

基于 NetLogo 平台的 HIV 治疗模型^{*})

赵春晓^{1,2} 钟 宁^{2,3} 郝 莹¹

(北京建筑工程学院计算机系 北京 100044)¹ (北京工业大学国际 WIC 研究院 北京 100022)²

(日本前桥工业大学信息工程系 日本)³

摘 要 很多建模方法已经被报告用于 HIV 治疗。在 HIV, 免疫细胞和药物之间, 展示了多间隔的相互作用, 不能被很好地理解, 从而不能被很好地建模。本文通过自主计算建模来理解 HIV 感染的动态性和治疗。为了验证治疗策略, 我们设计并实现一个基于 NetLogo 平台的原型系统。当前的仿真结果表明经典的 HIV 三阶段动态性感染在 NetLogo 平台中被基本再现。

关键词 自主计算, 多主体系统, NetLogo, HIV

NetLogo-based Model for HIV Therapy

ZHAO Chun-Xiao^{1,2} ZHONG Ning^{2,3} HAO Ying¹

(Department of Computer, Beijing? University of Civil Engineering and Architecture)¹

(International WIC Institute, Beijing University of Technology, China)²

(Department of Information Engineering, Maebashi Institute of Technology)³

Abstract Many modeling methods have been reported for HIV treatment. Among HIV, immune cell and drug, exhibit multicompartamental interactions that are usually not well understood and as a result, can not be accurately modeled. In this paper, Modeling by AOC is to understand the dynamics of HIV infection and therapy. To demonstrate the strategies of therapies, we design and implement a prototype system on the simulation platform based on NetLogo. The current result shows that the typical three-stage dynamics of HIV infection is basically reproduced in the NetLogo simulation.

Keywords AOC, Multi-agent systems, NetLogo, HIV

1 引言

人体免疫系统是一个高度敏感自身调节的复杂自适应系统, 系统中包含大量相互交互但类型不同的细胞。获得性免疫缺陷综合征(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)即艾滋病是由免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染引起, 具有临床症状各异的复杂性免疫。尽管人们对 HIV/AIDS 的研究已积累了大量的经验, 但 HIV 摧毁免疫系统这一复杂过程的工作机理仍然没有被完全理解(即刻画和预测)^[1~7]。

1996 年, 由华裔美籍科学家何大一提出了高效抗逆转录病毒疗法(HAART)。采用该疗法, AIDS 患者血液中的病毒载量迅速下降, CD4+T 细胞迅速增加, 这是临床治疗 AIDS 的显著进展^[8]。但是, HAART 具有很大的局限性。此外, 若停药后还会出现病毒载量反弹现象^[9]。之后提出的有计划的治疗中断(structured treatment interruption, STI)可在用药期将病毒控制在低水平, 停药期反弹的病毒可对免疫系统进行刺激, 但又不至于造成严重的或长期的损伤。然而在实际情况中, 严格的用药时机难以把握, 需要进行大样本试验来研究用于这一疗法的最佳药物以及开始和终止治疗的最佳时机^[10]。

本文以 HAART 疗法药物组合及 STI 治疗为应用实例,

寻求复杂动态系统中的最优解, 利用自主计算方法构建免疫系统模型, 通过研究模型中自主实体的特性和大量自主实体间的相互影响, 模拟人体细胞和 HIV 细胞的交互过程。

2 自主计算及 MMAS 模型

刘际明教授长期从事多 Agent 的研究工作, 在自主智能体的基础上于 2001 年提出了自主计算(Autonomy Oriented Computing, AOC)来概括对复杂系统研究的一系列理论与方法, 并用之解决复杂的计算问题和刻画复杂系统行为特征。与传统基于 Agent 的方法不同, AOC 旨在建立一种有效分析, 建模和仿真复杂系统特征的方法学^[11]。

考虑到微分方程及元胞机的方法的缺点, Zhang, S. 和 Liu, J. 提出了基于 AOC 的方法^[12~14]。在已经开发的 MMAS 模型中, 有三种类型的 agent 涉及交互, 根据有关 HIV 动态性, 它们是 T 细胞(免疫细胞), O 细胞(其它细胞)和 HIV。下面是 MMAS 中的仿真过程。

```
Initialize the system
Add the contamination
For each step
  For each site
    Cells natural creation according to Rule 6
    T cell killing HIV and reproduction according to Rule 2
    HIV infection and reproduction according to Rule 3
    HIV mutation according to Rule 4
    HIV and cells diffusion according to Rule 5
```

^{*})国家自然科学基金资助项目(No. 60642003)。赵春晓 博士, 教授, 主要从事多智能体、AOC 的研究工作。

Cells and HIV natural death according to Rule 7
End
End

3 扩展 MMAS 的药物治疗模型

基于上述的 MMAS 模型,我们将药物治疗过程并入到 MMAS 中。在这个模型中,利用 AOC 建立免疫模型,通过观察 T 细胞,HIV 的变化,模拟仿真 HAART 及 STI 疗法中的不同药物组合对 HIV 病毒的作用,根据时间特性寻找最优的药物组合。下面是我们增加的两个规则。

规则 8 Drug is 'on' (Rule 8)

当药物处于'on'时,通过抑制逆转录酶或者 HIV 蛋白酶,阻止 HIV 在细胞中的复制。状态'on'对应于全面治疗。

规则 9 Drug is 'off'。状态'off'对应于没有治疗,类似于 STI 方法。

其余规则没有改变。

4 基于 NetLogo 仿真及结果

NetLogo 是一个多实体编程语言和仿真平台^[15,16]。我

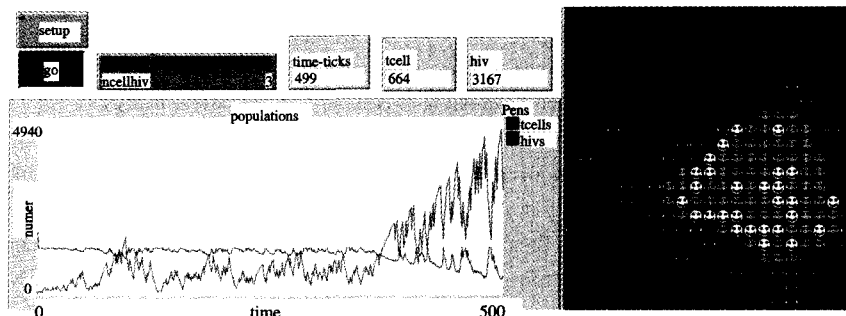


图 1 仿真的部分结果

结果表明,经典的 HIV 三阶段动态性感染在 NetLogo 平台中被基本再现。

结束语 本文以 HAART 疗法药物组合及 STI 治疗为应用实例,寻求复杂动态系统中的最优解,利用 AOC 方法构建免疫系统模型,通过研究模型中自主实体的特性和大量自主实体间的相互影响,模拟人体细胞和 HIV 细胞的交互过程。旨在获得免疫系统在不同条件不同时间的行为模式,为有计划的中断治疗(STI)提供依据。

参考文献

- 1 Fauci A S. The immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science, 1988, 239:617~622
- 2 Coffin J M. HIV population dynamics in Vivo: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science, 1995, 267: 483~489
- 3 Perelson A S, Newmann A U, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in Vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science, 1996, 271: 1582~1586
- 4 Wei X, et al. Viral dynamics in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. Nature, 1995, 373:117~122
- 5 McCune J M. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. Nature, 2001, 410:974~979
- 6 Stephen J. Simpson, immunology awakening HIV. Science, 2005, 310:1743~1745
- 7 Shuzhi S G, Zhiling T, Tong H L. Nonlinear control of a dynamic

们使用 NetLogo 仿真 HIV-免疫动态性的三阶段动态性 AOC 模型。三阶段动态性包括主要反应,临床潜伏期和 AIDS 爆发。本文采取了原型化的 AOC 方法(AOC-by-Prototyping)。仿真的部分结果如图 1 所示。

我们利用 NetLogo 仿真了 AOC 治疗模型。下面是仿真过程

```
Initialize the system
Add the contamination
For each step
  For each site
    Cell natural production (Rule 6)
    T cell killing HIV and reproduction (Rule 2)
    HIV infection and reproduction (Rule 3)
    HIV mutation to strains resistant to the drugs (Rule 4)
    HIV, cells and drugs diffusion (Rule 5)
  Drug is 'on' (Rule 8)
  Drug is 'off' (Rule 9)
  Cells and HIV natural death (Rule 7)
End
End
End
```

- model of HIV-1. IEEE Transactions On Biomedical Engineering, 2005, 52(3):353~361
- 8 Hirschel B, Opravil M. The year in review: antiretroviral treatment. AIDS, 1999, 13:177~187
- 9 Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, et al. Re-emergence of HIV after stopping therapy. Nature, 1999, 401(6756):874~875
- 10 JON C. Report of Novel Treatment Aimed at Latent HIV Raises the 'C Word', Science, 2005, 309:999~1000
- 11 Liu Jiming, Jin X L, Tsui K C. Autonomy Oriented Computing (AOC): Formulating Computational Systems with Autonomous Components. In: IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part A: Systems and Humans, 2005
- 12 Slood P, Chen F, Boucher C. Cellular Automata Model of Drug Therapy for HIV Infection. ACRI2002, LNCS Vol. 2493, 2002. 282~293
- 13 Kirschner D E, Webb G F. A mathematical model of combined drug therapy of HIV infection. J. Theoret. Med., 1997, 25~34
- 14 Zhang S, Liu J. A Massively Multi-agent System for Discovering HIV-immune Interaction Dynamics. LNAI, 2005, 3446
- 15 Wilensky U. Modeling Nature's Emergent Patterns with Multi-agent Languages. In: Proceedings of EuroLogo Linz, Austria, 2002
- 16 Tisue S, Wilensky U. Netlogo: Design and Implementation of a Multi-Agent Modeling Environment. In: Proceedings of Agent, 2004