

艾滋病感染系统的控制策略

Mikhail Genkin, Joseph Johnson, Joshua Levy, Ihsan Pramanda, Jiacheng Zhong

2016 年春

1 简介

艾滋病病毒（人类免疫缺陷病毒）会攻击人体内某些类型的细胞，特别是 CD4+T 辅助细胞 1（Th1）淋巴细胞。Th1 通过帮助其他免疫细胞的功能，在适应性免疫反应中起着核心作用。例如，Th1 帮助激活抗原特异性的 CD8+ 细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）。艾滋病病毒感染导致 Th1 活性下降，最终导致感染的症状阶段，即艾滋病（获得性免疫缺陷综合征）。据美国疾病控制和预防中心（CDC）报告，截至 2012 年底，美国已有 1,194,039 人被诊断为艾滋病，累计死亡人数达到 658,507 人 [1]。艾滋病患者患普通感染和机会性感染的风险增加，而这些感染很少影响免疫系统正常工作的人。因此，艾滋病毒感染是一个重大的健康问题，需要制定有效的治疗策略。

最近，HAART(高活性抗逆转录病毒疗法) 已经成功地减少了与艾滋病有关的死亡和并发症。HAART 由多种作用于不同病毒靶点的药物组成。使用 HAART 治疗新感染者，可以迅速减少病毒复制的初期爆发，并保存 TH1 细胞数量。然而，它也可以降低 CTL 反应的强度，从而形成不完全的免疫反应。一些研究者提出了在原发（急性）感染期间中断药物治疗的概念 [2]。这种策略基于这样的观点，即病毒载量的周期性和短暂性增加可能会重新刺激正在减弱的 HIV 特异性 CTL 反应。假设这种治疗方法是成功的，它还承诺比更多的常规治疗方案大大降低药物成本。在这项工作中，我们考虑了中断型和连续型的治疗，并对它们的优点进行了权衡。对于每一种治疗变化，我们提出了一个控制策略 $u(t)$ ，以驱动系统进入具有安全数量的健康 T 细胞和最小的病毒负荷的健康状态。

2 中断治疗控制

为了研究结构化治疗中断 (STI) 方法的有效性，我们考虑到了由以下提出的耦合 ODE 模型 [3]:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}} &= \lambda - d\mathbf{x} - \beta(1 - \eta u)\mathbf{xy} \\ \dot{\mathbf{y}} &= \beta(1 - \eta u)\mathbf{xy} - a\mathbf{y} - p_1\mathbf{z}_1\mathbf{y} - p_2\mathbf{z}_2\mathbf{y} \\ \dot{\mathbf{z}}_1 &= c_1\mathbf{z}_1\mathbf{y} - b_1\mathbf{z}_1 \\ \dot{\mathbf{w}} &= c_2\mathbf{xyw} - c_2q\mathbf{yw} - b_2\mathbf{w} \\ \dot{\mathbf{z}}_2 &= c_2q\mathbf{yw} - h\mathbf{z}_2.\end{aligned}$$

其中 \mathbf{x} = 健康的 Th1 细胞, \mathbf{y} = 感染的 Th1 细胞。 \mathbf{z}_1 = 不依赖辅助病毒的 CTL, \mathbf{w} = CTL 前驱体, \mathbf{z}_2 = 依赖辅助病毒的 CTL, 当我们进行治疗时, u 等于 1, 没有治疗时, 0。

控制问题可以重新表述为有限区间目标函数的最小化。

$$V(X_k, U) = \sum_{i=k}^{k+N-1} l(X_i, u_i) + F(X_{k+N})$$

其中 $l(X_i, u_i) = \alpha_1(x_i - \hat{x})^2 + \alpha_2(w_i - \hat{w})^2 + \alpha_3|u_i|$, $F(X_k) = \alpha_1(x_k - \hat{x})^2 + \alpha_2(w_k - \hat{w})^2$, 并且 α_i 是常数。

为了最好地模拟一个中断治疗方案，我们只允许 $u = 0$ (无治疗) 或 $u = 1$ (完全治疗)。每七天，详尽搜索被用来寻找最小化未来 6 周的成本函数的 U 的集合。在动态方式下，我们允许先治疗一周，然后根据我们的目标提出下一周的新策略。一个确定性系统的模拟结果如图所示图 1a。采用 Adams-Bashforth 2 方法进行整合。对于系统 $\dot{\vec{x}} = F(\vec{x})$ ，方案为 $\vec{x}_{n+1} = \vec{x}_n + (1.5F(\vec{x}_n) - 0.5F(\vec{x}_{n-1}))\Delta t$ 。

为了研究这种控制技术的鲁棒性，我们每周对测量的参数引入噪声，并研究由此产生的我们需要的处理周

数。对于每个点，进行了 100 次迭代，结果如图.1b 所示。

我们还考虑了一个修改后的中断治疗，允许 u 有 3 种不同的可能性： $\{0, 0.5, 1\}$ 。正如在 1c 中所看到的那样，我们发现我们需要更多的时间来进行治疗，尽管每中浓度在更短的时间内进入稳定状态。我们注意到，通过增加成本函数中的 α_1 和 α_2 的值也可以达到同样的效果，但这将更严厉地惩罚偏离预期稳态的情况。

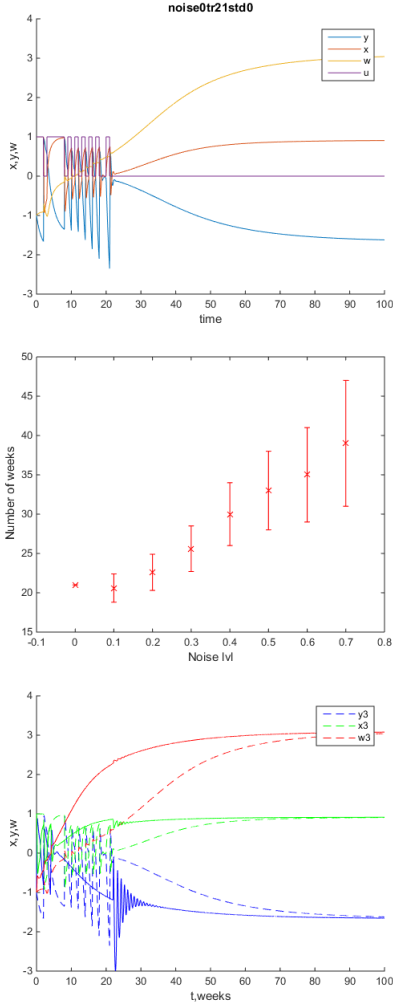


Figure 1: (a) 典型的 x, y, w 与时间的关系图，(b) 治疗所需的周数与噪音水平的关系，(c) 3 种可能的治疗与 2 种可能的治疗的比较。

由于生物系统实际上并不是一个确定性的过程，我们还考虑采用随机的方法来模拟系统。通过 Tau-leaping 来近似 Gillespie 算法，以实现系统在时间上的向前传播。动态控制的方法与之前相同，使用确定性模型在未来六周内详尽寻找最优控制。

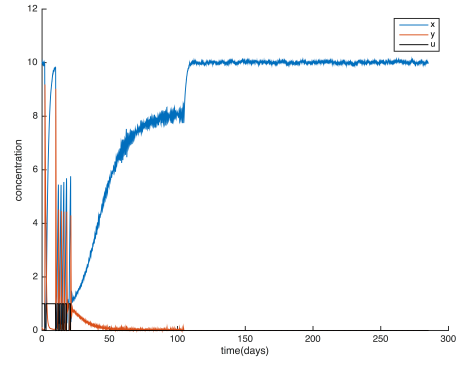


Figure 2: 在疾病进展的早期进行治疗，可以达到消灭病毒的目的

在这个分析中，我们看到，当最初存在大量 T 细胞和病毒时，系统开始接近确定性系统的行为。然而，当系统中最初存在的较低数量的细胞时（包括 T 细胞和病毒）（总共 $\approx 10^6$ ），我们发现当系统在接近稳定状态波动时，它往往能够消除病毒。相反，当系统完全恢复，没有病毒残留时，它达到一个新的稳定状态，，如图 2 所示。许多研究者认为，早期对 HAART 的应用可能具有这种效果，这一点在模型 [8] 中得到了很好的证明。虽然这肯定是一个很有希望的结果，但是要注意到病毒突变和 CTL 损失可能会在治疗间歇发生，从而导致实践中令人不安的患者结果 [9]。然而，据我们所知，像我们实验中使用的精确控制的中断治疗方案还没有被使用，而是选择每两到八周在完全治疗和零治疗之间进行切换。

3 连续性控制

我们还考虑了一种更传统的处理优化问题的方法，允许控制参数在 0 和 1 之间取任意值。我们对以下一个系统进行分析 [4]:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{s}{1+V} - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}\right) - k_1 VT$$

$$\frac{dT^*}{dt} = k_1 VT - \mu_T T^* - k_2 T^*$$

$$\frac{dT^{**}}{dt} = k_2 T^* - \mu_b T^{**}$$

$$\frac{dV}{dt} = u(t)N\mu_b T^{**} - k_1 VT - \mu_V V$$

其中， T = 健康 T 细胞， T^* = 潜伏感染的 T 细胞， T^{**} = 主动感染的 T 细胞，并且 V = 病毒负荷。在这里，我们只考虑一个确定性的模型，对于这个模型，我们提出了一个 500 天内的单次最优控制，使用的目标函

数是

$$J(u) = \int_0^{500} T(t) - \frac{1}{2} B(1 - u(t))^2 dt$$

其中，在我们的实验中 $B = 100$ 。值得注意的是，我们现在已经调换了控制参数的含义（即 $u = 1$ 现在意味着没有控制）。

求解这个约束性优化问题，需要从目标的积分中求出一个拉格朗日。

$$\begin{aligned} L(T, T^*, T^{**}, V, u, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4) = & T(t) - \frac{1}{2} B(1 - u(t))^2 \\ & + \lambda_1 \left(\frac{s}{1 + V} - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T + T^* + T^{**}}{T_{max}} \right) - k_1 VT \right) \\ & + \lambda_2 (k_1 VT - \mu_T T^* - k_2 T^*) + \lambda_3 (k_2 T^* - \mu_b T^{**}) \\ & + \lambda_4 (u(t) N \mu_b T^{**} - k_1 VT - \mu_V V) + \omega_1 u(t) + \omega_2 (1 - u(t)). \end{aligned}$$

然后，利用 Pontryagin 最大原则，以及约束条件 $\lambda_i(500) = 0$ ，对变异问题进行数值求解。结果如图 3 所示。

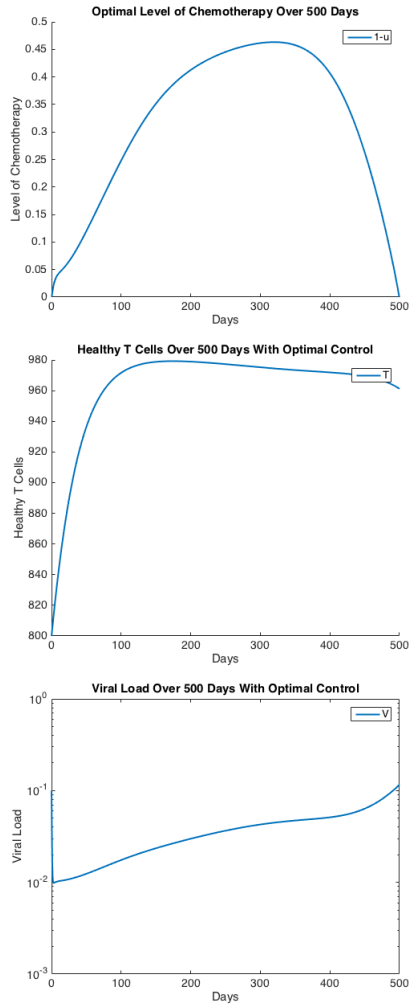


Figure 3: 最佳控制（顶部）和由此产生的 T 细胞（中心）和病毒浓度（底部）

在图 3 中，我们看到 T 细胞数量的大幅增加，并且病毒负荷的耗尽是可能的，尽管我们没有接近一种可持续的免疫状态。也就是说，除非控制参数小于 $u_c \approx .65$ ，否则健康稳态不稳定。这表明，在 500 天后，继续对患者进行治疗是必要的。要注意到，我们的治疗策略并不类似于中断技术的开关式控制，表明这样的策略在治疗期间满足目标的成功率会降低。

4 结论

在这项工作中，我们研究了连续和离散的间断控制技术。研究表明，即使在被测参数存在高噪声的情况下，间断控制技术也能充分快速地驱动系统进入健康稳态。我们将具有 3 种不同处理可能性的控制技术与传统的鲁棒控制技术进行了比较。使用随机模型取得了相当大的发现。如果在治疗期足够早地应用 HAART，则会根潜在的病毒。然而，经典的间断控制策略在实践中表现不佳，表明病毒可能在药物间歇过程中发生变异，可能增加模型没有描述的额外并发症。连续控制策略带来了更真实的模拟，这表明终身治疗的必要性。尽管如此，这种技术会导致病毒载量立即下降，而这种下降可以通过持续治疗来维持。

References

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2013; vol. 25. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/> Published February 2015.
- [2] Autran, Brigitte, and Guislaine Circelain. "Boosting immunity to HIV: Can the virus help?" *Science* 290.5493 (2000): 946-949
- [3] Zurakowski, Ryan, and Andrew R. Teel. "A model predictive control based scheduling method for HIV therapy." *Journal of Theoretical Biology* 238.2 (2006): 368-382.
- [4] Kirschner, Denise, Suzanne Lenhart, and Steve Serbin. "Optimal control of the chemotherapy of HIV." *Journal of Mathematical Biology* 35.7 (1997): 775-792.
- [5] Pantaleo, Giuseppe, Cecilia Graziosi, and Anthony S. Fauci. "The immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection." *New England Journal of Medicine* 328 (1993): 327-335.
- [6] Walker, Bruce D., and Xu G. Yu. "Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1." *Nature Reviews Immunology* 13 (2013): 487-498.
- [7] Wells, Daniel K., William L. Kath, and Adilson E. Motter. "Control of stochastic and induced switching in biophysical networks." *Physical Review X* 5.3 (2015): 031036.
- [8] Ho DD Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 333: 450-451, 1995
- [9] Neumann, A.U. et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. *AIDS* 13(6): 677-683. April 16, 1999.