

# 1. 前言背景

1. 异质性：可以理解为肿瘤群不同的肿瘤细胞  
例如：基向癌细胞和非基向癌细胞。

2. VEGF 血管内皮生长因子

3. 好细胞 }  
    ① 强烈投资新血管生成  
    ② 通过对有氧糖酵解来获得氧气

4. 肿瘤细胞不像好 cell 这样干这两件事，所以其可能在某些方面表现不同的特性

5. 糖酵解产生的乳酸作为肿瘤的公共物品。

6. 氧气 → club good → 只有一些特定 cell (vip) 可以获得

7. 用 math model explain why tumor cell 不① 并且酵解产生的是乳酸

8. 肿瘤细胞 }  
    前提：VEGF 会改善血管从而使 cell 受益于更好的血管供应  
    ① 打工 cell (好细胞)：兢兢业业生产 VGEF  
    ② 墨元购 tumor cell：靠近①而免费获得 VGEF，从而节省能量

9. 问题：more and more ① choose ②，则 less and less O<sub>2</sub> and food for the whole tumor community.

↓ 进一步 explain

10. tumor cell 优先选择生产乳酸，因为对它们 propagate 有利，但是乳酸多了酸性环境会使①死亡

11. good cell 糖酵解产生 $O_2$ 并且不产酸

tumor cell 糖酵解产生乳酸并且不打酸(如果 $O_2$ 供应充足的话)

12. 本文使用 EGT (进化博弈论) 和公共物品博弈的方法来研究

## 2. Materials and Methods



### Cancer Treatment Scheduling

在这段描述的“双重商品游戏”(Double goods game)中，考虑一个焦点糖酵解细胞与 $n$ 个邻近细胞相互作用，其中 $n_G$ 个也是糖酵解细胞。这些细胞共同因酸性而产生相对效益 $b_a \cdot (n_G + 1)$ ，这个效益需要在所有 $n + 1$ 个细胞中分配。因此，这个焦点糖酵解细胞获得的净效益是 $\frac{b_a(n_G+1)}{n+1}$ 。

用 LaTeX 格式表示上述过程的数学公式如下：

$$\text{Net benefit for the focal glycolytic cell} = \frac{b_a(n_G+1)}{n+1} = \text{每个打工细胞的效益}$$

这里的参数定义如下：

- $b_a$ : 由于酸性而产生的每单位效益。 $b_a = \text{benefit from acid}$
- $n_G$ : 参与相互作用的糖酵解细胞的数量，范围是从 0 到  $n$ 。
- $n$ : 焦点糖酵解细胞周围的细胞总数。

这个公式说明了如何在细胞群体中分配由糖酵解产生的公共利益。每个糖酵解细胞都对酸性环境作出贡献，这对所有细胞都有益处，包括那些没有直接参与糖酵解的细胞。这个净效益是指单个糖酵解细胞从产生的总效益中所获得的份额。



### Cancer Treatment Scheduling

这两段文本从数学和生物学的角度讨论了肿瘤细胞中糖酵解细胞 (GLY) 和有氧细胞 (包括血管内皮生长因子 (VEGF) 过度生产者 (VOP) 和非生产者 (DEF)) 的预期适应度 (或“适应性”)。

首先，方程 (1) 表示糖酵解细胞的预期适应度  $w_G$  是它们在群体中的比例  $x_G$  和糖酵解所带来的平均利益的函数。这里使用了二项分布来平均所有可能的糖酵解细胞和它们的相互作用组合。方程可以表示为：

$$w_G = \langle \frac{b_a(n_G+1)}{n+1} \rangle_{n_G \sim B_n(x_G)} \quad (1) \quad B(n, p) \quad p = x_G$$

其中  $b_a$  是酸度产生的每单位效益， $n_G$  是与焦点糖酵解细胞相互作用的糖酵解细胞数， $B_n(x_G)$  是参数为  $n$  和  $x_G$  的二项分布。

> 消耗

其次，方程 (2) 和 (3) 给出了有氧细胞的预期适应度。VOP 细胞会因为其产生的血管化效益而收益，但也需要支付一个成本  $c$  而 DEF 细胞则不生产血管化效益但能够享受其他细胞产生的好处。这两种策略的适应度分别表示为：

$$w_V = \langle \frac{b_v n_G}{n+1} \rangle_{n_G \sim B_n(x_G)} + \langle \frac{b_v(n_V+1)}{n-n_G+1} \rangle_{n_G, n_V \sim M_n(x_G, x_V)} - c \quad (2)$$

$$w_D = \langle \frac{b_v n_G}{n+1} \rangle_{n_G \sim B_n(x_G)} + \langle \frac{b_v n_V}{n-n_G+1} \rangle_{n_G, n_V \sim M_n(x_G, x_V)} \quad (3)$$

benefit of 血管 (V)

这里  $x_V$  和  $x_D$  分别是 VOP 和 DEF 在群体中的比例。 $b_v$  是血管化带来的每单位效益， $M_n(x_G, x_V)$  是参数为  $n, x_G$  和  $x_V$  的多项分布。第一项是由于酸化作用带来的效益，第二项是血管化的俱乐部商品带来的效益。

分解： $n - n_G + 1$  是因为 GLY 是从糖中获得  $O_2$  的，血管效益产生的  $O_2$  对它无效

这些方程在进化博弈论的背景下用于建模肿瘤细胞的适应性，帮助我们了解在特定治疗

下肿瘤细胞的策略选择，从而设计更有效的治疗方案。



You

1. 也就是说分为三种细胞，糖酵解细胞、生产vop的细胞和不生产vop的细胞？

2.  $B_n(x_G)$ 是n和x\_G的二项分布，那么这个函数输出就是个概率吗？

3. w\_G能表示为单位效益乘概率吗？



### Cancer Treatment Scheduling

1. 是的，这个模型分为三种细胞类型：糖酵解细胞 (GLY)、生产VEGF的细胞 (VOP)，以及不生产VEGF但从血管生成中受益的细胞 (DEF)。
2.  $B_n(x_G)$  表示的是当进行  $n$  次独立试验，每次试验中糖酵解细胞出现的概率为  $x_G$  时的二项分布。这个分布给出了在  $n$  次试验中观察到特定数量的糖酵解细胞的概率。因此， $B_n(x_G)$  不是一个单一的输出，而是一个概率分布，它描述了从 0 到  $n$  个糖酵解细胞出现的所有可能性及其相应的概率。
3.  $w_G$  不能简单地表示为单位效益乘以概率，因为它包括了对所有可能的  $n_G$  值的平均，每一个  $n_G$  值都代表一个特定数量的糖酵解细胞参与生产酸性物质的场景。在这里， $w_G$  实际上是指对所有可能的  $n_G$  值的期望效益，这个期望值是根据二项分布来加权平均的。所以，它更准确地反映了一个糖酵解细胞在随机相遇其他糖酵解细胞时的平均效益。



You

那为什么过度生产者分子是  $n_V + 1$ ，而非生产者分子是  $n_V$ ？



### Cancer Treatment Scheduling

在方程 (2) 和方程 (3) 中，分子中的  $n_V + 1$  和  $n_V$  代表从血管化 (vascularisation) 中获得的效益，但这两个表达式考虑了不同类型的有氧细胞在生产血管内皮生长因子 (VEGF) 时的角色差异。

对于 VEGF 过度生产者 (VOP) 细胞， $n_V + 1$  中的加一表示该细胞自己也在生产 VEGF，因此它应该包括在内以得到总的 VEGF 生产量。这就是为什么 VOP 细胞在分子中有  $n_V + 1$ ；它反映了 VOP 细胞自身的贡献加上其他 VOP 细胞的贡献。

相比之下，非生产者 (DEF) 细胞不生产 VEGF，它们只是从那些确实生产 VEGF 的细胞所创造的血管化中受益，因此它们在计算血管化效益时不包括自身的贡献，只包括 VOP 细胞的贡献。这就是为什么在 DEF 细胞的公式中只有  $n_V$ ，不加一，因为 DEF 细胞不贡献于 VEGF 的产生。

总结来说， $n_V + 1$  体现了 VOP 细胞对 VEGF 生产的自我贡献，而  $n_V$  只计算了其他细胞的贡献，因为 DEF 细胞本身不生产 VEGF。

自 由 ♀ ♂

微分方程：

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_G = x_G (W_G - \langle w \rangle) \\ \dot{x}_V = x_V (W_V - \langle w \rangle) \\ \dot{x}_D = x_D (W_D - \langle w \rangle) \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (4) \\ (5) \\ (6) \end{array}$$

种群变化率 (数量变化程度)

$\langle w \rangle = \frac{\text{整个种群的适应度}}{\text{平均}}$

club good

↓  
 $O_2$  (由血管产生的)

↓  
exclude GLB

平均  
整个种群的适应度

另一种表达形式：

$$\dot{p} = p(1-p)(W_G - \langle W \rangle_{V,D}) \quad (7)$$

$$\dot{q} = q(1-q)(W_V - W_D) \quad (8)$$

其中， $p$ 是 GLY 在 tumor cell 中的比例

$q$  是 VOP 在有氧细胞 (VOP + DEF) 中的比例

模型具体：

$b_a$ : 酸化单位效益

$b_V$ : 血管产生  $O_2$  单位效益

$c$ : 生产 VGEF 成本

$n$ : 供利益中互动者数量

初始数量：

$X_G(0), X_V(0), X_D(0)$

或者  $p(0), q(0)$



可能很难测量，所以研究的是定性关系，数量比例可自己取 (dog)

不管怎么样得来的，方程 (7) (8) 变为下面 (9) (10)

$$\dot{p} = p(1-p) \underbrace{\left[ \frac{b_a}{n+1} - q(b_V - c) \right]}_{GLY 获得后程} \quad (9)$$

$$\dot{q} = q(1-q) \left( \frac{b_a}{n+1} \sum_{k=0}^n p^k - c \right) \quad (10)$$

#### Cancer Treatment Scheduling

方程 (9) 和方程 (10) 中的增益函数是从进化博弈论中的复制动力学得出的，用于描述在给定的博弈环境中，不同肿瘤细胞策略如何随时间演变。

增益函数  $\dot{p}$  表示糖酵解细胞 (GLY) 在种群中的比例变化率，而增益函数  $\dot{q}$  表示 VEGF 过度生产细胞 (VOP) 在有氧细胞中的比例变化率。

方程 (9) 的增益函数  $\dot{p}$  解释：

$$\dot{p} = p(1-p) \left( \frac{b_a}{n+1} - q(b_V - c) \right)$$

•  $p$  是 GLY 细胞在种群中的比例。

•  $1-p$  是其他类型细胞占比，即非 GLY 细胞比例。

•  $\frac{b_a}{n+1}$  是每个糖酵解细胞平均因酸化作用得到的效益。

•  $q$  是 VOP 细胞在有氧细胞种群中的比例。

•  $(b_V - c)$  是 VOP 细胞每个单位生产 VEGF 后净获得的效益，减去生产 VEGF 的成本  $c$ 。

方程 (10) 的增益函数  $\dot{q}$  解释：

$$\dot{q} = q(1-q) \left( \frac{b_a}{n+1} \sum_{k=0}^n p^k - c \right)$$

•  $q$  是 VOP 细胞在有氧细胞中的比例。

•  $1-q$  是 DEF 细胞在有氧细胞中的比例。

•  $\frac{b_a}{n+1}$  是每个有氧细胞因血管生成得到的平均效益。

•  $\sum_{k=0}^n p^k$  是一个求和项，对所有可能的糖酵解细胞的存在情况加权平均。

这些方程结合了不同类型的肿瘤细胞如何在资源的共享和竞争中存活和繁衍的概念。每种类型的细胞都有不同的策略：一些细胞可能专注于增长（糖酵解），而另一些可能专注于创建有利的微环境（VEGF 过度生产）。这些增益函数帮助我们理解在特定的微环境参数和初始细胞比例条件下，哪些策略将占优势。

方程(9)的增益函数 $p$ 是 $p$ 的变化率，表示GLY细胞的变化。当 $p=0$ 时，方程(9)描述了血管生成的社会困境，即非生产者(DEF)细胞可能会占据有氧细胞种群，导致 $q$ 趋向于0。

方程(10)的增益函数 $q$ 是 $q$ 的变化率，表示VOP细胞的变化。当 $p \neq 0$ 且 $q=0$ 时，表示肿瘤处于缺氧状态，糖酵解细胞占主导地位，导致 $p$ 趋向于1。而当 $p \neq 0$ 且 $q=1$ 时，则回归到有氧糖酵解的社会困境，VOP细胞在 $b_a < (b_v - c)(n+1)$ 时占优势，否则GLY细胞占优势。

简单来说，这意味着如果种群中某一策略缺失，那么在剩余的两种策略中不会存在异质性的持续性。这与从两策略线性公共物品游戏中预期的一致，是对肿瘤细胞种群进化动力学的一种数学描述。

$\rightarrow p=0$  R剩 VOP 和 DEF, DEF 有优势  $\rightarrow q \rightarrow 0$

$$p \neq 0 \begin{cases} q=0: GLY \text{ 和 } DEF \\ q=1: GLY \text{ 和 } VOP \end{cases}$$

具体困境没明白

$$\angle W_{VOP} = b_a p + q(b_v - c) \quad (11) \text{ 大环境酸性效益 + 血管 } O_2 \text{ 效益 - 生产 VEGF 的消耗}$$

$$WG = b_a p + -\frac{ba}{n+1} \quad (12) \text{ 大环境酸性效益 + 自身产酸的效益}$$

GLY

① 全糖酵解肿瘤：不需要氧气只靠分解糖即可获得ATP、乳酸。  
对比(11)(12)，如果  $\frac{ba}{n+1} > b_v - c \geq q(b_v - c)$

则  $WG > \angle W_{VOP}$ , GLY 获得优势

② 全血管生成肿瘤(VOP): 强烈的血管生成能力来获得 $O_2$ 和 food

$$VOP: \frac{b_v(n_v + 1)}{n_v + n_D + 1} - C \quad DEF: \frac{b_v n_V}{n_v + n_D + 1}$$

$$WV - WD = \frac{b_v}{n_v + n_D + 1} - C < n$$

$$W_V - W_D \geq \frac{b_v}{n+1} - C$$

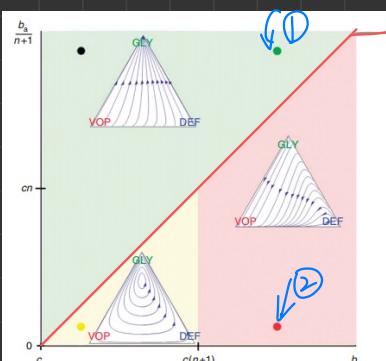
如果  $\frac{b_v}{n+1} > C$  则  $W_V - W_D > C$  那么 VOP 适应度比 DEF 高  
 $q$  将趋向于1

$$\frac{ba}{n+1} = b_v - C$$

$$就 = q(b_v - C) 因为 \Rightarrow 导$$

$$if: \frac{b_v}{n+1} > C \text{ and } b_v - C > \frac{ba}{n+1}$$

则 VOP 即高于 DEF 又高于 GLY  
最终肿瘤群变为完全血管生成肿瘤



## ③ 异质性肿瘤(啥都有, GLY, VOP, DEF)

$$\frac{bv}{n+1} < bv - c < ch$$

$\frac{bv}{n+1} < c$  血管带来的收益小于生产血管的成本  $c$   
则 VOP 细胞优势将小于 DEF,

### You

- 我能理解血管化额外收益小于生成成本  $c$  时, DEF 将会比 VOP 更具有优势, 但是怎么理解 GLY 细胞会上升?
- 有氧细胞是只包含 VOP 和 DEF 吧。
- 尝试回答 1, 是因为 DEF 变多了, 所以  $q$  趋向于 0, 所以  $w_G$  大于  $w_V$

### Cancer Treatment Scheduling

- 在这个模型中, 当血管化带来的额外收益低于其成本时, VOP (血管内皮生长因子过度生产者) 细胞的优势会下降。因为 VOP 细胞的一个主要优势就是能够促进血管生成, 从而获得更多的氧气和养分。但如果这个过程变得成本太高, 那么不生产 VEGF 但从血管生成中受益的 DEF (非生产者) 细胞将会具有更高的适应度, 因为它们不需要承担生产 VEGF 的成本。随着 DEF 细胞成为主导, 这将改变肿瘤微环境中的资源分配, 可能会导致氧气和养分的减少, 这对糖酵解细胞 (GLY) 来说可能是有利的, 因为它们不依赖于氧气丰富的环境。因此, 随着 VOP 细胞减少, GLY 细胞可能因为微环境的变化而变得更有竞争力, 导致它们的比例上升。
- 是的, 有氧细胞在这里指的是能够利用氧气进行代谢的细胞, 包括 VOP 和 DEF。这两种类型的细胞都依赖于氧气, 不同之处在于它们对于血管生成的贡献不同。
- 对于您的尝试回答, 您的理解是正确的。随着 DEF 细胞变得更具有优势, VOP 的比例  $q$  趋向于 0, 这减少了 VOP 细胞在有氧细胞中的占比。由于  $w_G$  (糖酵解细胞的适应度) 与  $w_V$  (VOP 细胞的适应度) 相比较, 并不直接依赖于  $q$ , 因此在 VOP 细胞失去优势的情况下, GLY 细胞的适应度可能相对较高。这种相对适应度的提高, 加上 VOP 细胞的适应度下降, 导致了 GLY 细胞比例的上升。这是一种由于资源分配和相互作用导致的动态变化, 反映了肿瘤微环境中不同肿瘤细胞策略之间的复杂相互作用。

### Cancer Treatment Scheduling

这段文本讨论了异质性肿瘤 (Heterogeneous tumours) 的情况, 这是一种在肿瘤细胞中存在多种行为策略的情况。

如果血管化的额外单位益处 ( $\frac{bv}{n+1}$ ) 低于生产这个单位的成本 ( $c$ ), 且成本远低于俱乐部商品的最大可能益处 ( $b_v - c$ ), 那么非生产者 (DEF) 细胞将具有比 VEGF 过度生产者 (VOP) 细胞更高的适应度。这种情况下, 糖酵解细胞 (GLY) 的比例会增加, 因为它们在有氧细胞种群中的比例较低, 分享俱乐部商品 (由血管化带来的益处) 的有氧细胞数量变大, 从而导致 VOP 细胞在有氧细胞中的比例  $q$  下降。

这将导致有氧细胞的平均适应度 ( $w_{V,D}$ ) 下降, 并且肿瘤细胞种群将在一个内部固定点  $q^*$  和  $p^*$  附近形成周期性动态。这里的  $q^*$  是 VOP 细胞占有氧细胞的比例, 而  $p^*$  是 GLY 细胞在总细胞种群中的比例。这个内部固定点是根据多项式方程求解得到的, 具体可以在补充附录 D 中找到详细信息。

因此, 这种动态模式表明肿瘤细胞种群的行为会是周期性的, 而不是稳定在某一固定比例。这种行为对应于图中黄色区域的微环境参数设置。这意味着肿瘤环境的微小变化可能会导致肿瘤行为的显著变化, 这对于理解肿瘤进化和开发治疗策略非常重要。

□ □ ♀

## Therapeutic Implications

两种治疗策略

- ① 直接降低肿瘤比例
- ② 改变  $b_a$ 、 $b_v$ 、 $c$  或  $n$  等参数来改变异质肿瘤环境

# 1. 针对癌细胞治疗

在异质性肿瘤（黄色区域）的情况下，治疗时机变得非常重要。如果一个治疗策略在错误的时机应用，可能会导致意想不到的结果，例如：

- 如果在肿瘤自然周期中糖酵解细胞（GLY）占主导地位时应用抗糖酵解治疗，可能会暂时减少 GLY 细胞的比例，但如果治疗没有持续到足以使 GLY 细胞灭绝，这些细胞可能还会恢复并最终占据主导地位。
- 如果治疗延迟到 GLY 细胞在肿瘤自然周期中比例最低时进行，可能会更有可能彻底消除 GLY 细胞，从而促使肿瘤向有氧（非糖酵解）细胞转变，这与治疗目标一致。

举例来说，文本中的 Figure 2 描述了一个肿瘤的例子，该肿瘤的微环境参数为  $b_a = 2.5$ ,  $b_v = 2$ ,  $c = 1$ ，并且有  $n = 4$  个相互作用伙伴。如果没有治疗，GLY、VOP 和 DEF 细胞的比例会在一个内部固定点（例如  $x_G^*, x_V^*, x_D^* = (0.5, 0.32, 0.18)$ ）附近周期性地变化。如果在周期中 GLY 细胞占主导地位时进行治疗，GLY 细胞可能会暂时减少，但治疗如果停止，它们可能会恢复并最终占据主导地位。

总的来说，这些段落强调了治疗策略的时机和持续时间在肿瘤治疗中的重要性。正确的治疗时机和充分的治疗长度可以使治疗更加有效，而错误的时机或不充分的治疗可能导致肿瘤细胞种群的不利变化。这反映了治疗肿瘤需要考虑细胞种群动态和微环境中存在的复杂相互作用。

初始条件： $p(b) = X_{GLY} = 0.9$

$$q(b) = 0.6 \quad b_a = 2.5 \quad b_v = 2 \quad c = 1 \quad n = 4$$

图1中的圆圈对应的时间代表什么时候回到初始值

图2在  $t=0$  时治疗

图3在  $t=10$  时治疗

治疗方法 抗糖（抗 GLY），  
从 GLY 适应度 WG 中减 3  
WG - 3

治疗持续 3 个时间单位



## Cancer Treatment Scheduling

这段文本探讨了在癌症治疗中，针对糖酵解细胞（GLY）的策略如何可能导致不同的治疗结果，取决于治疗的时机和持续时间。在个性化医疗的标准范式中，治疗通常会针对最丰富的亚克隆进行，即在开始时最常见但适应性最低的细胞群体。

在这个例子中，假设他用了一种像 Isoniazide 这样的治疗方法，它对糖酵解细胞（GLY）施加了大量的适应成本（这里设为 3）。这种治疗会迅速且渐进地减少 GLY 细胞群体的比例。在理想情况下，治疗将持续到 GLY 细胞灭绝。但如果治疗只进行了三个时间单位，足以大幅度减少 GLY 细胞的比例但未达到灭绝阈值，这时肿瘤的周期性动态可能会允许 GLY 细胞通过竞争优势恢复其数量。超过主要由 DEF（非生产者）细胞构成的群体。随着 GLY 细胞的恢复，VOP（VEGF 过度生产者）细胞可能会因数量不足而灭绝，留下 GLY 和 DEF 两种细胞类型争夺优势。由于缺少 VEGF 过度生产，剩下的有氧细胞比糖酵解细胞适应性更低，并可能也会灭绝。结果在时间点  $t=30$  时出现复发，此时糖酵解细胞的数量甚至比治疗前更多。在这个情境中，尽管目标是消除糖酵解细胞，但实际发生的是所有有氧细胞被消除，形成了一个完全由糖酵解细胞组成的肿瘤。

如果治疗被延迟到时间点  $t=10$ ，即 GLY 细胞在肿瘤自然周期中比例最低、适应性最高时，就可以取得更有利的结果。在 GLY 细胞初始比例较低的情况下，三个时间单位足以使这些细胞灭绝。

在没有糖酵解细胞的情况下，DEF 和 VOP 之间的竞争变成了一个经典的社会困境，最终导致 VEGF 过度生产者的灭绝。现在得到了预期的结果：一个没有或显著减少了血管招募能力的有氧肿瘤。

在这种情况下，可以将肿瘤的自然动态视为一种准备治疗，它在治疗之前略微降低了 GLY 细胞群体的比例，同时为 VOP-DEF 组成在治疗后处于有利位置做好了准备。

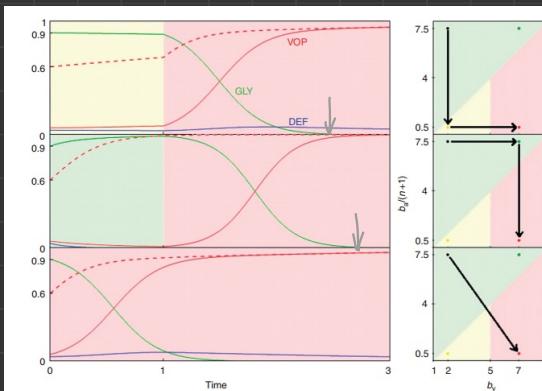
## 2. 针对癌细胞生存环境治疗

微环境干预措施  
1. 缓冲疗法 (Buffer Therapy)      VNT  
2. 血管正常化疗法 (Vascular Normalization Therapy)

微环境初始条件:  $b_a = 37.5$ ,  $b_v = 2$ ,  $C = 1$ ,  $n = 4$ ,  $X(G) = 0.9 = P(O)$   
若不干预, GLM 会逐渐占据优势,  $q(O) = 0.6$

1. BT: 减少酸化益处:  $b_a = 37.5 \rightarrow b_a = 2.5$  垂直箭头 ↓

2. VNT: 提高血管带来 O<sub>2</sub> 益处:  $b_v = 2 \rightarrow b_v = 7$  水平箭头 →



这段文本讨论的是在癌症治疗中，两种不同微环境治疗（缓冲疗法和血管正常化疗法）的应用顺序对治疗结果的影响。

首先，当先进行缓冲疗法然后是血管正常化疗法（VNT）的顺序，会立即产生结果，导致糖酵解细胞（GLY）的比例不再增加，甚至开始下降。这种顺序的治疗迅速减少了肿瘤中 GLY 细胞的数量，并且比起先进行 VNT 然后是缓冲疗法的顺序，这种下降更早发生。

然而，这种顺序会增加无氧细胞（可能指的是 GLY 细胞和 VOP 细胞）之间的异质性。尽管肿瘤最终可能转变为全 VOP 状态，但在治疗过程中，特别是在治疗初期（例如治疗时间点 t=2），肿瘤中将会同时存在三种细胞类型的异质性，这是医生想要避免的。

在治疗中异质性的存在可能使得肿瘤更难以治疗，因为不同类型的癌细胞可能需要不同的治疗策略。此外，治疗引起的肿瘤异质性也可能与不良的治疗反应有关，如治疗抵抗。

总之，这段文本强调了治疗的应用顺序对于减少肿瘤异质性和提高治疗效果的重要性。医生在制定治疗方案时，需要仔细考虑不同治疗方法的组合和顺序，以最大化治疗效果并避免不希望的肿瘤细胞动态。

先 BT 再 VNT  
治疗时间在 time=0 / 1  
先 VNT 再 BT  
→ 治疗时间只在 0  
(单一治疗措施)  
BT、VNT 同时



## Cancer Treatment Scheduling

这段文本讨论了两种微环境治疗策略同时施用与顺序施用之间的比较。

初始预期是，同时正常化血管生成带来的氧气益处和减少酸化作用的益处会比顺序治疗提供更好的结果。这是基于这样的假设：两种治疗策略同时施用可以更快地影响肿瘤微环境，从而更快地达到治疗目标。

然而，根据 Figure 3 底部的面板显示的数据，事实并非总是如此。尽管同时施用两种治疗比顺序治疗快 1 个小时单位达到了相同的降低细胞解离的效果，但有氧细胞（指能够利用氧气的细胞，比如 VOP 和 DEF）之间的异质性依然很高。这表明，即使是同时施用两种治疗，肿瘤细胞种群中仍然存在不同类型细胞间的显著差异，类似于首先施用缓冲疗法然后是血管正常化疗法 (VNT) 的情况。

简而言之，这意味着治疗肿瘤的两种不同微环境干预措施——即使同时施用——可能不会如预期的那样减少肿瘤细胞种群的异质性。这强调了在癌症治疗中需要细致考虑治疗策略的选择和应用的顺序。即使是看似更加积极的治疗方法，也可能不会带来最佳的结果，尤其是在减少肿瘤细胞种群异质性方面。

看起来同时治疗应该不错，但是  
疗效治疗较好，并且疗效治疗也有讲究，顺序问题：BT+VNT < VNT+BT

# 整体思路

## 1. 定义模型参数：

- $b_a$ : 酸化作用每单位带来的益处。
- $b_v$ : 血管生成每单位带来的氧气益处。
- $c$ : 生产 VEGF 的成本。
- $n$ : 相互作用伙伴的数量。

## 2. 定义策略适应度函数：

- 对于 GLY 细胞:  $w_G = \frac{b_a(n_G+1)}{n+1}$
- 对于 VOP 细胞:  $w_V = \frac{b_v n_G}{n+1} + \frac{b_v(n_V+1)}{n-n_G+1} - c$
- 对于 DEF 细胞:  $w_D = \frac{b_v n_G}{n+1} + \frac{b_v n_V}{n-n_G+1}$

## 3. 应用复制方程 (Replicator Equation) 描述种群动态：

- $\dot{x}_G = x_G(w_G - \bar{w})$
  - $\dot{x}_V = x_V(w_V - \bar{w})$
  - $\dot{x}_D = x_D(w_D - \bar{w})$
- 其中  $\bar{w}$  是群体的平均适应度。  

$$\dot{p} = p(r_p) \left( \frac{ba}{n+1} - q(br - c) \right)$$

$$\dot{q} = q(r_q) \left( \frac{bv}{n+1} \left[ \sum_{k=0}^n p^k \right] - c \right)$$

## 4. 考虑治疗策略：

- 分析不同治疗策略（如缓冲疗法和血管正常化疗法）对肿瘤细胞动态的影响。

## 5. 进行模拟：

- 使用计算机模拟不同初始条件和治疗组合下肿瘤细胞种群的演化。
- 根据模型参数和策略适应度函数，计算不同时间点的肿瘤细胞比例。