

COVID-19 急症与重症宿主内动力学建模研究

沈俊强, 唐旭清*

(江南大学 理学院, 中国江苏 无锡 214122)

摘要: 为了研究 COVID-19 的宿主内动力学、分析急症患者与重症患者之间的差异, 本文提出了一个 TCL-IR 模型。首先, 基于靶细胞限制模型和免疫应答模型构建 TCL-IR 模型, 并获得宿主内再生数的表达式; 其次, 结合已有研究确定模型中的部分参数, 再采用自适应 Metropolis 算法进行未知参数的估计; 最后, 根据所得结果对急症、重症患者之间的差异进行分析。结果显示, 急症和重症患者在免疫反应和病毒载量上均有一定差别。急症患者的 T 细胞增殖系数为 0.652, 免疫凋亡速率为 4.137×10^{-6} ; 重症患者的 T 细胞增殖系数为 0.266, 免疫凋亡速率为 3.283×10^{-6} 。急症患者的病毒载量在 35 d 左右达到峰值, 约为 7.20×10^4 copies/mL; 重症患者的病毒载量在 28 d 左右达到峰值且峰值更高, 约为 1.38×10^5 copies/mL。根据结果分析和文献印证, 研究发现部分急症患者的病情加重并不是因为体内过高的病毒载量, 而是因为自身过度的免疫反应。因此, 急症患者的治疗需要考虑免疫调节方案。

关键词: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2); 宿主内动力学; 靶细胞限制模型; 免疫应答模型

中图分类号: O29, Q811, R563.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2022)04-0291-10

Modeling of Within-host Dynamics for Critical and Severe COVID-19 Patients

SHEN Jun-qiang, TANG Xu-qing*

(School of Sciences, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: In order to study the within-host dynamics of COVID-19 and analyze the differences between critical and severe patients, a target cell limited-immune response (TCL-IR) model was proposed. Firstly, the TCL-IR model was constructed based on the target cell limited model and the immune response model, and the expression of within-host reproduction number was obtained; secondly, some parameters in the model were determined according to the existing research, and then other unknown parameters were estimated by the adaptive Metropolis algorithm; finally, the differences between critical and severe patients were analyzed according to the obtained results. The results showed some differences in immune response and viral load between critical and severe patients. The T cell proliferation coefficient and immune apoptosis rate were 0.652 and 4.137×10^{-6} , respectively, in critical patients, and were 0.266 and 3.283×10^{-6} , respectively, in severe patients. The viral load in critical patients reached a peak value of 7.20×10^4 copies/mL around 35 days after infection, and the viral load in severe patients reached a higher peak value of 1.38×10^5 copies/mL around 28 days. Based on result analysis and literature review, the study found that the severity of some critical patients was not due to a high viral load, but to their own excessive immune response. Therefore, immunomodulatory strategies should be considered in the treatment of critical patients.

Key words: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); within-host dynamic; target cell limited model; immune response model

(Life Science Research, 2022, 26(4): 291~300)

收稿日期: 2022-01-31; 修回日期: 2022-03-25; 网络首发日期: 2022-05-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11371174)

作者简介: 沈俊强(1997—), 男, 浙江义乌人, 硕士; * 通信作者: 唐旭清(1963—), 男, 安徽安庆人, 博士, 教授, 主要从事智能计算、生物信息学和生态系统建模与仿真等研究, E-mail: txq5139@jiangnan.edu.cn.

截至 2022 年年初,新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)累计确诊人数已达 3 亿、累计死亡人数已达 540 万,给世界各国人民的生命安全带来了严重的威胁^[1]。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是 COVID-19 的致病病毒,主要通过呼吸道飞沫和接触的方式进行传播^[2]。在被 SARS-CoV-2 病毒感染的人群中,20% 的患者表现出急症或是重症,并伴有急性呼吸窘迫综合征和休克等症状,其中部分患者在被治愈后依旧会留有后遗症^[3-5]。对 COVID-19 的宿主内动力学进行建模研究,有助于定量分析 COVID-19 患者体内的相关变化与差异,从而为 COVID-19 的治疗提供一定的参考与帮助。

当前,COVID-19 的建模工作大部分是从宏观角度出发,根据确诊人数等相关数据进行模型拟合,以研究 COVID-19 的传播动力学、预测疫情走势以及评估防控措施的影响。He 等^[6]提出了一个包含隔离与外部输入的传染病模型,以模拟湖北省 COVID-19 疫情的演变;Sarkar 等^[7]使用传染病模型来预测印度 COVID-19 疫情的拐点和持续时间;Moore 等^[8]使用传染病模型和英国疫情数据来研究疫苗接种的影响以及 COVID-19 疫情的长期动态。这些宏观水平的研究为 COVID-19 疫情的防控提供了重要的参考与理论依据,也为降低疫情的传播风险和感染规模做出了巨大的贡献。但是,这些宏观层面的研究无法描述 COVID-19 患者体内的相关变化,也无法解释不同患者之间的差异,难以为 COVID-19 的治疗方案提供帮助。因此,开展宿主内动力学的建模研究十分必要。这类微观水平的建模研究相对较少。Kern 等^[9]提出了一个改进的靶细胞限制模型(target cell limited model),以研究不同药物方案和治疗时机对 SARS-CoV-2 病毒的影响;Blanco-Rodríguez 等^[10]使用免疫应答模型(immune response model)来定量研究 COVID-19 患者体内 T 细胞和病毒载量的变化,指出细胞的病毒清除率过低会导致疾病的恶化;Ghosh^[11]根据两名 COVID-19 患者的病毒载量数据拟合数学模型,研究了抗病毒药物和疫苗接种对 SARS-CoV-2 病毒的影响。然而,经典的靶细胞限制模型和免疫应答模型均只能对感染与免疫中的一个方面进行描述,无法完整地刻画患者体内的动力学变化。此外,大部分研究都侧重于分析相关药物的治疗效果,而非分析不同症状

患者之间的内在差异,难以找出导致急症的原因。因此,构建一个新的宿主内动力学模型来分析 COVID-19 患者之间的内在差异是一个重要且有意义的研究课题。

为了研究 SARS-CoV-2 病毒及相关细胞在患者体内的动力学变化,分析急症患者与重症患者之间存在的差异,本文基于标准的靶细胞限制模型和免疫应答模型提出了一个 TCL-IR (target cell limited-immune response)模型,并推导出模型的宿主内再生数表达式。首先,结合急症、重症患者体内 T 细胞与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)的实际数据进行模型拟合,并根据拟合结果对两类患者之间的差异进行分析,找出导致急症的相关原因。然后,从拟合优度、可识别性这两个方面对模型进行分析,以进一步验证模型的准确度与可信度。该研究可为类似的微观动力学建模以及相关治疗措施的制定提供一定的参考。

1 模型构建

本章先对已有的靶细胞限制模型^[12]和免疫应答模型^[13]进行介绍,然后提出改进的 TCL-IR 模型。

1.1 靶细胞限制模型

靶细胞限制模型与一般传染病模型较为类似,将宿主内的相关细胞分为易感靶细胞和感染细胞两类。不同的是,靶细胞限制模型的感染过程由病毒驱动,而病毒不会发生状态转移。模型的表达式如下:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = -\beta TV \\ \frac{dI}{dt} = \beta TV - \delta I \\ \frac{dV}{dt} = \alpha I - cV \end{cases} \quad (1)$$

靶细胞限制模型描述的过程为:病毒 V 侵入人体后以感染率 β 对靶细胞 T 进行感染并将其转化为感染细胞 I 。被感染的细胞 I 以速率 α 进行病毒的增殖与释放,同时因病毒效应和宿主免疫反应以速率 δ 进行凋亡。此外,病毒颗粒的清除速率为 c 。

1.2 免疫应答模型

免疫应答模型包含了生物学中逻辑斯谛增长的思想,主要考虑免疫 T 细胞和病毒之间的相互影响及数量变化。为了与上述靶细胞限制模型中的靶细胞数量 T 进行符号区分,这里将免疫 T 细胞的数量用符号 D 进行表示。模型的表达式如下:

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = pV(1 - \frac{V}{K}) - c_D VD - cV \\ \frac{dD}{dt} = s_D + rD(\frac{V^m}{V^m + k_D}) - \delta_D D \end{cases} \quad (2)$$

免疫应答模型描述的过程为:

1) 在病毒 V 尚未侵入人体时, 体内的免疫 T 细胞服从稳态方程 $s_D = \delta_D D$, 其中 s_D 表示免疫 T 细胞的补充速率, $\delta_D D$ 则表示免疫 T 细胞的正常凋亡速率。

2) 在病毒 V 侵入人体后, 其增殖速率可用逻辑斯谛函数 $pV(1 - \frac{V}{K})$ 进行表示, 其中 K 是病毒的环境容纳量、 p 是病毒的复制速率。病毒被免疫反应清除的速率为 c_D , 被其他原因清除的速率为 c 。同时, 病毒会刺激免疫 T 细胞进行增殖。假设免疫 T 细胞在病毒刺激下的增殖速率为 S 形函数 $rD(\frac{V^m}{V^m + k_D})$ 。其中, r 是病毒刺激 T 细胞增殖的系数, k_D 是函数的半饱和常数, m 决定了函数的宽度。Hernandez-Vargas 等^[14]在对 SARS-CoV-2 病毒进行研究时指出, m 的最佳取值为 2。

1.3 TCL-IR 模型

尽管靶细胞限制模型和免疫应答模型已被应用于多种疾病的研究^[15-17], 但是依旧存在一些不足。一方面, 靶细胞限制模型没有考虑到免疫反应的影响, 即病毒的增加会刺激免疫细胞进行快速增殖, 从而导致病毒清除速率逐渐增大; 病毒的减少会使免疫细胞增殖速率降低, 从而导致清除速率逐渐减小。另一方面, 免疫应答模型虽然考虑了免疫 T 细胞和病毒载量之间的相互影响, 但是没有考虑到靶细胞、感染细胞以及先天性免疫的 NK 细胞, 难以对整个感染过程进行一个全面的描述。此外, 相关研究表明, T 细胞和 NK 细胞均是通过作用于感染细胞并使其凋亡来实现免疫反应的, 而非直接作用于病毒本身^[18-19]。由于没有考虑感染细胞, 免疫应答模型也不能对这一过程进行很好地刻画。

因此, 本文将免疫反应融入靶细胞限制模型, 提出了一种改进的 TCL-IR 模型。在靶细胞限制模型的基础上, 增加了免疫应答模型中的 T 细胞数量变化表达式以及靶细胞的稳态方程 $s_T = \delta_T T$ 。对于 NK 细胞, 则参照了文献[10]中的做法, 即将 NK 细胞数据作为感染细胞表达式中的已知数

据。此外, 假设感染细胞和病毒都是均匀分布的, 即被清除的感染细胞数量所占的比例等于被清除的病毒载量所占的比例。这种通过比例来间接计算病毒清除量的方式, 能够对 T 细胞和 NK 细胞的真实免疫过程进行更好地描述。相关研究指出, 病毒在患者体内具有一定的寿命^[15], 因此模型引入了病毒的自然衰亡。最后, 假设病毒的复制速率服从免疫应答模型中的逻辑斯谛函数, 而非靶细胞限制模型中的线性函数, 以体现病毒增长速率会受到宿主体内有限资源的制约。

综上所述, TCL-IR 模型描述的宿主内动力学过程如下:

1) 在人体未感染病毒时, T 细胞 D 和靶细胞 T 分别服从各自的稳态方程 $s_D = \delta_D D$ 、 $s_T = \delta_T T$ 。

2) 在人体感染病毒后, 靶细胞 T 会被病毒 V 转变为感染细胞 I 。同时, 病毒根据逻辑斯谛函数 $pV(1 - \frac{V}{K})$ 的规律进行复制, 并以速率 c 进行自然衰亡。 T 细胞 D 在病毒 V 的刺激下, 根据 S 形函数 $rD(\frac{V^m}{V^m + k_D})$ 的规律进行快速增殖。除了 T 细胞

D 以外, NK 细胞 N 也会参与免疫。假设感染细胞 I 被 T 细胞 D 和 NK 细胞 N 清除的平均速率为 δ , 且自然凋亡速率为 δ_T 。因此, 在感染细胞和病毒均匀分布的假设条件下, 清除感染细胞导致的病毒清除量为 $[\delta_T + \delta(D + N)]V$ 。

3) 在人体内的病毒被清零后, T 细胞 D 和靶细胞 T 会逐渐恢复回稳态 $s_D = \delta_D D$ 、 $s_T = \delta_T T$ 。

根据以上过程, 可得图 1 所示的 TCL-IR 模型示意图, 图中实线箭头表示数量转移, 虚线箭头表示影响。

TCL-IR 模型的表达式如下:

$$\begin{cases} \frac{dD}{dt} = s_D + rD(\frac{V^2}{V^2 + k_D}) - \delta_D D \\ \frac{dT}{dt} = s_T - \beta TV - \delta_T T \\ \frac{dI}{dt} = \beta TV - [\delta_T + \delta(D + N)]I \\ \frac{dV}{dt} = pV(1 - \frac{V}{K}) - cV - [\delta_T + \delta(D + N)]V \end{cases} \quad (3)$$

模型符号说明:

1) 变量 D 、 T 、 I 、 V 、 N 分别表示免疫 T 细胞 ($CD8^+$ T 细胞和 $CD4^+$ T 细胞)、靶细胞、感染细胞、病毒、 NK 细胞的数量;

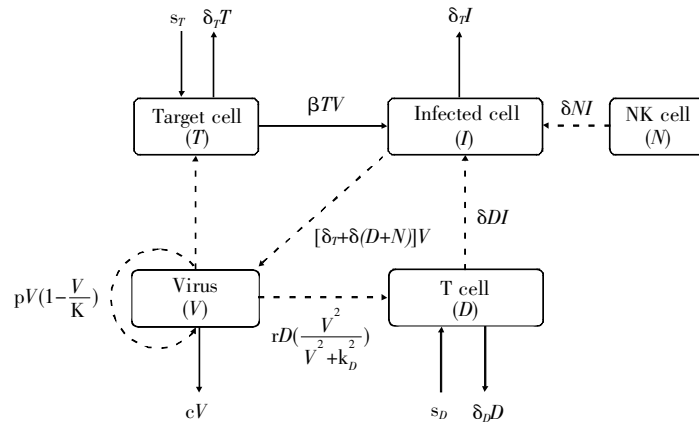


图 1 TCL-IR 模型

Fig.1 The TCL-IR model

2) s_D 表示 T 细胞的补充速率, δ_D 表示 T 细胞的自然凋亡率, r 是病毒刺激 T 细胞增殖的系数,

k_D 是 T 细胞增殖函数 $rD(\frac{V^2}{V^2+k_D^2})$ 的半饱和和常数;

3) s_T 表示靶细胞的补充速率, δ_T 表示靶细胞、感染细胞的自然凋亡率, β 是病毒的感染率;

4) δ 是感染细胞因免疫反应而凋亡的平均速率;

5) p 是病毒的复制系数, K 是病毒的最大环境容纳量, c 是病毒的自然衰亡速率。

1.4 TCL-IR 模型的宿主内再生数

基本再生数(basic reproduction number)是传染病建模研究中的一项关键参数, 表示一个感染者在易感人群中能够产生的下一代感染者的平均数量。基本再生数大于 1 意味着传染病的蔓延, 反之则意味着传染病的消亡。类似地, 可以定义出宿主内再生数(within-host reproduction number), 以衡量病毒在细胞之间的传播风险。基于下一代矩阵方法^[20], 本节对 TCL-IR 模型的宿主内再生数进行推导。

TCL-IR 模型在形式上可视为媒介-宿主模型(vector-host model)的一种变体。同时, 考虑到宿主内再生数衡量的是病毒在感染初期的传播风险, 所以 T 细胞和 NK 细胞的数量可视作常数 $D(1)$ 、 $N(1)$ 。基于此, 可将模型进行简化, 具体如图 2 和公式(4)所示。

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \beta TV - [\delta_T + \delta(D+N)]I \\ \frac{dV}{dt} = pV(1 - \frac{V}{K}) - [c + \delta_T + \delta(D+N)]V \\ \frac{dT}{dt} = s_T - \beta TV - \delta_T T \end{cases} \quad (4)$$

令简化模型中的 3 个等式均为 0, 可得简化模型的无病平衡点 $A=(0, 0, T_0)$, 其中 $T_0 = \frac{s_T}{\delta_T}$ 。

根据各个仓室的新增感染数量、移出数量、非感染移入数量, 得到矩阵 F 和 W :

$$F = \begin{bmatrix} \beta TV \\ pV(1 - \frac{V}{K}) \\ 0 \end{bmatrix} \quad (5)$$

$$W = W^- - W^+ = \begin{bmatrix} [\delta_T + \delta(D+N)]I \\ [c + \delta_T + \delta(D+N)]V \\ \delta_T T + \beta TV \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ s_T \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [\delta_T + \delta(D+N)]I \\ [c + \delta_T + \delta(D+N)]V \\ \delta_T T + \beta TV - s_T \end{bmatrix} \quad (6)$$

矩阵 F 和 W 在无病平衡点 A 处的雅可比矩阵分别为:

$$F_j = \begin{bmatrix} 0 & \beta T_0 & 0 \\ 0 & p & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (7)$$

$$W_j = \begin{bmatrix} \delta_T + \delta(D+N) & 0 & 0 \\ 0 & c + \delta_T + \delta(D+N) & 0 \\ 0 & \beta T_0 & \delta_T \end{bmatrix} \quad (8)$$

由分块矩阵求逆公式 $W_j^{-1} = \begin{bmatrix} W_{j1} & 0 \\ W_{j2} & W_{j3} \end{bmatrix}^{-1} =$

$\begin{bmatrix} W_{j1}^{-1} & 0 \\ -W_{j3}^{-1} W_{j2} W_{j1}^{-1} & W_{j3}^{-1} \end{bmatrix}$ 可得:

$$W_j^{-1} = \begin{bmatrix} [\delta_T + \delta(D+N)]^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & [c + \delta_T + \delta(D+N)]^{-1} & 0 \\ 0 & -\delta_T^{-1} \beta T_0 [c + \delta_T + \delta(D+N)]^{-1} & \delta_T^{-1} \end{bmatrix} \quad (9)$$

因此,通过计算矩阵 $F_j W_j^{-1}$ 的谱半径 $\rho(F_j W_j^{-1})$, 可得到 TCL-IR 模型的宿主内再生数为:

$$R_0 = \rho(F_j W_j^{-1}) = \frac{P}{c + \delta_T + \delta(D+N)} \quad (10)$$

由表达式可知,宿主内再生数相当于病毒的复制速率与清除速率之比。当其大于1时意味着复制速率更快,病毒在体内得以复制和传播;当其小于1时意味着清除速率更快,病毒会在体内逐渐消亡。需要说明的是, TCL-IR 模型的宿主内再生数不含感染率 β , 这是因为 TCL-IR 模型中的感染是病毒驱动的,而非感染细胞驱动。而且,从再生数的定义来看,宿主内再生数衡量的是病毒的产生与消亡,这与推导结果一致。尽管宿主内再生数不包含感染率 β ,但是这并不能否定参数 β 的意义,因为 β 的取值会对靶细胞的感染规模产生影响。

2 实验数据与参数估计方法

2.1 实验数据

本文使用的数据来自中国武汉 707 名 COVID-19 患者的血液样本^[21]。这些早期的 COVID-19 患者按照症状严重程度被划分为中症(moderate)、重症(severe)和急症(critical) 3 组,从第 3 天开始每隔 5 d 检测 1 次血液样本直至第 68 天结束。数据主要包含了这些 COVID-19 患者的 T 细胞(CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞之和)、CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、NK 细胞的数量平均值(图 3)。从图 3 可以看出,中症患者的 T 细胞数量变化并不明显,难以挖掘出有用信息。因此,本文仅选用急症、重症患者的 T 细胞数据和 NK 细胞数据进行研究。由于每隔 5 d 才检测 1 次血液样本,为了得到每一天的 NK 细胞

数量,本研究使用分段线性拟合的方法对 NK 细胞的数据进行估计和补全。Blanco-Rodríguez 等^[10]也对相同的数据进行了研究,因此在后续的内容中会进行印证与对比。

2.2 自适应 Metropolis 算法

本文使用自适应 Metropolis 算法(adaptive Metropolis algorithm, AM algorithm)^[22]对模型中未知的参数进行估计。AM 算法是一种改进的 MCMC (Markov chain-Monte Carlo)方法,通过将模型中需要估计的参数视作随机变量进行抽样来得到参数的估计结果。算法的具体步骤如下:

1) 根据先验分布随机产生初始参数样本 x_0 , 并任意指定初始协方差阵 C_0 。

2) 在时刻 n , 将正态分布 $N(x_{n-1}, C_n)$ 作为建议分布,产生候选样本 x_n 。方差 C_n 的更新公式为:

$$C_n = \begin{cases} C_0 & n \leq m \\ s_D \text{Cov}(x_0, x_1, \dots, x_{n-1}) + s_D \varepsilon I_D & n > m \end{cases} \quad (11)$$

$$\text{Cov}(x_0, x_1, \dots, x_{n-1}) = \frac{1}{n-1} \left(\sum_{i=0}^{n-1} x_i x_i^T - n x_{n-1} x_{n-1}^T \right) \quad (12)$$

其中, x_{n-1} 表示历史样本 $x_0, x_1, \dots, x_{n-1}$ 的均值; $\text{Cov}(x_0, x_1, \dots, x_{n-1})$ 表示协方差; m 是算法初始化阶段的自定参数; s_D 是仅依赖于样本维数 D 的比例因子,通常取 $s_D = \frac{2.4^2}{D}$; ε 是一个很小的正数,以防止协方差矩阵变成奇异矩阵; I_D 是单位矩阵。

3) 根据概率 α 来接受或拒绝候选样本 x_n 。

$$\alpha = \min \left\{ 1, \frac{P(x_n|d)}{P(x_{n-1}|d)} \right\} = \min \left\{ 1, \frac{P(dx_n) * P(x_n)}{P(dx_{n-1}) * P(x_{n-1})} \right\} \quad (13)$$

其中, $P(x_n|d)$ 表示参数的后验概率, $P(dx_n)$ 表示似然函数, $P(x_n)$ 表示先验概率。

4) 重复步骤 2、3 直至产生足够数量的样本,去掉燃烧期后的剩余样本集合即为抽样结果,以此得到参数的估计值。

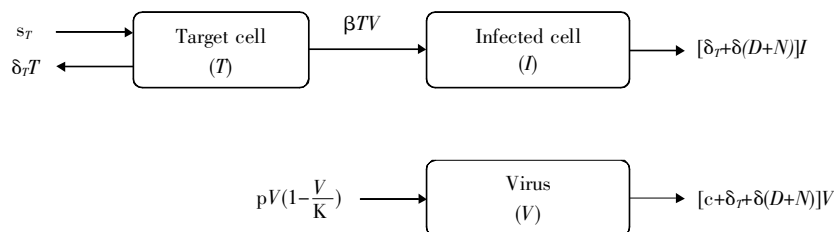


图2 模型简化示意图

Fig.2 The model simplification diagram

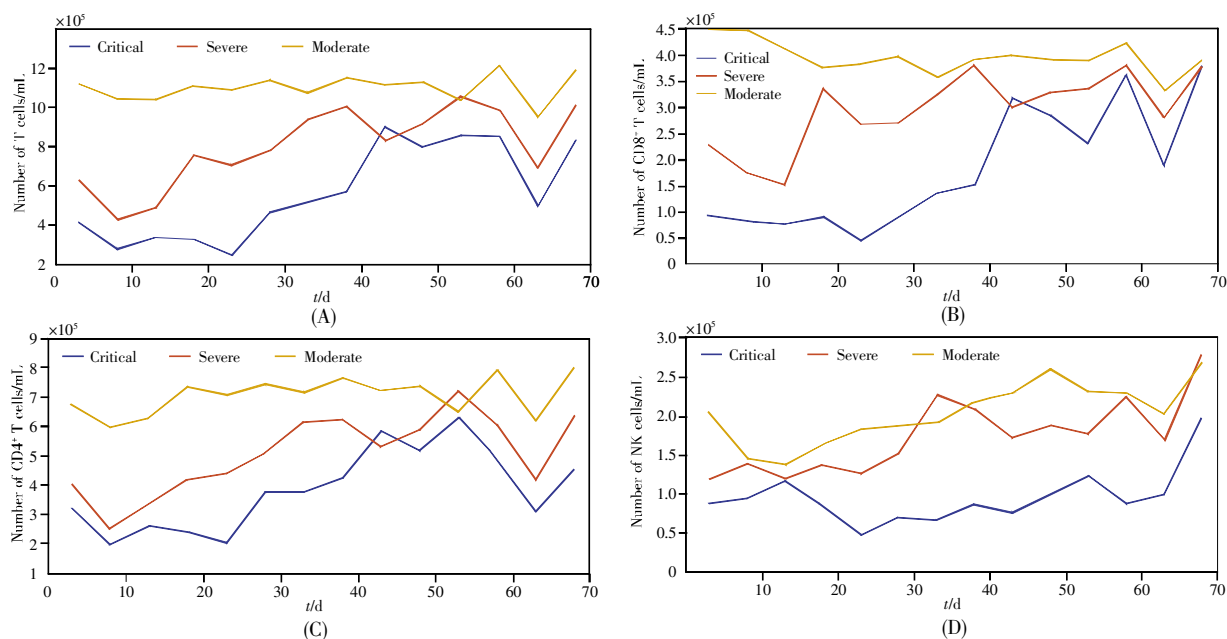


图3 免疫细胞数量

数据源自参考文献[21], 横坐标表示血液样本的检测时间。

Fig.3 The number of immune cells

Data is from reference [21]. The x-axis depicts the detection time of the blood samples.

在上述算法步骤中, 需要给定参数的先验分布和似然函数。考虑到先验信息不足, 本文选择均匀分布作为无信息的先验分布, 并取似然函数为:

$$P(dx_n) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{m}{2}}} \exp\left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^m (3\delta)^2\right] \quad (14)$$

其中, m 是观测数据的数量, δ 是拟合数据与实际数据的相对误差。

3 实验结果与模型分析

3.1 实验结果

为了让研究更具可信度、更符合生物学与免疫学方面的认识, 本文首先根据相关研究和文献来固定模型中的部分参数, 使其具有一定的生物学意义, 然后再对其余无法查证的参数使用 AM 算法进行估计。对于研究结果和结论, 同样使用文献印证的手段来增强其说服力。

根据已有的研究与认识, SARS-CoV-2 病毒可感染人体内的多种细胞, 但是主要的靶细胞为呼吸道上皮细胞^[14, 23]。Baccam 等^[24]估计出成年人体内的呼吸道上皮细胞数量约为 4×10^8 个, 即 $T(1) = 4 \times 10^8$ 。数据是从第 3 天开始的, 根据 Blanco-Rodríguez 等^[10]的做法令 $D(1) = D(3)$ 。感染初期的病毒载量可能低于检测水平, 根据文献^[14, 25]建议取 $V(1) = 0.31$ 。假设感染细胞的初值为 $I(1) = 3$ 。同样,

根据文献^[14], 模型中病毒和 T 细胞的增殖参数取 $K = 10^8$ 、 $k_D = 1.26 \times 10^5$ 。Perelson 等^[26]指出病毒的平均存活时间约为 8 h, 因此本文假设病毒自然衰亡速率为 $c = 2.4$ 。T 细胞的半衰期被认为是 34~255 d^[27-28], 所以取 T 细胞的凋亡速率 $\delta_D = 0.01$, 并根据稳态方程 $s_D = \delta_D D$ 得到补充速率 s_D 。

因此, 模型中需要估计的参数为: T 细胞增殖系数 r 、靶细胞自然凋亡速率 δ_T 、感染率 β 、免疫凋亡速率 δ 、病毒复制系数 p 。根据急症、重症患者的相关数据对以上参数进行估计, 结果如表 1 所示。根据参数估计值, 可得急症、重症患者的宿主内再生数分别为 1.094、1.140。这说明初期的免疫细胞数量不足以遏制病毒的传播, 必须进行快速增殖来提高病毒的清除速率。同时, 得到的模型模拟结果如图 4 所示。其中离散点表示实际数据, 实线表示拟合数据。

从 T 细胞的拟合结果(图 4A)中可以看出, 急症患者 T 细胞的快速增殖于 30~40 d 开始, 在 40~50 d 达到峰值; 重症患者 T 细胞的快速增殖于 20~30 d 开始, 在 30~40 d 达到峰值。在快速增殖的过程中, 急症患者与重症患者的曲线斜率较为接近, 表明两类患者的 T 细胞数量增长率非常接近。但是, 由于急症患者的 T 细胞数量水平低于重症患者, 因此急症患者体内要进行更剧烈的增殖活动才能保证 T 细胞增长率的接近。从参数

表 1 参数估计结果
Table 1 Parameter estimation results

Parameter	Critical	Severe
r	0.652	0.266
δ_T	0.035	0.007
β	2.917×10^{-8}	6.797×10^{-8}
δ	4.137×10^{-6}	3.283×10^{-6}
p	4.909	5.518

注: 参数依次为 T 细胞增殖系数、靶细胞自然凋亡速率、感染率、免疫凋亡速率、病毒复制系数。
Notes: The parameters are, in order, T cell proliferation coefficient, target cell natural apoptosis rate, infection rate, immune apoptosis rate and virus replication coefficient.

估计结果中也能看出, 急症患者的 T 细胞增殖系数为 0.652, 约为重症患者的 3 倍。同时, 急症患者的免疫凋亡速率为 4.137×10^{-6} , 高于重症患者的 3.283×10^{-6} 。这些结果说明急症患者体内的免疫反应比重症患者的更为剧烈。

从病毒载量的模拟结果(图 4D)中可以看出, 急症患者的病毒载量在 35 d 左右达到峰值, 约为 7.20×10^4 copies/mL, 而重症患者的病毒载量在 28 d 左右达到峰值, 约为 1.38×10^5 copies/mL。这与 Blanco-Rodríguez 等^[10]的研究结果较为接近。根据图 4D 和 C 可知, 两类患者的病毒载量和感染细胞数量在达到峰值后都迅速下降, 并在 10 d 左右接近清零。这种快速清零的结果与已有研究^[10-11]—

致。模拟结果还显示, 急症患者的病毒载量低于重症患者, 这可能是因为急症患者的免疫反应更为剧烈。相关研究指出, 在症状更为严重的患者体内, 病毒载量可能更低^[10, 29]。此外, 从图 4C 中可知, 病毒载量较低导致急症患者的感染细胞数也较少。这些结果说明更高的病毒载量虽然会增大靶细胞的感染规模, 但是患者本身未必会出现更严重的症状。

综合以上结果, 本文认为部分患者急症症状的出现与自身过度的免疫反应有一定关系。在急症患者体内, T 细胞的数量水平较低, 而 T 细胞增殖系数和免疫凋亡速率较高。这说明急症患者体内通过更剧烈的免疫反应来弥补自身 T 细胞数量的不足。然而, 这种过度的免疫反应可能会使患者表现出更为严重的症状甚至死亡。Hernandez-Vargas 等^[25]通过研究指出, 老年患者病症的严重程度并非直接归因于病毒载量, 而应归因于宿主免疫反应; Wang 等^[4]发现, 免疫系统为应对感染而释放的细胞因子风暴可导致败血症并使患者死亡; Huang 等^[30]也通过实验数据推测, 疾病的严重程度与细胞因子风暴有一定关系。这些研究在一定程度上证实了过度的免疫反应确实会导致急症的产生。这样的结论不仅为 COVID-19 急症患者的治疗提供了一定的参考与建议, 也肯定了接种疫苗的积极作用:

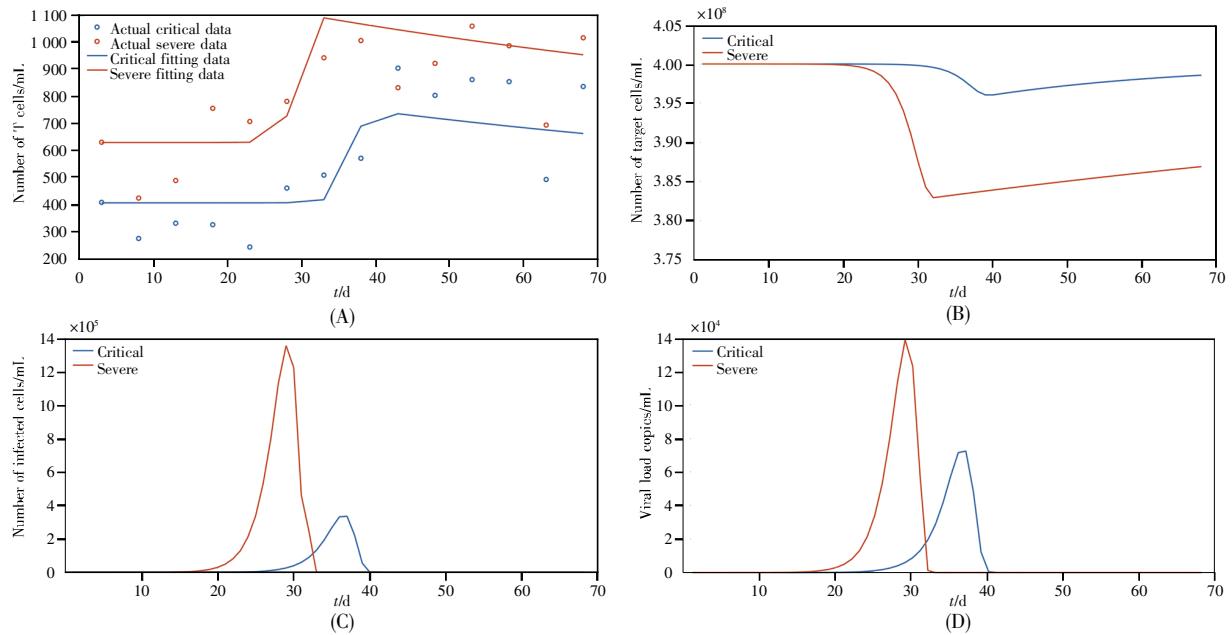


图 4 模型模拟结果

横坐标表示血液样本的检测时间。

Fig.4 The model simulation results

The x-axis depicts the detection time of the blood samples.

1) 在治疗急症患者时, 不仅需要使用抗病毒药物, 还应进行免疫调节治疗, 以减轻过度免疫反应导致的其他并发症。

2) 急症患者体内剧烈的免疫反应与较低的 T 细胞数量水平有关。这意味着可以通过检测 T 细胞数量水平来预测可能成为急症的患者, 从而提前做好相应的准备和治疗方案。

3) 提前接种疫苗能够有效降低患者病情发展成为重症、急症的概率。因为提前接种疫苗能够提高免疫细胞的数量水平, 这不仅能使免疫系统对 SARS-CoV-2 病毒做出更快的反应, 还能使免疫反应更为平稳地进行, 从而防止过度免疫反应带来的危害。

3.2 拟合优度分析

尽管从前文模型构建的角度来看, TCL-IR 模型对宿主体内病毒和细胞的刻画更为全面, 但是依旧需要将其与已有模型进行实际比较, 以说明 TCL-IR 模型的准确度。赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)是一种常用的模型比较标准, 用于描述模型的拟合优度。AIC 值越低意味着模型对数据的描述越好。以 AIC 值为标准, 将 TCL-IR 模型与 Blanco-Rodríguez 等^[10]使用的模型进行比较, 具体计算公式如下:

$$R = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}$$

$$AIC = n \log\left(\frac{R}{n}\right) + \frac{2mn}{n-m-1} \quad (15)$$

其中, R 表示均方根误差, y_i 表示观测数据, $\hat{y}_i$ 表示对应的估计值, m 表示未知参数的个数, n 表示数据点的个数。

根据公式得到的模型比较结果如表 2 所示。

表 2 模型的 AIC 值
Table 2 The AIC values of the models

Model	AIC	
	Critical	Severe
TCL-IR model	48.39	48.95
Literature model 1	57.33	58.12
Literature model 2	67.17	62.19

其中, 文献模型 1 是仅考虑了 CD8⁺T 细胞的标准免疫应答模型, 也是文献[10]选取的最优模型; 文献模型 2 是进一步考虑了 CD4⁺T 细胞和 NK 细胞而提出的改进版免疫应答模型, 尽管考虑得更为全面, 但是其 AIC 值反而较高, 意味着对数据的描述较差。本文的 TCL-IR 模型不仅考虑了

CD4⁺T 细胞和 NK 细胞, 而且 AIC 值比文献中的两个模型都低, 表明 TCL-IR 模型对数据的描述更好。除了 AIC 值, 由于免疫应答模型仅考虑了免疫反应, 所以无法推导出宿主内再生数, 而 TCL-IR 模型是融合了免疫反应的靶细胞限制模型, 可以推导出宿主内再生数, 从而能够衡量病毒在体内的传播风险。综上所述, 相较于已有模型, 本文所提出的 TCL-IR 模型能够更好地对数据进行描述。

3.3 可识别性分析

利用动力学建模的方法对实际问题进行研究, 通常是以模型的参数估计值为基础进行分析。这就意味着模型的参数估计需要从生物学、数学两个方面的合理性进行考虑。为了考究参数估计值在生物学上的合理性, 本文主要通过文献印证和理论支撑的手段, 来证实大部分参数和研究结果的可信度。为了考究参数在数学上的合理性, 除了要让模型尽可能地拟合数据外, 还应该对当前数据和参数下的模型进行可识别性分析。

定义(可识别性^[31]) 如果数学模型中的参数能够根据数据唯一确定, 那么这个数学模型就是可识别的。

当数据的数量不足或类别单一时, 即使是理论上可识别的数学模型, 在实际问题中可能依旧难以识别, 这种问题在宏观和微观的建模研究中普遍存在^[32-33]。由于本文模型仅依靠 T 细胞数据作为拟合标准, 而 NK 细胞数据只是作为模型拟合的输入数据, 因此其可能会出现可识别性问题。为了判断能否根据当前数据对模型参数进行识别, 这里以急症患者的主要参数值为例, 使用轮廓似然法^[34](profile likelihood method)进行分析, 结果如图 5 所示。由于本文使用的是最大似然估计, 而非最小二乘估计, 因此轮廓似然法的结果曲线呈凸形时意味着对应参数可被识别, 且结果曲线的峰值对应参数的最优估计。

在图 5A、B 中, 参数 r 、 δ_T 的结果曲线先增大后减小, 表明参数能够被识别。在图 5C、D 中, 由于纵坐标跨度较大, 曲线的最大值在图中并不明显。事实上, 图 5C 在 4×10^{-6} 附近有一个最大值, 图 5D 在 5 附近有一个最大值, 表明参数 δ 、 p 也能被识别, 且本文估计的 $\delta = 4.137 \times 10^{-6}$ 、 $p = 4.909$ 均在结果曲线的最大值附近。尽管在当前情况下参数能够被识别, 但是考虑到参数敏感性和图 5C、D 中存在的多个局部极值, 在今后的研究中

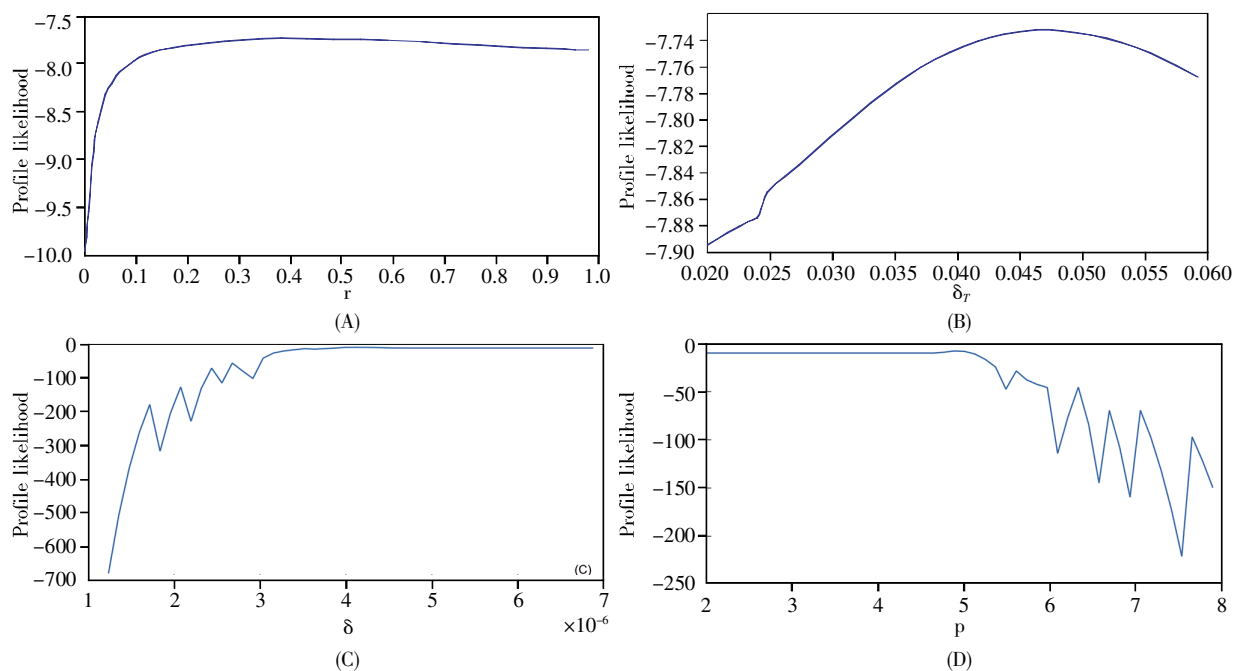


图5 轮廓似然法结果

横坐标表示参数取值的变化。

Fig.5 The results of the profile likelihood method

The x-axis depicts the change of parameter values.

使用更多更全面的数据来进一步增强研究的可信度十分必要。

4 结论

基于靶细胞限制模型和免疫应答模型, 本文构建了一个 TCL-IR 模型, 以定量分析 COVID-19 的宿主内动力学。通过结合 COVID-19 患者的免疫细胞数据, 本文使用 AM 算法对模型的未知参数进行了估计, 并根据实验结果分析了急症、重症患者之间的内在差异。结果显示, 急症患者体内的 T 细胞增殖系数和免疫清除速率明显高于重症患者, 但是其病毒载量反而较低。根据结果, 本文认为部分急症患者的病情加重并不是因为体内过高的病毒载量, 而是因为自身过激的免疫反应, 该推测得到了已有研究的印证。此外, 考虑到当前数据的局限性, 使用不同地区、不同时期的数据来进一步增强研究的实用性是我们未来的重要工作。

参考文献(References):

- [1] World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19-11 January 2022[EB/OL]. [2022-01-11]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-january-2022>.
- [2] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制综合组. 关于印发新型冠状病毒肺炎防控方案(第八版)的通知[EB/OL]. (Comprehensive Group of Joint Prevention and Control Mecha-

nism of the State Council. Notice on the publication of COVID-19 prevention and control programme (eighth edition)). [2021-05-14]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202105/6f1e8ec6c-4a540d99fafef52fc86d0f8.shtml>.

- [3] AZKUR A K, AKDIS M, AZKUR D, *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19[J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1564-1581.
- [4] WANG D W, HU B, HU C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [5] 朱津丽, 张硕, 秦云普, 等. 新型冠状病毒肺炎后遗症及中西医结合研究概况[J]. *中医杂志*(ZHU Jin-li, ZHANG Shuo, QIN Yun-pu, *et al.* Review of the sequelae of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the rehabilitation strategy with integrative Chinese and western medicine[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*), 2021, 62(24): 2198-2203.
- [6] HE S B, PENG Y X, SUN K H. SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2020, 101(3): 1667-1680.
- [7] KHAJANCHI S, SARKAR K. Forecasting the daily and cumulative number of cases for the COVID-19 pandemic in India[J]. *Chaos*, 2020, 30(7): 071101.
- [8] MOORE S, HILL E M, TILDESLEY M J, *et al.* Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(6): 793-802.
- [9] KERN C, SCHÖNING V, CHACCOUR C, *et al.* Modeling of SARS-CoV-2 treatment effects for informed drug repurposing[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 625678.
- [10] BLANCO-RODRÍGUEZ R, DU X, HERNÁNDEZ-VARGAS E. Computational simulations to dissect the cell immune response dynamics for severe and critical cases of SARS-CoV-2 infection[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2021, 211: 106412.

- [11] GHOSH I. Within host dynamics of SARS-CoV-2 in humans: modeling immune responses and antiviral treatments[J]. SN Computer Science, 2021, 2(6): 482.
- [12] PERELSON A S. Modelling viral and immune system dynamics[J]. Nature Reviews Immunology, 2002, 2(1): 28–36.
- [13] BOIANELLI A, NGUYEN V K, EBENSEN T, *et al.* Modeling influenza virus infection: a roadmap for influenza research[J]. Viruses, 2015, 7(10): 5274–5304.
- [14] HERNANDEZ-VARGAS E A, VELASCO-HERNANDEZ J X. In-host mathematical modelling of COVID-19 in humans[J]. Annual Reviews in Control, 2020, 50: 448–456.
- [15] DE BOER R J, PERELSON A S. Target cell limited and immune control models of HIV infection: a comparison[J]. Journal of Theoretical Biology, 1998, 190(3): 201–214.
- [16] PRICE I, MOCHAN-KEEF E D, SWIGON D, *et al.* The inflammatory response to influenza A virus (H1N1): an experimental and mathematical study[J]. Journal of Theoretical Biology, 2015, 374: 83–93.
- [17] NGUYEN V K, HERNANDEZ-VARGAS E A. Windows of opportunity for Ebola virus infection treatment and vaccination[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 8975.
- [18] PIZZOLLA A, NGUYEN T H O, SMITH J M, *et al.* Resident memory CD8⁺ T cells in the upper respiratory tract prevent pulmonary influenza virus infection[J]. Science Immunology, 2017, 2(12): eaam6970.
- [19] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社(CAO Xue-tao. Medical Immunology[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House), 2018: 124.
- [20] VAN DEN DRIESSCHE P, WATMOUGH J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission[J]. Mathematical Biosciences, 2002, 180(1/2): 29–48.
- [21] ZHANG B, YUE D Y, WANG Y, *et al.* The dynamics of immune response in COVID-19 patients with different illness severity[J]. Journal of Medical Virology, 2021, 93(2): 1070–1077.
- [22] HAARIO H, SAKSMAN E, TAMMINEN J. An adaptive Metropolis algorithm[J]. Bernoulli, 2001, 7(2): 223–242.
- [23] TYRRELL D A J, MYINT S H. Coronaviruses[M/OL]/BARON S. Medical Microbiology. 4th. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. [2022-01-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7782/>.
- [24] BACCAM P, BEAUCHEMIN C, MACKEN C A, *et al.* Kinetics of influenza A virus infection in humans[J]. Journal of Virology, 2006, 80(15): 7590–7599.
- [25] HERNANDEZ-VARGAS E A, WILK E, CANINI L, *et al.* Effects of aging on influenza virus infection dynamics[J]. Journal of Virology, 2014, 88(8): 4123–4131.
- [26] PERELSON A S, NEUMANN A U, MARKOWITZ M, *et al.* HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time[J]. Science, 1996, 271(5255): 1582–1586.
- [27] MCDONAGH M, BELL E B. The survival and turnover of mature and immature CD8⁺ T cells[J]. Immunology, 1995, 84(4): 514–520.
- [28] VRISEKOOOP N, DEN BRABER I, DE BOER A B, *et al.* Sparse production but preferential incorporation of recently produced naive T cells in the human peripheral pool[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2008, 105(16): 6115–6120.
- [29] HASANOGLU I, KORUKLUOGLU G, ASILTURK D, *et al.* Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg[J]. Infection, 2021, 49(1): 117–126.
- [30] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. The Lancet, 2020, 395(10223): 497–506.
- [31] XIA X, MOOG C H. Identifiability of nonlinear systems with application to HIV/AIDS models[J]. IEEE Transactions on Automatic Control, 2003, 48(2): 330–336.
- [32] NGUYEN V K, KLAWONN F, MIKOLAJCZYK R, *et al.* Analysis of practical identifiability of a viral infection model[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0167568.
- [33] 吴泓嘉. 突发性重大传染病的数据分析与建模研究[D]. 天津: 天津工业大学(WU Hong-jia. Data Analysis and Modeling of Emergent Major Infectious Diseases[D]. Tianjin: Tiangong University), 2021.
- [34] RAUE A, KREUTZ C, MAIWALD T, *et al.* Structural and practical identifiability analysis of partially observed dynamical models by exploiting the profile likelihood[J]. Bioinformatics, 2009, 25(15): 1923–1929.