

# 二维离散数学模型模拟肿瘤内外血管生成

赵改平<sup>1</sup>, 陈二云<sup>2</sup>, 吴 洁<sup>3</sup>, 许世雄<sup>3</sup>,  
M W 克林斯<sup>4</sup>, 龙 泉<sup>4</sup>

(1. 上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093;

2. 上海理工大学 能源与动力工程学院, 上海 200093;

3. 复旦大学 力学与工程科学系, 上海 200433;

4. 布鲁内尔大学 生物医学工程学院, 欧克斯桥, 米德尔塞克斯郡, 英国)

(戴世强推荐)

**摘要:** 建立九点差分格式的二维离散数学模型, 模拟肿瘤内外的血管生成 模型扩展了内皮细胞沿 9 个方向运动, 考虑存在两根母血管的情况下, 耦合内皮细胞在肿瘤内外不同力学环境下的随机、趋化和趋触性运动, 数值生成了肿瘤内外异构的血管网 结果表明, 该模型可以产生相对真实的具有接近肿瘤病理生理特性的血管网, 可为临床研究提供有益的信息

**关键词:** 肿瘤血管生成; 离散数学模型; 九点格式; 数值模拟

**中图分类号:** R318.01;TB115 **文献标识码:** A

## 引 言

肿瘤是典型的血管依赖性病变<sup>[1]</sup>, 肿瘤的生长、浸润和转移与血管生成密切相关 1971 年, Folkman 教授提出肿瘤的生长分为两个时期 无血管期( avascular phase) 和血管期( vascular phase) 在无血管期, 由于肿瘤缺乏必需的血液和其他营养供应以及运走其代谢产物的通道, 半径很少超过 2 mm, 这一时期的肿瘤细胞主要依靠扩散作用进行物质交换, 肿瘤生长缓慢, 且处于休眠状态 此时, 肿瘤细胞处于缺氧及酸性环境下, 它将释放大量的多种扩散性物质, 总称为肿瘤促血管生成因子 TAFs ( tumor angiogenic factors)<sup>[2]</sup>, TAFs 扩散并到达附近的母血管, 诱发血管基底膜降解, 激活内皮细胞, 启动血管生成这一复杂的生理过程<sup>[3]</sup>

肿瘤血管生成, 即从已存在的血管网络中长出新的血管网络, 在肿瘤的生长、恶化、转移等阶段发挥着重要的作用 肿瘤血管生成加速了肿瘤从无血管阶段向有血管阶段的转变, 为肿瘤的快速发展和转移提供了必需的营养和通道 新生血管从肿瘤附近已存在的宿主血管壁长出, 在 TAFs 的诱导下逐渐向肿瘤靠近, 接近肿瘤时血管出现分支现象, 并且新生的血管支进入肿瘤内部呈树状结构生长, 相邻血管间相互交叉、融合形成肿瘤微血管网, 肿瘤生长进入血管期 图 1

收稿日期: 2008-08-01; 修订日期: 2009-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10772051); 上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金资助项目(571215); 博士科研启动费基金资助项目(10D214)

作者简介: 赵改平(1975), 女, 内蒙包头人, 博士(联系人. Tel: + 86-21-55271115;

E-mail: zgq\_06@yahoo.com.cn).

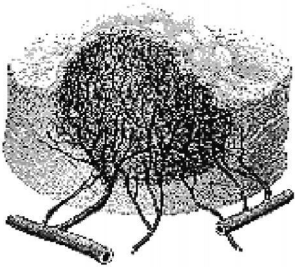


图 1 肿瘤内外血管生成示意图

为肿瘤诱导附近宿主血管生成内外微血管网的模型示意图

依据血管生成这一生理过程,近年来已经提出许多数学模型<sup>[47]</sup>,采用不同的方法,来描述肿瘤诱导血管生成的主要特性。其中离散数学模型成为众多研究者关注的焦点。Chaplain 等<sup>[6]</sup>根据肿瘤诱导血管生成原理,建立二维数学模型,采用二阶有限差分法和显式 Euler 格式离散控制血管生长的偏微分方程组,通过追踪芽尖上单个内皮细胞的运动轨迹,来描述肿瘤外部血管网的生长过程。但在 Chaplain 模型中,单个内皮细胞仅能沿着 5 个方向运动,模型中仅存在单根母血管。本文在 Chaplain 模型的基础上,

提出一个九点差分格式的二维离散数学模型,将新生血管芽尖上内皮细胞的迁移方向扩展为可以沿 45 角方向生长,即单个内皮细胞可以沿着 9 个方向运动,并且考虑存在两根母血管的情况下,耦合了内皮细胞在肿瘤内外不同力学环境影响下的随机、趋化和趋触性运动,数值生成更加接近真实肿瘤内部和外部的血管网。

## 1 数学模型

基于描述肿瘤外部血管网生成的离散数学模型<sup>[6]</sup>,模型假设内皮细胞的迁移主要是随机运动(类似于分子的扩散运动)、趋化效应(内皮细胞对促血管生成因子 TAF 的响应)和趋触效应(内皮细胞对 Fibronectin 等粘附分子浓度的响应)。模型中所有参数和方程均采用无量纲形式,则内皮细胞密度  $n$ , Fibronectin (FN) 浓度  $f$  与 TAF 浓度  $c$  之间满足方程组

$$\frac{n}{t} = \nabla \cdot (D(r)n) - (c)n - c - (on)f, \tag{1}$$

$$\frac{f}{t} = n - nf, \tag{2}$$

$$\frac{c}{t} = -nc, \tag{3}$$

其中,内皮细胞随机扩散迁移由

$$D(r) = \begin{cases} D_0 & (r > r_t), \\ D_0(r/r_t)^2 & (r \leq r_t) \end{cases}$$

表示,  $D_0$  为正常数,  $r$  为距离肿瘤中心的距离,  $r_t$  为肿瘤半径;趋化性迁移由  $(c) = \chi/(1+c)$  表示,它反映了随着 TAF 浓度的增加,内皮细胞的趋化敏感性降低,  $\chi$  为正常数;系数  $\alpha$  和  $\beta$  分别表示趋化性和趋触性迁移;  $\gamma$  表示内皮细胞自身产生 FN 的速率,  $\delta$  表示内皮细胞对 FN 的消耗速率;  $\epsilon$  表示内皮细胞对 TAF 的消耗速率,  $\mu$  和  $\nu$  均为正常数。

模拟区域为方形  $[0, 2] \times [0, 2]$ , 相当于实际大小  $[0 \text{ mm}, 2 \text{ mm}] \times [0 \text{ mm}, 2 \text{ mm}]$ 。两根母血管分别位于两侧,考虑肿瘤为圆形,无量纲半径为 0.5,中心位于  $(1.0, 1.0)$ ,周围为正常组织。根据肿瘤内血液灌注的非均匀性<sup>[8]</sup>,将肿瘤划分为 3 层:富血管区  $T_1(0.3 < r < 0.5)$ 、半坏死区  $T_2(0.1 < r < 0.3)$  和坏死区  $T_3(0.0 < r < 0.1)$ 。肿瘤血管生成模型示意图如图 2 所示。

模拟区域固定在方形空间中,认为内皮细胞和芽尖始终保持在模拟的组织区域内,因此满足无流动边界条件为

$$(-\nabla \cdot (D(r)n + n(\chi(c) - \alpha + \beta f))) = 0, \tag{4}$$

其中  $\vec{n}$  是外法线上的单位矢量

研究发现肿瘤细胞分泌 TAF 主要是由于缺乏血液和氧气供应<sup>[9]</sup>, 因此越靠近肿瘤内部, 肿瘤细胞愈缺乏营养, 为此用下式近似描述 TAF 在初始定常状态下的浓度:

$$c(x, y, 0) = \begin{cases} 1, & 0 \leq r \leq 0.3, \\ \frac{(-r)^2}{-0.4771}, & 0.3 < r < 1 \end{cases} \quad (5)$$

其中  $c_0$  是正常数

Fibronectin 的初始条件采用和文献[6]相似的形式, 但考虑存在两根母血管的情况下为

$$f(x, y, 0) = e^{-x^2/2} + e^{-(x-2)^2/2} \quad (x, y) \in [0, 2] \times [0, 2], \quad (6)$$

均为正常数

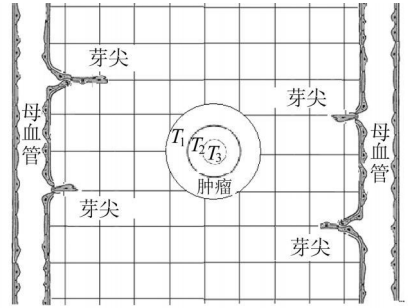
采用九点差分格式离散方程组(1)至(3)得

$$\begin{aligned} n_{l,m}^{q+1} = & n_{l,m}^q P_0 + n_{l+1,m}^q P_1 + n_{l-1,m}^q P_2 + \\ & n_{l,m+1}^q P_3 + n_{l,m-1}^q P_4 + n_{l+1,m+1}^q P_5 + \\ & n_{l-1,m-1}^q P_6 + n_{l-1,m+1}^q P_7 + n_{l+1,m-1}^q P_8, \end{aligned} \quad (7)$$

$$f_{l,m}^{q+1} = f_{l,m}^q [1 - k n_{l,m}^q] + k n_{l,m}^q, \quad (8)$$

$$c_{l,m}^q = c_{l,m}^q [1 - k n_{l,m}^q], \quad (9)$$

式中下标  $l, m$  和上标  $q$  分别表示二维网格中的具体空间位置和时间步, 即  $x = lh, y = mh, t = qk$ , 其中  $l, m, q, k$  和  $h$  均为正常数 内皮细胞的运动方向由  $P_0 \sim P_8$  9 个系数决定, 它们和内皮细胞运动方向: 静止( $P_0$ ), 向右( $P_1$ ), 向左( $P_2$ ), 向上( $P_3$ ), 向下( $P_4$ ), 斜向右上方( $P_5$ ), 斜向右下方( $P_6$ ), 斜向左上方( $P_7$ ) 和斜向左下方( $P_8$ ) 的概率成比例, 见图 3 当芽尖到达肿瘤并穿越肿瘤边界时,  $P_n$  将会根据肿瘤内部的复杂特性被调整



$T_1$ : 富血管区,  $0.3 < r < 0.5$ ;

$T_2$ : 半坏死区,  $0.1 < r < 0.3$ ;

$T_3$ : 坏死区,  $0.0 < r < 0.1$ ;

$$r: r = \sqrt{(x-1.0)^2 + (y-1.0)^2}$$

图 2 肿瘤血管生成

模型示意图

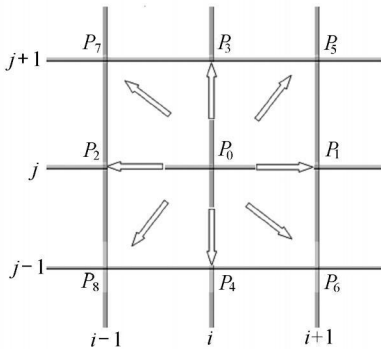


图 3 内皮细胞运动方向( $P_0 \sim P_8$ )示意图

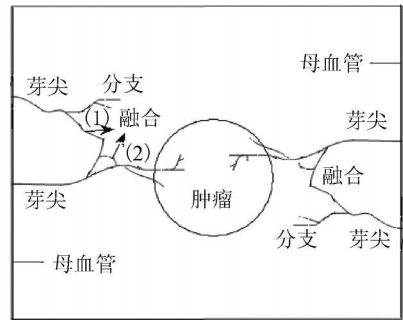


图 4 血管生成过程中分支和融合现象

肿瘤血管生成过程中将出现分支和融合现象(图 4) 模型中耦合了这两种生理现象, 并假设分支仅仅发生在已经存在的芽尖上, 新生芽尖不能立即进入分支过程, 只有当芽尖成熟到一定程度才可发生分支现象 并且分支的概率与 TAF 浓度正相关, 即越靠近肿瘤中心, 同样成熟度的生长芽尖越易于分支, 而且分支需要的芽尖成熟度也降低, 因此在靠近肿瘤时, 新生

### 血管芽尖越来越短

基于这些假设, 血管生长芽尖需满足以下条件才可按一定概率分支:

1) 生长中芽尖的已生长时间大于分支发生的最低时间, 即新生芽尖必须成熟到一定程度方可分支;

2) 存在足够的空间为分支芽尖的生成; 当分支芽尖的生长区域已经被另一血管或者芽尖占据, 此时分支不能发生;

3) 内皮细胞的密度高于阈值水平  $n_b$ , 且  $n_b = 1/c_{l,m}$

若以上条件已经满足, 每个芽尖将按一定概率分支, 产生新生芽尖, 分支的概率取决于局部 TAF 浓度

融合, 即由毛细血管芽尖形成可流通的环路, 是血管生成过程中另一显著特征 模型中假设当两个芽尖相遇时, 任意选择其中之一生长; 若芽尖与已经存在的血管相遇, 仅仅发生融合现象, 芽尖失去继续生长的能力

在每一时间步的模拟过程中, 求解得到  $P_0 \sim P_8$  9 个系数, 对这 9 个系数依次相加获得相应的概率范围, 即  $R_0 = 0 \sim P_0, R_j = \sum_{i=0}^{j-1} P_i \sim \sum_{i=0}^j P_i$ , 且  $j = 1 \sim 8$  随后数值产生一个平均分布的随机数, 范围在  $0 \sim 1$  之间, 根据随机数属于的概率范围, 选择内皮细胞相应的运动方向 随机数在某概率范围的值越大, 内皮细胞沿此运动的概率愈大 因此被严格限制在格点上的每个内皮细胞, 可选择上述 9 个方向进行运动

## 2 数值模拟结果

模拟区域离散化为  $200 \times 200$  的均匀网格, 空间离散步长的实际长度近似于  $1 \sim 2$  个内皮细胞的长度, 两根母血管分别位于模拟区域的上下两侧, 最初两根母血管上均随机分布 5 个芽尖 部分参数值取为<sup>[6]</sup>:  $D_0 = 0.00035, \alpha = 0.38, \beta = 0.6, \gamma_0 = 0.34, \gamma_1 = 0.05, \gamma_2 = 0.1, \gamma_3 = 0.1, \gamma_4 = 1.07, \gamma_5 = 0.75, \gamma_6 = 0.45$

图 5 为数值模拟肿瘤内外血管生成的时空演化图 由于随机性, 并非所有芽尖均发展成为充分的血管网 模拟中上侧的母血管有两根芽尖成功生长为血管网, 下侧的母血管仅有 3 根芽尖成功长入肿瘤内部, 模拟总时间为 32 d 在血管生成初期, 芽尖几乎平行排列(图 5(a)),

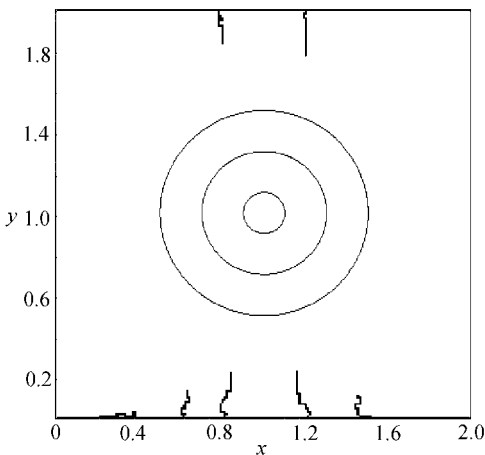


图 5(a) 4 d

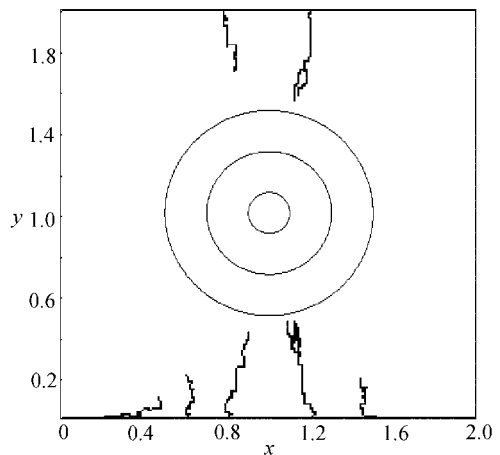


图 5(b) 8d

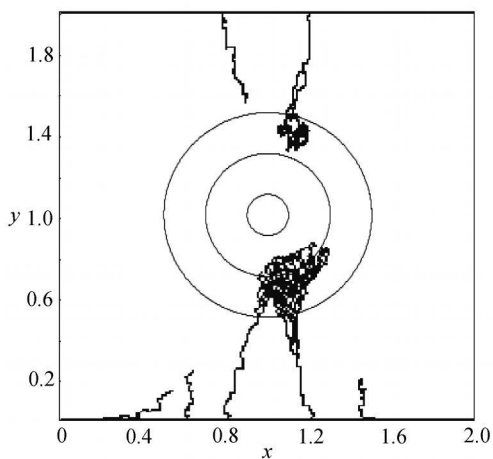


图 5(c) 12 d

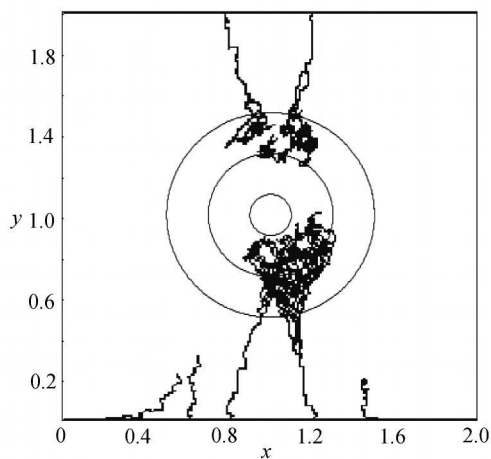


图 5(d) 16 d

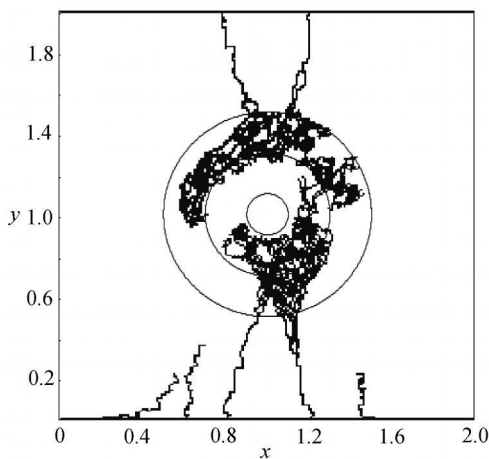


图 5(e) 20 d

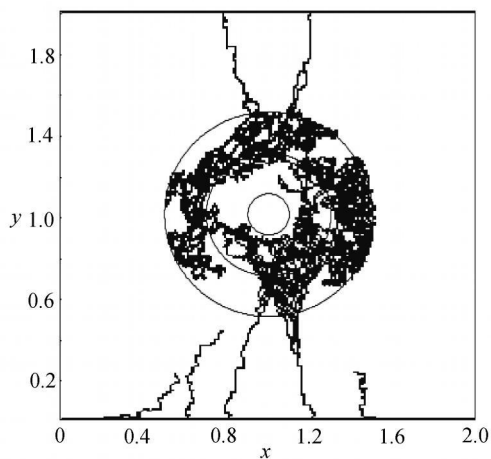


图 5(f) 24 d

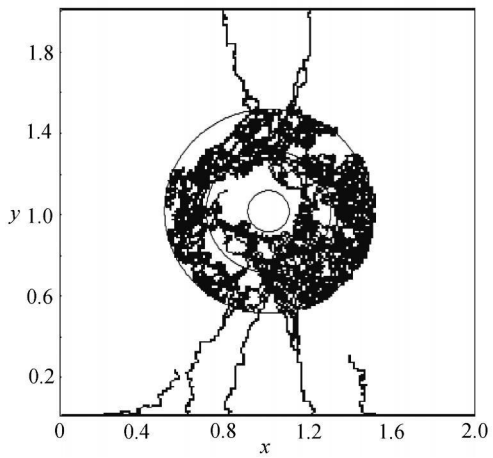


图 5(g) 28 d

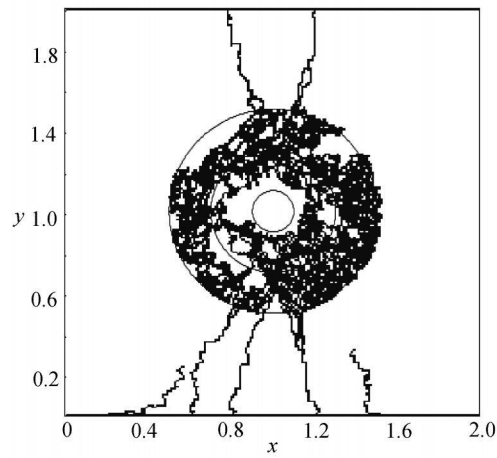


图 5(h) 32 d

图 5 肿瘤内外血管生成的时空演化图

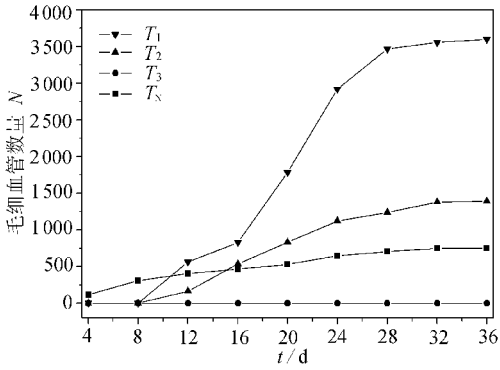


图6 肿瘤内外不同区域毛细血管数量随生长天数的分布

尚未发生分支和融合 随着芽尖不断向肿瘤靠近,它们开始产生分支,并且相互之间融合,形成血液可以灌注的回路 当芽尖到达并穿越肿瘤边界时,在富血管区内出现了大量的分支和融合,使得毛细血管数量剧增的同时也变得更加曲折,在这一区域形成所谓的毛刷效应 (brush border effect) 富血管区内含有大量的毛细血管网络,使得血液灌注较丰富,对肿瘤的进一步生长发挥着重要的作用 在半坏死区血管网络少于富血管层的数量,特别在与坏死区相邻的区域内,肿瘤细胞缺乏必需的血液供应而趋于生长停滞状态;而在坏死区几乎没有血管出现,这与实验观察一致

经过比较长时间的模拟后,发现血管生长速度变慢,血管网络结构趋于稳定(见图 5(g)和(h))

为量化模拟区域内毛细血管的分布情况,图 6 给出了随着生长天数的增加,肿瘤内外不同区域毛细血管数量的分布 图 6 中  $T_N$  表示肿瘤外部正常组织,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  分别表示肿瘤内部富血管区、半坏死区和坏死区 由图可以看出,随着生长天数的增加,肿瘤内外不同区域的毛细血管数量有明显差别:在肿瘤最外层的富血管区内毛细血管数量最多,随着进入肿瘤半坏死区后,血管数量急剧减少,对应肿瘤组织中的坏死区几乎没有血管 经过较长时间生长后,各区域内毛细血管数量将趋于恒定,表明血管网络结构已趋于稳定

### 3 结 论

肿瘤血管生成是一个非常复杂的病理过程,它取决于多个系统和多种因素的相互作用 本文在已有模型的基础上,建立了九点差分格式的二维离散数学模型,数值生成了肿瘤内外异构的血管网和肿瘤内部分层的网络结构 模拟得到的血管网络可以重现血管生长过程中的分支和融合以及毛刷效应 模型考虑了毛细血管网对肿瘤周围的生理病理条件的响应,追踪在芽尖上的单个内皮细胞沿 9 个方向的运动,以及存在两根母血管的情况,更加接近实际 模拟结果显示,该模型在一定程度上可以产生相对真实的、符合肿瘤内外特点的、具有肿瘤血管生成过程中重要的病理生理特性的毛细血管分层网络 模拟结果可为解释肿瘤生长机制和临床抗肿瘤血管生成的治疗方法提供有益的信息

#### [参 考 文 献]

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. New England Journal of Medicine, 1971, 285(10): 1182-1186.
- [2] Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors[J]. Science, 1987, 235(4787): 442-447.
- [3] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease[J]. Nature Med, 1995, 1(1): 27-31.
- [4] Stokes C L, Lauffenburger D A. Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis[J]. J Theor Biol, 1991, 152(3): 377-403.
- [5] Anderson A R A, Chaplain M A J. A mathematical model for capillary network formation in the absence of endothelial cell proliferation[J]. App Math Lett, 1998, 11(3): 109-114.

- [6] Anderson A R A, Chaplain M A J. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 1998, **60**(5): 857-900.
- [7] McDougal S R, Anderson A R A, Chaplain M A J, et al. Mathematical modeling of flow through vascular network implications for tumor-induced angiogenesis and chemotherapy strategies[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2002, **64**(4): 673-702.
- [8] Kuszyk B S, Corl F M, Franano F N, et al. Tumor transport physiology: implications for imaging and imaging-guided therapy[J]. American Journal of Roentgenology, 2001, **177**: 747-753.
- [9] ZHANG Yun-qi. Research progress on tumor angiogenesis factors[J]. Foreign Medical Science Section of Pathophysiology and Clinical Medicine, 1999, **19**(6): 447-448.

## Two-Dimensional Discrete Mathematical Model of Tumor-Induced Angiogenesis

ZHAO Gai-ping<sup>1</sup>, CHEN Er-yun<sup>2</sup>, WU Jie<sup>3</sup>, XU Shi-xiong<sup>3</sup>,  
M. W. Collins<sup>4</sup>, LONG Quan<sup>4</sup>

(1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, P. R. China;

2. School of Energy and Power Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, P. R. China;

3. Department of Mechanics and Engineering Science, Fudan University, Shanghai 200433, P. R. China;

4. Brunel Institute for Bioengineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK)

**Abstract:** A 2D discrete mathematical model of nine-point finite difference scheme was built to simulate tumor-induced angiogenesis. Nine motion directions of an individual endothelial cell and two parent vessels were extended in present model. The process of tumor-induced angiogenesis was performed by coupling random motility, chemotaxis and haptotaxis of endothelial cell under different mechanical environments inside and outside of tumor. The results show that relatively realistic tumor microvascular networks with neoplastic pathophysiological characteristics can be generated from the present model. Moreover, the theoretical capillary networks generated by computer simulations of the discrete model may provide beneficial information for the further clinical research.

**Key words:** tumor angiogenesis; discrete mathematical model; nine-point scheme; numerical simulation