

强随机扰动下溶瘤病毒疗法的动力学分析

张钊涯

兰州理工大学理学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月23日

摘要

溶瘤病毒疗法是一种新兴的癌症治疗方法。本文考虑随机扰动对溶瘤病毒疗法的影响, 提出了描述健康的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞间相互作用的随机模型, 证明了该模型全局正解的存在唯一性和矩的有界性, 并对模型的边界系统进行了分析。最后给出了该模型在强 σ_1 随机扰动下的阈值 λ_2 , 通过阈值对模型的动力学行为进行了分析。研究发现随机扰动会抑制肿瘤细胞的生长, 在溶瘤病毒疗法治疗癌症的过程中随机扰动的影响不容忽视。

关键词

随机扰动, 阈值, 灭绝与持久

Dynamics Analysis of Oncolytic Virus Therapy under Strong Stochastic Perturbations

Fangya Zhang

School of Science, Lanzhou University of Technology, Lanzhou Gansu

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 23, 2026

Abstract

Oncolytic virotherapy is an emerging approach for cancer treatment. This paper considers the influence of stochastic perturbations on oncolytic virotherapy, and proposes a stochastic model to describe the interaction between uninfected tumor cells and oncolytic virus-infected tumor cells. The existence and uniqueness of global positive solutions and moment boundedness of the model are proved, and the boundary system of the model is analyzed. Finally, the threshold value λ_2 of the model under strong stochastic perturbation σ_1 is derived, and the dynamical behaviors of the model

are analyzed based on this threshold. The research results show that stochastic perturbations can inhibit the growth of tumor cells, and their effects cannot be neglected in the treatment of cancer with oncolytic virotherapy.

Keywords

Stochastic Perturbation, Threshold, Extinction and Persistence

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癌症又称恶性肿瘤，主要由肿瘤细胞引起。作为威胁人类健康的疾病之一，医学界一直在不断探索更加安全有效治的癌症的方法。20 世纪 50 年代，一些学者根据“以毒攻毒”的思路，尝试利用病毒杀伤肿瘤细胞，在这种理念下诞生了溶瘤病毒疗法[1]。

溶瘤病毒疗法通过皮下注射天然或基因改良的病毒靶向杀伤肿瘤细胞，这些天然或基因改良的病毒统称为溶瘤病毒。溶瘤病毒对肿瘤细胞有高度亲和力，但对正常细胞影响较小[1][2]。一方面，溶瘤病毒会杀伤肿瘤细胞，另一方面濒死的肿瘤细胞可能激活体内抗肿瘤免疫。已有两种溶瘤病毒被批准用于临床癌症治疗，一种是溶瘤腺病毒 H101 于 2005 年在中国被批准用于治疗晚期鼻咽癌，另一种是疱疹病毒 (Talimogene Laherparepvec) 于 2015 年被美国批准用于治疗晚期黑色素瘤皮肤癌[3][4]。2025 年, Zhong 等人[5]开发了一种携带猪 $\alpha 1$, 3GT 基因(NDV-GT)的溶瘤病毒, 20 例重症癌症患者的临床治疗显示, 静脉注射 NDV-GT 能够实现高达 90.00% 的疾病控制率, 且反应持久, 无严重不良反应。这些临床试验结果表明, 溶瘤病毒疗法在癌症治疗方面有巨大的发展前景。

由于病毒与细胞之间的相互作用十分复杂，因此确定一组合适的溶瘤病毒用于临床治疗并非易事。数学模型是定量刻画溶瘤病毒与肿瘤细胞之间复杂相互作用的有力工具，能够为制定临床癌症治疗最优方案提供理论依据[6][7]。为此，学者们提出了一些描述溶瘤病毒与肿瘤细胞相互作用的数学模型[8]-[10]。简单的溶瘤病毒疗法模型包括未被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞两个变量[11]。由于溶瘤病毒感染的肿瘤细胞可能引发抗肿瘤免疫，Wodarz [12]和 Macnamara 等人[13]考虑了免疫细胞对癌症治疗的影响。有些学者为了探究溶瘤病毒的某些特性，将游离的病毒颗粒单独列为一个仓室进行研究。比如，Wang [14]和 Kumar 等人[15]考虑了病毒裂解周期，将感染时间作为延迟参数建立了时延模型。Alzahrani 等人[16][17]考虑了肿瘤细胞与溶瘤病毒的不同尺度特性，提出了多尺度模型。

在实际人体微观环境中，肿瘤细胞不可避免地会受到随机扰动的影响，例如组织的血管化程度、氧气的供应、营养的供应、宿主的免疫状态、化学制剂、温度、辐射、基因表达、蛋白质合成和细胞表面抗原的脱落等[18]。因此本文综合考虑环境中的随机因素，提出了描述健康的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞间相互作用的随机模型，利用随机微分方程相关理论研究随机扰动对溶瘤病毒疗法的影响。

2. 随机模型的建立与分析

借鉴 Wodarz 在文献[12]中提出的模型，本文聚焦于健康的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞间的相互作用，引入随机扰动因素提出模型如下：

$$\begin{cases} \frac{dX(t)}{dt} = r_1 X(t) \left(1 - \frac{X(t)+Y(t)}{K}\right) - \theta X(t)Y(t) + \sigma_1 X(t)dB_1(t), \\ \frac{dY(t)}{dt} = r_2 Y(t) \left(1 - \frac{X(t)+Y(t)}{K}\right) + \theta X(t)Y(t) - \gamma Y(t) + \sigma_2 Y(t)dB_2(t), \end{cases} \quad (2.1)$$

其中 X 、 Y 分别代表健康的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞, 假设两种细胞均以 Logistic 方式生长, 速率分别为 r_1 和 r_2 , 肿瘤细胞(包括健康的和被感染的两种)的有效容纳量由 K 给出, 病毒以速率 θ 扩散到肿瘤细胞, 该参数概括了病毒的复制率。病毒诱导感染细胞死亡率为 γ 。

接下来首先证明模型全局正解的存在唯一性。为方便证明首先给出符号说明。在本文中, 设 $(\Omega, \mathcal{F}, \{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}, \mathbb{P})$ 是一个完备的概率空间, 其中 $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ 满足右连续, 且 \mathcal{F}_0 包含所有 \mathbb{P} -null 集。设 $x(t) (t \geq 0)$ 是 Itô 过程, 并且满足下面的随机微分

$$dx(t) = f(t)dt + g(t)dB(t)$$

其中 $f \in L^1(\mathbb{R}_+; \mathbb{R}^n)$, $g \in L^2(\mathbb{R}_+; \mathbb{R}^{n \times m})$ 。令 $V(x, t) \in C^{2,1}(\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}_+; \mathbb{R})$, 则 $V(x, t)$ 仍是 Itô 过程, 其随机微分具有如下形式

$$dV(x(t), t) = \mathcal{L}V(x, t)dt + V_x(x, t)g(t)dB(t) \text{ a.s.}$$

其中

$$\mathcal{L}V(x, t) = V_t(x, t) + V_x(x, t)f(t) + \frac{1}{2} \text{trace} \left[g^T(x, t)V_{xx}g(x, t) \right]$$

称上式为 Itô 公式。

令 $\mathbb{R}_+^n := [0, \infty)^n$, $\mathbb{R}_+^{n, \circ} := [0, \infty)^n \setminus \{0\}$, $\partial \mathbb{R} = \mathbb{R}_+^n \setminus \mathbb{R}_+^{n, \circ}$ 。 δ^* 表示原点处的狄拉克测度。下证 $\mathbb{R}_+^{2, \circ}$ 是模型(2.1)的正不变集, 且对任意初值 $(X(0), Y(0)) \in \mathbb{R}_+^{2, \circ}$, 有 $\mathbb{P}_x \{(X(t), Y(t)) \in \mathbb{R}_+^{2, \circ}, \forall t \geq 0\} = 1$ 几乎必然(简记为 a.s.), 其中 \mathbb{P}_x 的下标 $\mathbf{x} = (X(0), Y(0))$ 表示相应的初始条件。

2.1. 全局正解的存在唯一性和矩的有界性

定理 2.1. 对任意的初始值 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^2$, 模型(2.1)存在唯一一个全局解 $(X(t), Y(t))$, 使得

$$\mathbb{P}_x \{(X(t), Y(t)) \in \mathbb{R}_+^2, \forall t \geq 0\} = 1.$$

特别的, 如果初值 $X(0) = 0 (Y(0) = 0)$, 那么 $X(t) \equiv 0 (Y(t) \equiv 0)$ a.s.

证明: 由于模型(2.1)的系数是局部 Lipschitz 连续的, 则对任意的初值 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^2$ 和 $t \in [0, \tau_e)$, 模型(2.1)存在唯一的局部解, 其中 τ_e 表示爆破时间。要想证得解是全局的, 则只需证明 $\tau_e = \infty$ a.s. 因此, 令 $k_0 > 1$, 使得 \mathbf{x} 在区间 $\left[\frac{1}{k_0}, k_0\right]$ 。对于任意的整数 $k > k_0$, 定义停时:

$$\tau_k = \inf \left\{ t \in [0, \tau_e) : \min(X(t), Y(t)) \leq \frac{1}{k} \text{ 或 } \max(X(t), Y(t)) \geq k \right\}.$$

令 $\inf \emptyset = \infty$ 。显然, 当 $k \rightarrow \infty$ 时, τ_e 是单调递增的。记 $\tau_\infty = \lim_{k \rightarrow \infty} \tau_k$, 则 $\tau_\infty < \tau_e$ a.s. 如果能证明 $\tau_\infty = \infty$ a.s., 则 $\tau_e = \infty$ a.s. 采用反证法: 假设 $\tau_\infty \neq \infty$, 则存在常数 $T > 0$ 和任意的 $\varepsilon \in (0, 1)$ 使得

$$\mathbb{P}\{\tau_\infty \leq T\} > \varepsilon.$$

因此存在整数 $k_1 > k_0$ 使得

$$\mathbb{P}\{\Omega_k\} \geq \varepsilon, \quad k > k_1,$$

其中 $\Omega_k = \{\tau_k \leq T\}$ 。

定义函数 $V_1: \mathbb{R}_+^2 \rightarrow \mathbb{R}$,

$$V_1(X, Y) = (X - 1 - \ln X) + (Y - 1 - \ln Y).$$

易知对任意 $(X, Y) \in \mathbb{R}_+^2$, 函数 $V_1(X, Y)$ 恒正。由 Itô 公式可得

$$\begin{aligned} \mathcal{L}V_1(X, Y) &= \left[-\frac{r_1}{K}X^2 + \frac{r_1}{K}X + \frac{r_2}{K}X - \theta X + r_1X \right] \\ &\quad + \left[-\frac{r_2}{K}Y^2 + \frac{r_1}{K}Y + \frac{r_2}{K}Y + r_2Y + \theta Y - \gamma Y \right] \\ &\quad + \gamma + \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2} - r_2 - r_1 - \frac{r_1}{K}XY - \frac{r_2}{K}XY \\ &\leq \left[-\frac{r_1}{K}X^2 + \frac{r_1}{K}X + \frac{r_2}{K}X + r_1X \right] \\ &\quad + \left[-\frac{r_2}{K}Y^2 + \frac{r_1}{K}Y + \frac{r_2}{K}Y + r_2Y + \theta Y - \gamma Y \right] \\ &\quad + \theta + \gamma + \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2} \\ &\leq C_1, \end{aligned}$$

其中 C_1 为正常数。因此有

$$dV_1(X, Y) \leq C_1 dt + \sigma_1(X-1)dB_1(t) + \sigma_2(Y-1)dB_2(t). \quad (2.2)$$

接下来对式(2.2)两边从 0 到 $T \wedge \tau_k$ 积分, 对任意 $k \geq k_1$ 可得

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[V_1(X(T \wedge \tau_k), Y(T \wedge \tau_k))] &= V_1(X(0), Y(0)) + \mathbb{E} \int_0^{T \wedge \tau_k} \mathcal{L}V_1(X(s), Y(s)) ds \\ &\leq V_1(X(0), Y(0)) + C_1 T. \end{aligned}$$

注意到对每个 $\omega \in \Omega_k$, 有 $X(\tau_k, \omega)$ 或 $Y(\tau_k, \omega)$ 等于 k 或 $\frac{1}{k}$, 因此 $V_1(X(\tau_k, \omega), Y(\tau_k, \omega))$ 不小于

$$k - 1 - \ln k \quad \text{或} \quad \frac{1}{k} - 1 - \ln \frac{1}{k}.$$

记 I_{Ω_k} 为 Ω_k 的示性函数。由于 $(X(t), Y(t)) \in \mathbb{R}_+^2$ 可得

$$\begin{aligned} V_1(X(0), Y(0)) + C_1 T &\geq \mathbb{E} \left[I_{\Omega_k} V_1(X(T \wedge \tau_k), Y(T \wedge \tau_k)) \right] \\ &\geq \varepsilon \left[(k - 1 - \ln k) \wedge \left(\frac{1}{k} - 1 - \ln \frac{1}{k} \right) \right]. \end{aligned}$$

令 $k \rightarrow \infty$, 可知 $\infty > V_1(X(0), Y(0)) + C_1 T = \infty$, 显然矛盾。因此 $\tau_\infty = \infty$ a.s. 证毕。□

与文献[19]中定理 2.1 的证明类似, 可得

引理 2.2. 对任意的初始值 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^2$, 模型(2.1)的解 $(X(t), Y(t))$, 满足如下性质

$$\mathbb{E}_{\mathbf{x}} \left[(1 + c_1 X(t) + c_2 Y(t))^p \right] \leq e^{-t} (1 + c_1 X(0) + c_2 Y(0))^p + C_2,$$

且

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}_x \left[\left(1 + c_1 X(t) + c_2 Y(t) \right)^p \right] \leq C_2,$$

其中, 如果初值 c_1, c_2, C_2 , 为正常数, 且 $p > 0$ 。

2.2. 模型边界系统的动力学分析

当 $Y(t) \equiv 0$ 时有边界系统

$$d\bar{X}(t) = r_1 \bar{X}(t) \left(1 - \frac{\bar{X}(t)}{K} \right) dt + \sigma_1 \bar{X}(t) dB_1(t). \quad (2.3)$$

当 $X(t) \equiv 0$ 时有边界系统

$$d\hat{Y}(t) = \left[r_2 \hat{Y}(t) \left(1 - \frac{\hat{Y}(t)}{K} \right) - \gamma \hat{Y}(t) \right] dt + \sigma_2 \hat{Y}(t) dB_2(t). \quad (2.4)$$

设 $\bar{X}(t) \in \mathbb{R}_+^\circ$ 为系统(2.3)满足初值 $\bar{X}(0)$ 的解。记

$$f_1(X, Y) = r_1 \left(1 - \frac{X+Y}{K} \right) - \theta Y - \frac{\sigma_1^2}{2}.$$

系统(2.3)的阈值为 $\lambda_1 = f_1(0, 0) = r_1 - \frac{\sigma_1^2}{2}$ 。

设 $\hat{Y}(t) \in \mathbb{R}_+^\circ$ 为系统(2.4)满足初值 $\hat{Y}(0)$ 的解。记

$$f_2(X, Y) = r_2 \left(1 - \frac{X+Y}{K} \right) + \theta X - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2}.$$

系统(2.3)的阈值为 $\lambda_2 = f_2(0, 0) = r_2 - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2}$ 。

从文献[20]可得如下引理, 其说明了边界系统 $\bar{X}(t)$ 和 $\hat{Y}(t)$ 在阈值条件下的长期动力学行为。

引理 2.3. (1) 若 $\lambda_1 < 0$, 则对任意初值 $\bar{X}(0) \in \mathbb{R}_+^\circ$, 系统(2.3)的解 $\bar{X}(t)$ 满足如下性质:

$$\mathbb{P}_x \left\{ \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln \bar{X}(t)}{t} = \lambda_1 \right\} = 1.$$

若 $\lambda_1 > 0$, 则对任意初值 $\bar{X}(0) \in \mathbb{R}_+^\circ$, 系统(2.3)的解 $\bar{X}(t)$ 在 \mathbb{R}_+° 上存在唯一的不变概率测度 $\mu_{\bar{x}}$, 其密度函数为

$$g_1(\bar{X}) = \frac{b_1^{a_1}}{\Gamma(a_1)} \bar{X}^{a_1-1} \exp(-b_1 \bar{X})$$

其中 $a_1 = \frac{2r_1 - \sigma_1^2}{\sigma_1^2}, b_1 = \frac{2r_1}{K\sigma_1^2}$, $\Gamma(\cdot)$ 为 Gamma 函数。

(2) 若 $\lambda_2 < 0$, 则对任意初值 $\hat{Y}(0) \in \mathbb{R}_+^\circ$, 系统(2.4)的解 $\hat{Y}(t)$ 满足如下性质:

$$\mathbb{P}_x \left\{ \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln \hat{Y}(t)}{t} = \lambda_2 \right\} = 1.$$

若 $\lambda_2 > 0$, 则对任意初值 $\hat{Y}(0) \in \mathbb{R}_+^\circ$, 系统(2.4)的解 $\hat{Y}(t)$ 在 \mathbb{R}_+° 上存在唯一的不变概率测度 $\mu_{\hat{y}}$, 其密度函数为

$$g_2(\hat{Y}) = \frac{b_2^{a_2}}{\Gamma(a_2)} \hat{Y}^{a_2-1} \exp(-b_2 \hat{Y})$$

其中 $a_2 = \frac{2(r_2 - \gamma) - \sigma_2^2}{\sigma_2^2}$, $b_2 = \frac{2r_2}{K\sigma_2^2}$, $\Gamma(\cdot)$ 为 Gamma 函数。

3. 强随机扰动下溶瘤病毒疗法的动力学分析

本节将研究强 σ_1 随机扰动下模型(2.1)的动力学行为, 此时 $\lambda_1 < 0$ 。为方便证明, 定义解过程 $(X(t), Y(t))$ 的随机占位测度为

$$\Pi_{\mathbf{x}}^t(\cdot) := \frac{1}{t} \int_0^t \mathbf{1}_{\{(X(s), Y(s)) \in \cdot\}} ds, \quad t > 0,$$

其中 $\Pi_{\mathbf{x}}^t(\cdot)$ 的下标 $\mathbf{x} = (X(0), Y(0))$ 表示相应的初值。

定义 1: 设 A 为 $P(X)$ 的一子集, 如果对任给 $\varepsilon > 0$, 存在 X 的一紧子集 K , 使得 $\inf \{P(K) : P \in A\} \geq 1 - \varepsilon$, 则称 A 为胎紧的。

定义 2: 设 $D \subset \mathbb{R}^n$, D 是一个开集且有紧闭包, 令 $\sigma_D^{\tilde{x}} = \inf \{t \geq 0 : x^{\tilde{x}}(t) \in D\}$, 若对于任意的 $\tilde{x} \in D^c$ 有 $P\{\sigma_D^{\tilde{x}}(t) < \infty\} = 1$ (其中 D^c 是 D 的补集) 则称过程 $x^{\tilde{x}}$ 关于 D 是常返的; 否则称该过程是瞬时的。

下面的定理说明了强 σ_1 随机扰动下, 模型(2.1)在阈值 λ_2 约束条件下长期灭绝与持久的动力学行为。

引理 3.1. (1) 若 $\lambda_1 < 0$ 且 $\lambda_2 < 0$, 那么对任意的初值 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^2$, 有

$$\mathbb{P}_{\mathbf{x}} \left\{ \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln X(t)}{t} = \lambda_1, \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln Y(t)}{t} = \lambda_2 \right\} = 1.$$

(2) 若 $\lambda_1 < 0$ 且 $\lambda_2 > 0$, 那么对任意的初值 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}_+^2$, 有

$$\mathbb{P}_{\mathbf{x}} \left\{ \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln X(t)}{t} \leq \lambda_1 \right\} = 1,$$

且 $Y(t)$ 的分布在 $t \rightarrow \infty$ 时弱收敛到唯一的不变概率测度 $\mu_{\tilde{y}}$ 。

证明: (1) 对系统(2.1)的第一个方程和第二个方程应用 Itô 公式, 有

$$\ln X(t) = \ln X(0) + \int_0^t \left[r_1 \left(1 - \frac{X(s) + Y(s)}{K} \right) - \theta Y(s) - \frac{\sigma_1^2}{2} \right] ds + \int_0^t \sigma_1 dB_1(s) \quad (3.1)$$

$$\ln Y(t) = \ln Y(0) + \int_0^t \left[r_2 \left(1 - \frac{X(s) + Y(s)}{K} \right) + \theta X(s) - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2} \right] ds + \int_0^t \sigma_2 dB_2(s) \quad (3.2)$$

由强大数定律可得

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{B_1(t)}{t} = \frac{B_2(t)}{t} = 0 \quad \text{a.s.} \quad (3.3)$$

令初值 $\bar{X}(0) = X(0)$ 。由比较定理及 $X(t)$ 的非负性可知, 对任意 $t \geq 0$, 有

$$0 \leq X(t) \leq \bar{X}(t) \quad \text{a.s.}$$

结合引理 2.3 中(1), 显然可得

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0 \quad \text{a.s.} \quad (3.4)$$

由引理 2.2, 可知 $\{\mathbb{P}_{\mathbf{x}} \{(X(t), Y(t)) \in \cdot\}\}_{t > 0}$ 在 \mathbb{R}_+^2 中是胎紧的(见定义 1)。结合 Krylov-Bogoliubov 定理

[21]可得过程 $(X(t), Y(t))$ 在 \mathbb{R}_+^2 上存在一个不变概率测度。由式(3.4)知过程 $(X(t), Y(t))$ 在 \mathbb{R}_+^2 上是瞬时的(见定义 2)。因此, 过程 $(X(t), Y(t))$ 在 \mathbb{R}_+^2 上没有不变概率测度。通过引理 2.3, 易得 $\delta^* \otimes \delta^*$ 是过程 $(X(t), Y(t))$ 在 $\partial\mathbb{R}_+^2$ 上唯一的不变概率测度。文献[22]中引理 5.6 已证明: 当 $t \rightarrow \infty$ 时 $\Pi'_x(\cdot)$ 的任意弱极限(若存在)都是过程 $(X(t), Y(t))$ 的不变概率测度。因此, 当 $t \rightarrow \infty$ 时, $\Pi'_x(\cdot)$ 弱收敛到 $\delta^* \otimes \delta^*$ 。联立式(3.3), 式(3.1)和式(3.2), 可得

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln X(t)}{t} &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left\{ \ln X(0) + \int_0^t \left[r_1 \left(1 - \frac{X(s)+Y(s)}{K} \right) - \theta Y(s) - \frac{\sigma_1^2}{2} \right] ds + \int_0^t \sigma_1 dB_1(s) \right\} \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left\{ \int_0^t \left[r_1 \left(1 - \frac{X(s)+Y(s)}{K} \right) - \theta Y(s) - \frac{\sigma_1^2}{2} \right] ds \right\} \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{\mathbb{R}_+^2} \left[r_1 \left(1 - \frac{X+Y}{K} \right) - \theta Y - \frac{\sigma_1^2}{2} \right] \Pi'_x(dX, dY) \\ &= \int_{\mathbb{R}_+^2} \left[r_1 \left(1 - \frac{X+Y}{K} \right) - \theta Y - \frac{\sigma_1^2}{2} \right] (\delta^* \otimes \delta^*)(dX, dY) \\ &= \lambda_1 < 0 \quad \text{a.s.} \end{aligned}$$

以及

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln Y(t)}{t} &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left\{ \ln Y(0) + \int_0^t \left[r_2 \left(1 - \frac{X(s)+Y(s)}{K} \right) + \theta X(s) - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2} \right] ds + \int_0^t \sigma_2 dB_2(s) \right\} \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \left\{ \int_0^t \left[r_2 \left(1 - \frac{X(s)+Y(s)}{K} \right) + \theta X(s) - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2} \right] ds \right\} \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \int_{\mathbb{R}_+^2} \left[r_2 \left(1 - \frac{X+Y}{K} \right) + \theta X - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2} \right] \Pi'_x(dX, dY) \\ &= \int_{\mathbb{R}_+^2} \left[r_2 \left(1 - \frac{X+Y}{K} \right) + \theta X - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2} \right] (\delta^* \otimes \delta^*)(dX, dY) \\ &= \lambda_2 < 0 \quad \text{a.s.} \end{aligned}$$

(2) 因为 $\lambda_1 < 0$, 与(1)的证明类似由比较定理可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln X(t)}{t} \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln \bar{X}(t)}{t} = \lambda_1 \quad \text{a.s.} \quad (3.5)$$

接下来证明 $Y(t)$ 的分布在 $t \rightarrow \infty$ 时弱收敛到唯一的不变概率测度 $\mu_{\mathfrak{F}}$ 。

由式(3.5)可得, 对够小的 $\varepsilon > 0$ 存在 $T_1 > 0$ 和 Ω_1 使得

$$\mathbb{P}(\Omega_1) > 1 - \varepsilon$$

其中

$$\Omega_1 := \left\{ X(t) < \exp\left(\frac{\lambda_1 t}{2}\right), \forall t > T_1 \right\}.$$

设 $\rho = \max\left\{\theta, \frac{r_2}{K}\right\}$, 显然可以选择满足 $-\frac{2\rho}{\lambda_1} \exp\left(\frac{\lambda_1 T_1}{2}\right) < \varepsilon$ 的 T_1 。令 $\hat{Y}(0) = Y(0)$ 。如果 $Y(t) > \hat{Y}(t)$, 由 Itô 公式可得对所有的 $\omega \in \Omega_1$ 有

$$\begin{aligned}
0 &< \ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t) \\
&= \int_{T_1}^t \left[r_2 \left(1 - \frac{X(s) + Y(s)}{K} \right) + \theta X(s) - \gamma - \left[r_2 \left(1 - \frac{\hat{Y}(s)}{K} \right) - \gamma \right] \right] ds \\
&= \int_{T_1}^t \left[\frac{r_2}{K} (\hat{Y}(s) - Y(s)) - \frac{r_2 X(s)}{K} + \theta X(s) \right] ds \\
&\leq \theta \int_{T_1}^t X(s) ds \leq \rho \int_{T_1}^t \exp\left(\frac{\lambda_1 s}{2}\right) ds \\
&= -\frac{2\rho}{\lambda_1} \left[\exp\left(\frac{\lambda_1 T_1}{2}\right) - \exp\left(\frac{\lambda_1 t}{2}\right) \right] < \varepsilon.
\end{aligned}$$

如果 $\hat{Y}(t) > Y(t)$, 由 Itô 公式可得对所有的 $\omega \in \Omega_1$ 有

$$\begin{aligned}
0 &< \ln \hat{Y}(t) - Y \ln(t) \\
&= \int_{T_1}^t \left[r_2 \left(1 - \frac{\hat{Y}(s)}{K} \right) - \gamma - \left[r_2 \left(1 - \frac{X(s) + Y(s)}{K} \right) + \theta X(s) - \gamma \right] \right] ds \\
&= \int_{T_1}^t \left[\frac{r_2}{K} (Y(s) - \hat{Y}(s)) + \frac{r_2 X(s)}{K} - \theta X(s) \right] ds \\
&\leq \frac{r_2}{K} \int_{T_1}^t X(s) ds \leq \rho \int_{T_1}^t \exp\left(\frac{\lambda_1 s}{2}\right) ds \\
&= -\frac{2\rho}{\lambda_1} \left[\exp\left(\frac{\lambda_1 T_1}{2}\right) - \exp\left(\frac{\lambda_1 t}{2}\right) \right] < \varepsilon.
\end{aligned}$$

综上可得 $\forall t > T_1$ 有

$$\mathbb{P}\left\{ \left| \ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t) \right| > \varepsilon \right\} \leq 1 - \mathbb{P}(\Omega_1) < \varepsilon. \quad (3.6)$$

即 $\ln Y(t)$ 弱收敛到 $\ln \hat{Y}(t)$ 。设 $\mu_{\hat{Y}}^*(\bullet)$ 为 $\ln \hat{Y}(t)$ 的不变概率测度。要证明 $Y(t)$ 的分布弱收敛到 $\mu_{\hat{Y}}(\bullet)$, 只需证 $\ln Y(t)$ 弱收敛到 $\mu_{\hat{Y}}^*(\bullet)$ 。由 Portmanteau 定理[23], 只需证明对于任意 Lipschitz 函数 $f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ 满足

$$|f(x_1) - f(x_2)| \leq |x_1 - x_2| \text{ 且 } f(\bullet) < 1 \text{ 时}$$

有

$$\mathbb{E}f(\ln Y(t)) \rightarrow \hat{f} := \int_{\mathbb{R}} f(Y) \mu_{\hat{Y}}^*(dY) = \int_0^\infty f(\ln Y) \mu_{\hat{Y}}(dY).$$

因为扩散是非简并的, 易得在 $t \rightarrow \infty$ 时, $\ln \hat{Y}(t)$ 的分布收敛到唯一的不变概率测度 $\mu_{\hat{Y}}^*(\bullet)$, 即

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) = \hat{f}. \quad (3.7)$$

结合式(3.6)与式(3.7)可计算

$$\begin{aligned}
\left| \mathbb{E}f(\ln Y(t)) - \hat{f} \right| &= \left| \mathbb{E}f(\ln Y(t)) - \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) + \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) - \hat{f} \right| \\
&\leq \left| \mathbb{E}f(\ln Y(t)) - \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) \right| + \left| \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) - \hat{f} \right| \\
&\leq \left| \mathbb{E}f(\ln Y(t)) - \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) \right| \mathbf{1}_{\left\{ \left| \ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t) \right| \leq \varepsilon \right\}} \\
&\quad + \left| \mathbb{E}f(\ln Y(t)) - \mathbb{E}f(\ln \hat{Y}(t)) \right| \mathbf{1}_{\left\{ \left| \ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t) \right| > \varepsilon \right\}} + \left| \mathbb{E}f(\ln Y(t)) - \hat{f} \right|
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\leq \varepsilon \mathbb{E} \left[\mathbf{1}_{\{|\ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t)| \leq \varepsilon\}} \right] + 2 \mathbb{E} \left[\mathbf{1}_{\{|\ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t)| > \varepsilon\}} \right] + \left| \mathbb{E} f(\ln Y(t)) - \hat{f} \right| \\
&= \varepsilon + 2 \mathbb{P} \left\{ \left| \ln Y(t) - \ln \hat{Y}(t) \right| > \varepsilon \right\} + \left| \mathbb{E} f(\ln \hat{Y}(t)) - \hat{f} \right| \\
&\leq 4\varepsilon.
\end{aligned}$$

根据 ε 任意性, 可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \left| \mathbb{E} f(\ln Y(t)) - \hat{f} \right| = 0.$$

证毕。□

4. 结论与展望

本文探究了随机扰动对溶瘤病毒疗法的影响, 首先提出了描述健康的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞间相互作用的随机模型(2.1), 然后证明了该模型全局正解的存在唯一性和矩的有界性, 分析了模型边界的动力学行为, 给出了强 σ_1 随机扰动下模型(2.1)的阈值 λ_2 。定理 3.1 说明了当 $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$ 时, 健康的肿瘤细胞和被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞分别以指数速率 λ_1, λ_2 趋于灭绝, 其概率为 1; 当 $\lambda_1 < 0, \lambda_2 > 0$ 时, 健康的肿瘤细胞以小于等于 λ_1 的指数速率趋于灭绝, 其概率为 1, 而被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞收敛到边界上的不变概率测度。

研究表明随机扰动会抑制肿瘤细胞的生长, 在溶瘤病毒治疗癌症的过程中随机扰动的影响不容忽视。根据阈值 $\lambda_1 = r_1 - \frac{\sigma_1^2}{2}$ 和 $\lambda_2 = r_2 - \gamma - \frac{\sigma_2^2}{2}$ 可知, 除随机扰动外, r_1 、 r_2 和 γ 的值对溶瘤病毒疗法起到重要作用。对于健康的肿瘤细胞, 其生长率 r_1 难以人为改变, 此时只能通过增大随机扰动的强度对其进行控制。而对于被溶瘤病毒感染的肿瘤细胞, 其灭绝与持久的长期动力学行为与其生长率 r_2 和病毒诱导感染细胞死亡率 γ 有关, 因此在对溶瘤病毒进行基因改造时可特别注意这两个参数的值以提高溶瘤病毒疗法的治疗效率。

此外, 该领域的深入研究仍有更广阔的空间。本文仅考虑了强 σ_1 随机扰动下模型(2.1)的动力学行为, 而当 σ_1 较小时(即 $\lambda_1 > 0$)模型(2.1)的动力学行为并未进行进一步讨论。并且本文仅考虑了由白噪声描述连续型随机扰动, 事实上, 还存在一些不可由白噪声建模的不连续随机扰动, 如电话噪声和 Lévy 噪声等。上述内容将留给未来的研究。

参考文献

- [1] Volovat, S.R., Scripcariu, D.V., Vasilache, I.A., Stolniceanu, C.R., Volovat, C., Augustin, I.G., *et al.* (2024) Oncolytic Virotherapy: A New Paradigm in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1180. <https://doi.org/10.3390/ijms25021180>
- [2] Cerullo, V., Koski, A., Vaha-Koskela, M., *et al.* (2012) Oncolytic Adenoviruses for Cancer Immunotherapy: Data from Mice, Hamsters, and Humans. *Applications of Viruses for Cancer Therapy*, **115**, 265-318.
- [3] Garber, K. (2006) China Approves World's First Oncolytic Virus Therapy for Cancer Treatment. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **98**, 298-300. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj111>
- [4] Rehman, H., Silk, A.W., Kane, M.P. and Kaufman, H.L. (2016) Into the Clinic: Talimogene Laherparepvec (T-VEC), a First-in-Class Intratumoral Oncolytic Viral Therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **4**, Article 53. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0158-5>
- [5] Zhong, L., Gan, L., Wang, B., Wu, T., Yao, F., Gong, W., *et al.* (2025) Hyperacute Rejection-Engineered Oncolytic Virus for Interventional Clinical Trial in Refractory Cancer Patients. *Cell*, **188**, 1119-1136.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.010>
- [6] Bajzer, Ž., Carr, T., Josić, K., Russell, S.J. and Dingli, D. (2008) Modeling of Cancer Virotherapy with Recombinant Measles Viruses. *Journal of Theoretical Biology*, **252**, 109-122. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.01.016>

- [7] Okamoto, K.W., Amarasekare, P. and Petty, I.T.D. (2014) Modeling Oncolytic Virotherapy: Is Complete Tumor-Tropism Too Much of a Good Thing? *Journal of Theoretical Biology*, **358**, 166-178. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.04.030>
- [8] Wodarz, D. (2003) Gene Therapy for Killing P53-Negative Cancer Cells: Use of Replicating versus Nonreplicating Agents. *Human Gene Therapy*, **14**, 153-159. <https://doi.org/10.1089/104303403321070847>
- [9] Wein, L., Wu, J. and Kirn, D. (2003) Validation and Analysis of a Mathematical Model of a Replication-Competent Oncolytic Virus for Cancer Treatment: Implications for Virus Design and Delivery. *Cancer Research*, **63**, 1317-1324.
- [10] Younoussi, M.E., Hajhouji, Z., Hattaf, K. and Yousfi, N. (2022) Dynamics of a Reaction-Diffusion Fractional-Order Model for M1 Oncolytic Virotherapy with CTL Immune Response. *Chaos, Solitons & Fractals*, **157**, Article ID: 111957. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2022.111957>
- [11] Novozhilov, A.S., Berezovskaya, F.S., Koonin, E.V. and Karev, G.P. (2006) Mathematical Modeling of Tumor Therapy with Oncolytic Viruses: Regimes with Complete Tumor Elimination within the Framework of Deterministic Models. *Biology Direct*, **1**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-1-6>
- [12] Wodarz, D. (2001) Viruses as Antitumor Weapons Defining Conditions for Tumor Remission. *Cancer Research*, **61**, 3501-3507.
- [13] Macnamara, C. and Eftimie, R. (2015) Memory versus Effector Immune Responses in Oncolytic Virotherapies. *Journal of Theoretical Biology*, **377**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.04.004>
- [14] Wang, Y., Tian, J.P. and Wei, J. (2013) Lytic Cycle: A Defining Process in Oncolytic Virotherapy. *Applied Mathematical Modelling*, **37**, 5962-5978. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2012.12.004>
- [15] Kumar, P., Erturk, V.S., Yusuf, A. and Kumar, S. (2021) Fractional Time-Delay Mathematical Modeling of Oncolytic Virotherapy. *Chaos, Solitons & Fractals*, **150**, Article ID: 111123. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2021.111123>
- [16] Alzahrani, T., Eftimie, R. and Trucu, D. (2019) Multiscale Modelling of Cancer Response to Oncolytic Viral Therapy. *Mathematical Biosciences*, **310**, 76-95. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2018.12.018>
- [17] Alzahrani, T., Eftimie, R. and Trucu, D. (2020) Multiscale Moving Boundary Modelling of Cancer Interactions with a Fusogenic Oncolytic Virus: The Impact of Syncytia Dynamics. *Mathematical Biosciences*, **323**, Article ID: 108296. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.108296>
- [18] Li, X., Song, G., Xia, Y. and Yuan, C. (2019) Dynamical Behaviors of the Tumor-Immune System in a Stochastic Environment. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **79**, 2193-2217. <https://doi.org/10.1137/19m1243580>
- [19] Nguyen, D.H., Yin, G. and Zhu, C. (2020) Long-Term Analysis of a Stochastic SIRS Model with General Incidence Rates. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **80**, 814-838. <https://doi.org/10.1137/19m1246973>
- [20] Evans, S.N., Hening, A. and Schreiber, S.J. (2015) Protected Polymorphisms and Evolutionary Stability of Patch-Selection Strategies in Stochastic Environments. *Journal of Mathematical Biology*, **71**, 325-359. <https://doi.org/10.1007/s00285-014-0824-5>
- [21] Da Prato, G. and Zabczyk, J. (1996) Ergodicity for Infinite Dimensional Systems. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511662829>
- [22] Hening, A. and Nguyen, D.H. (2018) Coexistence and Extinction for Stochastic Kolmogorov Systems. *The Annals of Applied Probability*, **28**, 1893-1942. <https://doi.org/10.1214/17-aap1347>
- [23] Barczy, M. and Pap, G. (2006) Portmanteau Theorem for Unbounded Measures. *Statistics & Probability Letters*, **76**, 1831-1835. <https://doi.org/10.1016/j.spl.2006.04.025>