



肿瘤血管新生的数值模拟

张同斌^{1*} 刘深泉² 孟翔翔²

(1 河南工业大学 理学院, 河南 郑州 450001; 2 华南理工大学 数学科学学院, 广东 广州 510640)

摘要: 利用 Overture 开发肿瘤血管新生模型的计算程序, 使用有限差分法模拟肿瘤血管新生过程中, 血管内皮细胞在细胞间基质中的增生和迁徙, 阐明了血管内皮生长因子和血管新生因子的调节机制. 针对三种调节因子的不同组合下的模型进行数值模拟, 对比说明三种因子在肿瘤血管新生中的不同作用. 模型计算结果与病理学现象实验一致.

关键词: 肿瘤血管新生; 血管内皮生长因子; 血管新生因子; Overture

中图分类号: Q332 **MR 分类号:** 92-08; 65-06 **文献标识码:** A

文章编号: 1001-9626(2010)02-0349-11

0 引言

肿瘤血管新生是指癌细胞或周围结缔组织分泌促血管新生物质, 激活临近血管的内皮细胞 (EC), 使之发生增生和迁徙, 形成穿入肿瘤的新生血管系统. 血管新生对肿瘤的生长非常重要, 根据 Folkman 肿瘤血管抑制剂理论, 超过 2-3 mm 的肿瘤生长必须通过新生血管来获取养份, 然后以指数速度生长. 否则, 肿瘤仅呈线性变化; 血管新生与肿瘤的转移也有密切的关系. 肿瘤细胞可以通过肿瘤血管进入循环系统, 将肿瘤转移至其它器官^[1,2].

肿瘤血管新生中的关键调节因子包括两种血管新生因子 (Ang-1, Ang-2) 和肿瘤分泌的血管内皮生长因子 (VEGF)^[3,4]. 其中 Ang-1 维持 EC 的稳定状态, Ang-2 刺激 EC 脱离稳定状态, 两者互为天然抑制剂. VEGF 和 Ang-2 的同时分泌能刺激 EC 进行细胞繁殖从而导致血管新生; 有 Ang-2 分泌而无 VEGF 分泌能促使 EC 产生细胞凋亡从而导致血管退化. 此外, Ang-1 是新生血管成熟的必需物质, 缺乏 Ang-1 时只会产生结构发育不完善的血管系统^[5].

抑制肿瘤血管新生, 对肿瘤治疗和防止肿瘤转移有重要意义. 干扰素是第一个应用于临床的抗肿瘤血管治疗药物, 其成功的例子包括 White 等用 α -干扰素治疗一肺部血管瘤, Folkman 等用干扰素治疗 20 例危害较大的血管瘤等, 针对血管新生调节因子的基因疗法也已在进行探索. 由于问题的重要性, 肿瘤血管新生的理论研究也吸引很多学者的注意, 如文献 4, 6, 7, 8 中

收稿日期: 2008-12-05; 收修改稿日期: 2009-04-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (19902005); 国家自然科学基金重点项目 (10432010)

作者简介: 张同斌 (1964-), 男, 河南沁阳人, 硕士, 教授. E-mail: kkkxsherry@163.com

建立的离散模型或连续模型, 这些模型主要基于增强随机游动理论^[9], 同时描述血管内皮细胞扩散运动和趋化运动.

本文基于文献 [4] 的理论, 分析三种调节因子联合作用机制的肿瘤血管新生模型, 并使用 Overture^[10] 进行该模型的算法编写, 对肿瘤诱导的血管系统在细胞间基质 (ECM) 中的形成和发展, VEGF, Ang-1 和 Ang-2 在血管新生中浓度变化和联合调节机制等进行数值模拟和分析.

1 肿瘤血管新生理论模型

肿瘤血管新生模型主要反映 EC 和调节因子在细胞间基质中的浓度变化. 为便于计算, 本文取 ECM 空间为二维单位空间 $[0, 1] \times [0, 1]$, 其中肿瘤位于坐标 $(x, y) = (1/2, 1)$, 原始血管位于 $y = 0$. 模拟变量包括未成熟内皮细胞密度 p_1 , 未成熟内皮细胞密度 p_2 , VEGF 浓度 v , Ang-1 浓度 a_1 和 Ang-2 浓度 a_2 . 模型假设如下^[4]:

(1) 与肿瘤的 VEGF 分泌量相比, 可忽略不计 EC 对 VEGF 的吸收量^[4].

(2) 实验表明^[2], 只有在血管重塑的局部区域 (毛细血管顶端) 才能观察到 EC 细胞分裂和 Ang-2 分泌. 因此可划分 EC 为未成熟和成熟两种: 未成熟 EC 能分泌 Ang-2 和进行细胞分裂, 处于可塑态; 成熟 EC 不分泌 Ang-2 和进行细胞分裂, 处于稳态. Ang-1 由 EC 的支撑细胞分泌, 可假设 Ang-1 分泌量与成熟 EC 密度成正比例.

(3) 通常成熟血管的 EC 处于稳态, 但肿瘤附近血管受肿瘤刺激, 其 EC 回复到可塑状态, 并能分泌 Ang-2^[11]. 从计算的开始时刻起, 假设母体血管 EC 已处于可塑态.

(4) 两种血管新生因子互为抑制剂, 若局部范围内 Ang-2 对 Ang-1 的浓度比偏高, EC 处于稳态, 没有细胞分裂或死亡; 反之, EC 脱离稳态, 进入可塑态. 实验表明该浓度比的临界值约为 $8^{[2]}$.

(5) EC 脱离稳态后, 其行为方式由 VEGF 决定^[12], 高浓度的 VEGF 刺激 EC 进行细胞分裂和繁殖, 进而发育成熟; 低浓度导致 EC 细胞凋亡和血管退化. 此外 VEGF 必须达到一定浓度, EC 才会开始成熟, 此时 EC 成熟率假设为常数^[4].

根据以上假设, 首先引入刻画 EC 密度变化的模型 (包括 EC 扩散, 趋化, 成熟, 繁殖和衰亡). 基于增强随机游动理论^[4,9], 提出由控制物质刺激产生的细胞运动的一般理论, 同时反映细胞的趋化流动和扩散流动. 其二维形式为:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla(D(w)\nabla p - p\nabla \ln \tau(w)), \quad (1)$$

其中 p 为细胞密度, $w = (a_1, a_2, v)$ 为控制物质浓度, $D(w)$ 和 $\tau(w)$ 分别为细胞运动的扩散速率和趋化速率. EC 的扩散运动由 Ang-1 和 Ang-2 调节, 前者降低其运动性, 后者增加其运动性. EC 的趋化运动由化学引诱素 Ang-1 和 VEGF 调节, 由文献 [4]:

$$D(v, a_1, a_2) = D_p(1 + s_1 a_1)^{-\alpha}(1 + s_2 a_2)^\beta v^0, \quad (2)$$

$$\tau(v, a_1, a_2) = \left(\frac{v + s_3}{v + s_4}\right) \gamma \left(\frac{a_1 + s_5}{a_1 + s_6}\right)^\sigma a_2^0, \quad (3)$$

其中常数 $D_p, s_1, s_2, \alpha, \beta, \gamma, \sigma > 0, s_4, s_6 > s_3, s_5 > 0$.

未成熟 EC 到成熟 EC 的转变, 由成熟函数 $\Psi^{[4]}$ 刻画. 根据假设 5, VEGF 浓度大于临界值 v_c 时, EC 有稳定的成熟比率 $r \geq 0$. 未成熟 EC 的繁殖或死亡, 由繁殖 / 死亡函数 $\Gamma^{[4]}$ 刻画. 当 $\lambda a_1 > a_2$ 时, Γ 恒为 0, EC 处于稳态, 无细胞繁殖或死亡; 反之则 Γ 不为 0, Γ 值由 VEGF 和 EC 浓度决定, $\Gamma > 0$ 表示细胞繁殖, $\Gamma < 0$ 表示细胞凋亡:

$$\Psi = rH(v - v_c)p_1, \tag{4}$$

$$\Gamma = QH(a_2 - \lambda a_1)p_1 \left(1 - \frac{p_1(v + \theta_1)}{p_m(v + \theta_2)} \right), \tag{5}$$

其中常数 $Q, p_m > 0, \lambda > 0, \theta_1 > \theta_2 > 0$. H 为阶梯函数:

$$H(x) = \begin{cases} 1, & x > 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \tag{6}$$

以下分析 Ang-1, Ang-2, VEGF 各自的扩散方程. VEGF 唯一的运动因素是自然衰败, 对其使用 Fick 扩散率^[4]:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \nabla^2 v - \mu_v v, \tag{7}$$

自然状态下, Ang-1 在 ECM 中一致地趋于一个较低浓度^[2], 记为 $a_0 > 0$. Ang-2 是自然衰败, 而 Ang-1 和 Ang-2 的分泌分别与成熟 EC 和不成熟 EC 的密度有关:

$$\frac{\partial a_1}{\partial t} = b_1 p_2 + \mu_1(a_0 - a_1), \tag{8}$$

$$\frac{\partial a_2}{\partial t} = b_2 p_1 - \mu_2 a_2, \tag{9}$$

其中常数 $b_1, b_2, \mu_1, \mu_2, D_v, \mu_v \geq 0$.

2 无量纲化

为方便数值分析, 引入初始量和无量纲化, 令

$$v' = \frac{v}{a_0}, \quad a'_1 = \frac{a_1}{a_0}, \quad a'_2 = \frac{a_2}{a_0}, \quad p'_1 = \frac{p_1}{p_0}, \quad p'_2 = \frac{p_2}{p_0}, \quad t' = D_p t,$$

上面模型概括如下:

$$\frac{\partial p_1}{\partial t} = \nabla \cdot (D(a_1, a_2) \nabla p_1 - p_1 \frac{\nabla \tau}{\tau}) + K_1 H(a_2 - \lambda a_1) p_1 \left(1 - K_2 p_1 \frac{v + K_3}{v + K_4} \right) - K_5 H(v - v_c) p_1, \tag{10}$$

$$\frac{\partial p_2}{\partial t} = \nabla \cdot (D(a_1, a_2) \nabla p_2 - p_2 \frac{\nabla \tau}{\tau}) + K_5 H(v - v_c) p_1, \tag{11}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = K_7 \nabla^2 v - K_8 v, \quad (12)$$

$$\frac{\partial \alpha_1}{\partial t} = K_9 p_2 + K_{10}(\alpha_0 - \alpha_1), \quad (13)$$

$$\frac{\partial \alpha_2}{\partial t} = K_{11} p_1 + K_{12} \alpha_2, \quad (14)$$

初始状态下 ECM 中没有 VEGF 和 Ang-2, 且 Ang-1 以稳定的浓度而存在. EC 仅仅存在于原始血管 ($y = 0$) 附近, 且这些 EC 已经处于可塑状态. 初始条件如下:

$$v(x, y, 0) = 0, \quad (15)$$

$$a_1(x, y, 0) = a_0, \quad (16)$$

$$a_2(x, y, 0) = 0, \quad (17)$$

$$p_1(x, y, 0) = \begin{cases} p_0(1 - 10y), & 0 \leq y \leq \frac{1}{10} \\ 0, & \frac{1}{10} \leq y \leq 1 \end{cases} \quad (18)$$

$$p_2(x, y, 0) = 0, \quad (19)$$

使边界上无流体运动^[4], 肿瘤一侧 ($y = 1$) 的边界条件如下:

$$D(a_1, a_2) \frac{\partial p_i}{\partial y} - p_i \frac{\partial}{\partial y} \ln \tau = 0, \quad y = 1 \quad (i = 1, 2) \quad (20)$$

$$\frac{\partial v}{\partial y}(x, 1, t) = \frac{4v_0\sigma_0}{a_0 D_v} (1 - \cos 2\pi x)^{m_0}, \quad (21)$$

(21) 式是 VEGF 的分泌函数^[13], 其中 $\sigma_0 = 1 / \int_0^1 (1 - \cos 2\pi x)^{m_0} dx$, v_0 , A , m_0 是常数.

其边界条件如下:

$$\frac{\partial v}{\partial y}(x, 0, t) = 0, \quad (22)$$

$$D(a_1, a_2) \frac{\partial p_i}{\partial y} - p_i \frac{\partial}{\partial y} \ln \tau = 0, \quad y = 0, \quad (i = 1, 2) \quad (23)$$

$$\frac{\partial v}{\partial x}(0, y, t) = \frac{\partial v}{\partial x}(1, y, t) = 0, \quad (24)$$

$$D(a_1, a_2) \frac{\partial p_i}{\partial x} - p_i \frac{\partial}{\partial x} \ln \tau = 0, \quad x = 0, 1 \quad (i = 1, 2) \quad (25)$$

表 1 参数表
Table 1 The Table of Parameters Notation

K_i		K_i		K_i		K_i		K_i	
K_1	Q/D_p	K_2	p_0/p_m	K_3	θ_1/a_0	K_4	θ_2/a_0	K_5	r/D_p
K_6	v_c/a_0	K_7	D_v/D_p	K_8	μ_v/D_p	K_9	$b_1 p_0 L^2/a_0 D_p$	K_{10}	μ_1/D_p
K_{11}	$b_2 p_0/a_0 D_p$	K_{12}	μ_2/D_p	K_{13}	$a_0 s_1$	K_{14}	$a_0 s_2$	K_{15}	s_3/a_0
K_{16}	s_4/a_0	K_{17}	s_5/a_0	K_{18}	s_6/a_0	K_{19}	$v_0 \sigma_0/a_0 D_v$		

参数数值可从生物学文献获得 [4]:

内皮细胞参考密度	$p_0 = 10^{-5} \mu m$
内皮细胞最大密度	$p_m = 10^{-4} \mu m$
Ang-1 初始密度	$a_0 = 10^{-3} \mu m$
血管生长素衰亡率	$\mu_1 = \mu_2 = 4.56 h^{-1}$
Ang-1 繁殖率	$b_1 = 2280 h^{-1}$
Ang-2 繁殖率	$b_2 = 18240 h^{-1}$
VEGF 衰亡率	$\mu_c = 0.456 h^{-1}$
内皮细胞扩散系数	$D_p = 3.6 \times 10^{-6} mm^2/h$
VEGF 扩散系数	$D_v = 3.6 \times 10^{-4} mm^2/h$
VEGF 繁殖率	$v_0 = 2 \times 10^{-6} \mu m mm^2/h$
内皮细胞繁殖率	$Q = 1.35 h^{-1}$
内皮细胞成熟率	$r = 0.2 h^{-1}$
VEGF 临界水平	$v_c = 5 \times 10^{-4} \mu m$
扩散敏感度系数	$s_1 = s_2 = 10^{-3} \mu m^{-1}$
趋化敏感度系数	$s_3 = s_5 = 10^{-4} \mu m^{-1}$
	$\theta_1 = 10^{-3} \mu m$
	$\theta_2 = 10^{-5} \mu m$
	$s_4 = s_6 = 10^{-2} \mu m^{-1}$
携带能力系数 指数	$\alpha = \beta = 1$
	$\gamma = 4$
	$\sigma = 0$
	$m_0 = 12$

3 计算结果及分析

Overture 由美国 Lawrence Livermore 国家实验室设计, 是一个基于多重网格覆盖技术, 可对复杂区域内几何运动过程进行微分方程数值模拟的大型 C++ 代码框架. Overture 使用曲线网格技术和复合多重网格技术^[10] 处理复杂计算区域内的动态流体问题; 使用层次数据库引擎 HDF^[14] 存取海量数据, 提高了网格节点的复杂度和模拟计算的精确度; 使用 A++/P++ 矩阵类库^[10] 表示网格上的数据矩阵, 简化了数值计算和程序开发. Overture 常见的开发环境是 Linux-Intel, 是一款成熟的可用于编写大型计算程序的 CFD 软件

本文模型的偏微分方程模型涉及五个变量联合求解, 使用 Matlab 等一般科学计算软件较难求解, 这里使用 Overture 编写算法, 采用差分格式进行计算, 时间间隔 $\Delta t = 0.00001$, 网格节点数为 51×51 . Overture 所绘制的图形, 能根据当前变量的最值而自动划分等值线, 图形右侧的刻度条表示变量取值范围, 其值自上而下等差值递减. 因此在两个不同时间点的图形中, 刻度条上的数值可能相差很大, 同样颜色区域内的变量值也不一定相同, 读图时请注意刻度条的动态变化.

方程 (12) 可独立于其他方程之外求解. 在计算中, VEGF 在 ECM 中很快达到稳态, 在 ECM 中建立起一个稳定的趋化梯度, 刺激 EC 向肿瘤方向做趋化运动. EC 在 ECM 空间中的繁殖和迁徙由 VEGF, Ang-1 和 Ang-2 共同调节. 下面分别对模型三种因子联合作用, 缺乏 VEGF, 缺乏 Ang-1, 缺乏 Ang-2 这四种情况下进行数值模拟, 通过对比分析来阐明肿瘤血管新生的发展过程和三种因子的联合调节机制.

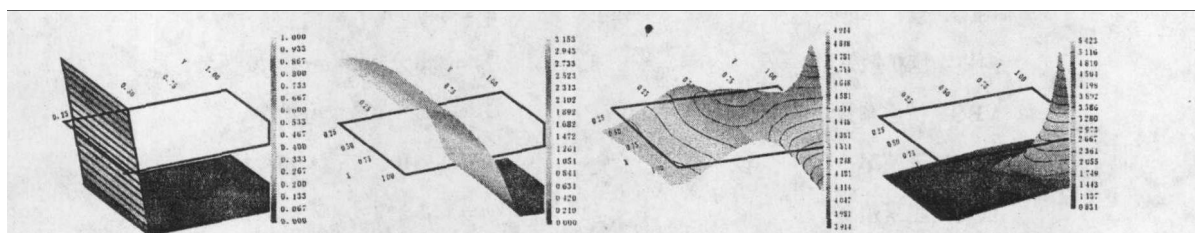


图 1 未成熟 EC 密度变化的时间过程, 时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

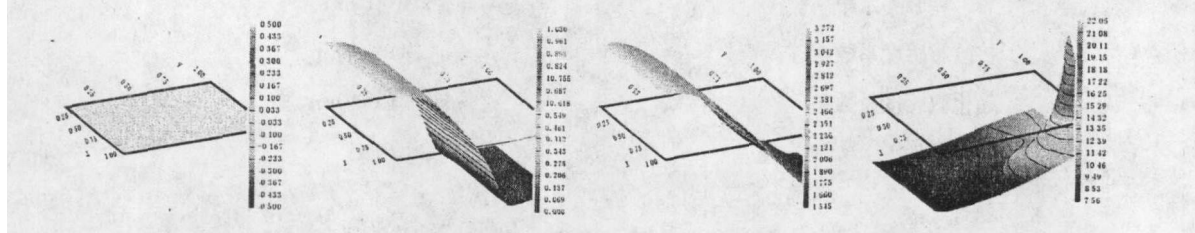


图 2 成熟 EC 密度变化的时间过程, 时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

3.1 三种因子联合作用的情形

若模型包含 VEGF, Ang-1 和 Ang-2 这三种因素的影响, 计算得到图 1 和图 2, 图 1 显示未成熟 EC(p_1) 以波浪形态穿越 ECM, 最终到达肿瘤, 从而为肿瘤的持续发展提供营养支

持. 图 2 说明, 在此过程中不断有 EC 增生和成熟, 在新生血管系统的前沿和原始血管之间形成成熟 EC 群 (p_2), 同样波浪状向前推进. 内皮细胞的增生和成熟需要一定时间, 故 p_2 向前推动的波浪总会比 p_1 的迟, 这可从图 1 和图 2 的对比中体现. 两种细胞的浪尖位置不同, 说明未成熟 EC 密度在新生血管系统的尖端达到最大值, 而成熟 EC 通常聚集在尖端稍后, 这可说明血管新生中的细胞迁徙和增生通常发生在新生血管尖端, 而血管成熟通常发生在尖端和原始血管之间.

在 p_1 和 p_2 到达肿瘤之前, 图 1 和图 2 的刻度条数值不断增加, 这说明 ECM 中不成熟 EC 不断增生, 并持续有 EC 成熟, 正在形成发育成熟的血管系统. 而当 p_1 和 p_2 的波浪到达肿瘤之后, ECM 中除肿瘤附近区域外, p_1 的密度不断减少, 说明此时 ECM 中的血管系统已相对发育成熟. 而肿瘤附近区域 p_1 的密度依然较高, 说明肿瘤附近血管系统的形成比 ECM 中其他区域较慢, 这可能是因为血管已经穿入肿瘤的缘故.

Ang-2 是由不成熟内皮细胞所分泌的, 而 Ang-1 是由血管的成熟部分所分泌的, 细胞数量的多少直接决定着 Ang-1 或 Ang-2 浓度的大小, 因此 p_1 和 Ang-2 的图形, p_2 和 Ang-1 的图形, 都各自具有很高的相似性. Ang-2 在新生血管系统的尖端达到最大浓度, 而 Ang-1 在尖端与原始血管之间的血管成熟区域达到最大浓度. 故可说明 EC 繁殖 / 死亡函数 Γ 在血管尖端处是开启的, 使得 EC 能够进行繁殖或衰亡的选择 (这由 VEGF 浓度控制); 而在接近原始血管的区域内是关闭的, 此处 EC 不会增生或凋亡, 保持了新生血管的稳定性. 这里的模型结果和实验证实的正相关性一致.

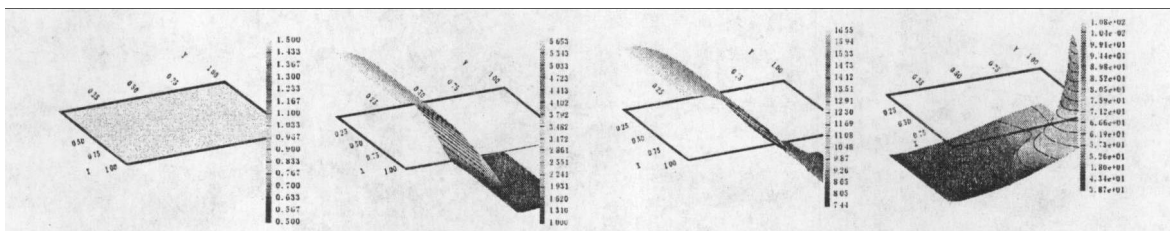


图 3 Ang-1 浓度变化的时间过程, 时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

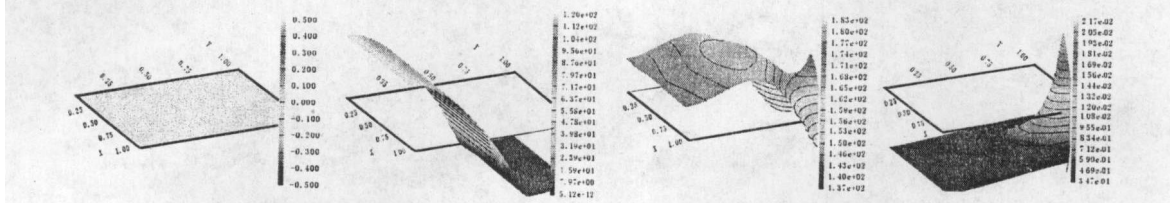


图 4 Ang-2 浓度变化的时间过程, 时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

3.2 缺乏 Ang-1 或 Ang-2 作用的情形

若模型缺乏 Ang-1 作用, ECM 中仍然存在 Ang-2, 未成熟 EC 仍可在 Ang-2 和 VEGF 的调节下增生, 因此未成熟 EC 仍能形成穿越 ECM 的波浪状推进 (见图 5, 图 6).

与图 1, 图 2 比较看出, 未成熟 EC 向肿瘤方向的推进速度比正常情况要快, 这是因为 Ang-1

的缺乏使未成熟 EC 难以成熟，从而提高了 p_1 密度。对比还可得到，没有 Ang-1 作用时，未成熟 EC 浓度不仅在新生血管系统的尖端达到最大值，而且在尖端和原始血管之间区域中也保持着高浓度。这表明在缺乏 Ang-1 的情况下，EC 的成熟和稳定血管的形成受到很大干扰。图 5, 图 6 的图形特点可说明：Ang-1 与脉管生成时期形成早期的血管系统无关，而与随后的血管重塑和血管成熟密切相关。

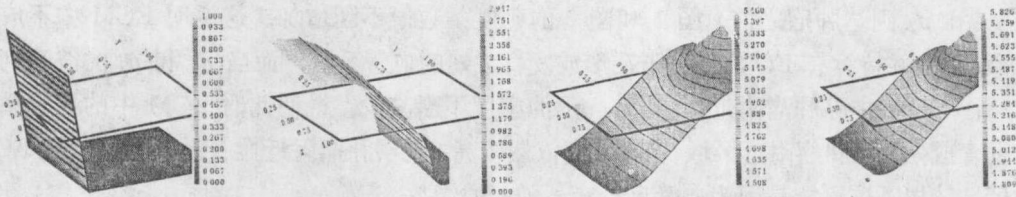


图 5 缺乏 Ang-1 的未成熟 EC 密度变化，时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

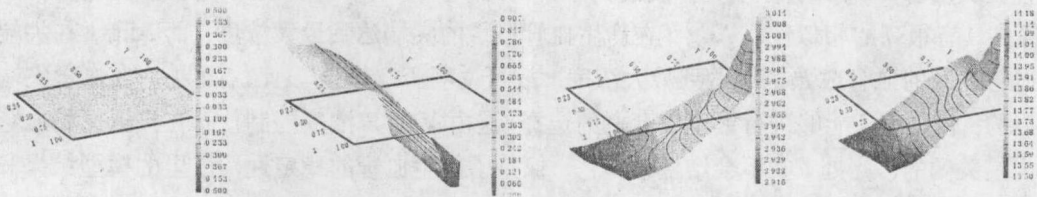


图 6 缺乏 Ang-1 的成熟 EC 密度变化，时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

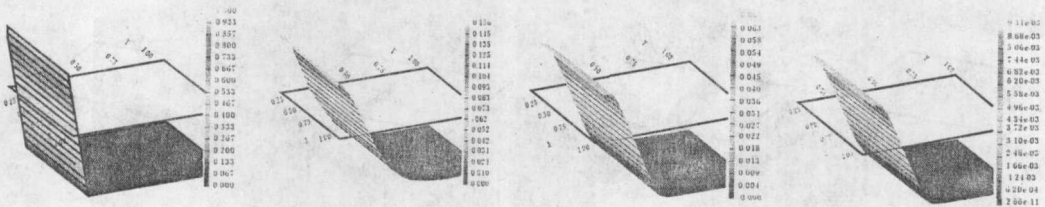


图 8 缺乏 Ang-2 作用未成熟 EC 密度变化，时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

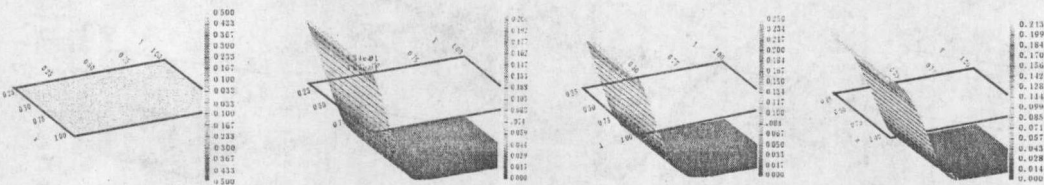


图 9 缺乏 Ang-2 作用成熟 EC 密度变化，时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

缺乏 Ang-2 作用时(图 8 和图 9), Ang-2 的密度 a_2 恒为 0, 繁殖 / 死亡函数 Γ 是关闭的。 p_1 始终没有明显增加，没有未成熟 EC 的繁殖和增生，随着时间推移，ECM 内的未成熟 EC 只会越来越少并最终消失，无法形成穿越 ECM 的新生血管系统。此外，EC 的迁徙活动也大大减少，这是由于 Ang-2 的缺乏会抑制 EC 的活动性。以上图形特点说明了 Ang-2 的作用是刺

激 EC 脱离静止状态，促进血管重塑的产生。

若选取坐标为 (26,26) 的网格节点，记录未成熟 EC 和成熟 EC 的密度变化过程，其图形特点亦支持以上结论。见图 7。

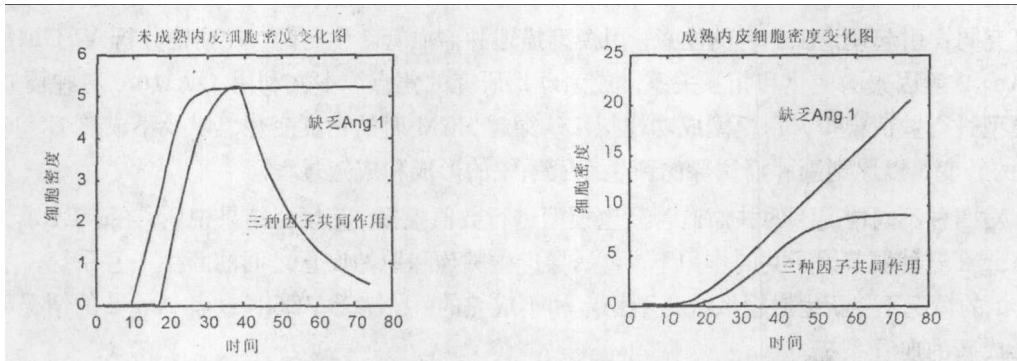


图 7 节点 (26, 26) 的细胞密度变化图

3.3 (3) 缺乏 VEGF 作用的情形

模型中可令 $v = 0$, 可模拟缺乏 VEGF 分泌的情况。见图 10, 图 11。

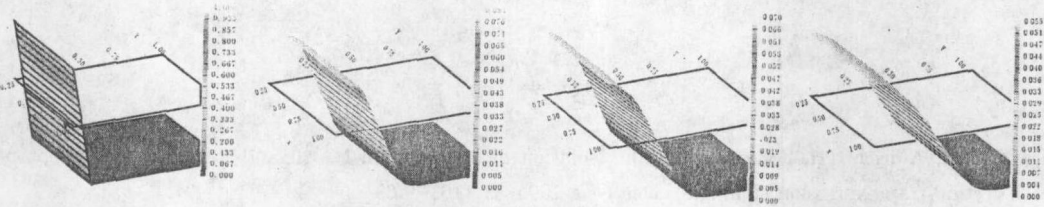


图 10 缺乏 VEGF 作用的未成熟 EC 密度变化, 时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

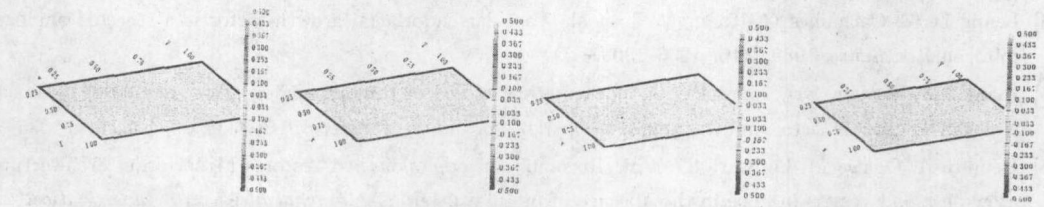


图 11 缺乏 VEGF 作用的成熟内皮细胞密度变化, 时间为 $t = 0.0h, 7.052h, 10.579h, 21.157h$

图形显示, 此时几乎没有 EC 的成熟, 也几乎没有 EC 的迁徙, 未成熟 EC 凋亡使得 ECM 中 p_1 非常低。这说明 Ang-2 不仅能使 EC 进行繁殖, 也可能使 EC 发生凋亡。当 VEGF 以高于一定浓度值在 ECM 中存在时, EC 会对 VEGF 的趋化梯度和 Ang-2 做出反应, 产生细胞迁徙和血管新生, 通过不断的细胞繁殖形成 ECM 间的新的血管系统。然而, 当 ECM 中没有 VEGF 存在或其浓度低时, EC 只对 Ang-2 做出反应, 只产生细胞凋亡。这样的图形特点说明只有 Ang-2 和 VEGF 的同时分泌才会导致新血管生成, 只有 Ang-2 分泌而没有 VEGF 分泌时, 只会导致血管退化。

这些数值结果和 VEGF 的功能完全一致。

4 结 论

肿瘤血管抑制剂的概念,对肿瘤治疗产生重大影响,它通过阻断肿瘤的新生血管达到抑制肿瘤发展的目的,由于动物实验的惊人疗效,导致人体临床实验研究的研究高潮,该问题的理论研究同样引起理论工作者的注意.用模型描述肿瘤血管新生问题,并理论分析 VEGF, Ang-1 和 Ang-2 等因素的变化和相互关系,成为理论研究的焦点.本文利用 Overture 对肿瘤血管新生模型进行数值模拟,用模型成功模拟 EC 穿越 ECM 时的密度变化,以及不成熟 EC 向成熟 EC 的转变,以此刻画肿瘤诱导的新生血管系统的形成和成熟过程.

对四种不同情况下的肿瘤血管新生模型进行数值模拟,其模型结果说明,在 VEGF, Ang-1 和 Ang-2 三种调节因子共同作用下,可诱导产生肿瘤和原始血管之间的新生血管系统;在缺乏 Ang-1 的情况下,新生血管系统是不稳定和不成熟的;在缺乏 VEGF 或者 Ang-2 的情况下,无法形成新的血管系统.

以上计算结果与 VEGF, Ang-1 和 Ang-2 因子的作用机制和相互关系一致,很好反映了三种因子在肿瘤血管新生中的不同调节作用.计算结果符合该模型的病理学原理,验证了 Ang-2 及 VEGF 在血管形成中的重要作用,对研究抗肿瘤血管新生药物有一定的启示价值,例如针对血管新生因子的基因疗法可从抑 Ang-2 分泌的方向进行探索等.

参 考 文 献

- [1] Davis S, Aldrich TH, Jones PF, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the Tie-2 receptor, by secretion-trap expression cloning[J]. *Dev Cell*, 1996, 7: 1161-1169.
- [2] Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie-2 that disrupts in vivo angiogenesis[J]. *Science*, 1997, 277: 55-60.
- [3] Leung D W, Cachianes G, Kuang W J, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen[J]. *Science*, 1989, 246: 1306-1309.
- [4] Plank MJ, Sleeman BD, Jones PF. A mathematical model of tumour angiogenesis, regulated by vascular endothelial growth factor and the angiopoietins [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2004, 229(4): 435-454.
- [5] Uemura A, Ogawa M, Fujiwara T, et al. Recombinant angiopoietin-1 restores higher-order architecture of growing blood vessels in mice in the absence of mural cells[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110(11): 1619-1628.
- [6] Levine HA, Sleeman BD, Nilsen-Hamilton M. Mathematical modeling of the onset of capillary formation initiating angiogenesis [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2001, 42(3): 195-238.
- [7] Plank MJ, Sleeman BD. A reinforced random walk model of tumour angiogenesis and anti angiogenic strategies IMA [J]. *Mathematical Medicine and Biology*, 2003, 20(2): 135-181.
- [8] Sleeman BD, Wallis IP. Tumour induced angiogenesis as a reinforced random walk: modeling capillary network formation without endothelial cell proliferation [J]. *Mathematical and Computer Modelling*, 2002, 36(1): 339-358.
- [9] Othmer HG, Stevens A. Aggregation, blowup and collapse: the ABC's of taxis and reinforced random walks SIAM [J]. *SIAM Journal of Applied Mathematics*, 1997, 57(4): 1044-1081.
- [10] The Overture website: <http://www.Llnl.gov/CASC/Overture/>

- [11] Beck H, Acker T, Wiessner C, et al. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie receptors after middle cerebral artery occlusion in the rat [J]. *American Journal of Pathology*, 2000, **157**(5): 1473-1483.
- [12] Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays vascular endothelial growth factor-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo[J]. *Proceeding of the National Academic of Science of United States of America*, 2002, **99**(17): 11205-11210.
- [13] Levine HA, Pamuk S, Sleeman BD, et al. A mathematical model of capillary formation and development in tumour angiogenesis: penetration into the stroma[J]. *Bull. Math. Biol.*, 2001a **63**: 801-863 .
- [14] The HDF website: <http://hdf.ncsa.uiuc.edu/>
- [15] 周凤燕, 李医民. 一类新 Willis 环脑动脉瘤系统的构造及最优控制 [J]. *生物数学学报*, 2009, **24**(1):99-107.
- [16] 冯春华. Willis 环状脑动脉瘤生物数学模型的周期与概周期体 [J]. *生物数学学报*, 1998, **13**(1):61-64.

A Numerical Simulation of Tumor Angiogenesis

ZHANG Tong-bin¹ LIU Shen-quan² MENG Xiang-xiang²

(1 School of Science, Henan University of Technology,
Zhengzhou Henan 450001 China)

(2 School of Mathematical Sciences, South China University of Technology,
Guangzhou Guangdong 510640 China)

Abstract: A mathematical model of tumor angiogenesis, regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietins(Ang-1, Ang-2), is presented. The Overture numerical simulation of this model is developed, and the result analysis shows the characteristics of the density changing of endothelial cells, vascular endothelial growth factor and angiopoietins in the extra-cellular matrix in tumor angiogenesis. There is a discussion of the simulation results of the model under four different situations, which shows the different roles of VEGF, Ang-1, Ang-2 in tumor angiogenesis.

Key words: Tumor angiogenesis; Vascular endothelial growth factor; Angiopoietin(Ang-1, Ang-2); Overture