Advances in Applied Mathematics 应用数学进展, 2026, 15(11), 111-128
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/aam
https://doi.org/10.12677/aam.2026.1511436

Hans汉斯

随机乳腺癌肿瘤免疫模型的阈值动力学与最优控制

段映国*，江绍萍#，赵志杰

云南民族大学数学与计算机科学学院，云南 昆明

收稿日期：2026年10月9日；录用日期：2026年11月2日；发布日期：2026年11月17日

摘　要

肿瘤与免疫系统之间的相互作用在乳腺癌进展中起着至关重要的作用。由于肿瘤微环境内资源可用性有限，这一特殊微环境中的扰动也对肿瘤－免疫串扰产生不可忽视的调控作用。因此，本研究聚焦于乳腺癌中的随机肿瘤－免疫相互作用模型。首先，通过构造合适的Lyapunov函数，证明了随机模型全局正解的存在唯一性；其次，给出了肿瘤随机持久的阈值条件；第三，并且也给出了肿瘤随机灭绝的阈值条件，并研究了肿瘤灭绝情形下其他细胞群体的动力学行为；第四，利用随机控制理论得到了最优控制策略；最后，通过数值模拟验证了上述理论结果。模拟结果表明，随机扰动的增强能够抑制肿瘤增殖，而最优控制策略能够加速肿瘤灭绝。

关键词

乳腺癌，全局正解，随机持久，随机灭绝，最优控制

Threshold Dynamics and Optimal Control of a Stochastic Breast Cancer Tumor-Immune Model

Yingguo Duan*, Shaoping Jiang#, Zhijie Zhao

School of Mathematics & Computer Science, Yunnan Minzu University, Kunming Yunnan

Received: October 9, 2026; accepted: November 2, 2026; published: November 17, 2026

Abstract

The interaction between tumors and the immune system plays a crucial role in the progression of

*第一作者。
#通讯作者。

文章引用: 段映国, 江绍萍, 赵志杰. 随机乳腺癌肿瘤免疫模型的阈值动力学与最优控制[J]. 应用数学进展, 2026, 15(11): 111-128. DOI: 10.12677/aam.2026.1511436

breast cancer. Due to limited resource availability within the tumor microenvironment, perturbations in this specific microenvironment also exert a non-negligible regulatory effect on tumor-immune crosstalk. Therefore, this study focuses on a stochastic tumor-immune interaction model in breast cancer. First, by constructing a suitable Lyapunov function, the existence and uniqueness of the global positive solution of the stochastic model are proven. Second, the threshold conditions for stochastic tumor persistence are derived. Third, the threshold conditions for stochastic tumor extinction are also derived, and the dynamic behavior of other cell populations under tumor extinction is investigated. Fourth, the optimal control strategy is obtained using stochastic control theory. Finally, the above theoretical results are verified through numerical simulations. Simulation results indicate that enhanced stochastic perturbations can inhibit tumor proliferation, while the optimal control strategy can accelerate tumor extinction.

Keywords

Breast Cancer, Global Positive Solution, Stochastic Persistence, Stochastic Extinction, Optimal Control

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

癌症是全球主要的公共卫生挑战之一，主要由于其高死亡率和缺乏有效治疗手段，对全球人口健康构成重大威胁[1]。此外，肿瘤细胞与免疫系统之间的相互作用是一个动态过程[2]，数学模型是阐明免疫系统清除肿瘤细胞机制的有力工具[3]。然而，肿瘤细胞行为受到温度、辐射、化学试剂以及氧气和营养供应波动等环境因素的调控[1] [4] [5]。由于系统的复杂性，系统参数的随机时间变化不可避免，从而在肿瘤－免疫相互作用中引入随机性[1]。因此，研究随机模型非常必要。

许多学者对随机模型进行了研究。Wang [6]等人研究了随机肿瘤－免疫模型，包括优化控制以及不同噪声强度对不同细胞的影响，包括其持久性和灭绝动力学。Kumar [7]等人建立了随机 HIV/AIDS 模型，其结果强调了随机效应在 HIV 动态过程中的重要性。Zouhri [8]等人考虑了癌症化疗的随机控制模型，旨在寻找最优治疗方案，结果表明所提方案能够在随机过程下最小化肿瘤细胞数量和化疗副作用。Zhou [9]等人研究了肿瘤－免疫模型的阈值动力学，推导了肿瘤灭绝和持久性的阈值条件，并研究了平稳分布和遍历性。Tan [10]等人研究了 HIV-1 的随机模型，利用最优控制理论评估了三种干预策略，联合干预方案在严格成本约束下仍然有效，进一步降低干预成本可提高其成本效益。这些研究结果不仅为理解 HIV-1 感染动态提供了新的理论框架，也为优化治疗方案提供了可操作的临床见解，突出了成本考虑在 HIV-1 管理中的关键作用。Upadhyay 和 Barman [11]从理论和生物学角度探讨了肿瘤微环境中的分岔、混沌动力学以及噪声诱导的随机模型。该研究建立了一个连接确定性和随机过程的统一框架，为更好地理解和控制癌症进展提供了理论基础。

综上所述，有必要将肿瘤－免疫模型修改为随机模型，这有助于理解癌症进展并提供相对应的理论依据。本文的结构如下。第 2 节建立乳腺癌肿瘤－免疫随机模型，并给出所需预备知识。第 3 节证明随机模型全局正解的存在唯一性。第 4 节研究肿瘤随机持久和随机灭绝的阈值条件，并研究当肿瘤灭绝后其余细胞群体的动态。第 5 节利用随机控制原理引入最优控制。数值模拟用于验证上述理论。最后，总结本文研究内容。

2. 模型构建与预备知识

2.1. 模型构建

Zhang [2]等人建立了一个数学模型，以阐明乳腺癌进展的潜在机制。该模型由五个细胞群体组成：肿瘤细胞$C(t)$、树突状细胞$D(t)$、自然杀伤(NK)细胞$N(t)$、调节性 T 细胞$T_r(t)$和 CD8+ T 细胞$T_8(t)$。模型如下：

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}C}{\mathrm{d}t} = \lambda_1 C\left(1-\dfrac{C}{K_1}\right) - \eta_1 T_8 C - \eta_2 NC - d_1 C, \\ \dfrac{\mathrm{d}D}{\mathrm{d}t} = \lambda_2 s_1 \dfrac{C}{K_2 + C} - d_2 D, \\ \dfrac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = \delta - d_3 N - \gamma T_r N + \alpha N \dfrac{C}{1 + C/\beta_1 + N/\beta_2}, \\ \dfrac{\mathrm{d}T_r}{\mathrm{d}t} = -d_4 T_r + \lambda_3 s_2 \dfrac{C}{K_3 + C}, \\ \dfrac{\mathrm{d}T_8}{\mathrm{d}t} = -d_5 T_8 + \lambda_4 s_3 \dfrac{D}{K_3 + D} \dfrac{1}{1 + T_r/K_4}. \end{cases} \tag{1}$$

参数含义见表 1。

通常，免疫细胞的死亡机制是程序性的[1]。然而，肿瘤微环境中的极端条件可能诱导免疫细胞死亡率发生显著变化[12]。这些变化源于肿瘤微环境的异质性和动态变化。Zhang [2]等人的确定性模型成功刻画了肿瘤与免疫系统相互作用的平均趋势，但忽略了微环境的内在随机性。为了更真实地反映这种不确定性，本文引入随机扰动。考虑到种群的绝对波动幅度通常与其自身规模密切相关(例如，肿瘤体积越大，微环境营养耗竭带来的随机影响越显著)，本文采用与种群大小成比例的乘性噪声进行建模[1]。具体而言，本文考虑到环境中营养供应或生长因子的随机变化，这些变化直接影响肿瘤细胞的生长率λ_1 [1]。同时，本文还考虑到肿瘤微环境中血管生成波动、免疫细胞浸润效率变化等不同生物学情景对细胞$D(t)$、$N(t)$、$T_r(t)$和$T_8(t)$死亡率的随机波动影响，因此建立如下随机模型(2)。

$$\begin{cases} \mathrm{d}C = \left[\lambda_1 C\left(1-\dfrac{C}{K_1}\right) - \eta_1 T_8 C - \eta_2 NC - d_1 C\right]\mathrm{d}t + \sigma_1 C(t)\mathrm{d}B_1(t), \\ \mathrm{d}D = \left[\lambda_2 s_1 \dfrac{C}{K_2 + C} - d_2 D\right]\mathrm{d}t + \sigma_2 D(t)\mathrm{d}B_2(t), \\ \mathrm{d}N = \left[\delta - d_3 N - \gamma T_r N + \alpha N \dfrac{C}{1 + C/\beta_1 + N/\beta_2}\right]\mathrm{d}t + \sigma_3 N(t)\mathrm{d}B_3(t), \\ \mathrm{d}T_r = \left[-d_4 T_r + \lambda_3 s_2 \dfrac{C}{K_3 + C}\right]\mathrm{d}t + \sigma_4 T_r(t)\mathrm{d}B_4(t), \\ \mathrm{d}T_8 = \left[-d_5 T_8 + \lambda_4 s_3 \dfrac{D}{K_3 + D} \dfrac{1}{1 + T_r/K_4}\right]\mathrm{d}t + \sigma_5 T_8(t)\mathrm{d}B_5(t). \end{cases} \tag{2}$$

其中$\sigma_i\,(i=1,2,3,4,5)$为环境波动强度，$B_i(t)(i=1,2,3,4,5)$是定义在完备概率空间$(\Omega, \mathcal{F}, \{\mathcal{F}_t\}_{t\geq 0}, \mathbb{P})$上的独立标准布朗运动。滤子$\{\mathcal{F}_t\}_{t\geq 0}$满足通常条件。

Table 1. Parameter meanings and values
表 1. 参数含义以及数值

符号	生物学意义	单位/说明
λ_1	肿瘤生长率	1.5 day^{-1} [13]
K_1	肿瘤细胞承载能力	0.8 g/cm^3 [14]
η_1	CD8+ T 细胞对肿瘤细胞的杀伤率	328.55 $cm^3/g\cdot day$ [15]
η_2	NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤率	300 $cm^3/g\cdot day$ [2]
d_1	肿瘤细胞死亡率	0.17 day^{-1} [14]
λ_2	肿瘤细胞对树突状细胞(DC)的激活率	4 day^{-1} [16]
s_1	未成熟 DC 的基线水平	2×10^{-5} g/cm^3 [15]
K_2	肿瘤细胞的半饱和常数	0.4 g/cm^3 [14]
d_2	DC 死亡率	0.1 day^{-1} [14]
δ	肿瘤中 NK 细胞的流入率	5×10^{-5} $g/cm^3\cdot day$ [2]
d_3	NK 细胞死亡率	0.1 day^{-1} [17]
γ	调节性 T 细胞对 NK 细胞的杀伤率	150 $cm^3/g\cdot day$ [2]
α	肿瘤细胞对 NK 细胞的招募率	0.5 day^{-1} [2]
β_1	肿瘤细胞招募 NK 细胞的半饱和常数	0.4 day^{-1} [2]
β_2	NK 细胞招募 NK 细胞的半饱和常数	2×10^{-4} day^{-1} [2]
d_4	调节性 T 细胞死亡率	0.2 day^{-1} [15]
λ_3	肿瘤细胞对调节性 T 细胞的激活率	0.5 day^{-1} [2]
s_2	调节性 T 细胞前体的基线水平	4×10^{-4} g/cm^3 [15]
d_5	CD8+ T 细胞死亡率	0.18 day^{-1} [14]
λ_4	DC 对 CD8+ T 细胞的激活率	5.4 day^{-1} [2]
s_3	CD8+ T 细胞前体的基线水平	2×10^{-4} g/cm^3 [15]
K_3	调节性 T 细胞对 CD8+ T 细胞功能的抑制	2.5×10^{-4} g/cm^3 [15]
K_4	DC 的半饱和常数	4×10^{-4} g/cm^3 [15]

2.2. 预备知识

引理 2.1 (Itô 公式[18])考虑一个 d 维扩散过程 $X(t)$ $(t\neq0)$，其初始值为 $X(0)\in\mathbb{R}^d$，该过程可表示为如下随机微分方程：

$$\mathrm{d}X(t)=f(X(t))\mathrm{d}t+g(X(t))\mathrm{d}B(t),$$

其中 $f\in\mathcal{L}^1(\mathbb{R}_+,\mathbb{R}^d)$，$g\in\mathcal{L}^2(\mathbb{R}_+,\mathbb{R}^{d\times m})$。$B(t)$ 是定义在完备概率空间 $(\Omega,\mathcal{F},\{\mathcal{F}_t\}_{t\geq0},\mathbb{P})$ 上的 m 维标准布朗运动。令 $C^{2,1}(\mathbb{R}^d\times\mathbb{R}_+;\mathbb{R})$ 表示定义在 $\mathbb{R}^d\times\mathbb{R}_+$ 上的所有实值函数 $Z(X(t),t)$ 的集合，这些函数关于 x 连续二次可微，关于 t 连续一次可微。对于任意函数 $Z\in C^{2,1}(\mathbb{R}^d\times\mathbb{R}_+;\mathbb{R})$，其随机微分可表示为

$$\mathrm{d}Z(X(t),t)=\mathcal{L}Z(X(t),t)\mathrm{d}t+Z_X g(X(t))\mathrm{d}B(t),$$

其中 $\mathcal{L}$ 是微分算子，定义为

$$\mathcal{L}Z\left(X\left(t\right),t\right)=Z_t\left(X\left(t\right),t\right)+Z_X\left(X\left(t\right),t\right)f\left(X\left(t\right)\right)+\frac{1}{2}\operatorname{trace}\left(g^{\mathrm{T}}\left(X\left(t\right)\right)Z_{XX}\left(X\left(t\right),t\right)g\left(X\left(t\right)\right)\right),$$

其中

$$Z_t=\frac{\partial Z}{\partial t},\quad Z_X=\left(\frac{\partial Z}{\partial X_1},\cdots,\frac{\partial Z}{\partial X_d}\right),\quad Z_{XX}=\left(\frac{\partial^2 Z}{\partial X_i\partial X_j}\right)_{d\times d}.$$

引理 2.2 (局部鞅的强大数定律[19] [20])设 $M=\left\{M_t\right\}_{t\geq 0}$ 为在 $t=0$ 处消失的实值连续局部鞅，则

$$\lim_{t\to\infty}\left\langle M,M\right\rangle_t=\infty\ \text{a.s.}\Rightarrow\lim_{t\to\infty}\frac{M_t}{\left\langle M,M\right\rangle_t}=0\ \text{a.s.},$$

且也有 $\limsup_{t\to\infty}\dfrac{\left\langle M,M\right\rangle_t}{t}<\infty\ \text{a.s.}\Rightarrow\lim_{t\to\infty}\dfrac{M_t}{t}=0\ \text{a.s.}$，此处，$\left\langle\cdot\right\rangle$ 定义如下：

$$\left\langle x\left(t\right)\right\rangle=\frac{1}{t}\int_0^t x\left(s\right)\mathrm{d}s.$$

引理 2.3 [21]假设 $X\left(t\right)\in C\left[\Omega\times\left[0,+\infty\right),\mathbb{R}_+^0\right]$，其中 $\mathbb{R}_+^0=\left\{d:d>0,d\in\mathbb{R}\right\}$。如果存在三个正常数 η,t_0 和 η_0，使得

(1) $\ln X\left(t\right)\leq\eta t-\eta_0\int_0^t X\left(s\right)\mathrm{d}s+\sum_{i=1}^n\sigma_i B_i\left(t\right)$，那么 $\limsup_{t\to\infty}\dfrac{1}{t}\int_0^t X\left(s\right)\mathrm{d}s\leq\dfrac{\eta}{\eta_0}\ \text{a.s.}$。

(2) $\ln X\left(t\right)\geq\eta t-\eta_0\int_0^t X\left(s\right)\mathrm{d}s+\sum_{i=1}^n\sigma_i B_i\left(t\right)$，那么 $\liminf_{t\to\infty}\dfrac{1}{t}\int_0^t X\left(s\right)\mathrm{d}s\geq\dfrac{\eta}{\eta_0}\ \text{a.s.}$。

其中 $t\geq t_0$ 且 σ_i 对 $1\leq i\leq n$ 是常数。

引理 2.4 [22]随机微分方程由下式给出

$$\mathrm{d}\phi\left(t\right)=\left(\varrho-\varsigma\phi\left(t\right)\right)\mathrm{d}t+\sigma\phi\left(t\right)\mathrm{d}B\left(t\right).\tag{3}$$

设 $\phi_u\left(t\right)$ 是方程(3)在初始值 u 下的解。求解福克–普朗克方程得到 $\phi_u\left(t\right)$，其具有由密度函数刻画的特有平稳分布

$$f^*\left(x\right)=\frac{\bar{b}^{\bar{a}}}{\Gamma\left(\bar{a}\right)}x^{-(\bar{a}+1)}\mathrm{e}^{-\frac{\bar{b}}{x}},\quad x>0,$$

其中 $\bar{a}=\dfrac{2\varsigma+\sigma^2}{\sigma^2}$ 且 $\bar{b}=\dfrac{2\varrho}{\sigma^2}$。这里，$\Gamma\left(\cdot\right)$ 表示伽马函数。根据大数定律，我们有

$$\lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t\phi_u\left(s\right)\mathrm{d}s=\int_0^\infty xf^*\left(x\right)\mathrm{d}x=\frac{\varrho}{\varsigma}\quad\text{a.s.}.$$

3. 全局正解的存在唯一性

定理 3.1 对于任意初始值 $\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)\in\mathbb{R}_+^5$，模型(2)在 $t\geq 0$ 上存在唯一的正解 $\left(C\left(t\right),D\left(t\right),N\left(t\right),T_r\left(t\right),T_8\left(t\right)\right)$，并且该解以概率 1 保持在 $\mathbb{R}_+^5$ 中。

证明：注意到模型(2)的系数满足局部 Lipschitz 条件。即，对于任意初始值 $\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)\in\mathbb{R}_+^5$，模型(2)在 $\left[0,\tau_e\right)$ 上存在唯一的局部解 $\left(C\left(t\right),D\left(t\right),N\left(t\right),T_r\left(t\right),T_8\left(t\right)\right)$，其中 τ_e 是爆破时间。因此，为了证明局部解是全局的，只需证明 $\tau_e=\infty$ 几乎必然成立。为此，令 $n_0>0$ 充分大，使得 $\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)\in\left[\dfrac{1}{n_0},n_0\right]$。对于任意 $n>n_0$，通过定义停时 τ_n

$$\tau_n=\inf\left\{t\in[0,\tau_e):\min\left\{C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right\}\le\frac{1}{n}\text{或}\max\left\{C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right\}\ge n\right\}.$$

显然，τ_n是关于 n 的递增函数。定义 $\inf\{\varnothing\}=+\infty$，其中 $\varnothing$ 表示空集，且 $\tau_\infty=\lim_{n\to\infty}\tau_n$。由于 $\tau_\infty<\tau_e$ a.s.，可以推导得出 $\tau_\infty=\infty$ 导致 $\tau_e=\infty$，这意味着解是全局的。接下来，证明 $\tau_\infty=\infty$。

假设 $\tau_\infty<\infty$ a.s.，那么存在三个常数 $(\varepsilon_n,T_e,n_1)\in((0,1),\mathbb{R}_+,\mathbb{N}^*)$ 使得

$$\mathbb{P}(\tau_n\le T_e)\ge\varepsilon_n,\forall n\ge n_1. \tag{4}$$

定义 C^2 函数 $V:\mathbb{R}_+^5\to\mathbb{R}_+$ 为

$$V(C,D,N,T_r,T_8)=(C+1-\ln C)+(D+1-\ln D)+(N+1-\ln N)+(T_r+1-\ln T_r)+(T_8+1-\ln T_8),$$

通过应用 Itô 公式，得到

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}V=&\left(1-\frac{1}{C}\right)\left[\lambda_1C\left(1-\frac{C}{K_1}\right)-\eta_1T_8C-\eta_2NC-d_1C\right]+\left(1-\frac{1}{D}\right)\left[\lambda_2s_1\frac{C}{K_2+C}-d_2D\right]\\
&+\left(1-\frac{1}{N}\right)\left[\delta-d_3N-\gamma T_rN+\alpha N\frac{C}{1+C/\beta_1+N/\beta_2}\right]+\left(1-\frac{1}{T_r}\right)\left[-d_4T_r+\lambda_3s_2\frac{C}{K_3+C}\right]\\
&+\left(1-\frac{1}{T_8}\right)\left[-d_5T_8+\lambda_4s_3\frac{D}{K_3+D}\frac{1}{1+T_r/K_4}\right]+\frac{1}{2}\left(\sigma_1^2+\sigma_2^2+\sigma_3^2+\sigma_4^2+\sigma_5^2\right)\\
\le&\lambda_1C+\frac{\lambda_2s_1}{K_2}C+\delta+\alpha\beta_1N+\frac{\lambda_3s_2}{K_3}C+\frac{\lambda_4s_3}{K_3}D+\frac{\lambda_1}{K_1}C+\eta_1T_8+\eta_2N\\
&+d_1+d_2+d_3+\gamma T_r+d_4+d_5+\frac{1}{2}\left(\sigma_1^2+\sigma_2^2+\sigma_3^2+\sigma_4^2+\sigma_5^2\right)\\
\le&\delta+d_1+d_2+d_3+d_4+d_5+\frac{1}{2}\left(\sigma_1^2+\sigma_2^2+\sigma_3^2+\sigma_4^2+\sigma_5^2\right)\\
&+\left(\lambda_1+\frac{\lambda_2s_1}{K_2}+\frac{\lambda_3s_2}{K_2}+\frac{\lambda_1}{K_1}\right)C+\frac{\lambda_4s_3}{K_3}D+(\alpha\beta_1+\eta_2)N+\gamma T_r+\eta_1T_8\\
\le&\delta+d_1+d_2+d_3+d_4+d_5+\frac{1}{2}\left(\sigma_1^2+\sigma_2^2+\sigma_3^2+\sigma_4^2+\sigma_5^2\right)\\
&+2\left(\lambda_1+\frac{\lambda_2s_1}{K_2}+\frac{\lambda_3s_2}{K_2}+\frac{\lambda_1}{K_1}\right)(C+1-\ln C)+2\frac{\lambda_4s_3}{K_3}(D+1-\ln D)\\
&+2(\alpha\beta_1+\eta_2)(N+1-\ln N)+2\gamma(T_r+1-\ln T_r)+2\eta_1(T_8+1-\ln T_8)\\
\le&\theta_1+\theta_2V,
\end{aligned} \tag{5}$$

其中 $\theta_1=\delta+d_1+d_2+d_3+d_4+d_5+\frac{1}{2}\left(\sigma_1^2+\sigma_2^2+\sigma_3^2+\sigma_4^2+\sigma_5^2\right)$，

$\theta_2=2\left(\lambda_1+\frac{\lambda_2s_1}{K_2}+\frac{\lambda_3s_2}{K_2}+\frac{\lambda_1}{K_1}+\frac{\lambda_4s_3}{K_3}+\alpha\beta_1+\eta_2+\gamma+\eta_1\right)$。然后，对(5)式两边从 0 到 $\tau_n\wedge T_e$ 积分并取期望，可以得出

$$\begin{aligned}
&\mathbb{E}\left[V\left(C(\tau_n\wedge T_e),D(\tau_n\wedge T_e),N(\tau_n\wedge T_e),T_r(\tau_n\wedge T_e),T_8(\tau_n\wedge T_e)\right)\right]\\
\le&V(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80})+\theta_1T_e+\theta_2\mathbb{E}\int_0^{\tau_n\wedge T_e}V\left(C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right)\mathrm{d}t\\
=&V(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80})+\theta_1T_e+\theta_2\mathbb{E}\int_0^{T_e}\mathbb{I}_{[0,\tau_n]}(t)V\left(C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right)\mathrm{d}t\\
\le&V(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80})+\theta_1T_e+\theta_2\mathbb{E}\int_0^{T_e}V\left(C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right)\mathrm{d}t\\
=&V(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80})+\theta_1T_e+\theta_2\int_0^{T_e}\mathbb{E}\left(V\left(C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right)\right)\mathrm{d}t,
\end{aligned} \tag{6}$$

其中 $\mathbb{I}_A(\cdot)$ 表示集合 A 的指示函数。此外，根据 Gronwall 不等式，有

$$\mathbb{E}\left[V\left(C\left(\tau_n\wedge T_e\right),D\left(\tau_n\wedge T_e\right),N\left(\tau_n\wedge T_e\right),T_r\left(\tau_n\wedge T_e\right),T_8\left(\tau_n\wedge T_e\right)\right)\right]\le\left(V\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)+\theta_1T_e\right)\mathrm{e}^{\theta_2T_e}.$$

令 $\Omega_n=\left\{\omega:\tau_n\le T_e\right\}$。那么对于任意 $\omega\in\Omega_n$，至少有一个 $C\left(\tau_n(\omega)\wedge T_e\right),D\left(\tau_n(\omega)\wedge T_e\right),N\left(\tau_n(\omega)\wedge T_e\right),T_r\left(\tau_n(\omega)\wedge T_e\right)$ 和 $T_8\left(\tau_n(\omega)\wedge T_e\right)$ 等于 $1/n$ 或 n。因此，结合(4)~(6)，可以推导得出

$$\begin{aligned}&\varepsilon_n\left(n+1-\ln n\wedge\left(\frac{1}{n}+1+\ln n\right)\right)\\&\le\mathbb{E}\left[V\left(C\left(\tau_n\wedge T_e\right),D\left(\tau_n\wedge T_e\right),N\left(\tau_n\wedge T_e\right),T_r\left(\tau_n\wedge T_e\right),T_8\left(\tau_n\wedge T_e\right)\right)\right]\\&\le\left(V\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)+\theta_1T_e\right)\mathrm{e}^{\theta_2T_e}.\end{aligned}$$

令 $n\to\infty$

$$\infty\le\left(V\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)+\theta_1T_e\right)\mathrm{e}^{\theta_2T_e}<\infty,.$$

这导致矛盾。因此，$\tau_\infty=\infty$ a.s.

4. 随机持久与灭绝

4.1. 随机持久

定理 4.1 设 $\left(C(t),D(t),N(t),T_r(t),T_8(t)\right)$ 是模型(2)的任意正解，初始值为 $\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)\in\mathbb{R}_+^5$，如果 $\lambda_1>\dfrac{\eta_2\delta}{d_3}+d_1+\dfrac{1}{2}\sigma_1^2$，那么

$$\liminf_{t\to\infty}\left(\frac{\lambda_1}{K_1}+a_1\lambda_2s_1\frac{1}{K_2}+a_2\alpha\beta_2\right)\frac{1}{t}\int_0^tC(s)\mathrm{d}s\ge\lambda_1-\frac{\eta_2\delta}{d_3}-d_1-\frac{1}{2}\sigma_1^2>0\text{ a.s.}$$

这意味着肿瘤细胞 $C(t)$ 将长期存在。

证明：定义一个 C^2-函数 V_1，如下所示：

$$V_1(C,D,N,T_r,T_8)=-\ln C+a_1D+a_2N+a_3T_8,\tag{7}$$

对(7)式应用运用 Itô 公式，可以得到

$$\begin{aligned}\mathcal{L}V_1&=-\lambda_1\left(1-\frac{C}{K_1}\right)+\eta_1T_8+\eta_2N+d_1+\frac{1}{2}\sigma_1^2+a_1\left(\lambda_2s_1\frac{C}{K_2+C}-d_2D\right)\\&\quad+a_2\left(\delta-d_3N-\gamma T_rN+\alpha N\frac{C}{1+C/\beta_1+N/\beta_2}\right)+a_3\left(-d_5T_8+\lambda_4s_3\frac{D}{K_3+D}\frac{1}{1+T_r/K_4}\right)\\&\le-\lambda_1+\frac{\lambda_1}{K_1}C+\eta_1T_8+\eta_2N+d_1+\frac{1}{2}\sigma_1^2+a_1\lambda_2s_1\frac{1}{K_2}C-a_1d_2D\\&\quad+a_2\delta-a_2d_3N+a_2\alpha\beta_1C-a_3d_5T_8+a_3\lambda_4s_3\frac{1}{K_3}D\\&\le-\lambda_1+a_2\delta+d_1+\frac{1}{2}\sigma_1^2+\left(\frac{\lambda_1}{K_1}+a_1\lambda_2s_1\frac{1}{K_2}+a_2\alpha\beta_1\right)C\\&\quad+\left(\eta_1-a_3d_5\right)T_8+\left(\eta_2-a_2d_3\right)N+\left(a_3\lambda_4s_3\frac{1}{K_3}-a_1d_2\right)D,\end{aligned}$$

令 $\eta_1 - a_3 d_5 = 0$，$\eta_2 - a_2 d_3 = 0$，$a_3 \lambda_4 s_3 \frac{1}{K_3} - a_1 d_2 = 0$，解得 $a_3 = \frac{\eta_1}{d_5} > 0$，$a_2 = \frac{\eta_2}{d_3} > 0$，$a_1 = \frac{\eta_1 \lambda_4 s_3}{K_3 d_2 d_5} > 0$。

因此，

$$\mathcal{L}V_1 \le -\left(\lambda_1 - \frac{\eta_2 \delta}{d_3} - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2\right) + \left(\frac{\lambda_1}{K_1} + a_1 \lambda_2 s_1 \frac{1}{K_2} + a_2 \alpha \beta_2\right) C, \tag{8}$$

紧接着，对(8)式两边积分再除以 t，得到

$$\frac{V_1(C(t), D(t), N(t), T_r(t), T_8(t)) - V_1(C(0), D(0), N(0), T_r(0), T_8(0))}{t}$$
$$\le -\left(\lambda_1 - \frac{\eta_2 \delta}{d_3} - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2\right) + \left(\frac{\lambda_1}{K_1} + a_1 \lambda_2 s_1 \frac{1}{K_2} + a_2 \alpha \beta_2\right) \frac{1}{t} \int_0^t C(s) \mathrm{d}s,$$

再令 t 取极限，得到

$$\liminf_{t \to \infty} \left(\frac{\lambda_1}{K_1} + a_1 \lambda_2 s_1 \frac{1}{K_2} + a_2 \alpha \beta_2\right) \frac{1}{t} \int_0^t C(s) \mathrm{d}s$$
$$\ge \liminf_{t \to \infty} \left(\frac{V_1(C(t), D(t), N(t), T_r(t), T_8(t)) - V_1(C(0), D(0), N(0), T_r(0), T_8(0))}{t}\right)$$
$$+ \left(\lambda_1 - \frac{\eta_2 \delta}{d_3} - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2\right) \ge \lambda_1 - \frac{\eta_2 \delta}{d_3} - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2.$$

综上所述，当 $\lambda_1 > \frac{\eta_2 \delta}{d_3} + d_1 + \frac{1}{2}\sigma_1^2$ 时，则肿瘤细胞 $C(t)$ 将长期存在。

4.2. 随机灭绝

在本小节中，主要研究肿瘤细胞灭绝的阈值条件，以及肿瘤细胞灭绝后其他细胞群体的动态变化。

定理 4.2 如果 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$，那么肿瘤细胞群体 $C(t)$ 将趋于灭绝。

证明：将 Itô 公式应用于 $\ln C(t)$，得到

$$\mathcal{L} \ln C(t) = \frac{1}{C}\left[\lambda_1 C\left(1 - \frac{C}{K_1}\right) - \eta_1 T_8 C - \eta_2 N C - d_1 C\right] - \frac{1}{2}\sigma_1^2$$
$$= \lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 - \frac{\lambda_1}{K_1} C - \eta_1 T_8 - \eta_2 N \tag{9}$$
$$\le \lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 - \frac{\lambda_1}{K_1} C.$$

对式(9)从 0 到 t 积分

$$\ln C(t) - \ln C(0) \le \left(\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2\right) t - \frac{\lambda_1}{K_1} \int_0^t C(s) \mathrm{d}s.$$

因此，根据引理 2.3

$$\limsup_{t \to \infty} \frac{1}{t} \ln C(t) \le \frac{\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2}{\frac{\lambda_1}{K_1}}.$$

因此，如果 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$，肿瘤细胞群体 $C(t)$ 将趋于灭绝。

定理 4.3 如果 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$，那么树突状细胞群体 $D(t)$、调节性 T 细胞群体 $T_r(t)$ 和 CD8+ T 细胞群体 $T_8(t)$ 将几乎必然趋于灭绝。

证明：应用文献[11]中的方法并将 Itô 公式应用于 $\ln D(t)$：

$$\mathcal{L}\ln D(t) = \frac{1}{D}\left[\lambda_2 s_1 \frac{C}{K_2 + C} - d_2 D\right] - \frac{1}{2}\sigma_2^2 = \lambda_2 s_1 \frac{C}{(K_2 + C)D} - d_2 - \frac{1}{2}\sigma_2^2. \tag{10}$$

对等式(10)从 0 到 t 积分并除以 t，然后令 $t \to \infty$，可以得到

$$\lim_{t\to\infty}\frac{\ln D(t)}{t} = \lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t\left(\lambda_2 s_1 \frac{C(s)}{(K_2 + C(s))D(s)} - d_2 - \frac{1}{2}\sigma_2^2\right)\mathrm{d}s.$$

当 $D(t) \to 0$ 时，项 $\lambda_2 s_1 \frac{C(t)}{(K_2 + C(t))D(t)} \to \infty$。因此，灭绝只有在该项保持有界时才可能，这只有在 $C(t) \to 0$ 时才会发生。在这种情况下，推导得出

$$\limsup_{t\to\infty}\frac{\ln D(t)}{t} = -d_2 - \frac{1}{2}\sigma_2^2 < 0.$$

因此，如果 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$，那么 $D(t) \to 0$ a.s.

类似地，将 Itô 公式应用于 $\ln T_r(t)$：

$$\lim_{t\to\infty}\frac{\ln T_r(t)}{t} = \lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t\left(-d_4 + \lambda_3 s_2 \frac{C(s)}{(K_2 + C(s))T_r(s)} - \frac{1}{2}\sigma_4^2\right)\mathrm{d}s.$$

当 $T_r(t) \to 0$ 时，项 $\lambda_3 s_2 \frac{C(t)}{(K_2 + C(t))T_r(t)} \to \infty$。因此，$T_r(t)$ 的灭绝只有在该项保持有界时才可能，这意味着当且仅当 $C(t) \to 0$ 时成立。在这种情况下，推导得出

$$\limsup_{t\to\infty}\frac{\ln T_r(t)}{t} = -d_4 - \frac{1}{2}\sigma_4^2 < 0.$$

因此，如果 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$，那么 $T_r(t) \to 0$ a.s.

类似地，对于 $\ln T_8(t)$ 来说有

$$\lim_{t\to\infty}\frac{\ln T_8(t)}{t} = \lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t\left(-d_5 + \lambda_4 s_3 \frac{D(s)}{K_3 + D(s)}\frac{1}{1 + T_r(s)/K_4}\frac{1}{T_8(s)} - \frac{1}{2}\sigma_5^2\right)\mathrm{d}s\,.$$

当 $T_8(t) \to 0$ 时，项 $\lambda_4 s_3 \frac{D(t)}{K_3 + D(t)}\frac{1}{1 + T_r(t)/K_4}\frac{1}{T_8(t)} \to \infty$。因此，$T_8(t)$ 的灭绝只有在该项保持有界时才可能，这意味着当且仅当 $D(t) \to 0$ 时成立(即 $C(t) \to 0$)。在这种情况下，推导得到

$$\limsup_{t\to\infty}\frac{\ln T_8(t)}{t} = -d_5 - \frac{1}{2}\sigma_5^2 < 0.$$

因此，如果 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$，那么 $T_8(t) \to 0$ a.s.。

定理 4.4 当 $\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 < 0$ 时，NK 细胞群体 $N(t)$ 是均值持久的，即

$$\liminf_{t\to\infty} \frac{1}{t}\int_0^t N(s)\mathrm{d}s > 0 \quad \text{a.s.}$$

证明：根据文献[1] [11]中的方法，整理可得：

$$\begin{aligned}\mathrm{d}N(t) &= \left(\delta - d_3 N - \gamma T_r N + aN\frac{C}{1+C\beta_1+N\beta_2}\right)\mathrm{d}t + \sigma_3 N(t)\mathrm{d}B_3(t)\\ &\geq \left(\delta - d_3 N - \gamma T_{r_{sup}} N\right)\mathrm{d}t + \sigma_3 N(t)\mathrm{d}B_3(t),\end{aligned}$$

其中 $T_{r_{sup}}$ 是 $T_r(t)$ 的上确界。定义辅助过程 $\psi(t)$ 满足

$$\begin{cases}\mathrm{d}\psi(t) = \left[\delta - \left(d_3 + \gamma T_{r_{sup}}\right)\psi(t)\right]\mathrm{d}t + \sigma_3\psi(t)\mathrm{d}B_3(t),\\ \psi(0) = N(0) > 0.\end{cases}$$

根据引理 2.4，存在 $\psi(t)$ 的唯一平稳分布，其密度为 $g(x)$，

$$g(x) = \frac{\bar{b}_1^{\bar{a}_1}}{\Gamma(\bar{a}_1)} x^{-(\bar{a}_1+1)} \mathrm{e}^{-\frac{\bar{b}_1}{x}}, \quad x > 0,$$

使得

$$\lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t \psi(s)\mathrm{d}s = \int_0^\infty x g(x)\mathrm{d}x = \frac{\delta}{d_3 + \gamma T_{r_{sup}}} \quad \text{a.s.},$$

其中

$$\bar{a}_1 = \frac{2\left(d_3 + \gamma T_{r_{sup}}\right) + \sigma_3^2}{\sigma_3^2}, \quad \bar{b}_1 = \frac{2\delta}{\sigma_3^2},$$

且 $\Gamma(\cdot)$ 是伽马函数。根据比较定理[23]，可以推导得到

$$\liminf_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t N(s)\mathrm{d}s \geq \lim_{t\to\infty}\frac{1}{t}\int_0^t \psi(s)\mathrm{d}s = \frac{\delta}{d_3 + \gamma T_{r_{sup}}} \quad \text{a.s.}$$

因此，NK 细胞群体 $N(t)$ 是均值持久的。

综合上述定理，模型(2)存在两个关键阈值：持久阈值 $\lambda_1 > \frac{\eta_2\delta}{d_3} + d_1 + \frac{1}{2}\sigma_1^2$ 与灭绝阈值 $\lambda_1 < d_1 + \frac{1}{2}\sigma_1^2$。这意味着当肿瘤生长率处于两阈值之间时，模型(2)状态不稳定；突破持久阈值则肿瘤长期存在，低于灭绝阈值则仅靠自然死亡和噪声即可消退。在此过程中，噪声展现出明显的双重作用：一方面，较大的噪声能够加速肿瘤灭绝；另一方面，噪声过强也可能损伤正常组织或引发随机共振导致复发。因此，如何精准调控微环境噪声，将其转化为临床辅助疗法，是未来的重要挑战。这意味着环境扰动可作为潜在治疗的可能性，但其可控性仍需深入研究。

5. 随机最优控制

在本节中，为了开发针对癌症治疗的最优 CD8+ T 细胞治疗方案，本文引入一个控制函数 $u(t)$ 来模拟 CD8+ T 细胞的时变注射剂量；参数 $u_{\max}$ 表示 CD8+ T 细胞的最大可行注射水平，这反映了靶向免疫治疗策略中的关键约束。因此，在将控制函数 $u(t)$ 引入模型(2)后，整理得到以下受控随机微分方程：

$$\begin{cases} \mathrm{d}C = \left[\lambda_1 C\left(1-\dfrac{C}{K_1}\right) - \eta_1 T_8 C - \eta_2 N C - d_1 C \right]\mathrm{d}t + \sigma_1 C(t)\mathrm{d}B_1(t), \\ \mathrm{d}D = \left[\lambda_2 s_1 \dfrac{C}{K_2 + C} - d_2 D \right]\mathrm{d}t + \sigma_2 D(t)\mathrm{d}B_2(t), \\ \mathrm{d}N = \left[\delta - d_3 N - \gamma T_r N + \alpha N \dfrac{C}{1 + C/\beta_1 + N/\beta_2} \right]\mathrm{d}t + \sigma_3 N(t)\mathrm{d}B_3(t), \\ \mathrm{d}T_r = \left[-d_4 T_r + \lambda_3 s_2 \dfrac{C}{K_3 + C} \right]\mathrm{d}t + \sigma_4 T_r(t)\mathrm{d}B_4(t), \\ \mathrm{d}T_8 = \left[-d_5 T_8 + \lambda_4 s_3 \dfrac{D}{K_3 + D}\dfrac{1}{1 + T_r/K_4} + u(t) \right]\mathrm{d}t + \sigma_5 T_8(t)\mathrm{d}B_5(t). \end{cases} \tag{11}$$

其中，$0 \le u \le u_{\max}$。给定控制周期t_f，其中t_f表示免疫治疗的终点。本文的临床目标是最小化治疗期间和终端时间t_f的CD8+T细胞总注射剂量和肿瘤细胞浓度。为此，定义以下成本泛函：

$$J(u) = \mathbb{E}\left\{ \int_0^{t_f} \left(AC(t) + \frac{B}{2}u^2(t) \right)\mathrm{d}t + C\left(t_f\right) \right\},$$

其中A和B是正常数，作为权重因子来平衡这三项的贡献。此外，值得注意的是，控制器只能获取截至当前时间的历史信息，由信息域$\{\mathcal{F}_t\}_{t\ge 0}$刻画，但由于系统的不确定性，无法预测未来事件。因此，根据文献[24]，定义以下凸集：

$$\mathcal{U} = \left\{ u(t) \mid u(t)\text{是}\{\mathcal{F}_t\}_{t\ge 0}\text{-适应的，且 } u(t) \in [0, u_{\max}], \forall t \in \left[0, t_f\right] \right\},$$

然后，我们的目标是找到最优控制$u^*(t) \in \mathcal{U}$使得

$$J\left(u^*(t)\right) = \min_{u(t)\in\mathcal{U}} J\left(u(t)\right).$$

综上，可以推导出以下定理。

定理 5.1 设$u^*(t)$为最优控制，$\bar{X}(t)$为模型(11)的最优解。则伴随过程$\left(p(t), q(t)\right)$满足以下伴随方程

$$\begin{cases} \mathrm{d}p_1(t) = -\mathcal{H}_C\left(\bar{X}(t), u^*(t), p(t), q(t)\right)\mathrm{d}t + q_1(t)\mathrm{d}B_1(t), \\ \mathrm{d}p_2(t) = -\mathcal{H}_D\left(\bar{X}(t), u^*(t), p(t), q(t)\right)\mathrm{d}t + q_2(t)\mathrm{d}B_2(t), \\ \mathrm{d}p_3(t) = -\mathcal{H}_N\left(\bar{X}(t), u^*(t), p(t), q(t)\right)\mathrm{d}t + q_3(t)\mathrm{d}B_3(t), \\ \mathrm{d}p_4(t) = -\mathcal{H}_{T_r}\left(\bar{X}(t), u^*(t), p(t), q(t)\right)\mathrm{d}t + q_4(t)\mathrm{d}B_4(t), \\ \mathrm{d}p_5(t) = -\mathcal{H}_{T_8}\left(\bar{X}(t), u^*(t), p(t), q(t)\right)\mathrm{d}t + q_5(t)\mathrm{d}B_5(t), \end{cases}$$

初始和终端条件为：$C_0 > 0, D_0 > 0, N_0 > 0, T_{r0} > 0, T_{80} > 0$，$p_1\left(t_f\right) = 1, p_i\left(t_f\right) = 0 (i = 2,3,4,5)$。最优控制由下式给出

$$u^*(t) = \max\left\{0, \min\left\{u_{\max}, -\frac{p_5(t)}{B}\right\}\right\}.$$

证明：令$X(t) = \left[C(t), D(t), N(t), T_r(t), T_8(t)\right]^{\mathrm{T}}$。根据随机最大值原理[24]，得到以下哈密顿函数：

$$\begin{aligned}\mathcal{H}(X,u,p,q)=&AC+\frac{1}{2}Bu^2+p_1\left[\lambda_1 C\left(1-\frac{C}{K_1}\right)-\eta_1 T_8 C-\eta_2 NC-d_1 C\right]\\&+p_2\left[\lambda_2 s_1\frac{C}{K_2+C}-d_2 D\right]+p_3\left[\delta-d_3 N-\gamma T_r N+\alpha N\frac{C}{1+C/\beta_1+N/\beta_2}\right]\\&+p_4\left[-d_4 T_r+\lambda_3 s_2\frac{C}{K_3+C}\right]+p_5\left[-d_5 T_8+\lambda_4 s_3\frac{D}{K_3+D}\frac{1}{1+T_r/K_4}+u\right]\\&+q_1\sigma_1 C+q_2\sigma_2 D+q_3\sigma_3 N+q_4\sigma_4 T_r+q_5\sigma_5 T_8,\end{aligned}\tag{12}$$

其中 $p=[p_1,p_2,p_3,p_4,p_5]^{\mathrm{T}}$ 和 $q=[q_1,q_2,q_3,q_4,q_5]^{\mathrm{T}}$ 是伴随向量，满足以下伴随系统

$$\mathrm{d}p(t)=-\mathcal{H}_X\left(\bar{X}(t),u^*(t),p(t),q(t)\right)\mathrm{d}t+q(t)\mathrm{d}B(t),\tag{13}$$

横截条件为 $p_1(t_f)=1,p_i(t_f)=0,(i=2,3,4,5)$。根据(13)，整理得到如下伴随方程：

$$\begin{cases}\mathrm{d}p_1=-\left(A+p_1\left(\lambda_1-\dfrac{2\lambda_1\bar{C}}{K_1}-\eta_1\bar{T}_8-\eta_2\bar{N}-d_1\right)+p_2\left(\lambda_2 s_1\dfrac{K_2}{(K_2+\bar{C})^2}\right)\right.\\\qquad\left.+p_3\alpha\bar{N}\dfrac{1+\bar{N}/\beta_2}{(1+\bar{C}/\beta_1+\bar{N}/\beta_2)^2}+p_4\lambda_3 s_2\dfrac{K_2}{(K_2+\bar{C})^2}\right)\mathrm{d}t+q_1\mathrm{d}B_1(t),\\\mathrm{d}p_2=-\left(-p_2 d_2+p_5\lambda_4 s_3\dfrac{K_3}{(K_3+\bar{D})^2}\dfrac{1}{1+\bar{T}_r/K_4}\right)\mathrm{d}t+q_2\mathrm{d}B_2(t),\\\mathrm{d}p_3=-\left(-p_1\eta_2\bar{C}-p_3 d_3-p_3\gamma\bar{T}_r+p_3\alpha\bar{C}\dfrac{1+\bar{C}/\beta_1}{(1+\bar{C}/\beta_1+\bar{N}/\beta_2)^2}\right)\mathrm{d}t+q_3\mathrm{d}B_3(t),\\\mathrm{d}p_4=-\left(-p_3\gamma\bar{N}-p_4 d_4-p_5\lambda_4 s_3\dfrac{\bar{D}}{K_3+\bar{D}}\dfrac{K_4}{(K_4+\bar{T}_r)^2}\right)\mathrm{d}t+q_4\mathrm{d}B_4(t),\\\mathrm{d}p_5=-\left(-p_1\eta_1\bar{C}-p_5 d_5\right)\mathrm{d}t+q_5\mathrm{d}B_5(t).\end{cases}$$

最优性条件要求对所有 $t\in[0,t_f]$ 有 $\mathcal{H}_u(\bar{X},u^*,p,q)=0$。因此，对(12)关于 u 求导并在 u^* 处求值，得到

$$\frac{\partial\mathcal{H}}{\partial u}=Bu^*(t)+p_5=0,$$

解此方程得到 $u^*(t)=-\dfrac{p_5}{B}$。

此外，考虑控制变量的约束，最优控制 u^* 通过投影映射表示为

$$u^*(t)=\max\left\{0,\min\left\{u_{\max},-\frac{p_5(t)}{B}\right\}\right\}.\quad\sigma_4^2 T_{rk}$$

6. 数值模拟

在本节中，本文将使用数值模拟的结果来验证上述理论。基于此，本文使用 Milstein 方法[25]离散化模型(2)

$$\begin{cases} C_{k+1}=C_k+\left[\lambda_1 C_k\left(1-\dfrac{C_k}{K_1}\right)-\eta_1 T_{8k}C_k-\eta_2 N_k C_k-d_1 C_k\right]\Delta t+\sigma_1 C_k\sqrt{\Delta t}\,\xi_{1k}+\dfrac{\sigma_1^2 C_k}{2}\left(\xi_{1k}^2-1\right)\Delta t, \\ D_{k+1}=D_k+\left[\lambda_2 s_1\dfrac{C_k}{K_2+C_k}-d_2 D_k\right]\Delta t+\sigma_2 D_k\sqrt{\Delta t}\,\xi_{2k}+\dfrac{\sigma_2^2 D_k}{2}\left(\xi_{2k}^2-1\right)\Delta t, \\ N_{k+1}=N_k+\left[\delta-d_3 N_k-\gamma T_{rk}N_k+\alpha N_k\dfrac{C_k}{1+C_k/\beta_1+N_k/\beta_2}\right]\Delta t+\sigma_3 N_k\sqrt{\Delta t}\,\xi_{3k}+\dfrac{\sigma_3^2 N_k}{2}\left(\xi_{3k}^2-1\right)\Delta t, \\ T_{r,k+1}=T_{rk}+\left[-d_4 T_{rk}+\lambda_3 s_2\dfrac{C_k}{K_3+C_k}\right]\Delta t+\sigma_4 T_{rk}\sqrt{\Delta t}\,\xi_{4k}+\dfrac{\sigma_4^2 T_{rk}}{2}\left(\xi_{4k}^2-1\right)\Delta t, \\ T_{8,k+1}=T_{8k}+\left[-d_5 T_{8k}+\lambda_4 s_3\dfrac{D_k}{K_3+D_k}\dfrac{1}{1+T_{rk}/K_4}\right]\Delta t+\sigma_5 T_{8k}\sqrt{\Delta t}\,\xi_{5k}+\dfrac{\sigma_5^2 T_{8k}}{2}\left(\xi_{5k}^2-1\right)\Delta t, \end{cases}$$

其中 Δt 是时间步长，$\xi_{ik}\left(i=1,2,3,4,5;k=1,2,\cdots,n\right)$ 是服从标准正态分布 $N(0,1)$ 的独立高斯随机变量。

紧接着进行数值模拟来验证上述理论。首先来验证定理 4.1 即随机持久，使用表 1 中的参数设置和初始值 $\left(C_0,D_0,N_0,T_{r0},T_{80}\right)=\left(0.4,4\times10^{-4},3\times10^{-4},5\times10^{-4},1.5\times10^{-3}\right)$ [2]，该初始值反映了肿瘤已具备一定规模而免疫细胞处于相对低水平的临床初始状态。并固定噪声强度 $\left(\sigma_1,\sigma_2,\sigma_3,\sigma_4,\sigma_5\right)=\left(0.2,0.01,0.03,0.02,0.02\right)$。较高的 $\sigma_1=0.2$ 代表肿瘤生长受营养或氧气供应波动影响较大；而其他较低的噪声值代表免疫细胞群体处于相对稳定的生理状态。随后，在上述初始值和噪声强度条件下，满足以下条件：

$$\lambda_1-\left(\frac{\eta_2\delta}{d_3}+d_1+\frac{1}{2}\sigma_1^2\right)=1.5-0.34=1.16>0.$$

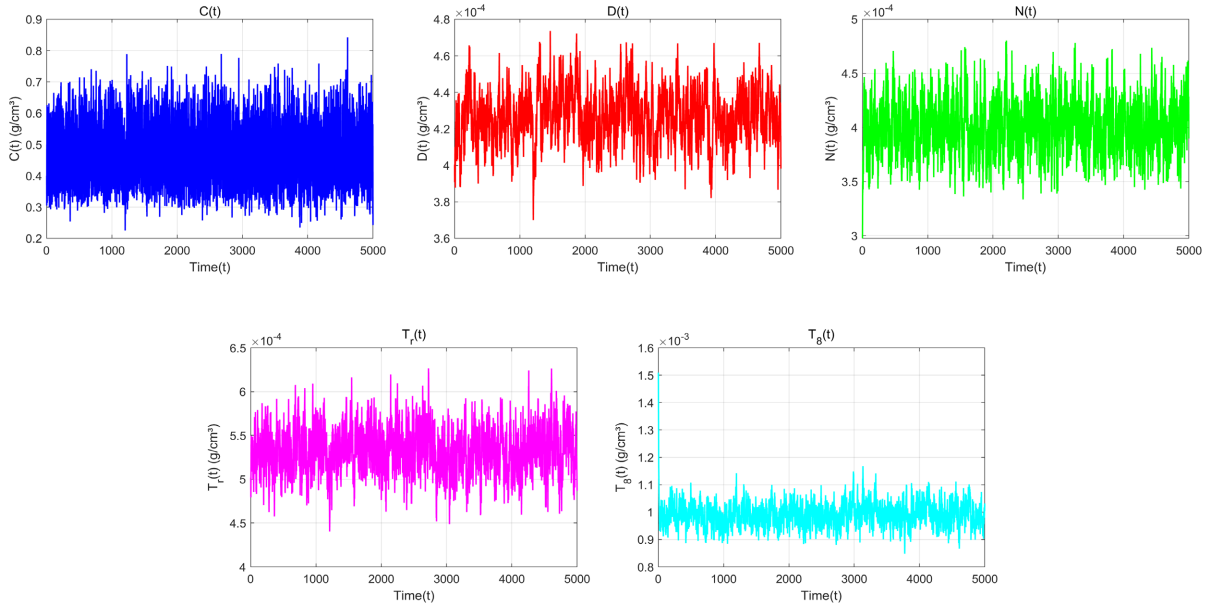


Figure 1. The long-term behavior of cell population sizes $C(t)$, $D(t)$, $N(t)$, $T_r(t)$, and $T_8(t)$

图 1. 细胞群体 $C(t)$、$D(t)$、$N(t)$、$T_r(t)$ 和 $T_8(t)$ 的长期行为

图 1 结果显示，当参数满足定理 4.1 的条件时，肿瘤细胞与免疫系统(包括 NK 细胞、CD8+ T 细胞、

DC 细胞、调节性 T 细胞)形成了动态平衡。肿瘤细胞未被完全清除，其他免疫细胞也维持在各自的基线水平波动，系统处于一种随机持久的状态。

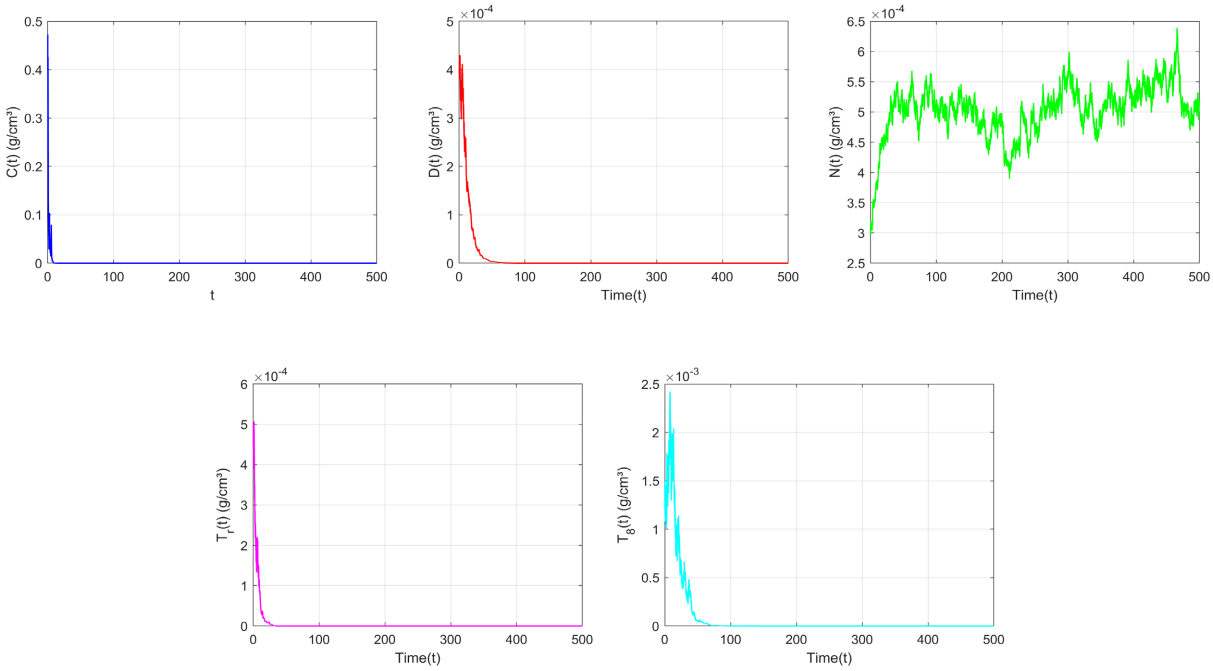


Figure 2. Time series plots of $C(t)$, $D(t)$, $N(t)$, $T_r(t)$ and $T_8(t)$

图 2. $C(t)$、$D(t)$、$N(t)$、$T_r(t)$ 和 $T_8(t)$ 的时间序列图

紧接着，为了验证肿瘤细胞 $C(t)$ 灭绝后，其余细胞群体的动态行为，即验证定理 4.2~4.4。通过设置参数 $\lambda_1 = 0.9$，$d_1 = 0.6$，以及 $(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_5) = (0.8, 0.1, 0.03, 0.2, 0.2)$。其余参数与图 1 的一致。这样设置的原因在于通过设置较低的肿瘤生长率来代表肿瘤增殖能力受到抑制(如靶向治疗或营养剥夺的效果)，提高肿瘤自然死亡率来模拟药物或免疫系统对肿瘤的直接杀伤。高噪声强度的设置旨在模拟治疗过程中剧烈的环境波动。在上述参数设置的条件下，$\lambda_1 - d_1 - \frac{1}{2}\sigma_1^2 = -0.02 < 0$，这满足了上述三个定理的条件，即肿瘤细胞 $C(t)$、树突状细胞 $D(t)$、调节性 T 细胞 $T_r(t)$、CD8+T 细胞 $T_8(t)$ 的灭绝，以及 NK 细胞 $N(t)$ 的均值持久性，如图 2 所示。

为进一步验证高强度的随机噪声能够加快肿瘤细胞 $C(t)$ 灭绝，即环境随机扰动对肿瘤细胞具有抑制作用，通过设置 $\lambda_1 = 0.6$，$d_1 = 0.6$，以及 $(\sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_5) = (0.1, 0.03, 0.2, 0.2)$，同时保持所有其他参数与表 1 中相同，并同时改变噪声强度 σ_1 以确保其满足灭绝条件。如图 3 所示，可以得出结论：通过增加环境随机扰动的强度，可以加速肿瘤细胞的灭绝。这表明随机扰动可以抑制细胞增殖。

最后，为了求解最优控制问题。本文采用文献[10]中描述的求解随机最优控制问题的步骤，来研究最优控制策略对模型(11)的影响。比较主要通过三种策略进行：一种是无控制，另一种是恒定治疗，第三种是最优控制治疗。本文选择了与文献[2]中相同的治疗终点和最大注射剂量，即 $t_f = 30$ 天，$u_{\max} = 0.0008\ \mathrm{g/cm^3}$。此外，设置随机参数 $(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_5) = (0.25, 0.05, 0.05, 0.05, 0.05)$，$A = 0.0001$，$B = 5000$，在策略对比基准上，本文将恒定治疗设为最大注射剂量的一半($0.5u_{\max}$)，以此作为模拟临床标准治疗方案的基线。仿真结果如图 4 所示。在此固定剂量基准下，最优控制仍展现出更快的肿瘤清除

速度和更低的终末肿瘤负荷(约在第 20 天即接近清零)。综上所述，图 4 直观且有力地证明了最优控制策略能够以最快的速度和最低的累积剂量实现对肿瘤的最佳抑制效果。

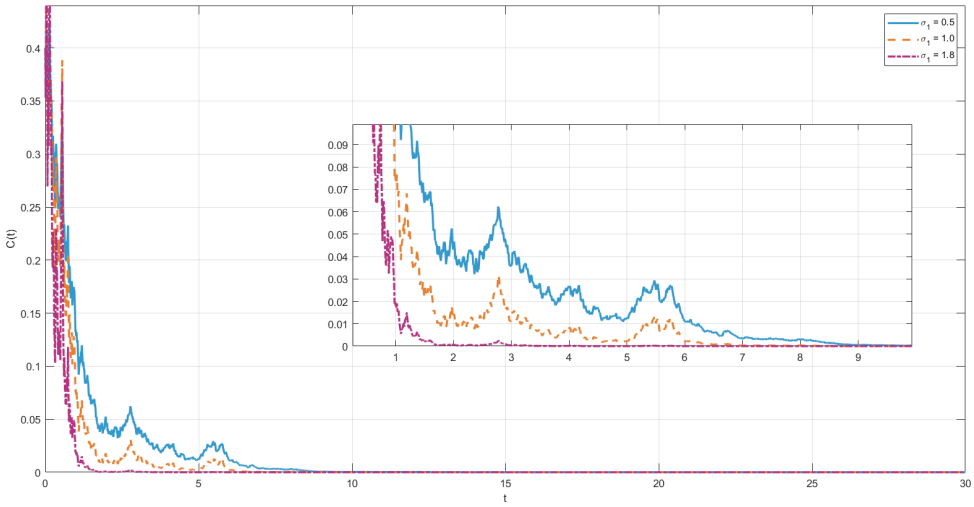


Figure 3. The influence of environmental stochastic perturbations on tumor cells
图 3. 环境随机扰动对肿瘤细胞的影响

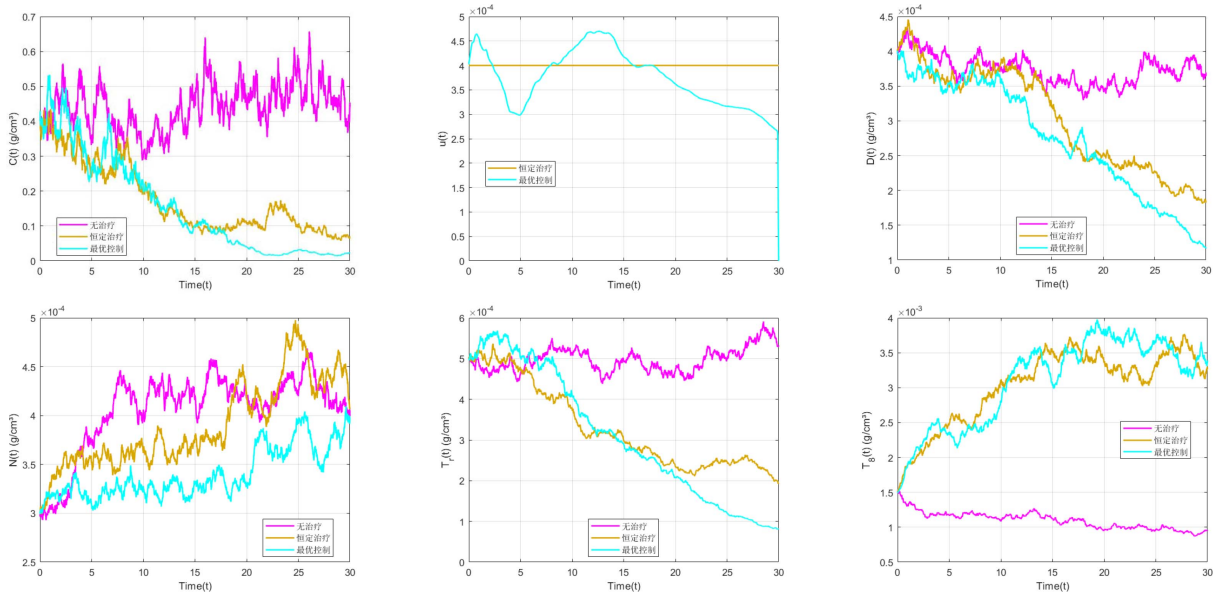
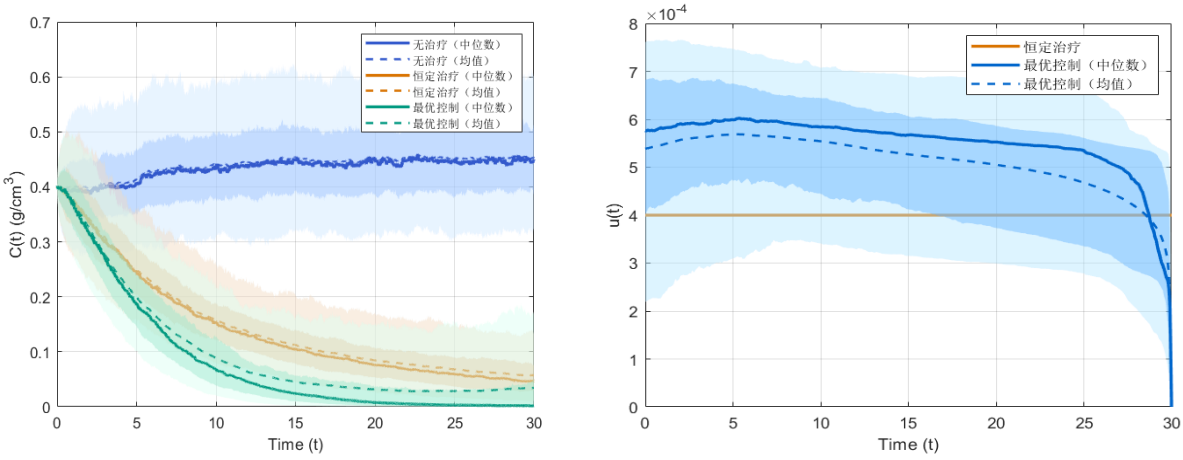


Figure 4. The time series diagrams of $C(t)$, $D(t)$, $N(t)$, $T_r(t)$, $T_8(t)$ and $u(t)$ for the three strategies of no control, constant treatment and optimal control
图 4. 环境随机扰动对肿瘤细胞的影响无控制、恒定治疗和最优控制三种策略下，$C(t)$，$D(t)$，$N(t)$，$T_r(t)$，$T_8(t)$ 和 $u(t)$ 的时间序列图

为验证最优控制的鲁棒性，本文进行 500 次独立重复实验并统计其分位数带(图 5)。结果表明，最优控制下肿瘤细胞 $C(t)$ 的中位数与均值下降最快，且分位数带最窄，表明该策略能高效清除肿瘤并显著降低随机不确定性；控制变量 $u(t)$ 的轨迹表现出前期高剂量、后期递减并归零，展示了良好的自适应特征。

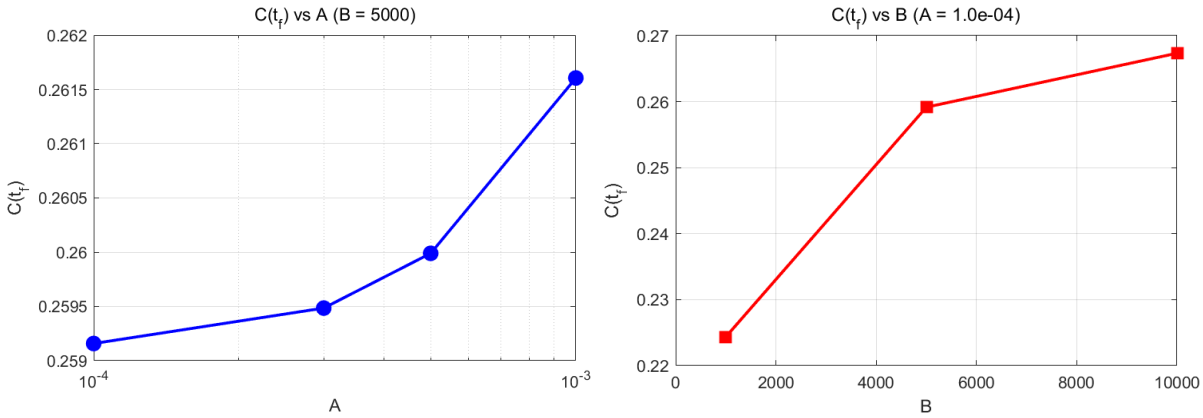
综上，图 5 定量证明了最优控制策略在实现快速抑瘤的同时，具有较高的系统鲁棒性与临床可重复性。



(a) (b)

Figure 5. The quantile bands of $C(t)$ and the optimal control $u(t)$

图 5. $C(t)$ 和最优控制 $u(t)$ 的分位数带



(a) (b)

Figure 6. Sensitivity analysis of the final tumor burden $C(t_f)$ with respect to weights A and B

图 6. 终末肿瘤负荷 $C(t_f)$ 关于权重 A 和 B 的敏感性分析

为探究成本泛函中权重 A (肿瘤负荷权重)与 B (治疗成本权重)对最优策略及最终疗效的影响，本文在固定其余参数的前提下进行了敏感性分析。图 6 展示了终末肿瘤负荷 $C(t_f)$ 随权重 A 和 B 的变化趋势。图 6 的左边通过固定 $B=5000$ 改变 A，右边通过固定 $A=10^{-4}$ 改变 B 来探讨 A 和 B 最优策略及最终疗效的影响。结果表明在当前参数空间下，B 是限制临床决策的核心瓶颈。这一发现具有重要的临床指导意义：在个性化癌症免疫治疗中，单纯提高对肿瘤清除的意愿(增大 A)难以突破安全边界去大幅提升治疗强度；相反，开发低毒性、高靶向性的药物(降低 B)比单纯强化治疗意愿(增大 A)更具临床可行性与现实意义。

7. 结论

本文对文献[2]中的确定性乳腺癌肿瘤免疫模型进行了改进，建立了一个包含随机扰动的随机肿瘤免

疫模型。针对该随机模型，本文首先分析了模型(2)全局正解的存在性与唯一性。其次，研究了模型(2)中肿瘤细胞$C(t)$随机持续的阈值条件。第三，还推导了肿瘤细胞$C(t)$灭绝的阈值条件，并讨论了当肿瘤细胞灭绝时其他细胞群体的动力学变化。第四，基于随机控制原理，推导了随机最优控制策略。最后，进行了数值模拟以验证理论结果的正确性与可行性。

从生物学角度来看，图 3 结果表明，随机扰动能够抑制肿瘤的增殖，甚至在满足灭绝阈值时导致肿瘤灭绝。这模拟了肿瘤微环境中不可预测的环境扰动，如营养供应、免疫活性或微环境压力。从图 4 和图 5 的结果表明，通过随机最优控制理论，无治疗、恒定治疗和最优控制三种策略当中，最优控制提供了一种更为有效的治疗方法。最优控制的治疗速度与治疗周期均优于另外两种策略。并且在系统鲁棒性方面，基于 500 次独立重复实验的统计表明，最优控制下肿瘤细胞及控制变量的分位数带相对较窄，表明该策略能有效减小随机噪声带来的系统波动，保证了治疗结果具有较好的可重复性与临床稳定性。并且还探讨了 A 和 B 对最优策略及最终疗效的影响。结果显示在本文设置的参数空间下，B 是限制临床决策的核心瓶颈。

综上所述，通过将肿瘤微环境中的随机扰动引入肿瘤免疫相互作用模型，本文研究的模型能够更好地捕捉细胞相互作用中的内在噪声，并更准确地反映肿瘤微环境中观察到的异质性现象。然而，该研究仍存在局限性。例如，未考虑空间特征，且未包含免疫记忆这一关键生物学现象(其影响复发时的二次免疫应答)。并且在最优控制模型结构上，控制输入$u(t)$被直接作用于T_8细胞，未考虑药物在体内的代谢动力学(PK/PD)与耐药性演化；在成本泛函设计上，仅考虑了肿瘤负荷的线性惩罚与二次型控制成本，未包含对健康组织或免疫细胞毒性的非线性惩罚；此外，模型未刻画肿瘤微环境的空间异质性及离散给药方案。因此未来研究可引入记忆效应或时间滞后项，构建更贴近真实的模型。在构建随机最优控制模型中可构建包含药代动力学、耐药性演化及空间异质性的高维随机最优控制模型，以获得更具临床指导意义的个性化治疗策略。

参考文献

[1] Wang, X., Liu, Z.J., Tan, Y.S. and Mu, Y. (2026) Dynamic Analysis and Optimal Control of a Stochastic Tumor-Immune Model. *Mathematics and Computers in Simulation*, **244**, 45-69. https://doi.org/10.1016/j.matcom.2025.12.010

[2] Zhang, H.F. and Li, C.H. (2026) Mathematical Modelling of Tumor-Immune Interactions in Breast Cancer. *Journal of Theoretical Biology*, **618**, Article ID: 112310. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2025.112310

[3] Yang, W.B., Feng, X.Z., Liang, S.H. and Wang, X. (2020) Asymptotic Behavior Analysis of a Fractional-Order Tumor-Immune Interaction Model with Immunotherapy. *Complexity*, **2020**, Article ID: 7062957. https://doi.org/10.1155/2020/7062957

[4] Garay, R.P. and Lefever, R. (1978) A Kinetic Approach to the Immunology of Cancer: Stationary States Properties of Efffector-Target Cell Reactions. *Journal of Theoretical Biology*, **73**, 417-438. https://doi.org/10.1016/0022-5193(78)90150-9

[5] Goel, N.S. and Richter-Dyn, N. (1974) Stochastic Models in Biology. Elsevier.

[6] Wang, A.Q., Xue, D.D., Wang, Z.Y., Zhao, J. and Rao, F. (2024) Dynamics of a Stochastic Tumor-Immune Interaction System. *The European Physical Journal Plus*, **139**, Article No. 1081. https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-024-05898-2

[7] Kumar, N., Kashif, M., Chauhan, T.S. and Chauhan, I.S. (2025) Modeling and Control of HIV/AIDS Epidemics: A Stochastic and Optimal Control Perspective. *Journal of Nonlinear Mathematical Physics*, **32**, Article No. 80. https://doi.org/10.1007/s44198-025-00327-z

[8] Zouhri, S. and El Baroudi, M. (2025) Stochastic Control Model for Chemotherapy of Cancer. *Stochastics*, **98**, 515-548. https://doi.org/10.1080/17442508.2025.2591431

[9] Zhou, T., Yang, J., Tan, Y.S. and Liu, Z. (2025) Threshold Dynamics of a Stochastic Tumor-Immune Model Combined Oncolytic Virus and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies. *Chaos, Solitons & Fractals*, **197**, Article ID: 116418. https://doi.org/10.1016/j.chaos.2025.116418

[10] Tan, Y.P., Liu, S.L, Cai, Y.L., Sun, X., Yao, R., He, D., *et al*. (2026) Stochastic Modeling and Optimal Control of HIV-

1 Infection Dynamics under Combination Antiretroviral Therapy. *Bulletin of Mathematical Biology*, **88**, Article No. 20. https://doi.org/10.1007/s11538-025-01586-z

[11] Upadhyay, R.K. and Barman, A.K. (2026) Exploring the Bifurcation Analysis, Chaotic Dynamics and Noise-Induce Stochastic Fluctuations in Tumour Microenvironment. *International Journal of Computer Mathematics*, **103**, 1762-1809. https://doi.org/10.1080/00207160.2026.2639653

[12] Calcinotto, A., Filipazzi, P., Grioni, M., Iero, M., De Milito, A., Ricupito, A., *et al*. (2012) Modulation of Microenvironment Acidity Reverses Anergy in Human and Murine Tumor-Infiltrating T Lymphocytes. *Cancer Research*, **72**, 2746-2756. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1272

[13] Wang, S., Wang, T.F., Wu, S.N., Zhang, L. and Zou, X. (2025) Mathematical Modeling and Solution Landscape Reveal Cancer Progression Dynamics in Tumor Ecological Microenvironment. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **85**, 50-77. https://doi.org/10.1137/23m1593061

[14] Friedman, A. and Hao, W. (2017) The Role of Exosomes in Pancreatic Cancer Microenvironment. *Bulletin of Mathematical Biology*, **80**, 1111-1133. https://doi.org/10.1007/s11538-017-0254-9

[15] Lai, X.L., Stiff, A., Duggan, M., Wesolowski, R., Carson, W.E. and Friedman, A. (2018) Modeling Combination Therapy for Breast Cancer with BET and Immune Checkpoint Inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 5534-5539. https://doi.org/10.1073/pnas.1721559115

[16] Liao, K.L., Watt, K.D. and Protin, T. (2023) Different Mechanisms of CD200-CD200R Induce Diverse Outcomes in Cancer Treatment. *Mathematical Biosciences*, **365**, Article ID: 109072. https://doi.org/10.1016/j.mbs.2023.109072

[17] Kreger, J., Roussos Torres, E.T. and MacLean, A.L. (2023) Myeloid-Derived Suppressor-Cell Dynamics Control Outcomes in the Metastatic Niche. *Cancer Immunology Research*, **11**, 614-628. https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-22-0617

[18] Mao, X.R. (2011) Stochastic Differential Equations and Applications. 2nd Edition, Woodhead Publishing Limited.

[19] Zazoua, A. and Wang, W. (2019) Analysis of Mathematical Model of Prostate Cancer with Androgen Deprivation Therapy. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **66**, 41-60. https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2018.06.004

[20] Liu, M. (2015) Survival Analysis of a Cooperation System with Random Perturbations in a Polluted Environment. *Nonlinear Analysis*: *Hybrid Systems*, **18**, 100-116. https://doi.org/10.1016/j.nahs.2015.06.005

[21] Liu, M., Wang, K. and Wu, Q. (2010) Survival Analysis of Stochastic Competitive Models in a Polluted Environment and Stochastic Competitive Exclusion Principle. *Bulletin of Mathematical Biology*, **73**, 1969-2012. https://doi.org/10.1007/s11538-010-9569-5

[22] Dieu, N.T., Nguyen, D.H., Du, N.H. and Yin, G. (2016) Classification of Asymptotic Behavior in a Stochastic SIR Model. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, **15**, 1062-1084. https://doi.org/10.1137/15m1043315

[23] Ikeda, N. and Watanabe, S. (2014) Stochastic Differential Equations and Diffusion Processes. 2nd Edition, Elsevier Science.

[24] Pontryagin, L.S. (1987) Mathematical Theory of Optimal Processes. Routledge.

[25] Higham, D.J. (2001) An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations. *SIAM Review*, **43**, 525-546. https://doi.org/10.1137/s0036144500378302