

# 考虑病毒突变的乙肝病毒感染动力学模型研究

肖 绚, 胡 瑄

XIAO Xuan, HU Xuan

景德镇陶瓷学院 机电学院, 江西 景德镇 333001

Department of Mechanical and Electrical, Jingdezhen Ceramic Institute, Jingdezhen, Jiangxi 333001, China

E-mail: xiaoxuan0326@yahoo.com.cn

XIAO Xuan, HU Xuan. Dynamical model for hepatitis B virus considering virus mutation. *Computer Engineering and Applications*, 2010, 46(5): 197-199.

**Abstract:** The study for natural character of infection by the Hepatitis B Virus (HBV) is the main factor of knowing pathogenesis. Here, the method of differential equation is used to model the evolution of HBV based on London-Blumberg model. By computer simulation, the dynamics of all parameters are studied under the natural character of infection by HBV when people are firstly infected by virus. The natural character of different ages of people infected by virus is analysed and compared. The simulation results show that the model is powerful in simulating the process of HBV infection cell, and can be used to simulate the curative effects of different medication.

**Key words:** HBV infection; dynamics; natural character; medication

**摘 要:** 研究乙肝病毒(HBV)感染自然病程的特点, 是探索乙肝病毒致病机理的关键所在。基于 London-Blumberg 模型, 采用偏微分方程方法对乙肝病毒动力学进行建模。通过计算机仿真, 研究了当人初次感染乙肝病毒时, 在自然病程特点下人体内的各项指标的动力学行为。通过此模型分析比较了不同年龄段人群在受到乙肝病毒感染后所呈现出的不同自然病程特点。最后, 在此模型基础上建立了药物治疗的动力学, 分析比较了不同药物治疗乙肝病毒的效果。

**关键词:** 乙肝感染; 动力学; 自然病程特点; 药物治疗

DOI: 10.3778/j.issn.1002-8331.2010.05.060 文章编号: 1002-8331(2010)05-0197-03 文献标识码: A 中图分类号: TP391

乙肝病毒(HBV)为环状、双链 DNA 病毒, 乙肝病毒感染者易转变为慢性活动性肝炎、肝硬化及肝癌<sup>[1-3]</sup>。大约有 3.5 亿乙肝病毒慢性感染者遍布全球, 每年有 100 万人由于乙肝病毒感染所导致的并发症而死亡<sup>[4]</sup>。国内外学者经过数年对 HBV 动力学数学模型的研究, 能够从数学理论的角度模拟 HBV 在人体内感染、复制、清除的过程, 揭示客观现象的发生机理<sup>[5-7]</sup>。但 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>[8]</sup>。2006 年在基于概率元胞自动机的乙肝病毒感染细胞模型中, 由于考虑仿真和计算的简单, 在模型中并没有出现乙肝病毒颗粒, 乙肝病毒的感染作用是通过感染肝细胞的传播来模拟的<sup>[9]</sup>。利用缩短感染肝细胞的生命周期来模拟免疫细胞对乙肝病毒和感染肝细胞的清除, 所以模型只能提供感染传播过程中的健康和感染肝细胞变化曲线。利用此模型来研究药物治疗乙肝效果, 只能通过调整感染细胞的感染率, 而感染率的降低有多种因素如病毒颗粒的降低、

病毒被阻止感染新的乙肝细胞等, 如果要精确地知道这些手段谁是最有效的话, 上述模型就分不出来。

对于乙肝病毒感染的自然病程特点的研究, 是探索乙肝病毒致病机理的关键所在, 也是研究被乙肝病毒感染的肝细胞硬化前期工作。以 London-Blumberg 模型为基础, 采用偏微分方程建立模型的方法模拟乙肝病毒在人体内的传播、复制、清除情况, 模型考虑了病毒突变的影响。仿真结果表明, 模型很好地模拟出乙肝病毒感染的自然病程三个期间的特点, 这对了解乙肝病毒致病机理存在积极的方面, 同时在此模型下分析了各种药物治疗下的病毒动力学, 分析了不同药物的作用效果, 为发展临床医学治疗乙肝病毒存在深远意义。

## 1 模型建立

模型是建立在 London-Blumberg 模型假设基础上的<sup>[10]</sup>。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, 它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寿命和较强

**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); 江西省青年科学家(井岗之星)培养计划。

**作者简介:** 肖绚(1970-), 男, 博士, 教授, 主要研究领域为: 生物信息学、模式识别、符号学。

**收稿日期:** 2008-10-31 **修回日期:** 2008-12-16

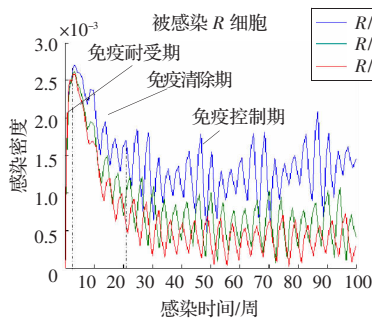


图1 不同年龄被感染细胞模拟仿真结果图(被感染R细胞)

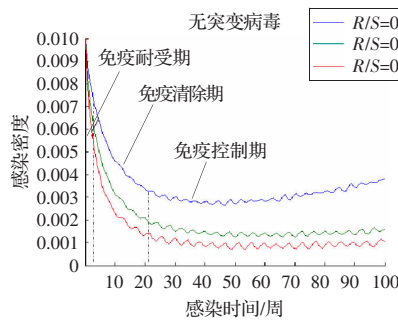


图2 不同年龄无突变病毒模拟仿真结果图(无突变病毒)

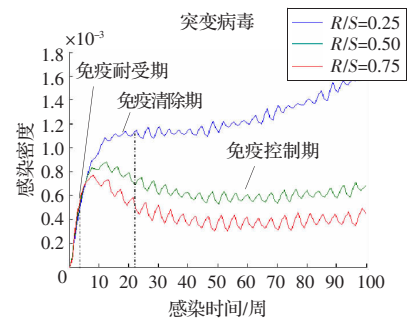


图3 不同年龄突变病毒模拟仿真结果图(突变病毒)

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。

研究改进了以往HBV动力学数学模型<sup>[11-15]</sup>,将病毒分为正常株和突变株,突变株比正常株存活感染能力更强,逃避免疫系统的能力也强,在模型中还考虑了感染细胞除了可以被免疫细胞杀死外,还可以因为其细胞核中的共价键环状DNA的消除而变成健康的肝细胞,也就是非细胞溶解消除,细胞毒素T可能加速这一过程。此模型由6个变量组成,包括: $R(t), S(t), R_1(t), S_1(t), V(t), V_1(t)$ ,它们分别表示随时间变化的健康R细胞密度,健康S细胞密度,感染R细胞密度,无突变病毒密度,突变病毒密度。模型包括6个方程如下:

$$\frac{dR}{dt} = [(1-\varepsilon)F_R(N) - \mu_1]R - b_1(V_1 + V_2)R + P_1R_1 \quad (1)$$

$$\frac{dS}{dt} = [F_S(N) - \mu_2]S + \varepsilon F_R(N)R - b_2(V_1 + V_2)S + P_2S_1 \quad (2)$$

$$\frac{dR_1}{dt} = [F_R(N) - \mu_1]R_1 + b_1(V_1 + V_2)R - m_1R_1 - P_1R_1 \quad (3)$$

$$\frac{dS_1}{dt} = [F_S(N) - \mu_2]S_1 + b_2(V_1 + V_2)S - m_2S_1 - P_2S_1 \quad (4)$$

$$\frac{dV_1}{dt} = [1 - (b_1R + b_2S) - n_1]V_1 + (h_1R_1 + h_2S_1)\alpha \quad (5)$$

$$\frac{dV_2}{dt} = [1 - (b_1R + b_2S) - n_2]V_2 + (h_1R_1 + h_2S_1)(1-\alpha) \quad (6)$$

其中, $N$ 为随时间而变化的肝细胞密度总和: $N=R+R_1+S+S_1$ , $F_R(N)$ 和 $F_S(N)$ 是与肝细胞密度有关的单调递减函数,分别表示R细胞和S细胞的自然生长率, $\varepsilon$ 代表R细胞分裂为R细胞和S细胞系数; $\mu_1, \mu_2, n_1, n_2$ 分别表示R细胞死亡率、S细胞死亡率、无突变病毒死亡率、突变病毒死亡率; $b_1, b_2$ 分别表示健康R细胞和健康S细胞被病毒感染的概率; $m_1, m_2, p_1, p_2$ 分别表示被感染R细胞由于病毒感染而缩短生命周期系数、被感染S细胞由于病毒感染而缩短生命周期系数、被感染R细胞转变为健康R细胞概率、被感染S细胞转变为健康S细胞概率; $h_1, h_2, \alpha$ 分别表示病毒在被感染R细胞中复制率、病毒在被感染S细胞中复制率、病毒基因突变比例系数。

## 2 模型仿真

一个成熟的肝组织中含有 $2 \times 10^{11}$ 个肝细胞,而典型的乙肝病毒感染患者每毫升血浆含有乙肝病毒 $10^7 \sim 10^9$ ,人体中总的乙肝病毒是 $10^{10} \sim 10^{12}$ ,一个被感染的肝细胞一天要生产200~1000个乙肝病毒颗粒。根据医学数据和模型仿真结果选择模型参数如表1所示<sup>[13-16]</sup>。当人体初次受到乙肝病毒入侵时,被感染个体是否成为乙肝病毒携带者或者是转变为慢性乙型肝炎患者,这

仅与被感染个体的身体素质、免疫系统反应功能有关,而且还与被感染者的年龄有关,考虑随着年龄的增长,人体的免疫反应得到进一步改善,被感染肝细胞容易恢复为健康肝细胞,因此在只改变参数 $p$ 和 $R/S$ 的情况下,模拟不同年龄乙肝病毒感染动力学行为( $R/S=0.25, P_1=0.53, P_2=0.52; R/S=0.5, P_1=0.45, P_2=0.44; R/S=0.75, P_1=0.4, P_2=0.39$ ),通过计算机仿真,结果如图1~图3,表1所示。

表1 模型参数设定表

参数	值	意义
$\varepsilon$	0.001/week	R细胞分裂系数
$\mu_1$	0.055/week	R细胞死亡率
$\mu_2$	0.035/week	S细胞死亡率
$n_1$	0.76/week	无突变病毒死亡率
$n_2$	0.77/week	突变病毒死亡率
$T_0$	$13.6 \times 10^6$ cells/ml	无感染肝细胞密度初值
$b_1$	0.32/week	健康R细胞被感染概率
$b_2$	0.31/week	健康S细胞被感染概率
$I_0$	0.01/ml	初始感染系数
$m_1$	0.30/week	R细胞由于病毒感染而凋亡系数
$m_2$	0.29/week	S细胞由于病毒感染而凋亡系数
$p_1$	0.53/week	感染R细胞转变为健康R细胞概率
$p_2$	0.52/week	感染S细胞转变为健康S细胞概率
$h_1$	0.20/week	病毒在被感染R细胞中复制率
$h_2$	0.21/week	病毒在被感染S细胞中复制率
$\alpha$	0.30/week	病毒基因突变比例系数

由London-Blumberg模型可以知道,R细胞密度和S细胞密度的不同比值代表了人的不同年龄,而幼年时期R细胞占多数(大约占肝细胞的80%),而成年时期S细胞占多数(大约占肝细胞90%),因此,设 $K_0=S/R=0.25$ 代表幼年时期。R细胞和S细胞自然增长率与整个肝细胞密度有关,且为一单调递减函数,将其设为:

$$\begin{cases} FR(N) = K_1 \exp\{-[(1+K_0) \times R + S + S_1]\} \\ FS(N) = K_2 \exp\{-[(1+K_0) \times R + S + S_1]\} \end{cases} \quad (7)$$

从仿真结果可以看出,当人处在幼年时期,初次受到HBV病毒感染时,在自然免疫情况下,3个主要自然病程期间(免疫耐受期 immune tolerance phase,免疫清除期 immune clearance phase,免疫控制期 low or non-replicative phase)健康R细胞密度持续下降,无突变游离病毒由于进入健康肝细胞数量略微下降趋势(20%左右),病毒在被感染的肝细胞中复制,复制的病毒中有一部分存在基因突变,突变病毒数量以较快趋势上升(约15%),表明肝细胞持续受到损伤,但在感染初期(肝细胞感染约5%左右),即免疫耐受期人体肝功能正常,人体免疫系统

没有对病毒进行清除,随着病毒逐渐增多,健康肝细胞感染和损失增多(肝细胞感染约15%左右),肝功能受到一定影响,人体免疫机制启动并且工作,免疫系统开始清除病毒,无突变游离病毒数量急聚下降(70%左右),由于突变病毒基因突变,导致免疫系统无法识别,突变病毒数量继续以较快速度上升(30%左右),此时进入免疫清除期。最后达到一个平稳状态,即病毒复制和免疫系统清除病毒处在一个动态平衡过程——慢性感染状态(肝细胞感染约25%左右),被感染个体进入免疫控制期,人体免疫系统对突变病毒的清除存在一个时间滞后,突变病毒数量继续以比较缓慢速度上升。观察图1发现,在被感染的第3~4周被感染肝细胞数量达到最大值,这与先前 Stanca 等人做的实验数据相吻合。

根据上述仿真结果,比较不同年龄发现,相对于幼年感染过程成年情况则相反,成年在被病毒感染后,免疫清除期间存在急性感染症状,虽然被感染肝细胞数量较多,但进入免疫控制期后,图3、图4显示由于成人免疫反应作用突变病毒数量明显下降,肝细胞感染约5%左右,肝功能正常,出现自动恢复情况,而幼年由于免疫缺陷导致在这一时期突变病毒数量出现上升趋势,使得幼年出现典型慢性乙型肝炎症状,因此得到一个结论,即成人比幼年不容易感染乙型肝炎。

### 3 抗 HBV 药物的药效比较模拟

对于乙型肝炎感染的及时发现和治疗是预防乙肝并发症的关键,同时也是防止出现肝硬化、HCC 的有效途径<sup>[6]</sup>。临床上常用的抗 HBV 类药物包括抗干扰素、拉米夫定、免疫调节剂。这些药物治疗的机制包括抑制病毒细胞、加强人体免疫力、加强抵抗病毒的能力等,那么这几种机制中,哪种效果最好呢?运用所述模型,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。依据不同药物的功能,参数设置如表2所示。

表2 药物模拟治疗参数设定表

药物	$b_1$	$P_1$	$h_1$	$n_1$	$b_2$	$P_2$	$h_2$	$n_2$
治疗前	0.32	0.53	0.20	0.76	0.31	0.52	0.21	0.77
免疫调节剂	0.28	0.50	0.20	0.76	0.28	0.50	0.21	0.77
拉米夫定	0.32	0.53	0.18	0.68	0.31	0.52	0.18	0.68
a-干扰素	0.28	0.50	0.18	0.68	0.28	0.50	0.18	0.68

三种药物单独作用于模型的结果如图4、图5所示。抗干扰素兼有抑制病毒复制及免疫增强功能,由调试结果可以知道,它的治疗效果最好(健康细胞恢复18%左右)<sup>[17]</sup>,病胞清除也为最多;拉米夫定只有抑制病毒复制功能,它的治疗效果其次(健康细胞恢复13%左右)<sup>[18]</sup>,病毒清除数量相对抗干扰素降低;免疫调节剂通过增强对乙肝病毒的免疫作用而发挥抗病毒作用,它的治疗效果在三者中最差(健康细胞恢复7%左右)<sup>[19]</sup>,病毒

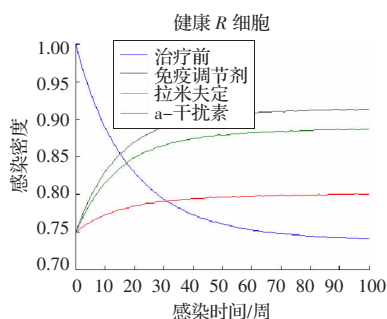


图4 药物治疗模拟仿真结果图(健康R细胞)

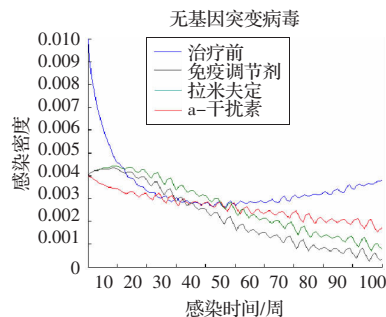


图5 药物治疗模拟仿真结果图(无基因突变病毒)

清除数量最少,通常免疫调节剂和其他药物联合使用进行治疗,一般与a-干扰素或拉米夫定联合应用效果更佳。

### 4 结束语

以偏微分方程为基础建立了乙型肝炎感染细胞复杂动力学数学模型,能够从数学理论的角度模拟 HBV 在人体内感染、复制、清除的过程,揭示客观现象的发生机理。模型可以很好地模拟出乙肝病毒的自然病程特点,描述了在各个感染期间病毒的复制、清除情况,以及健康细胞被病毒感染和被感染细胞恢复过程。在此模型上对药物治疗的模拟,也取得了比较好的效果,对药物使用有一定的预测作用。

### 参考文献:

- [1] Ganem D, Prince A M. Hepatitis B virus infection, natural history and clinical consequences[J]. The New England Journal of Medicine, 2000, 350: 1118-1129.
- [2] Gunther S, Fischer L, Pult I, et al. Naturally occurring variants of hepatitis B virus[J]. Adv Virus Res, 1999, 52: 25-137.
- [3] Pallier C, Castera L, Soulier A. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine[J]. Physic Nets, 2006.
- [4] Ferrari C, Penna A, Bertoletti A, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection[J]. J Immunol, 1990, 145: 3442-3449.
- [5] Leung N W, Lai C L, Chang T T, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: Results after 3 years of therapy[J]. Hepatology, 2001, 33: 1527-1532.
- [6] Kao Jia-Horng, Chen Ding-Shinn. Critical analysis of the immune tolerance phase of chronic HBV infection; Natural history and diagnosis[J]. Current Hepatitis Reports, 2008, 7: 1540-3416.
- [7] Kim Yun-Soo, Kim Sung-II, Hwang Seong-Gyu, et al. Diversity of core promoter mutations in immune clearance phase of chronic HBV infection[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 0954-691X, 1999, 11.
- [8] Testing for hepatitis B virus and clinical features of hepatitis B, Hunter Area Pathology Service Customer Service, 2005.
- [9] Wang Hao. The natural history of hepatitis B infection[J]. Medicine and Philosophy, 2005, 10.
- [10] Blumberg B S, Friedlae J S, Woodside A. Hepatitis and Australia antigen-autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1969, 62: 1108-1116.
- [11] Zeuzem S, Schmidt J M. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo[J]. Hepatology, 1996, 23: 366-371.

(下转 213 页)