

放疗诱导肿瘤细胞周期再分布的双阶段混合模型

陈子帆, 冯焕敏

福建师范大学数学与统计学院, 福建 福州

收稿日期: 2026年7月25日; 录用日期: 2026年8月17日; 发布日期: 2026年8月27日

摘要

放疗是肿瘤治疗的主要手段之一。不同细胞周期阶段的肿瘤细胞对射线的敏感性存在显著差异, 且射线照射后的肿瘤细胞会出现细胞周期阻滞现象, 引起肿瘤细胞周期的动态再分布。掌握细胞周期再分布的规律, 有助于优化放疗的时间间隔, 提高放疗的疗效。本文针对放疗诱导肿瘤细胞周期的再分布过程, 构建了一种由蒙特卡罗模型和仓室模型所组成的双阶段混合模型, 前者用于描述每个肿瘤细胞在射线照射后的细胞周期阻滞现象以及细胞周期演进过程, 后者用于刻画不同细胞周期阶段的细胞周期种群的动态变化过程。数值结果表明, 与单纯使用仓室模型相比较, 本文的模型可以更好地模拟射线诱导的细胞周期再分布过程。

关键词

仓室模型, 蒙特卡罗模型, 细胞周期, 放射治疗

Two-Stage Hybrid Model of Radiation-Induced Tumor Cell Cycle Redistribution

Zifan Chen, Huanmin Feng

School of Mathematics and Statistics, Fujian Normal University, Fuzhou Fujian

Received: July 25, 2026; accepted: August 17, 2026; published: August 27, 2026

Abstract

Radiotherapy is one of the primary modalities for tumor treatment. Tumor cells in different cell

文章引用: 陈子帆, 冯焕敏. 放疗诱导肿瘤细胞周期再分布的双阶段混合模型[J]. 应用数学进展, 2026, 15(8): 379-391.
DOI: 10.12677/aam.2026.158361

cycle phases exhibit distinct radiosensitivity. Following radiation exposure, tumor cells undergo cell cycle arrest, which leads to dynamic redistribution of the cell cycle population. Understanding the mechanisms of cell cycle redistribution is helpful for optimizing radiotherapy intervals, so as to enhance therapeutic efficacy. This paper establishes a two-stage hybrid model combining a Monte Carlo model and a compartment model to characterize the dynamics of radiation-induced tumor cell cycle redistribution. The Monte Carlo component describes cell cycle arrest and subsequent cell cycle evolution of individual tumor cells after irradiation, whereas the compartment model captures the dynamic changes in cell populations across different cell cycle phases. Numerical results demonstrate that the proposed hybrid model outperforms the compartment model in simulating radiation-induced cell cycle redistribution.

Keywords

Compartment Model, Monte Carlo Model, Cell Cycle, Radiotherapy

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

癌症作为全球主要死亡原因之一, 严重威胁人类生命健康, 同时带来沉重的医疗负担和家庭压力。2023 年, 全球癌症新发病例约 1850 万例, 死亡人数约 1040 万, 预计到 2050 年, 年新发病例将激增至 3050 万, 死亡人数将攀升至 1860 万[1]。

作为癌症治疗的一个有效手段, 放疗主要通过破坏癌细胞的 DNA 结构、抑制其增殖或直接杀死癌细胞[2]。研究发现, 细胞周期各阶段的放射敏感性存在显著差异, G2 期与 M 期细胞对射线最敏感, G1 期次之, S 期后期最不敏感[3]。射线造成的 DNA 损伤可进一步引发细胞周期阻滞和延迟[4], 其中 G1 期阻滞和 G2 期阻滞是最常见的类型[5]。在分次放疗的过程中, 射线优先杀伤处于敏感周期阶段的肿瘤细胞, 存活的抗性较强的肿瘤细胞会随周期运转进行细胞周期的动态重排。因此, 如何发挥射线对细胞周期的阻滞作用, 将动态重排的细胞阻滞在相对敏感的阶段, 以提升后续放疗杀伤效果, 是一个具有重要价值的研究问题。而解决这一问题的关键在于对放射诱导细胞周期再分布过程有充分的了解, 即掌握放射之后细胞系中处于细胞周期不同阶段的细胞数量的动态变化规律。

数学建模是模拟射线诱导细胞周期再分布过程的重要方法。目前已有学者运用仓室模型开展了相关工作。Lonati 等人将细胞周期 G1、S、G2、M 四个阶段设为模型核心仓室, 以 DNA 含量和时间作为变量构建偏微分方程组, 刻画各仓室细胞密度的时空动态过程[6]。Ubezio 使用基于一阶转移的仓室模型, 将细胞周期分为 G0、G1、S、G2、M 等仓室, 同时引入周期时长概率分布完成了针对性改进, 实现了模型向抗肿瘤治疗扰动下细胞增殖动力学研究场景的适配延伸[7]。Boldog 等人提出延迟机制的蒙特卡罗随机模拟模型, 显性纳入任意分布的细胞周期时长, 拟合黑色素瘤细胞实验数据并复现细胞同步化现象[8]。但是, Pawlik 等人通过野生型 p53 细胞电离辐射干预实验发现, 细胞 G1 与 G2 期阻滞具有互斥性[3], 即每个细胞在放射之后只会经历一次延迟, 而使用仓室模型无法刻画这一现象。因此, 仓室模型在刻画射线诱导细胞周期动态分布方面具有明显的局限性。

为了解决这个问题, 一种有效的办法就是使用蒙特卡罗方法模拟每个细胞的细胞周期演进过程, 以更准确地刻画一个细胞在放射之后经历的细胞周期延迟效应。但是, 这种处理方法也存在一个问题, 如

果模拟的时间较长, 在经历若干个周期之后, 由于细胞数量的指数增长, 使得追踪模拟的细胞规模过于庞大, 计算成本急剧上升。因此, 蒙特卡罗方法不适用于长时间的模拟。然而, 实际中只需要采用蒙特卡罗方法模拟射线照射后的下一个细胞周期的变化过程, 弥补仓室模型无法刻画细胞 G1 期阻滞与 G2 期阻滞的互斥现象, 而对于经历了阻滞期的细胞, 依然可以采用仓室模型进行模拟。因此, 本文将这两种方法进行结合, 用于模拟射线诱导细胞周期动态再分布过程。

2. 细胞周期动态分布模型

2.1. 模型假设

如图 1 所示, 细胞在一个周期内, 一般会依次经历以下五个阶段: G0 期、G1 期、S 期、G2 期、M 期[9]。其中, G0 期细胞处于代谢活跃的静止状态, G1 期主要合成细胞器、蛋白质和 RNA, S 期进行染色体的复制, G2 期为有丝分裂做物质准备, M 期进行细胞分裂, 一个 M 期细胞可以分裂为两个 G1 期细胞[10]。本文主要讨论处于指数增长阶段的肿瘤细胞, 故不考虑 G0 期。

放疗引起的细胞周期阻滞主要包括 G1 期阻滞和 G2 期阻滞两类。G1 期阻滞位于 G1 期和 S 期之间, 细胞在进入 S 期复制前暂停, 给予细胞一定时间修复 DNA, 避免把损伤带入复制阶段; G2 期阻滞位于 G2 期与 M 期之间, 细胞在进入有丝分裂前暂停, 防止带着断裂以及未修复染色体分裂, 避免染色体丢失与重排[4]。

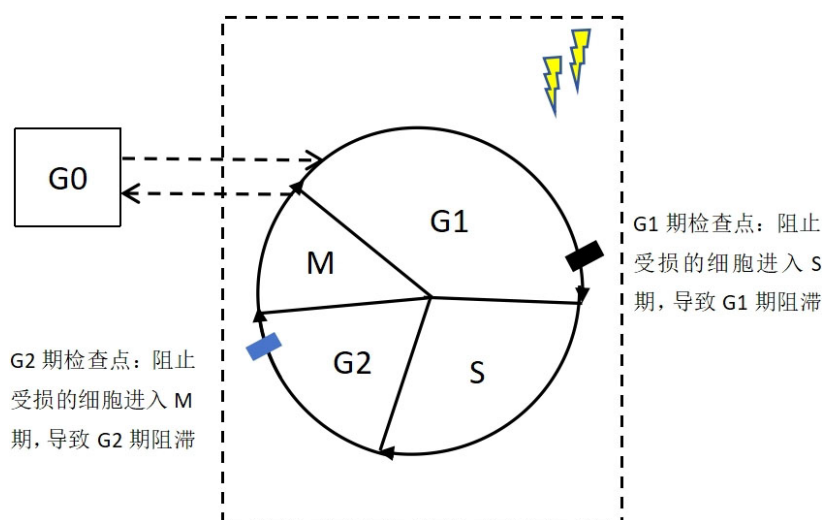


Figure 1. Schematic diagram of different stages of the cell cycle
图 1. 细胞周期的不同阶段示意图

- (I) 由于本文主要讨论处于快速增长期的细胞, 故 G0 期暂不考虑;
- (II) 每个细胞仅在放射后的第一个细胞周期内有延时阶段;
- (III) 细胞只经历 G1 期阻滞或 G2 期阻滞, 且这两个阻滞是互斥的[9];
- (IV) 同一个细胞分裂后生成的两个子细胞, 在细胞周期中的运动具有同步性。

为了方便建立放疗后肿瘤细胞活动过程的数学模型, 将考虑的时间区间 $[0, T]$ 分为如下两个阶段:

- (1) 第一阶段: 所有细胞从 $t = 0$ 所在的细胞周期位置出发, 至完成一个完整周期所需的最大时间 $T_{\max}$ 时刻;
- (2) 第二阶段: 从 $T_{\max}$ 时刻开始, 持续至时间 T , 不考虑时滞, 细胞持续自然增长。

针对上述两个不同时间阶段, 本文采用双阶段混合模型来模拟肿瘤细胞周期的演进过程。如图 2 所示, 针对第一阶段, 本文将采用蒙特卡罗模型来模拟每个细胞的周期演进过程; 而针对第二阶段, 本文则以同一细胞周期阶段的所有细胞为一个种群, 构建仓室模型来模拟各个细胞周期种群的变化过程。下面对这两种数学模型分别进行详细描述。

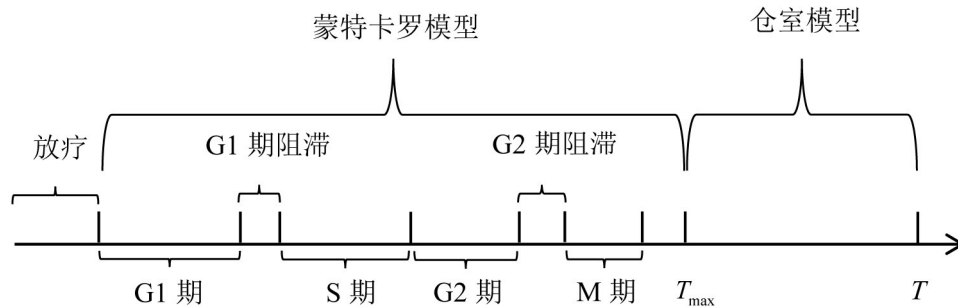


Figure 2. Schematic diagram of time segmentation for the two-stage hybrid model
图 2. 双阶段混合模型的时间分割示意图

2.2. 蒙特卡罗模型

在第一阶段, 随机生成 N 个细胞的初始位置, 细胞可能位于 G1 期、S 期、G2 期、M 期任意一个阶段内的任意位置。记初始时刻细胞占比为 G_1^0 、 S^0 、 G_2^0 、 M^0 。

设每个细胞 G1 期、S 期、G2 期、M 期的时长分别为 t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 ; 假设射线诱导细胞的 G1 期阻滞和 G2 期阻滞时长 t_{c1} 、 t_{c2} 服从高斯分布, 其中 G1 期阻滞时长的均值为 μ_1 , 方差为 σ_1 , G2 期阻滞时长的均值为 μ_2 , 方差为 σ_2 , 即:

$$t_{c1} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} e^{-\frac{(x-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}} \quad (1)$$

$$t_{c2} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_2} e^{-\frac{(x-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}} \quad (2)$$

具体而言, 单个细胞在射线诱导下的细胞周期进程如下: 若该细胞初始位置位于 G1 期, 则从初始位置出发, 经过 G1 期阻滞、S 期、G2 期、M 期; 若位于 S 期, 则经过 G2 期、G2 期阻滞、M 期; 若位于 G2 期, 则经过 G2 期阻滞、M 期; 若位于 M 期, 则不经过任意一个阻滞期; 完成第一个细胞周期后, 须回到第二个周期相对于初始位置的同相位处。记所有细胞完成该过程的时间为 $t^1, \dots, t^N$, 则取蒙特卡罗模拟的最大时间为

$$T_{\max} = \max\{t^1, \dots, t^N\}. \quad (3)$$

若 $t^i < T_{\max}$, 则细胞将在 $T_{\max} - t^i$ 时间内继续进行细胞周期演进, 直到 $T_{\max}$ 时刻停止。

根据上述模型, 可以计算细胞修复期任意时间点不同周期阶段的细胞占比。用蒙特卡罗模型拟合出 $T_{\max}$ 时刻对应的不同周期阶段的细胞占比 G_1^1 、 S^1 、 G_2^1 、 M^1 , 作为仓室模型的初始值。

2.3. 仓室模型

下面, 对第二阶段细胞占比的动态分布进行建模。根据细胞周期的演进过程, 不同周期阶段的细胞占比满足如下微分方程:

$$\frac{dG_1}{dt} = 2\beta_4 M - \beta_1 G_1, \quad (4)$$

$$\frac{dS}{dt} = \beta_1 G_1 - \beta_2 S, \quad (5)$$

$$\frac{dG_2}{dt} = \beta_2 S - \beta_3 G_2, \quad (6)$$

$$\frac{dM}{dt} = \beta_3 G_2 - \beta_4 M. \quad (7)$$

其中, G_1 、 S 、 G_2 、 M 分别表示 G1 期、S 期、G2 期、M 期细胞的比例, β_1 、 β_2 、 β_3 、 β_4 分别表示 G1 期到 S 期、S 期到 G2 期、G2 期到 M 期的转化速率、M 期到 G1 期的转化速率。根据转化速率与细胞在各仓室的平均驻留时间的关系, 可知四个细胞周期阶段的平均驻留时间分别为

$$t_1 = \frac{1}{\beta_1}, t_2 = \frac{1}{\beta_2}, t_3 = \frac{1}{\beta_3}, t_4 = \frac{1}{\beta_4}. \quad (8)$$

2.4. 改进的仓室模型

根据 Lonati 等人[6]的思路, 本文还构建了改进的全过程仓室模型作为比较模型, 主要通过改变 G1 期到 S 期以及 G2 期到 M 期的转化速率 β_1 、 β_3 , 延长 G1 期与 G2 期时长, 从而体现 G1 期阻滞和 G2 期阻滞现象。本文设置了 2 个速率切换点 t_{d1} 、 t_{d2} , 在时间区间为 $[0, t_{d1}]$ 时, G1 期到 S 期的转化速率为 β_{11} , 在时间区间为 $[t_{d1}, T]$ 时, G1 期到 S 期的转化速率为 β_{12} ; 在时间区间为 $[0, t_{d2}]$ 时, G2 期到 M 期的转化速率为 β_{31} , 在时间区间为 $[t_{d2}, T]$ 时, G2 期到 M 期的转化速率为 β_{32} 。

3. 参数辨识模型与算法

3.1. 参数辨识模型

为了使所建立的细胞周期动力学模型能够准确反映实际生物过程, 需对模型中未知参数进行辨识。本文以实验测量数据与模型计算值之间的加权均方根误差(WRMSE)最小化为目标, 对模型关键参数进行优化和求解。

设 μ_1 、 μ_2 、 σ_1 、 σ_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3 、 β_4 、 β_{11} 、 β_{12} 、 β_{31} 、 β_{32} 、 t_{d1} 、 t_{d2} 为待辨识的十四个参数。根据文献[11], G2 期细胞阻滞的时长超过 10 h, 因此本文设置 μ_2 下界为 10, 上界为 15。而 G1 期阻滞的时长远低于 G2 期阻滞时长[12][13], 故本文选择 1 和 5 作为 μ_1 的下界和上界。此外, β_1 (同 β_{11} 和 β_{12})、 β_2 、 β_3 (同 β_{31} 和 β_{32})、 β_4 的上下界参考自文献[6]中 Lonati 等人的边界设定。由于目前缺少有关 σ_1 、 σ_2 和 t_{d1} 、 t_{d2} 这方面研究的文献, 因此, 本文根据前期的数值实验设定 0.1 和 0.5 为 σ_1 、 σ_2 的下界和上界, 0 和 10 为 t_{d1} 、 t_{d2} 的下界和上界。综上, 待辨识参数的取值范围见表 1。

Table 1. Parameter value range table

表 1. 参数取值范围表

参数	μ_1	μ_2	σ_1	σ_2	β_1	β_2	β_3	β_4	t_{d1}	t_{d2}
初始值	1.5	13	0.3	0.3	0.05	0.3	0.3	2	5	5
上界	3	15	0.5	0.5	0.06	0.5	0.5	5	10	10
下界	1	10	0.1	0.1	0.03	0.05	0.05	2	0	0

记实验观测序列为 $y = [y_1, y_2, \dots, y_{q_1}, \dots, y_q]^T$, 相应时刻的模型计算值序列为 $\hat{y} = [\hat{y}_1, \hat{y}_2, \dots, \hat{y}_{q_1}, \dots, \hat{y}_q]^T$, 其中, $y_i = [y_{i,1}, y_{i,2}, y_{i,3}, y_{i,4}]$ 为第 i 个观测时刻的 G1 期、S 期、G2 期、M 期细胞占比的观测值, $\hat{y}_i = [\hat{y}_{i,1}, \hat{y}_{i,2}, \hat{y}_{i,3}, \hat{y}_{i,4}]$ 为相应的计算值, 且前 q_1 个计算值由蒙特卡罗模型计算得到, 后 $q - q_1$ 个计算值由仓室模型计算得到。定义辨识问题的目标函数如下:

$$J = \sqrt{\frac{1}{\sum_{j=1}^6 \lambda_j} \left(\sum_{i=1}^{q_1} \sum_{j=1}^4 \lambda_j (y_{i,j} - \hat{y}_{i,j})^2 + \sum_{i=q_1+1}^q \sum_{j=5}^6 \lambda_j (y_{i,j} - \hat{y}_{i,j})^2 \right)} \quad (9)$$

这里, λ_j 为不同周期阶段细胞占比的权重, 根据前期的数值实验, $\lambda = [\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_6]$ 的取值为 $[1, 1, 1, 1.2, 1.5, 1.5]$ 。

在以方程(9)所定义的误差泛函的辨识问题中, 前 q_1 个时刻的计算值需通过逐一模拟每个细胞的周期演化过程来估算。由于该估算结果不存在解析解, 目标泛函没有显式的梯度公式, 因此基于梯度的优化方法是不适用的, 可以采用智能优化算法进行求解。另一方面, 由于在求解蒙特卡罗模型时, 需要模拟每个细胞周期的进程, 而模拟细胞规模大, 所以给定一组参数值下, 数值求解本文模型的计算量不可忽视。如果使用群智能优化方法(如粒子群或者遗传算法等), 则在一次迭代中, 需要大量重复性地求解本文模型, 会产生巨大的计算成本。因此, 本文采用基于单粒子迭代的模拟退火算法作为参数辨识的优化算法。

本文模拟的细胞数在数值实验中取值为 $N = 10000$ 。根据文献[11]-[13], 设定 t_{c_1} 和 t_{c_2} 的理论值分别为 1.0109 和 13.8250。当 $N = 10000$ 时, 进行 10 组随机取样, 分别计算 t_{c_1} 和 t_{c_2} 的均值和方差。各组 t_{c_1} 的均值在 1.0032 至 1.0226 之间波动, 10 组均值为 1.0105, 与理论值的偏差仅为 0.0004; 各组 t_{c_1} 方差位于 0.0643 至 0.0704 之间, 平均为 0.0680。对于 t_{c_2} , 各组均值在 13.8118 至 13.8326 之间波动, 平均为 13.8196, 与理论值的偏差约为 0.0054; 各组方差位于 0.1681 至 0.1803 之间, 平均为 0.1739。所有参数的组间标准差均极小, 表明模拟结果在各组间高度一致, 当前样本量下表现出良好的稳定性, 故满足可靠性要求。

3.2. 模拟退火算法

模拟退火(Simulated Annealing, SA)算法是一种应用广泛的局部搜索算法, 模拟了物理退火过程[14][15], 其具体算法流程[16]如下:

(1) 初始化参数

设定初始温度 T_0 、终止温度 T_{end} 以及温度衰减系数 α 为 100、 1.0×10^{-8} 、0.985, 最大迭代次数 $K_{max} = 500$ 。随机生成初始解 x , 计算目标函数值 $J(x)$, 并初始化当前的最优解为 $x_{best} = x$ 。

(2) 迭代过程

设置当前温度 $T = T_i$, 对当前解 $x_{i,t}$ 进行邻域扰动生成新解:

$$x_{i,t+1} = x_{i,t} + \Delta x_{i,t};$$

同时计算能量差

$$\Delta J = J(x_{i,t+1}) - J(x_{i,t}).$$

依据 Metropolis 准则更新解:

$$x_{i,t+1} = \begin{cases} x_{i,t+1}, & \Delta J \leq 0 \text{ 或 } rand < \exp(-\Delta J/T_i) \\ x_{i,t}, & \text{其他} \end{cases},$$

若新生成的候选解能量值小于当前最优解的能量值, 则将最优解更新为该候选解。每次迭代后, 按照 $T_{k+1} = \alpha \cdot T_k$ 进行降温。

(3) 算法终止与输出

当 $T < T_{end}$ 或达到 K_{max} 时终止迭代, 输出全局最优解 x_{best} 以及对应的能量值 $J(x_{best})$ 。

4. 数值结果与讨论

4.1. 数值结果

本文以 Lonati 等人[6]工作中的实验数据作为参数辨识的依据。待辨识的参数包括: 阻滞时长 t_{c_1} 、 t_{c_2} 的均值 μ_1 、 μ_2 和方差 σ_1 、 σ_2 , G1、S、G2、M 四个细胞周期阶段间的转化速率 β_1 、 β_2 、 β_3 、 β_4 , 以及两个转化速率切换时间点 t_{d1} 、 t_{d2} 及其对应的四个不同阶段转化速率 β_{11} 、 β_{12} 、 β_{31} 、 β_{32} 。

利用模拟退火算法, 对本文模型的参数进行辨识, 同时也对仅用仓室模型模拟对照组和同组数据的参数进行了辨识, 辨识结果见表 2~4。在实际的数值实验中, 根据 $T_{max} = \max\{t^1, \dots, t^N\}$ 得到的 T_{max} 的值约为 42 h, 显然这个值是比较保守的。 T_{max} 的意义在于保证每个细胞都能经历相应的阻滞阶段, 从数值结果来看, 只要超过 20 个小时, 几乎所有的细胞都会完成细胞阻滞阶段的过程。因此, 结合实验记录的时刻点, 我们在数值模拟过程中选取 $T_{max} = 24h$ 以缩短不必要的蒙特卡罗模拟时长, 从而减小计算量。

在最优参数下, 使用仓室模型模拟 0 Gy (实验对照组) 和 2 Gy 放疗组数据的结果分别见图 3 和图 4; 使用本文模型模拟 2 Gy 放疗组的图像见图 5; 2 Gy 剂量下本文模型与改进仓室模型的拟合曲线对比见图 6, 四阶段均方根误差对比见表 5。

由图 3 和图 4 可知, 对于无放疗情形, 仅用仓室模型就可以较好地模拟。但即使是分阶段调整转化速率后的仓室模型, 对于 2 Gy 放疗组数据的拟合仍存在较大误差, 且模拟曲线难以刻画由于时滞带来的细胞积累或损失现象。由图 5 和表 5 可知, 本文模型将拟合误差从 0.9106 显著降低至 0.8349; 同时, 在 0~10 h 内, G1 时相的倒 U 型图像、S 时相的 U 型图像体现了 G1 期阻滞引起的 G1 期细胞累积和 S 期细胞进项减少, G2 时相的倒 U 型图像体现了 G2 期阻滞造成的 G2 期细胞累积, 与文献[5]的观察结果一致。此外, 在 0~10 h 和 24~30 h 这两个时间段, 本文模型的误差更小, 从数据上体现了本文模型刻画射线带来的细胞周期延迟现象的相对准确性。

从表 4 可知, μ_1 的拟合值为 1.0109, 显著小于 μ_2 的拟合值 13.8250, 这一结果也符合已有工作关于放疗后细胞 G1 期阻滞的时间相对较短, 而 G2 期阻滞通常会显著延长的结论[12] [13]。此外, β 的取值反映了细胞周期阶段的长短差异, 可以发现 G1 期和 S 期的平均驻留时间要显著长于 G2 期和 M 期, 这一结果与 Ray 等人的发现一致[10]。

需要提及的是, Lonati 等人在其构建的仓室模型中, 使用阶跃函数来刻画射线诱导的细胞周期检查点的抑制现象, 即在一个给定的时间区间内, 通过改变代表细胞周期阶段驻留时间的参数值来反映细胞周期延迟现象[6]。但是, 正如前面所说, 仓室模型无法刻画每个细胞因所处细胞阶段的不同, 射线对其细胞周期延迟存在差异的现象。因此, 该工作模型虽然从模拟结果上展现了良好的拟合效果, 但辨识的参数值, 特别是射线造成的细胞周期延迟时长与实验观测结果明显不符, 如 G1 期时长显著偏长, 与实际实验中观测到的 IMR90 细胞 G1 期时长存在明显偏差。而本文在这一方面的结果, 要更为合理。

Table 2. Specific parameter values and weighted root mean square error of the compartment model at 0 Gy dose

表 2. 0 Gy 剂量下仓室模型特异性参数取值及加权均方根误差

模型	剂量/Gy	β_1	β_2	β_3	β_4	WRMSE
仓室	0	0.0500	0.1448	0.2350	1.5843	0.6469

Table 3. Specific parameter values of the improved compartment model under a 2 Gy dose
表 3. 2 Gy 剂量下改进后的仓室模型特异性参数取值

模型	剂量/Gy	β_{11}	β_{12}	β_2	β_{31}	β_{32}	β_4	t_{d1}	t_{d2}
仓室	2	0.0305	0.0305	0.2655	0.0519	0.2157	2.3289	0.552	4.968

Table 4. Specific parameter values of the mixed model under a 2 Gy dose
表 4. 2 Gy 剂量下混合模型特异性参数取值

模型	剂量/Gy	μ_1	μ_2	σ_1	σ_2	β_1	β_2	β_3	β_4
混合模型	2	1.0109	13.8250	0.2595	0.4183	0.0501	0.3046	0.3134	3.9918

Table 5. Comparison of four-stage weighted root mean square errors between the mixed model and the improved compartment model at a dose of 2 Gy
表 5. 2 Gy 剂量下混合模型与改进的仓室模型四阶段加权均方根误差对比

时间段/h		[0, 10)	[10, 24)	[24, 30)	[30, 72]	全过程
平均 误差	改进的仓室模型	1.509	0.7607	0.6122	0.3578	0.9106
	混合模型	1.2095	0.9775	0.3785	0.5678	0.8349

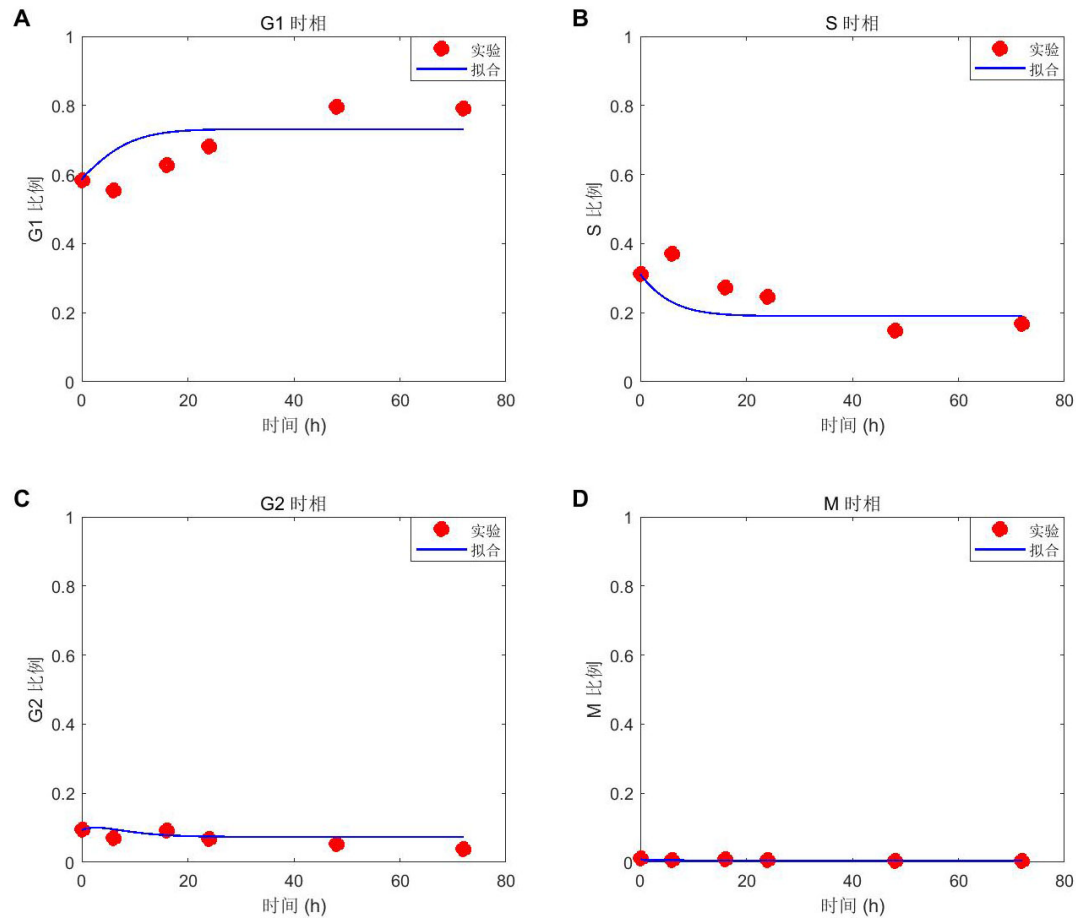


Figure 3. Simulation control group of the compartment model
图 3. 仓室模型模拟对照实验组

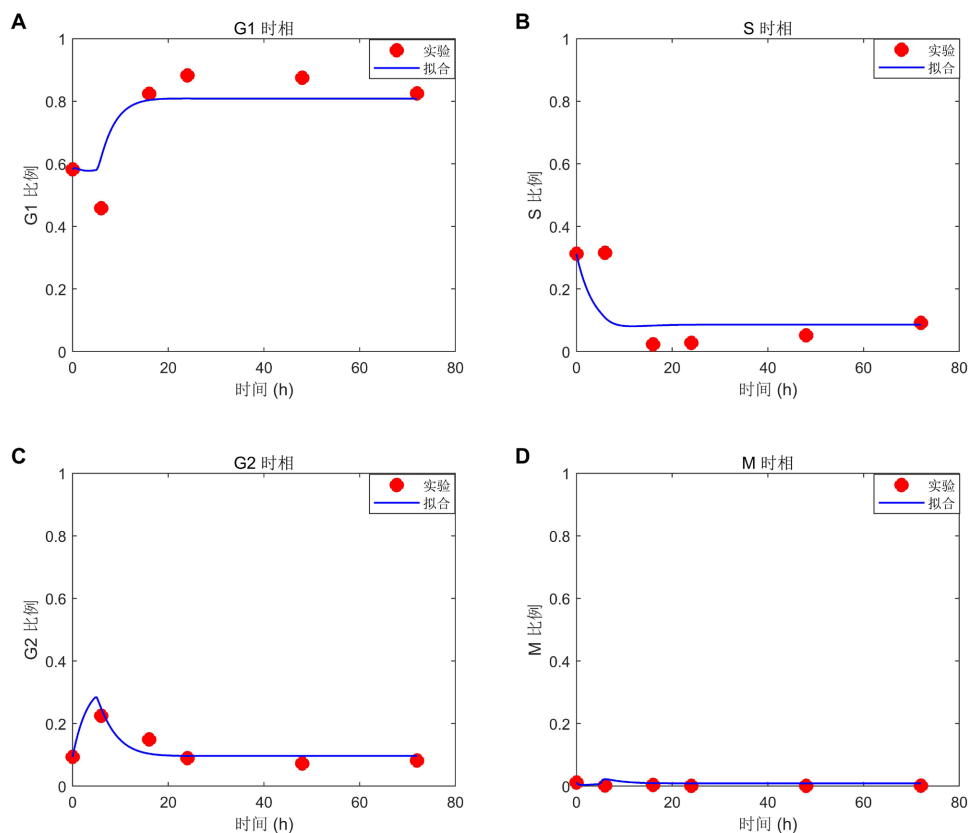


Figure 4. Simulation of the 2 Gy irradiation group in the compartment model

图 4. 仓室模型模拟 2 Gy 照射组

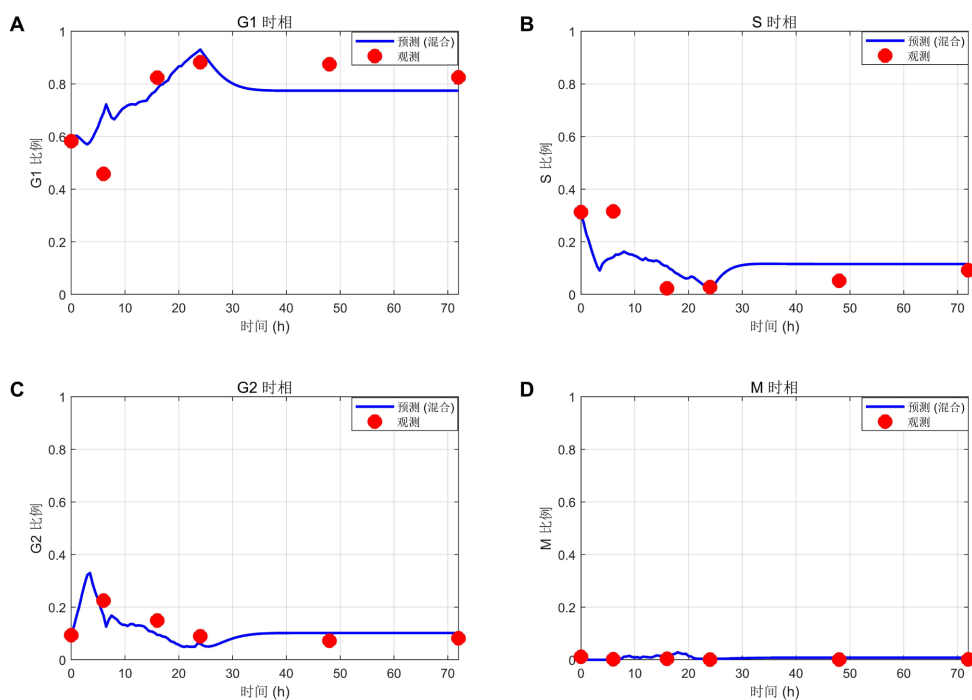


Figure 5. Fitting of the model proposed in this paper to the 2 Gy irradiation group

图 5. 本文模型拟合 2 Gy 照射组

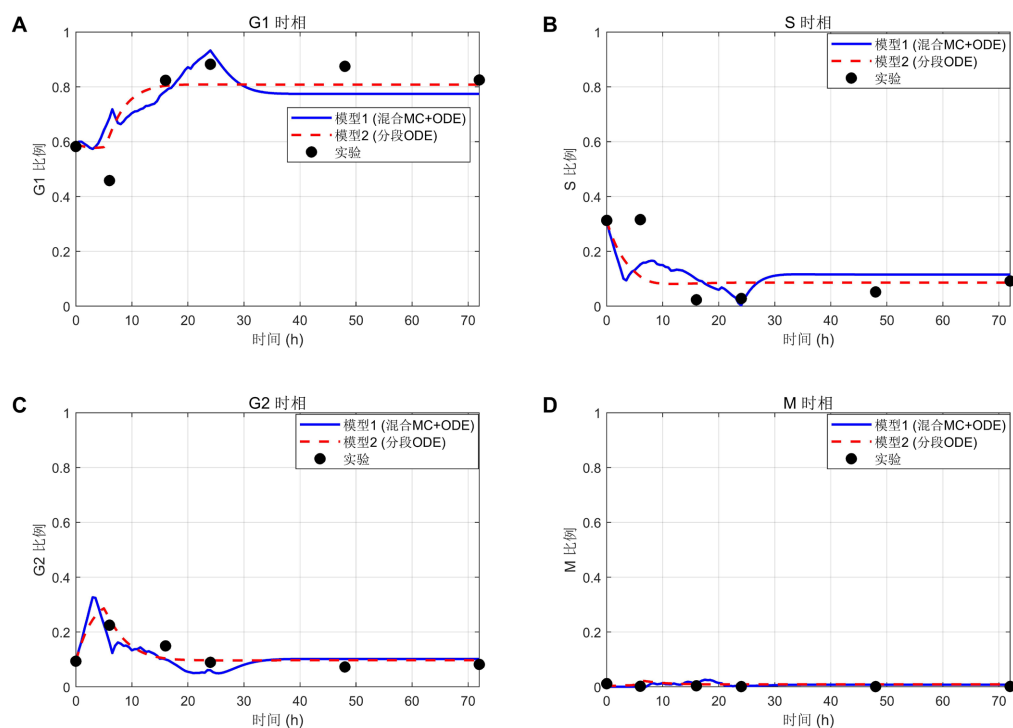


Figure 6. Comparison diagram of the two models in the 2 Gy irradiation group

图 6. 2 Gy 照射组两个模型对比图

4.2. 灵敏度分析

4.2.1. 算法灵敏度分析

由迭代收敛曲线图 7 可见, 本文模拟退火优化过程具备良好的收敛特性与数值稳定性。迭代初期目标函数值快速下降, 算法快速搜索到较优可行解; 迭代至约 160 次后, 目标函数下降速率显著降低, 收敛曲线趋于平缓, 最终稳定收敛至最优目标函数值 0.8349。整体曲线无震荡、发散现象, 说明随迭代推进, 算法降温机制有效降低劣解接受概率, 逐步逼近全局最优, 寻优过程稳定可靠, 参数优化结果具备较强稳定性。

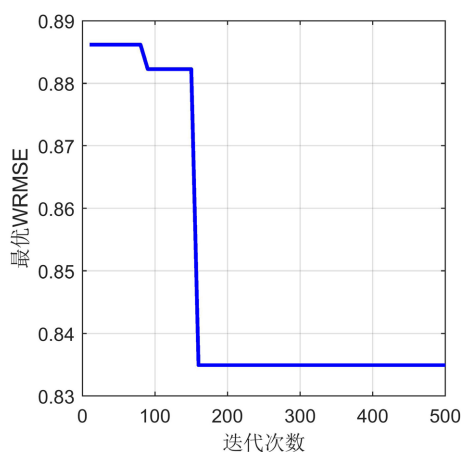


Figure 7. Convergence plot of the simulated annealing algorithm

图 7. 模拟退火算法收敛图

4.2.2. $T_{\max}$ 灵敏度分析

本文以最优加权均方根误差作为模型拟合精度评价指标, 对目标切换点 $T_{\max}$ 进行区间 20~40 h 的参数灵敏度分析, 结果见图 8。从图中可以看出, 随着 $T_{\max}$ 由 20 h 增大至 25 h, 模型最优 WRMSE 持续降低, 拟合精度逐步提升; 当 $T_{\max}$ 位于区间 25~30 h 时, 最优 WRMSE 稳定维持在全区间最低水平且几乎无波动, 该区间为 $T_{\max}$ 的鲁棒最优取值窗口, 参数小幅变动不会显著影响模型拟合效果, 此区间最小值为 25 h 处的 0.7997; 当 $T_{\max}$ 超过 30 h 时, 最优 WRMSE 逐渐增大, 但全程无突变现象。综上, $T_{\max}$ 属于中等灵敏度参数, 偏离 25~30 h 最优区间会造成模型精度显著降低。因此, 本文选取 $T_{\max} = 24$ h 接近最优区间, 且方便计算误差, 较为合理。

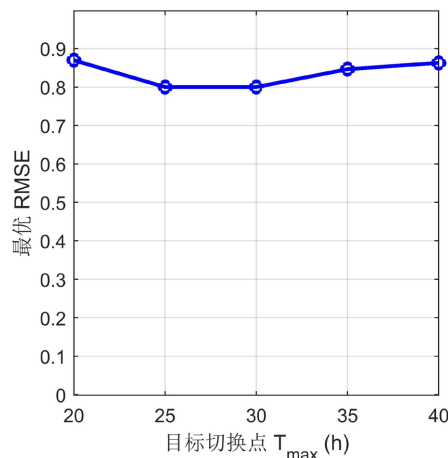


Figure 8. $T_{\max}$ sensitivity analysis

图 8. $T_{\max}$ 灵敏度分析

4.3. 算法稳健性分析

本文采用模拟退火算法对模型参数进行全局优化, 并通过 10 次独立运行求得参数均值和方差来评估参数的稳健性。表 6 展示了 8 个参数的均值、方差和最优值。统计结果表明, 8 个参数整体拟合稳定性较好, 各参数最优值均落在对应均值 $\pm$ 标准差的合理波动区间内, 无明显偏离全局均值的异常值。其中代表 G1、G2 期检查点正态分布特征的 μ_1 和 μ_2 最优值与均值存在小幅偏移, 但符合 G1 期阻滞短于 G2 期阻滞的生物学规律[11]; σ_1 和 σ_2 数值偏小, 说明细胞个体间阻滞时长异质性较低, 拟合结果离散程度可控。 $\beta_1 \sim \beta_4$ 标准差相对较低, 尤其是 β_1 标准差仅 0.0022, 说明 G1 期到 S 期转化速率的拟合收敛性最优; 其次, β_2 、 β_3 同样波动较小, 证明细胞周期转化率参数经优化后具备可靠重复性。整体参数波动幅度均处于可接受范围, 且最优参数能够稳定复现实验观测的 G1、S、G2、M 期细胞占比时序变化, 模型参数可信度较高。

Table 6. Table of mean and standard deviation of parameters of simulated annealing operation for 10 runs

表 6. 10 次模拟退火运算参数的均值和标准差表

参数	μ_1	μ_2	σ_1	σ_2	β_1	β_2	β_3	β_4
均值	1.5953	13.0709	0.3092	0.3501	0.0508	0.3008	0.2965	2.4765
标准差	0.4037	0.6615	0.0890	0.0851	0.0022	0.0219	0.0264	0.7831
最优值	1.0109	13.8250	0.2595	0.4183	0.0501	0.3046	0.3134	3.9918

5. 结论与展望

本文构建了蒙特卡罗模型与仓室模型相结合的双阶段混合模型, 用以刻画射线诱导细胞周期动态再分布的生物过程。该混合模型既能弥补仓室模型无法准确刻画每个细胞在射线照射后仅在最近一个细胞周期检查点产生延迟现象的问题, 又避免了蒙特卡罗模型长时间模拟指数生长期细胞种群动力学面临的巨大计算量问题。数值结果表明, 本文所构建的双阶段混合模型具有良好的拟合性能。此外, 本文的模拟结果展示了射线照射后不同细胞阶段细胞数量动态变化规律, 可以为临床上找准分次放疗间隔时间提供参考。

本文假设细胞在 M 期结束后直接进入 G1 期, 这一假设对于本文所研究的指数生长期的细胞种群是合理的。但是, 临床上的肿瘤细胞种群结构要比细胞实验的细胞种群的构成复杂得多。未来, 我们将考虑有丝分裂结束后, 部分细胞会脱离周期进入静止期(G0 期), 永久性退出细胞周期或适时重新进入细胞周期的可能, 使模型更贴合临床上肿瘤治疗面临的实际情况。

基金项目

福建省自然科学基金面上项目(2025J01674)。

参考文献

- [1] GBD 2023 Cancer Collaborators (2025) The Global, Regional, and National Burden of Cancer, 1990-2023, with Forecasts to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet (London, England)*, **406**, 1565-1586.
- [2] Bhat, G.R., Hyole, R.G. and Li, J. (2021) Head and Neck Cancer: Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Cancer Research*, **152**, 67-102.
- [3] Pawlik, T.M. and Keyomarsi, K. (2004) Role of Cell Cycle in Mediating Sensitivity to Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **59**, 928-942. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.005>
- [4] Paulovich, A.G., Toczyski, D.P. and Hartwell, L.H. (1997) When Checkpoints Fail. *Cell*, **88**, 315-321. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81870-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81870-x)
- [5] 刘光伟, 龚守良. 电离辐射诱导的细胞 G2 期阻滞[J]. 国外医学(放射医学核医学分册), 2002, 26(4): 180-182.
- [6] Lonati, L., Barbieri, S., Guardamagna, I., Ottolenghi, A. and Baiocco, G. (2021) Radiation-Induced Cell Cycle Perturbations: A Computational Tool Validated with Flow-Cytometry Data. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 925. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79934-3>
- [7] Ubezio, P. (2024) Challenging Age-Structured and First Order Transition Cell Cycle Models of Cell Proliferation. In: *SEMA SIMAI Springer Series*, Springer, 261-276. https://doi.org/10.1007/978-3-031-60773-8_13
- [8] Boldog, P. and Röst, G. (2025) Simulating Cell Populations with Explicit Cell Cycle Length-Implications to Cell Cycle Dependent Tumour Therapy. <https://arxiv.org/abs/2503.23254>
- [9] Schafer, K.A. (1998) The Cell Cycle: A Review. *Veterinary Pathology*, **35**, 461-478. <https://doi.org/10.1177/030098589803500601>
- [10] Ray, S., Panda, S.K., Nayak, S.R., Behera, S., Bhanja, S.S. and Acharya, V. (2019) A Review on Cell Cycle Checkpoints in Relation to Cancer. *The Journal of Medical Sciences*, **5**, 88-95. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10045-00138>
- [11] König, K. and Baisch, H. (1980) DNA Synthesis and Cell Cycle Progression of Synchronized L-Cells after Irradiation in Various Phases of the Cell Cycle. *Radiation and Environmental Biophysics*, **18**, 257-266. <https://doi.org/10.1007/bf01324268>
- [12] Ochab-Marcinek, A., Gudowska-Nowak, E., Nasonova, E. and Ritter, S. (2009) Modeling Radiation-Induced Cell Cycle Delays. *Radiation and Environmental Biophysics*, **48**, 361-370. <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0239-7>
- [13] Scholz, M., Kraft-Weyrather, W., Ritter, S. and Kraft, G. (1994) Cell Cycle Delays Induced by Heavy Ion Irradiation of Synchronous Mammalian Cells. *International Journal of Radiation Biology*, **66**, 59-75. <https://doi.org/10.1080/09553009414550951>
- [14] 毛照昉, 王威, 方侃, 等. 基于模拟退火算法的人机协同装配线平衡问题研究[J]. 控制与决策, 2024, 39(10): 3366-3374.

- [15] Li, Y.C., Kucukkoc, I. and Tang, X.W. (2021) Two-Sided Assembly Line Balancing That Considers Uncertain Task Time Attributes and Incompatible Task Sets. *International Journal of Production Research*, **59**, 1736-1756.
<https://doi.org/10.1080/00207543.2020.1724344>
- [16] 刘雨欣, 李梓响, 郑晨昱, 等. 模型和学习驱动的模拟退火算法求解面向成本的双边装配线平衡问题[J]. 机床与液压, 2026, 54(4): 102-109.