入了宿主微环境中的代谢交换，从而弥补了传统封闭系统假设的不足。本研究的一项重要贡献，是从数学上证明：在缺乏明确种间竞争的情况下，共享环境容纳量会导致不切实际的共存。因此，引入竞争项 γ 对于反映临床现实中观察到的健康组织遭受侵袭性取代现象至关重要，也证实了疾病的自然进程受竞争排斥原理支配。

对系统稳定性的分析研究表明，面对恶性细胞谱系时，健康状态本质上是不稳定的，这意味着肿瘤主导平衡会成为宿主的终端吸引子。这一发现凸显了外部控制的极端必要性，因为系统的自治动力学无法自发恢复到健康状态。虽然我们证明恒定放射治疗剂量能够使肿瘤微环境失稳，但这种方法也凸显了一个重要的临床权衡：它会诱导一种偏移平衡，在这种平衡下，由于持续的治疗毒性，健康组织永远无法完全恢复。

通过 OptimalCon- trol.jl 中实现的直接法应用最优控制理论，是本研究最重要的成果。我们将范式从静态治疗转向动态的精准策略，表明可以在肿瘤根除与宿主保护之间权衡。数值模拟证实，只有采用随时间变化的优化控制器，才能引导系统的轨迹回到

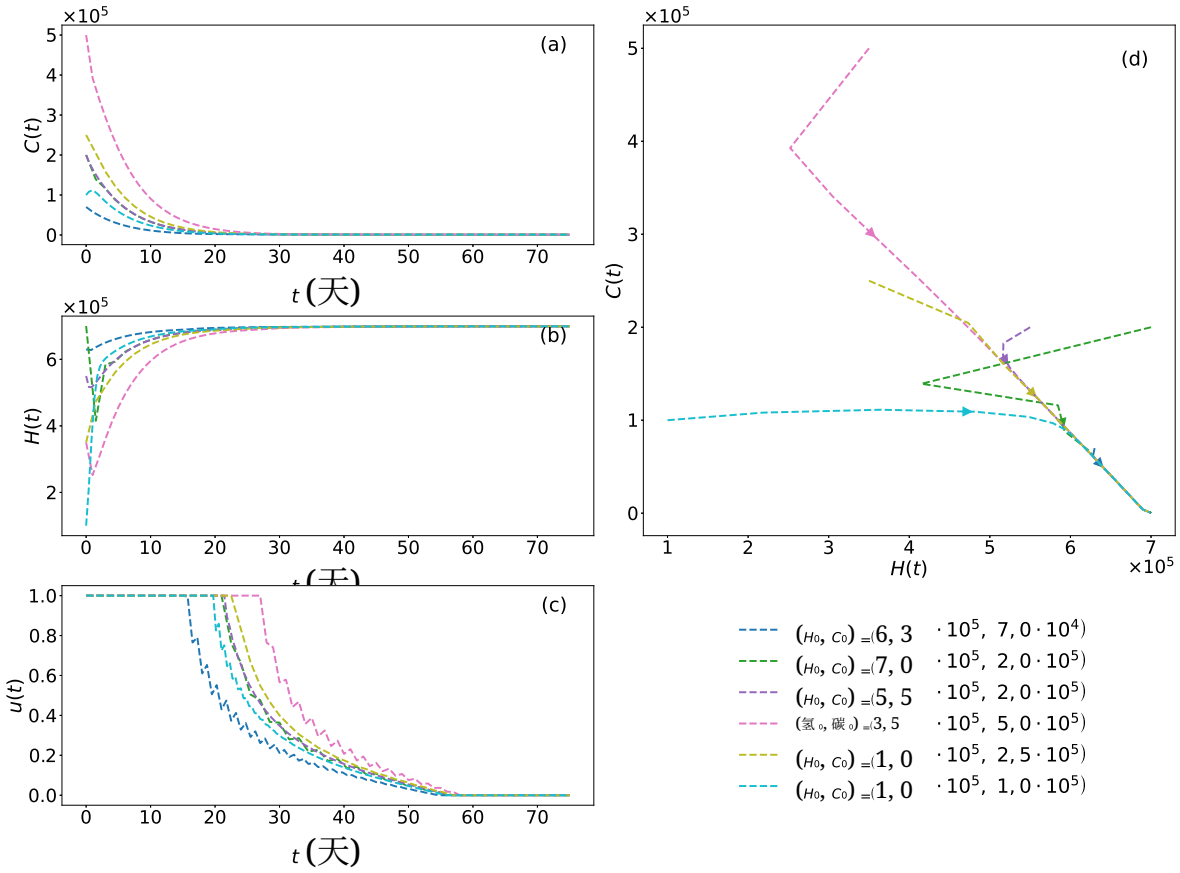


图7：采用直接法针对不同初始条件求解最优控制问题（最优控制问题）。(a) 癌细胞群体的时间演化 $C(t)$，显示其在约 60 天内迅速且彻底地消除。(b) 健康细胞群体 $H(t)$ 的恢复情况，其有效地回归至环境容纳量 $K = 7 \times 10^5$，避开了恒定剂量情形下观察到的毒性诱导偏移。(c) 最优控制曲线 $u(t)$ 呈现“全开—关闭”行为：治疗起初维持最大强度 $u_{\max}$，随后随着肿瘤受到抑制而逐渐减弱。(d) 相图 $H(t)$ 对比 $C(t)$，展示了系统向健康平衡态全局收敛。

原始环境容纳量 K，取得了这些结果，有效地转生为未来研究开辟了若干方向。当前模型可通过纳入健康组织再生反应中的时间延迟，或考虑包含休息期的多剂量方案加以扩展，从而获得更大的临床深度。最终，本研究得出结论：整合动态最优控制并非对现有方案的简单改进，而是打破癌性细胞谱系主导地位并恢复生物完整性的决定性要求。

利益冲突声明

作者声明，他们不存在可能影响本文所报告工作的已知财务利益冲突或个人关系。

致谢

作者衷心感谢西班牙经济与竞争力部和欧洲区域发展基金根据合同 PID 2020-113881RB-I00 AEI/FEDER，欧盟提供的资金支持，并感谢加利西亚自治区政府提供的研究资助项目编号 2021-PG036。所有这些计

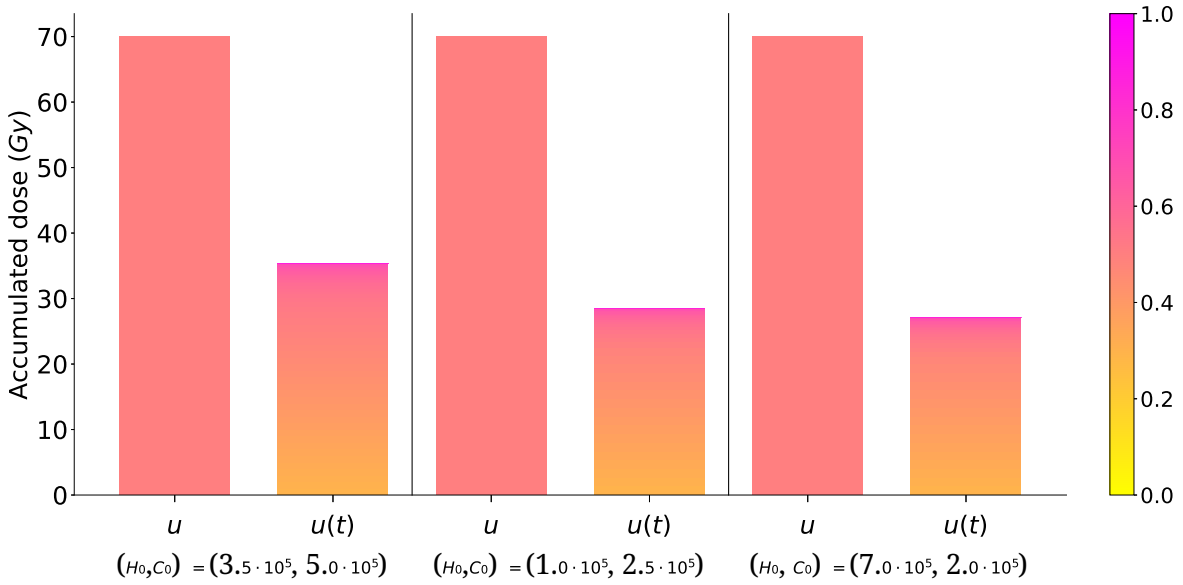


图8：比较三组不同初始条件（H_0, C_0）下，恒定放射治疗方案 u 与最优控制策略 $u(t)$ 的累积总剂量。色彩强度由色标控制，表示各时间区间内控制变量 u 的大小；颜色从浅到深分别表示治疗强度从最低到最高。

划均由 FEDER（欧盟）共同资助。数值模拟在加利西亚超级计算机中心（CESGA）运行，我们也感谢其提供的支持。

参考文献

[1] Freddie Bray、Mathieu Laversanne、Hyuna Sung、Jacques Ferlay、Rebecca L. Siegel 和 Isabelle Soerjomataram。2022年全球癌症统计：GLOBOCAN 对全球 185 个国家 36 种癌症发病率和死亡率的估算。《CA：临床医师癌症杂志》，2024 年。[2]西班牙肿瘤学会（SEOM）。2025 年西班牙癌症数据。https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf，2025 年。信息文件。[3] Larry Norton、Richard Simon、Harmar Brereton 和 Arthur Bogden。预测戈珀茨生长的进程。《自然》，264：542–5，1977 年 1 月。[4] Mordecai Schwartz。临床肿瘤生长的生物数学方法。《癌症》，14(6)：1272–1294，1961 年。[5] Anna Kane Laird。肿瘤生长动力学。《英国癌症杂志》，18(3)：490–502，1964 年。[6] Harvey P. Greenspan。扩散导致实体瘤生长的模型。《应用数学研究》，51：317–340，1972 年。[7] Alberto d'Onofrio 和 Alberto Gandolfi，编。《数学肿瘤学2013》。《科学、工程与技术中的建模与仿真》。Springer出版社，纽约，2014 年。[8] Eric J. Hall 和 Amato J. Giaccia。《放射科医师放射生物学》。Lippincott Williams & Wilkins，第 8 版，2018 年。[9] John F Fowler。线性二次公式与分次放射治疗的进展。《英国放射学杂志》，62(740)：679–694，1989 年。[10] Philipp M. Altrock、Lin L. Liu 和 Franziska Michor。癌症数学：整合定量模型。《自然综述：癌症》，15(12)：730–745，2015 年。

[11] Stephen J. McMahon。线性二次型模型：应用、解释与挑战。《医学与生物学中的物理学》，64(1)：01TR01，2018 年。[12] Zvia Agur、Moran Elishmereni 和 Yuri Kheifetz。通过预测药物疗效、副作用并改善治疗来实现肿瘤治疗个体化：数学、统计学及其整合。《WIREs系统生物学与医学》，6(3)：239–253，2014 年。[13] Sebastien Benzekry、Clare Lamont、Afsaneh Beheshti、Anna Tracz、John M. L. Ebos、Lynn Hlatky 和 Philip Hahnfeldt。用于描述和预测实验性肿瘤生长的经典数学模型。《PLoS计算生物学》，10(8)：e1003800，2014 年。[14] Ivan Hidrovo、Jnanendra Dey、Michael E. Chesal、Dmitry Shumilov、Nischal Bhusal 和 John M. Mathis。使用 SPECT/CT 成像拟合肿瘤生长模型的实验方法与统计分析：一项临床前研究。《医学与外科定量成像》，7(3)：299–309，2017 年。[15] P. Zolkind、J. J. Lee、R. S. Jackson、P. Pipkorn 和 S. T. Massa。未经治疗的头颈癌：自然病程及相关因素。《头颈》，43(1)：89–97，2021 年。[16] Heinz M. Sch¨attler 和 Urszula Ledzewicz。《癌症治疗数学模型的最优控制：几何方法的应用》。Springer出版社，纽约，2015 年。[17] J. Ciudad Platero、D. Guirado Llorente、A. S´ánchez-Reyes Fern´ández、W. Sanjuanbenito Ruiz de Alda 和 S. Vel´ázquez Miranda。《临床放射生物学》。西班牙医学物理学会，2003 年。访问日期：2026-01-28。[18]Meritxell Arenas Prat 和 Carlos Ferrer Albiac，编。《西班牙放射肿瘤学白皮书》。西班牙放射肿瘤学基金会，马德里，2021 年。西班牙放射肿瘤学会（SEOR）。[19] Denise Kirschner、Suzanne Lenhart 和 Steve Serbin。HIV 化学治疗的最优控制。《数学生物学杂志》，35(7)：775–792，1997 年。[20] Horst Behncke。确定性流行病的最优控制。《最优控制应用与方法》，21(6)：269–285，2000 年。[21] Suzanne Lenhart 和 John T Workman。应用于生物学模型的最优控制。Chapman and Hall/CRC出版社，2007 年。[22] Urszula Ledzewicz 和 Heinz Sch¨attler。具有疫苗接种和治疗的一般SIR模型的最优奇异控制。《离散与连续动力系统》，2：981–990，2011 年。[23] Oluwaseun Sharomi 和 Tufail Malik。流行病学中的最优控制。《运筹学年鉴》，251：55–71，2017 年。[24] Ramses Djidjou-Demasse、Yannis Michalakis、Marc Choisy、Micea T Sofonea 和 Samuel Alizon。疫苗部署前的 COVID-19 疫情最优控制。MedRxiv，第 2020–04 页，2020 年。[25] George W Swan。若干癌症化学治疗问题中的最优控制。《国际系统科学杂志》，11(2)：223–237，1980 年。[26] Rory Martin 和 KL Teo。癌症化学治疗中的药物给药最优控制。World Scientific出版社，1994 年。[27] Andrzej ´Swierniak、Marek Kimmel、Jaroslaw Smieja、Krzysztof Puszynski 和 Krzysztof Psiuk-Maksymowicz。作为控制对象的细胞周期。载于《规划抗癌治疗的系统工程方法》，第 9–54 页。Springer出版社，2016 年。[28] Urszula Ledzewicz、Alberto d’Onofrio 和 Heinz Sch¨attler。抗血管生成疗法联合治疗下的肿瘤发展。载于《生物医学中的数学方法与模型》，第 311–337 页。Springer出版社，2012 年。[29] Heiko Enderling 和 Mark A. J. Chaplain。肿瘤发展与治疗的数学建模。《数学生物学通报》，76(10)：2455–2496，2014 年。

[30] G Gordon Steel、Trevor J McMillan和JH Peacock。放射生物学五个R。《国际放射生物学杂志》，56(6):1045–1048，1989。[31] H. Murphy、H. Jaafari和H.M. Dobrovolny。肿瘤生长常微分方程模型预测的差异：一个警示性实例。《BMC癌症》，16:163，2016。[32] Anna Kane Laird。肿瘤生长动力学。《英国癌症杂志》，18(3):490，1964。[33] Cristina Vaghi、Anne Rodallec、Rapha¨elle Fanciullino、Joseph Ciccolini、Jonathan P Mochel、Michalis Mastri、Clair Poignard、John ML Ebos和S´ebastien Benzekry。肿瘤生长曲线的群体建模与简化Gompertz模型可改进对实验性肿瘤年龄的预测。《PLoS计算生物学》，16(2):e1007178，2020。[34] Urszula Fory´s和Anna Marciniak-Czochra。肿瘤生长建模中的逻辑斯蒂方程。《国际应用数学与计算机科学杂志》，13(3):317–325，2003。[35] IF Tannock。实体瘤与腹水型Ehrlich肿瘤中细胞增殖参数的比较。《癌症研究》，29(8):1527–1534，1969。[36] Ebraheem O. Alzahrani和Yang Kuang。营养限制作为Gompertz型肿瘤生长的一种解释。《离散与连续动力系统-B》，21(2):357–372，2016。[37] Ervin B. Podgorsak。放射肿瘤学物理学：教师与学生手册。国际原子能机构（IAEA），奥地利维也纳，2005。[38]Caspar M Van Leeuwen、Arlene L Oei、Johannes Crezee、Arjan Bel、Nicolaas AP Franken、Lukas JA Stalpers和HP Kok。肿瘤的alfa与beta：源自临床放射治疗研究的线性二次模型参数综述。《放射肿瘤学》，13(1):96，2018。[39] Esak Lee、Niranjan B Pandey和Aleksander S Popel。肿瘤与器官微环境中癌细胞与血管内皮细胞及淋巴管内皮细胞之间的串扰。《分子医学专家评论》，17:e3，2015。[40] Asieh Emami Nejad、Simin Najafgholian、Alireza Rostami、Alireza Sistani、Samaneh Shojaeifar、Mojgan Esparvarinha、Reza Nedaeinia、Shaghayegh Haghjooy Javanmard、Marjan Taherian、Mojtaba Ahmadlou等。缺氧在肿瘤微环境及癌干细胞发生中的作用：一种开发治疗的新途径。《癌细胞国际》，21(1):62，2021。[41] Javier L´opez-Pedrares、Cristiana J Silva、M Elena V´azquez-Cend´on和Alberto P Mu˜nuzuri。应用于病毒竞争的最优控制。arXiv预印本arXiv:2411.18998，2024。[42] Steven H Strogatz。非线性动力学与混沌：在物理学、生物学、化学和工程学中的应用。CRC出版社，2018。[43] Aitziber Iba˜nez。Lotka–Volterra系统的最优控制：收费公路性质与数值模拟。《生物动力学杂志》，11(1):25–41，2017。[44] Emmanuel Tr´elat。最优控制：理论´与应用，第36卷。Vuibert巴黎，2005。[45] Jean-Baptiste Caillau、Olivier Cots、Joseph Gergaud、Pierre Martinon和Sophia Sed。OptimalControl.jl：用于建模并求解含常微分方程的最优控制问题的Julia软件包，2023。许可证：MIT。[46] Daniel Liberzon。变分法与最优控制理论：简明导论。普林斯顿大学出版社，2012。