

文章编号: 1673-5196(2024)04-0159-09

模型化益生菌对治疗前列腺癌的潜在影响

康霞霞^{*1}, 贺艳²

(1. 吕梁学院 数学系, 山西 离石 033000; 2. 常熟理工学院 数学与统计学院, 江苏 常熟 215500)

摘要: 根据益生菌与前列腺癌细胞之间的相互作用机制, 构建了由益生菌、雄性激素依赖性前列腺癌细胞和雄性激素非依赖性前列腺癌细胞组成的三维随机癌动力学模型. 通过构建 V 函数, 获得了前列腺癌细胞持续、灭绝的充分条件. 模拟预测了益生菌辅助雄性激素剥夺疗法治疗前列腺癌的效果. 研究表明: 益生菌对前列腺癌细胞的抑制作用和噪声强度在前列腺癌细胞持续和灭绝中扮演了重要作用; 增强噪声强度或改进有益菌对癌细胞的抑制作用不仅可以有效根除癌细胞而且可以有效防止耐药现象的发生.

关键词: 前列腺癌细胞随机模型; 灭绝性; 持久性; 耐药性

中图分类号: O175 **文献标志码:** A

Modeling the potential impact of probiotics in the treatment of prostate cancer

KANG Xia-xia¹, HE Yan²

(1. Department of Mathematics, Lyuliang University, Lishi 033000, China; 2. School of Mathematics and Statistics, Changshu Institute of Technology, Changshu 215500, China)

Abstract: According to the interaction mechanism between probiotics and prostate cancer cells, a three-dimensional stochastic cancer dynamic model composed of probiotics, androgen-dependent prostate cancer cells and androgen-independent prostate cancer cells was constructed. The sufficient conditions for the persistence and extinction of prostate cancer cells were obtained by constructing an appropriate V function. The therapeutic effect of probiotic-assisted androgen deprivation therapy against prostate cancer was simulated and predicted. The study found that probiotics' inhibitory effect on prostate cancer cells and noise intensity played an important role in the persistence and extinction of prostate cancer cells. In particular, further studies have shown that enhancing noise or improving the inhibitory effect of beneficial bacteria on androgen-independent cancer cells can not only effectively eradicate cancer cells but also effectively prevent the occurrence of drug resistance.

Key words: random model of prostate cancer; extinction; persistence; drug resistance

前列腺癌是大多数西方国家男性癌症死亡的第二大原因. 临床上, 前期主要采用雄激素剥夺疗法 (ADT) 治疗^[1]. 无论是采用 ADT 疗法, 还是服用新开发的第二代抗雄激素药物, 恩杂鲁胺和阿比特龙, 这些治疗方案不同程度地延长了前列腺癌患者的生存期, 但大多数患者都会产生抗雄激素耐药性问题^[2]. 因此, 迫切需要改进前列腺癌的治疗方案或开发新的药物以有效防止耐药性发生.

已有许多学者从数学模型的角度得到了一些治疗前列腺癌的有效理论依据. 例如, 早在 2007 年, Ideta 等^[3]提出间歇性雄激素抑制 (IAS) 前列腺肿瘤生长的数学模型, 结果表明相对于连续性雄激素疗法 (CAS), IAS 既可以改善患者的生活质量, 也可以延缓耐药性的发生. 随后, Rutter 等^[4]于 2017 年提出了一种将雄激素剥夺疗法 (间歇性和持续性) 与树突状细胞疫苗免疫疗法相结合的模型, 证明了临床上采用树突状细胞疫苗在连续或间歇性雄激素剥夺治疗方案中的有效性. 近年来, Zazoua 等^[5]在文献^[4]的基础上, 重点关注噪声和种间竞争强度对连续性雄激素剥夺疗法带来的影响. 研究发现, 当雄激素非依赖性肿瘤细胞是较强竞争者

收稿日期: 2023-02-23

基金项目: 国家自然科学基金 (12101082), 山西省高等学校科技创新计划 (2022L567)

通讯作者: 康霞霞 (1986-), 女, 山西吕梁人, 博士, 讲师.

Email: kxx_math@163.com

时,连续性雄性激素抑制疗效较高反而会加速患者耐药性的形成.此外,也有学者从不同角度探索了前列腺癌的耐药性问题^[6-8].如 Coletti 等^[8]也提出一个治疗前列腺癌的新药理学模型,研究表明最有效的双药联合免疫疗法-癌症疫苗结合免疫检查点阻断治疗耐药性患者是有效的.

但是上述这些模型均未考虑有益菌和肿瘤细胞之间的相互作用.事实上,已有诸多研究发现益生菌不仅可以有效抑制肿瘤细胞的繁殖和增长,而且可以辅助其他治疗方案大大增强疗效,改善患者的预后^[9-10].鉴于此,本文构建三维随机动力学模型,探索益生菌和噪声对连续性 ADT 疗法治疗前列腺癌带来的影响.

1 模型构建

根据文献[5]连续性ADT疗法治疗前列腺癌的二维随机模型

$$\begin{cases} dX_1 = \left\{ r_1 a_0 (1-u) \left(1 - \frac{\alpha X_1 + \beta X_2}{K_1} \right) - (d_1 + m_1) u \right\} X_1 dt + \sigma_1 X_1 dB_1(t) \\ dX_2 = \left\{ r_2 \left(1 - \frac{\alpha X_1 + \beta X_2}{K_1} \right) X_2 + m_1 u X_1 \right\} dt + \sigma_2 X_2 dB_2(t) \\ X_1(0) > 0, \quad X_2(0) > 0 \end{cases}$$

探索噪声对前列腺癌治疗动力学的影响.其中, X_1 、 X_2 分别表示雄性激素依赖性肿瘤细胞(简称AD细胞)的浓度,雄性激素非依赖性肿瘤细胞的浓度(简称AI细胞). r_1 、 r_2 分别表示AD细胞和AI细胞的净增长率; K_1 表示肿瘤细胞的最大环境容纳量; d_1 表示AD细胞因连续性ADT疗法导致的死亡率; a_0 是正常雄性激素浓度, u 是连续性雄性激素抑制疗法的疗效且($0 < u < 1$).其次,假设雄性激素浓度达到最小 $a_0(1-u)$ 时,AD细胞变为AI细胞的突变率达到最大 $m_1 u$.其中, m_1 是AD细胞变为AI细胞的突变率. α 、 β 是表示AD细胞和AI细胞的种间竞争强度.研究发现:降低50%的雄激素水平(即 $u=0.5$ 是治疗的近似最优值)既可抑制AD细胞的增殖,还可诱导其凋亡,从而导致癌细胞灭绝.当治疗水平过高会加速前列腺癌耐药性的产生.

事实上,已有实验研究显示,有益菌中的鼠李糖乳杆菌对前列腺癌细胞的细胞活性有较强的抑制作用^[11].反过来,肿瘤细胞也会分泌一些毒性物质,抑制益生菌的繁殖及生长^[12].因此,本文在文献[5]的基础上,引进有益菌(X_3)的作用,并分别用单调递

增的希尔函数 $\frac{k_{13} X_3}{a + X_3}$, $\frac{k_{23} X_3}{b + X_3}$ 和 $\frac{k_{31} (X_1 + X_2)}{c + X_1 + X_2}$ 来刻画有益菌对AD细胞,有益菌对AI细胞以及肿瘤细胞对有益菌的抑制作用.其次,为了区分益生菌对肿瘤细胞的抑制作用,本文并未考虑肿瘤细胞之间的竞争强度,即本文模型为文献[5]中 $\alpha=\beta=1$ 这一特殊情形.此外,受文献[13]的启发,模型中除了考虑噪声对肿瘤细胞的影响,还考虑了噪声对益生菌的影响.因此,本文得到如下前列腺癌动力学模型:

$$\begin{cases} dX_1 = \left\{ r_1 a_0 (1-u) \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) - (d_1 + m_1) u - \frac{k_{13} X_3}{a + X_3} \right\} X_1 dt + \sigma_1 X_1 dB_1(t) \\ dX_2 = \left\{ r_2 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) X_2 + m_1 u X_1 - \frac{k_{23} X_2 X_3}{b + X_3} \right\} dt + \sigma_2 X_2 dB_2(t) \\ dX_3 = \left\{ r_3 \left(1 - \frac{X_3}{K_3} \right) - \frac{k_{31} (X_1 + X_2)}{c + X_1 + X_2} \right\} X_3 dt + \sigma_3 X_3 dB_3(t) \\ X_1(0) > 0, \quad X_2(0) > 0, \quad X_3(0) > 0 \end{cases} \quad (1)$$

式中: r_3 表示益生菌的净增长率; K_2 表示益生菌的最大环境容纳量; a 、 b 、 c 分别表示有益菌抑制AD细胞,益生菌抑制AI细胞以及肿瘤细胞抑制益生菌的半饱和系数; k_{13} 、 k_{23} 、 k_{31} 分别表示有益菌对AD细胞和AI细胞以及肿瘤细胞对益生菌的最大抑制系数.最后, $B_i(t)$, $i=1,2,3$ 是完备概率空间上 $(\Omega, \mathcal{F}, \{F_t\}_{t \geq 0}, P)$ 独立的标准布朗运动,且 σ_1 、 σ_2 、 σ_3 分别表示白噪声强度.

2 正解的存在唯一性和有界性

首先讨论系统全局正解的存在唯一性和有界性.为此,首先给出如下一些符合的定义.记 $\mathbf{R}^3_+ = \{X=(X_1, X_2, X_3) \in \mathbf{R}^3_+ : X_1 \geq 0, X_2 \geq 0, X_3 \geq 0\}$ 且 $\text{Int } \mathbf{R}^3_+ = \{X=(X_1, X_2, X_3) \in \mathbf{R}^3_+ : X_1 > 0, X_2 > 0, X_3 > 0\}$.关于 $f(t)$ 在 $[0, \infty)$ 的积分分别记:

$$\begin{aligned} \langle f \rangle_t &= \frac{1}{t} \int_0^t f(s) ds \\ \langle f \rangle^* &= \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(s) ds \\ \langle f \rangle_* &= \liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(s) ds \end{aligned}$$

进一步,为计算方便,记 $R_1 = r_1 a_0 (1-u)$, $U_1 = (d_1 + m_1) u$.模型(1)可改写为

$$\begin{cases} dX_1 = \left\{ R_1 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) - U_1 - \frac{k_{13}X_3}{a + X_3} \right\} X_1 dt + \sigma_1 X_1 dB_1(t) \\ dX_2 = \left\{ r_2 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) X_2 + m_1 u X_1 - \frac{k_{23}X_2X_3}{b + X_3} \right\} dt + \sigma_2 X_2 dB_2(t) \\ dX_3 = \left\{ r_3 \left(1 - \frac{X_3}{K_3} \right) - \frac{k_{31}(X_1 + X_2)}{c + X_1 + X_2} \right\} X_3 dt + \sigma_3 X_3 dB_3(t) \\ X_1(0) > 0, X_2(0) > 0, X_3(0) > 0 \end{cases} \quad (2)$$

定理 1 对于任何初值 $(X_1(0), X_2(0), X_3(0)) \in \text{Int } \mathbf{R}_+^3$, 系统 (2) 存在唯一的全局正解 $(X_1(t), X_2(t), X_3(t))$, 即对任意 $t \geq 0$, $(X_1(t), X_2(t), X_3(t)) \in \text{Int } \mathbf{R}_+^3$, a. s.

证明 显然, 系统 (2) 的系数满足局部 Lipschitz 条件. 因此, 对任意初值 $(X_1(0), X_2(0), X_3(0)) \in \text{Int } \mathbf{R}_+^3$, 系统 (2) 在 $[0, \tau_e)$ 上存在唯一局部解 $(X_1(t), X_2(t), X_3(t)) \in \text{Int } \mathbf{R}_+^3$. 这里, τ_e 是爆破时间.

接下来, 需证明该局部解也是全局正解, 即只需 $\tau_e = +\infty$, a. s. 令 $k_0 > 0$ 且 $X_i(0) \in (1/k_0, k_0)$, $i = 1, 2, 3$. 对于任意 $k > k_0$, 定义停时 $\tau_k = \inf \{t \in [0, \tau_e) \mid \min\{X_1, X_2, X_3\} \leq \frac{1}{k} \text{ 或 } \max\{X_1, X_2, X_3\} \geq k\}$. 显然, $\{\tau_k\}$ 单调递增. 令 $\tau_\infty = \lim_{k \rightarrow \infty} \tau_k$. 若 $\tau_\infty = \infty$, a. s., 则 $\tau_e = +\infty$ 且 $(X_1(t), X_2(t), X_3(t)) \in \text{Int } \mathbf{R}_+^3$, a. s. 否则, 存在一个正常数 T 以及 $\epsilon \in (0, 1)$ 使得 $P\{\tau_\infty \leq T\} > \epsilon$. 那么一定存在一个正常数 $k_1 > k_0$ 使得任意 $k > k_1$ 有 $P\{\tau_k \leq T\} \geq \epsilon$. 令 $\Omega_k = \{\tau_k \leq T\}$ 则有

$$P(\Omega_k) \geq \epsilon \quad (3)$$

定义一个 V 函数: $\text{Int } \mathbf{R}_+^3 \rightarrow \mathbf{R}_+$ 如下:

$$V(X_1, X_2, X_3) = X_1 - 1 - \ln X_1 + X_2 - 1 - \ln X_2 + X_3 - 1 - \ln X_3$$

对于系统 (2) 利用伊藤公式可得

$$dV = LV dt + \sigma_1(X_1 - 1)dB_1(t) + \sigma_2(X_2 - 1)dB_2(t) + \sigma_3(X_3 - 1)dB_3(t)$$

其中

$$\begin{aligned} LV = & (X_1 - 1) \times \\ & \left[R_1 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) - U_1 - \frac{k_{13}X_3}{a + X_3} \right] + \\ & (X_2 - 1) \left[r_2 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) - \frac{k_{23}X_3}{b + X_3} \right] + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & m_1 u X_1 - m_1 u \frac{X_1}{X_2} + (X_3 - 1) \times \\ & \left[r_3 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) - \frac{k_{31}(X_1 + X_2)}{c + X_1 + X_2} \right] + \\ & \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2}{2} \end{aligned}$$

经过整理易得

$$\begin{aligned} LV \leq & \left(-\frac{R_1 X_1^2}{K_1} + R_1 X_1 + \frac{R_1 X_1}{K_1} + \frac{r_2 X_1}{K_1} + m_1 u X_1 \right) + \\ & \left(-\frac{r_2 X_2^2}{K_1} + r_2 X_2 + \frac{R_1 X_2}{K_1} + \frac{r_2 X_2}{K_1} \right) + \\ & \left(-\frac{r_3 X_3^2}{K_2} + r_3 X_3 + \frac{r_3 X_3}{K_2} \right) + k_{13} + \\ & k_{23} + k_{31} + \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2}{2} + U_1 \leq M_0 \end{aligned}$$

其中: M_0 是一个正常数. 那么, 可得

$$\begin{aligned} dV \leq & M_0 dt + \sigma_1(X_1 - 1)dB_1(t) + \\ & \sigma_2(X_2 - 1)dB_2(t) + \sigma_3(X_3 - 1)dB_3(t) \end{aligned} \quad (4)$$

进一步, 对上述不等式 (4) 两端先从 0 到 $\tau_k \wedge T$ 上积分并取期望可得

$$E(V(X_1(\tau_k \wedge T), X_2(\tau_k \wedge T), X_3(\tau_k \wedge T))) \leq M_0 T + V(X_1(0), X_2(0), X_3(0)) \quad (5)$$

$\Omega_k = \{\tau_k \leq T\}$, $k \geq k_1$, $\Omega_k = \{\tau_k \leq T\}$, $k \geq k_1$ 以及不等式 (3) 可知: $P(\Omega_k) \geq \epsilon$. 进一步, 注意到对于任意 $\omega \in \Omega_k$, 存在 $i \in \{1, 2, 3\}$ 使得 $X_i(\tau_k, \omega) = k$ 或 $\frac{1}{k}$.

因此

$$\begin{aligned} V(X_1(\tau_k \wedge T), X_2(\tau_k \wedge T), X_3(\tau_k \wedge T)) \leq \\ \left(\frac{1}{k} - 1 - \ln \frac{1}{k} \right) \wedge (k - 1 - \ln k) \end{aligned} \quad (6)$$

另一方面, 由不等式 (5, 6) 可知:

$$\begin{aligned} V(X_1(0), X_2(0), X_3(0)) + M_0 T \leq \\ E(1_{\Omega_k}(\omega) V(X_1(\tau_k \wedge T), \\ X_2(\tau_k \wedge T), X_3(\tau_k \wedge T))) \leq \\ \epsilon \left[(k - 1 - \ln k) \wedge \left(\frac{1}{k} - 1 - \ln \frac{1}{k} \right) \right] \end{aligned} \quad (7)$$

式中: $1_{\Omega_k}(\omega)$ 是 $\Omega_k(\omega)$ 的特征函数.

令 $k \rightarrow \infty$ 则有 $\infty > V(X_1(0), X_2(0), X_3(0)) + M_1 T = \infty$. 矛盾. 显然有 $\tau_\infty = \infty$ a. s. 得证.

定理 2 系统 (2) 的正解 $(X_1(t), X_2(t), X_3(t))$ 是随机最终有界的.

证明 构造 V 函数: $V(t, X_1(t)) = e^t X_1^p$, 其中, $p > 1$. 由伊藤公式可得

$$\begin{aligned} dV(t, X_1(t)) &\leq \\ e^t \left\{ 1 + p \left(R_1 + \frac{p-1}{2} \sigma_1^2 \right) X_1^p - \frac{pR_1}{K_1} X_1^{p+1} \right\} dt + \\ p e^t \sigma_1 X_1^p dB_1(t) &\leq M_1 e^t dt + p e^t \sigma_1 X_1^p dB_1(t) \end{aligned} \quad (8)$$

这里 M_1 是正常数. 对上述不等式(8)两端先从 0 到 t 上取积分, 随后取期望可得

$$E[e^t X_1^p(t)] \leq X_1^p(0) + M_1(e^t - 1) \quad (9)$$

那么, $E[X_1^p(t)] \leq e^{-t} X_1^p(0) + M_1(1 - e^{-t})$. 因此,

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} E[X_1^p(t)] \leq M_1 \quad (10)$$

类似地, 还可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} E[X_2^p(t)] \leq M_2 \quad (11)$$

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} E[X_3^p(t)] \leq M_3 \quad (12)$$

式中: M_2, M_3 是正常数.

由不等式(10~12)结合 $(X_1^2(t) + X_2^2(t) + X_3^2(t))^{\frac{p}{2}} \leq 2^{\frac{p}{2}} (X_1^p(t) + X_2^p(t) + X_3^p(t))$ 可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} E[|X^p(t)|] \leq 2^{\frac{p}{2}} (M_1 + M_2 + M_3) < \infty \quad (13)$$

进一步, 对不等式(13)应用契切比雪夫不等式可得一定存在依赖于 ϵ 的正常数 c 使得

$$P\{\omega: |X(\omega)| \geq c\} < \epsilon$$

3 前列腺癌细胞的灭绝性

定理 3 当系统(2)的参数满足 $R_1 - U_1 < \frac{\sigma_1^2}{2}$,

$r_3 < \frac{\sigma_3^2}{2}$ 和 $r_2 < \frac{\sigma_2^2}{2}$ 时, AD 细胞, AI 细胞和益生菌均灭绝.

证明 关于系统(2)的一个正解 $(X_1(t), X_2(t), X_3(t))$, 有

$$dX_1(t) \leq \left(R_1 - U_1 - \frac{R_1}{K_1} X_1 \right) X_1 dt + \sigma_1 X_1 dB_1(t)$$

$$dX_3(t) \leq \left(r_3 - \frac{r_3}{K_2} X_3 \right) X_3 dt + \sigma_3 X_3 dB_3(t)$$

分别记 $\varphi(t)$ 和 $\psi(t)$ 为如下方程:

$$d\varphi(t) = \left(R_1 - U_1 - \frac{R_1}{K_1} \varphi \right) \varphi dt + \sigma_1 \varphi dB_1(t)$$

$$d\psi(t) \leq \left(r_3 - \frac{r_3}{K_2} \psi \right) \psi dt + \sigma_3 \psi dB_3(t)$$

的解, 且初值 $\varphi(0) = X_1(0), \psi(0) = X_3(0)$.

由文献[14]中的随机比较原则可知, 对于任意

$t > 0$ 有 $X_1(t) \leq \varphi(t), X_3(t) \leq \psi(t)$.

根据文献[5]中的引理 4.7 可知, $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = 0$,

$\lim_{t \rightarrow \infty} \psi(t) = 0$, 因此, 可得

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_1(t) = 0 \quad \text{a. s.}$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_3(t) = 0 \quad \text{a. s.}$$

记 $\overline{\Omega_1} = \{\omega \in \Omega \mid \lim_{t \rightarrow \infty} X_1(t, \omega) = 0\}$ 则 $P(\overline{\Omega_1}) =$

1. 换言之, 对于任意 $\omega \in \overline{\Omega_1}$ 和充分小的 $\epsilon > 0$, 一定存在一个依赖于 ω 和 ϵ 的正常数 T , 使得对于任意 $t \geq T$ 有

$$X_1(t, \omega) < \epsilon, \quad \text{a. s.} \quad (14)$$

接下来, 证明 X_2 灭绝. 根据不等式(14)可知, 对于任意的 $t \geq T_1$ 和 $\omega \in \overline{\Omega_1}$ 有

$$dX_2(t, \omega) \leq (r_2 X_2 + m_1 u \epsilon) dt + \sigma_2 X_2 dB_2(t, \omega) \quad (15)$$

对上述不等式两端从 0 到 t 上积分可得

$$\begin{aligned} X_2(t, \omega) &\leq X_2(0, \omega) e^{t(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega)}{t})} + \\ m_1 u \epsilon \int_0^t e^{(t-s)(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega) - B_2(s, \omega)}{t-s})} ds \end{aligned} \quad (16)$$

根据强大数定理的局部鞅可知, 存在正数 T_2 , 对于任意 $t \geq T_2$ 有

$$\left| \frac{B_2(t, \omega) - B_2(s, \omega)}{t - s} \right| < \epsilon \quad \text{a. s.} \quad (17)$$

因此, 当 $t \geq T_2$ 时, 有

$$\begin{aligned} X_2(t, \omega) &\leq X_2(0, \omega) e^{(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega)}{t})t} + \\ m_1 u \epsilon \int_0^t e^{(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega) - B_2(s, \omega)}{t-s})s} ds + \\ m_1 u \epsilon \int_{T_2}^t e^{v(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \epsilon)} dv \end{aligned} \quad (18)$$

根据文献[5]中的 Kolmogorov 定理可知, 存在一个正常数 M_4 使得, 任意 $t \geq T_2$ 时有

$$\int_0^{T_2} e^{v(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega) - B_2(t-v, \omega)}{v})} dv \leq M_4 \quad (19)$$

这里可选取 ϵ 使得, $L_1 = r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \epsilon < 0$. 那么, 对上述不等式(18)两端取上极限有

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} X_2(t, \omega) \leq m_1 u \epsilon \left(M_4 - \frac{e^{L_1 T_2}}{L_1} \right)$$

进一步由 ϵ 的任意性可知, 对于任意的 $\omega \in \overline{\Omega_1}$ 有

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sup X_2(t, \omega) = 0$$

又因为 $P(\overline{\Omega_1}) = 1$, 所以 $\lim_{t \rightarrow \infty} X_2(t, \omega) = 0$. 得证.

4 前列腺癌细胞的持久性

定理4 当系统(2)的参数满足 $k_{13} < R_1 - U_1 - \frac{\sigma_1^2}{2} - \frac{R_1}{r_2} \left(r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2} \right)$, $k_{23} < r_2 - \frac{\sigma_2^2}{2}$ 且 $k_{31} < r_3 - \frac{\sigma_3^2}{2}$ 时, X_1, X_2, X_3 均持久.

证明 用反证法证明 X_1, X_2 和 X_3 的持久性. 假设 X_2 不持久, 则存在 $\Omega_2 = \{\omega \mid \langle X_2(t, \omega) \rangle^* = 0\}$ 使 $P(\Omega_2) > 0$. 即对于任意 ϵ_1 和 Ω_2 , 存在 $T_3 > 0$ 使得对于任意 $t \geq T_3$ 存有 $\langle X_2(t, \omega) \rangle < \epsilon_1$.

对于系统(2)的任一正解, 有

$$\begin{aligned} dX_1 &\geq \left(R_1 \left(1 - \frac{X_1 + X_2}{K_1} \right) - U_1 - k_{13} \right) X_1 dt + \\ &\quad \sigma_1 X_1 dB_1(t) \\ \text{则 } X_1(t, \omega) &\geq \\ &\quad e^{\left(R_1 - U_1 - k_{13} - \frac{\sigma_1^2}{2} - \frac{R_1}{K_1} \langle X_2(\omega) \rangle_t + \sigma_1 \frac{B_1(t, \omega)}{t} \right)} \\ &\quad \frac{1}{X_1(0, \omega)} + \frac{R_1}{K_1} \int_0^t e^{\left(R_1 - U_1 - k_{13} - \frac{\sigma_1^2}{2} - \frac{R_1}{K_1} \langle X_2(\omega) \rangle_s + \sigma_1 \frac{B_1(s, \omega)}{s} \right)} ds \end{aligned} \quad (20)$$

根据强大数定理的局部鞅可知, 对于任意 $\epsilon_1 > 0$, 存在一个大数 $T_4 > 0$, 使得当 $t - s > T_4$ 时,

$$\left| \frac{B_2(t, \omega) - B_2(s, \omega)}{t - s} \right| < \epsilon_1 \quad \text{a. s.} \quad (21)$$

任意选取 ϵ_1 使得

$$L_2 = -R_1 + U_1 + k_{13} + \frac{\sigma_1^2}{2} + \left(\sigma_1 + \frac{R_1}{K_1} \right) \epsilon_1 < 0$$

不等式(20)对于任意 $t > T = T_3 \vee T_4$ 有

$$\begin{aligned} \frac{1}{X_1(t, \omega)} &\leq \\ &\frac{1}{X_1(0, \omega)} e^{-\left(R_1 - U_1 - k_{13} - \frac{\sigma_1^2}{2} - \frac{R_1}{K_1} \langle X_2(\omega) \rangle_t + \sigma_1 \frac{B_1(t, \omega)}{t} \right)} + \\ &\frac{R_1}{K_1} \int_0^t e^{\left(R_1 - U_1 - k_{13} - \frac{\sigma_1^2}{2} + \sigma_1 \frac{B_1(s, \omega) - B_1(t, \omega)}{t - s} \right) + \frac{R_1}{K_1} \int_s^t \langle X_2(\tau, \omega) \rangle d\tau} ds \leq \\ &\frac{1}{X_1(0, \omega)} e^{-L_2 t} + \\ &\frac{R_1}{K_1} \int_0^T e^{\left(R_1 - U_1 - k_{13} - \frac{\sigma_1^2}{2} + \sigma_1 \frac{B_1(s, \omega) - B_1(t, \omega)}{t - s} \right) + \frac{R_1}{K_1} \int_s^t \langle X_2(\tau, \omega) \rangle d\tau} ds + \\ &\frac{R_1}{K_1} \frac{(e^{L_2 t} - e^{L_2 T})}{L_2} \end{aligned} \quad (22)$$

进一步, 由 X_2 的有界性, 结合 Kolmogorov 定理可得, 存在正数 $M_5 > 0$ 使得对于任意 $t \geq T$ 有

$$\begin{aligned} \frac{R_1}{K_1} \int_0^T e^{\left(R_1 - U_1 - k_{13} - \frac{\sigma_1^2}{2} + \sigma_1 \frac{B_1(s, \omega) - B_1(t, \omega)}{t - s} \right) + \frac{R_1}{K_1} \int_s^t \langle X_2(\tau, \omega) \rangle d\tau} ds &\leq M_5 \\ &\quad (23) \end{aligned}$$

$$\text{则 } \limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{X_1(t, \omega)} \leq \frac{R_1}{K_1} \left(M_5 - \frac{e^{L_2 T}}{L_2} \right) < \infty$$

故存在一个正常数 α_1 使得对于充分大的 t 有 $X_1(t, \omega) \geq \alpha_1$.

此外, 由定理2可知, 存在正常数 M_1, M_2 和 T_5 , 使得对于所有 $t \geq T$ 有 $M_1 \geq X_1(t, \omega)$ 和 $M_2 \geq X_2(t, \omega)$. 那么, 关于所有 $t \geq T$ 和 $\omega \in \Omega_2$ 有

$$\begin{aligned} dX_2(t, \omega) &\geq \\ &\left(\left(r_2 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_1} \right) - k_{23} \right) X_2 + m_1 u \alpha_1 \right) dt + \\ &\quad \sigma_2 X_2 dB_2(t, \omega) \end{aligned} \quad (24)$$

则

$$\begin{aligned} X_2(t, \omega) &\geq X_2(0, \omega) e^{\left(r_2 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_1} \right) - k_{23} - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega)}{t} \right)} + \\ &\quad m_1 u \alpha_1 \int_0^t e^{\left(r_2 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_1} \right) - k_{23} - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \frac{B_2(t, \omega) - B_2(s, \omega)}{t - s} \right)} ds \end{aligned} \quad (25)$$

对于任意 $\epsilon_2 > 0$, 存在一个大数 $T_5 > 0$, 使得当 $t - s > T_5$ 时,

$$\left| \frac{B_2(t, \omega) - B_2(s, \omega)}{t - s} \right| < \epsilon_2 \quad \text{a. s.} \quad (26)$$

令 $L_3 = r_2 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_1} \right) - k_{23} - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \epsilon_2$, 且将不等式(26)代入(25)可得

$$X_2(t, \omega) \geq m_1 u \alpha_1 \int_{T_5}^t e^{L_3 v} dv \quad (27)$$

$$\text{当 } L_3 = r_2 \left(1 - \frac{M_1 + M_2}{K_1} \right) - k_{23} - \frac{\sigma_2^2}{2} + \sigma_2 \epsilon_2 \neq 0$$

时, 对于任意 $t \geq T_5$, $X_2(t, \omega) \geq m_1 u \alpha_1 \frac{e^{L_3 t} - e^{L_3 T_5}}{L_3}$; 当 $L_3 = 0$ 时, 对于任意 $t \geq T_5$, $X_2(t, \omega) \geq m_1 u \alpha_1 (t - T_5)$.

因此, 当 $L_3 \geq 0$ 时, $\liminf_{t \rightarrow \infty} X_2(t, \omega) = \infty$ 且当 $L_3 < 0$ 时, $\liminf_{t \rightarrow \infty} X_2(t, \omega) \geq -\frac{\alpha_1 e^{L_3 T_5}}{L_3} > 0$.

显然这与假设相矛盾, 故 X_2 在均方意义下持久. 得证.

同理, 也将采用反证法证明 X_3 的持久性. 假设 X_3 不持久, 则存在 $\Omega_3 = \{\omega \mid \langle X_3(t, \omega) \rangle^* = 0\}$ 使得 $P(\Omega_3) > 0$, 即对于任意 $\epsilon > 0$ 和存在 $\omega \in \Omega_3$ 于使得 $P(\Omega_2) > 0$. 即对于任意 ϵ 和 Ω_3 , 存在 $T_3 > 0$ 使得对于任意 $t \geq T_6$ 有 $\langle X_3(\omega) \rangle_t < \epsilon$.

对于系统(2)的第三个方程有

$$\begin{aligned} dX_3 &= \left\{ r_3 \left(1 - \frac{X_3}{K_3} \right) - \frac{k_{31}(X_1 + X_2)}{c + X_1 + X_2} \right\} X_3 dt + \\ &\quad \sigma_3 X_3 dB_3(t) \geq \end{aligned}$$

$$\left(r_3\left(1-\frac{X_3}{K_3}\right)-k_{31}\right)X_3dt+\sigma_3X_3dB_3(t)$$

则

$$X_3(t,\omega)\geqslant\frac{e^{t\left(r_3-k_{31}-\frac{\sigma_3^2}{2}+\sigma_3\frac{B_3(t,\omega)}{t}\right)}}{\frac{1}{X_3(0,\omega)}+\frac{r_3}{K_2}\int_0^te^{s\left(r_3-k_{31}-\frac{\sigma_3^2}{2}+\sigma_3\frac{B_3(s,\omega)}{s}\right)}ds}$$

根据强大数定理的局部鞅可知,对于任意 $\varepsilon>0$,存在一个大数 $T_7>0$,使得当 $t-s>T_7$ 时,

$$\left|\frac{B_3(t,\omega)-B_3(s,\omega)}{t-s}\right|<\varepsilon\quad\text{a. s.}$$

$$\text{选取 }\varepsilon\text{ 使得 }L_3=-\left(r_3-k_{31}-\frac{\sigma_3^2}{2}\right)+\sigma_3\varepsilon<0,$$

则对于任意 $t>T_6\vee T_7$ 有

$$\begin{aligned}\frac{1}{X_3(t,\omega)}&\leqslant\frac{1}{X_3(0,\omega)}e^{L_3t}+\\&\frac{r_3}{K_2}\int_0^{T_6\vee T_7}e^{(t-s)\left(r_3-k_{31}-\frac{\sigma_3^2}{2}+\sigma_3\frac{B_3(s,\omega)-B_3(t,\omega)}{t-s}\right)}ds+\\&\frac{r_3}{K_2}\int_{T_6\vee T_7}^te^{L_3v}dv\end{aligned}$$

进一步,根据 Kolmogorov 定理^[15]可知:

$$\int_0^{T_6\vee T_7}e^{(t-s)\left(r_3-k_{31}-\frac{\sigma_3^2}{2}+\sigma_3\frac{B_3(s,\omega)-B_3(t,\omega)}{t-s}\right)}ds\leqslant M_6$$

因此

$$\begin{aligned}\frac{1}{X_3(t,\omega)}&\leqslant\frac{1}{X_3(0,\omega)}e^{L_3t}+\frac{r_3}{K_2}M_6+\\&\frac{r_3}{K_2L_3}(e^{L_3t}-e^{L_3(T_6\vee T_7)})\end{aligned}$$

对上述不等式两端取上极限可得

$$\limsup_{t\rightarrow\infty}\frac{1}{X_3(t,\omega)}\leqslant\frac{r_3}{K_2}M_6-\frac{r_3e^{L_3(T_6\vee T_7)}}{K_2L_3}$$

因此

$$\liminf_{t\rightarrow\infty}X_3(t,\omega)\geqslant\frac{1}{\frac{r_3}{K_2}M_6-\frac{r_3e^{L_3(T_6\vee T_7)}}{K_2L_3}}>0$$

这与假设 X_3 不持久相矛盾,故 X_3 持久. 得证.

类似地,采用反证法证明 X_1 的持久性. 假设 X_1 不持久,则存在 $\Omega_4=\{\omega|\langle X_1(t,\omega)\rangle^*=0\}$ 使得, $P(\Omega_4)>0$. 即对于任意 ε 和 Ω_4 ,存在 $T_8>0$ 使得对于任意 $t\geqslant T_8$ 存有 $\langle X_1(\omega)\rangle_t<\varepsilon$. 故有

$$\limsup_{t\rightarrow\infty}\frac{\ln X_1(t)}{t}\leqslant 0\quad\text{a. s.}\quad(28)$$

对于系统(2)的任一正解,有

$$dX_2=\left(\left(r_2\left(1-\frac{X_1+X_2}{K_1}\right)-\frac{k_{23}X_3}{b+X_3}\right)X_2+m_1uX_1\right)dt+$$

$$\sigma_2X_2dB_2(t)\geqslant$$

$$\left(r_2\left(1-\frac{X_1+X_2}{K_1}\right)-k_{23}\right)X_2dt+\sigma_2X_2dB_2(t)$$

则 $X_2(t,\omega)\geqslant$

$$\begin{aligned}&\frac{e^{t\left(r_2-k_{23}-\frac{\sigma_2^2}{2}-\frac{r_2}{K_1}\langle X_2(\omega)\rangle_t+\sigma_2\frac{B_2(t,\omega)}{t}\right)}}{\frac{1}{X_2(0,\omega)}+\frac{r_2}{K_1}\int_0^te^{s\left(r_2-k_{23}-\frac{\sigma_2^2}{2}-\frac{r_2}{K_1}\langle X_2(\omega)\rangle_s+\sigma_2\frac{B_2(s,\omega)}{s}\right)}ds}\\&\text{故 }\frac{1}{X_2(t,\omega)}\leqslant\\&\frac{1}{X_2(0,\omega)}e^{-t\left(r_2-k_{23}-\frac{\sigma_2^2}{2}-\frac{r_2}{K_1}\langle X_2(\omega)\rangle_t+\sigma_2\frac{B_2(t,\omega)}{t}\right)}+\\&\frac{r_2}{K_1}\int_0^te^{(t-s)\left(r_2-k_{23}-\frac{\sigma_2^2}{2}+\sigma_2\frac{B_2(s,\omega)-B_2(t,\omega)}{t-s}\right)+\frac{r_2}{K_1}\int_s^tX_1(\tau)d\tau}ds\end{aligned}\quad(29)$$

根据强大数定理的局部鞅可知,对任意 $\varepsilon>0$ 存在 $T_9>0$ 使得 $t-s>T_9$ 时,

$$\left|\frac{B_2(t,\omega)-B_2(s,\omega)}{t-s}\right|<\varepsilon\quad\text{a. s.}$$

$$\text{选取 }\varepsilon\text{ 使 }L_4=-\left(r_2-k_{23}-\frac{\sigma_2^2}{2}\right)+\left(\sigma_2+\frac{r_2}{K_1}\right)\varepsilon<$$

0. 类似地可知,存在正数 $M_6>0$,使得对于任意 $t\geqslant$

$\bar{T}=T_8\vee T_9$ 有

$$\frac{1}{X_2(t,\omega)}\leqslant\frac{1}{X_2(0,\omega)}e^{L_4t}+\frac{r_2}{K_1}\left(M_6+\frac{e^{L_4t}-e^{L_4\bar{T}}}{L_4}\right)\quad(30)$$

对不等式(30)两端同时取上极限可得

$$\limsup_{t\rightarrow\infty}\frac{1}{X_2(t,\omega)}\leqslant\frac{r_2}{K_1}\left(M_4-\frac{e^{L_4\bar{T}}}{L_4}\right)<\infty$$

故存在一个正常数 α_2 使得,对于充分大的 t 有 $X_2(t,\omega)\geqslant\alpha_2$.

进一步结合定理 2 可知,存在正常数 M_2 和 $\bar{T}$,

使得对于所有 $t\geqslant T_9\vee\bar{T}$ 有 $M_2\geqslant X_2(t,\omega)\geqslant\alpha_2$. 故有

$$\lim_{t\rightarrow\infty}\frac{\ln X_2(t,\omega)}{t}=0\quad(31)$$

另一方面,由伊藤公式可知:

$$\begin{aligned}d\ln X_1(t)&\geqslant\left(R_1-U_1-k_{13}-\right.\\&\left.\frac{\sigma_1^2}{2}\frac{R_1X_1}{K_1}-\frac{R_1X_2}{K_1}\right)dt+\sigma_1dB_1(t)\end{aligned}$$

对上述不等式两端从 0 到 t 上取积分可得

$$\frac{\ln X_1(t)-\ln X_1(0)}{t}\geqslant R_1-U_1-k_{13}-$$

$$\frac{\sigma_1^2}{2}-\frac{R_1}{K_1}\langle X_1\rangle_t-\frac{R_1}{K_1}\langle X_2\rangle_t+\sigma_1\frac{B_1(t)}{t}\tag{32}$$

类似地,可得

$$\frac{\ln X_2(t)-\ln X_2(0)}{t}\leqslant r_2-\frac{\sigma_2^2}{2}-\frac{r_2}{K_1}\langle X_1\rangle_t-\frac{r_2}{K_1}\langle X_2\rangle_t+\frac{m_1u}{\beta}\langle X_1\rangle_t+\sigma_2\frac{B_2(t)}{t}\tag{33}$$

从上述不等式(32,33)结合式(28)可得

$$\frac{\ln X_1(t,\omega)-\frac{R_1}{r_2}\ln X_2(t,\omega)}{t}\geqslant\frac{\ln X_1(0)-\frac{R_1}{r_2}\ln X_2(0)}{t}+R_1-U_1-k_{13}-\frac{\sigma_1^2}{2}+\sigma_1\frac{B_1(t)}{t}-\frac{R_1}{r_2}\sigma_2\frac{B_2(t)}{t}-\frac{R_1}{r_2}\left(r_2-\frac{\sigma_2^2}{2}\right)-\frac{R_1m_1u}{r_2\beta}\epsilon\tag{34}$$

对上述不等式(34)两端取上极限结合不等式(28,31)可得

$$0\geqslant\limsup_{t\rightarrow\infty}\frac{\ln X_1(t)}{t}\geqslant R_1-U_1-k_{13}-\frac{\sigma_1^2}{2}-\frac{R_1}{r_2}\left(r_2-\frac{\sigma_2^2}{2}\right)>0$$

显然矛盾. 故 X_1 持久. 得证.

5 数值模拟

通过数值模拟呈现益生菌联合 ADT 疗法的治疗效果以及不同强度噪声对系统带来的影响. 表 1

表 1 系统参数取值			
Tab. 1 Parameter values of the system			
参数	生物意义	取值	来源
r_1	AD 细胞的繁殖率	0.025	文献[5]
d_1	AD 细胞的死亡率	0.064	文献[5]
r_2	AI 细胞的繁殖率	0.006	文献[5]
m_1	AD 细胞突变为 AI 细胞的突变率	5×10^{-5}	文献[4]
a_0	雄性激素的标准浓度	20	文献[14]
K_1	前列腺癌细胞的最大环境容纳量	1.1×10^9	文献[5]
K_2	有益菌的最大环境容纳量	1.0×10^8	[假设]
r_3	有益菌的繁殖率	0.41	[假设]
k_{13}	有益菌对 AD 细胞的最大抑制系数	(0,1)	[假设]
k_{23}	有益菌对 AI 细胞的最大抑制系数	(0,1)	[假设]
k_{31}	癌细胞对有益菌的最大抑制系数	(0,1)	[假设]
a	有益菌抑制 AD 细胞的半饱和系数	5×10^7	[假设]
b	有益菌抑制 AI 细胞的半饱和系数	5×10^7	[假设]
c	前列腺癌细胞抑制益生菌的半饱和系数	5×10^4	[假设]
u	连续性雄性激素抑制疗法的疗效	(0,1)	[假设]

列举了模型中参数的意义、取值和来源.

首先数值模拟检验益生菌联合 CAS 疗法相比于单纯 CAS 疗法在治愈前列腺癌中的有效性. 为此,在图 1 的参数选取中,除和益生菌相关的参数外,其余取值和文献[5]中图 1 的取值一致. 分别取 $X_1(0)=12, X_2(0)=1, X_3(0)=5\,000, \sigma_1=0.7, \sigma_2=0.2, \sigma_3=0.1, k_{13}=0.3, k_{23}=0.05, k_{31}=0.4, u=0.1$. 模拟结果显示,随着益生菌的引进,患者体内雄性激素水平仅减少 10% 可有效治愈前列腺癌,且在短短 1 年之内可有效根除. 相比于,文献[5]中单纯 CAS 疗法,减少患者体内 50% 的雄性激素水

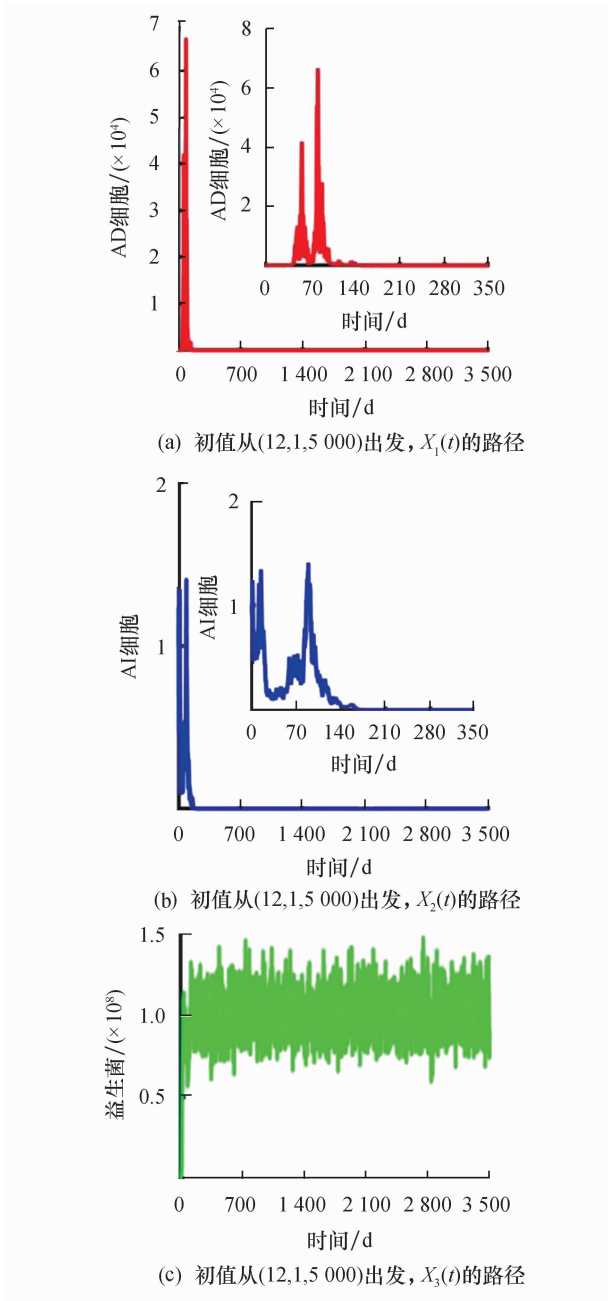


图 1 益生菌联合 CAS 疗法的有效性

Fig. 1 Effectiveness test of probiotics combined with CAS therapy

平才可有效清除前列腺癌细胞,且治疗周期长达五年.由此可见,有益菌联合 CAS 疗法的确可有效治愈前列腺癌,而且可大大缩短患者的患病周期,有效降低患者治疗成本的同时提高了患者的生活质量.

数值模拟验证相关理论结果的正确性.根据定理 3 可知,系统中益生菌、AD 细胞和 AI 细胞都将灭绝,其数值模拟如图 2 所示.参数取值 $\sigma_1=0.7$, $\sigma_2=0.2$, $\sigma_3=0.9$, $r_3=0.36$, $k_{13}=0.18$, $k_{23}=0.0055$, $k_{31}=0.1$, $u=0.5$ 经计算可知,满足定理 3 的约束条件.即在大噪声强度下,物种都将灭绝.

根据定理 4 可知,系统中益生菌、AD 细胞和 AI 细胞都将持久,其数值模拟如图 3 所示.参数取值 $\sigma_1=0.4$, $\sigma_2=0.03$, $\sigma_3=0.1$, $r_3=0.41$, $k_{13}=0.18$, $k_{23}=0.0055$, $k_{31}=0.1$, $u=0.3$.经计算可知,满足定理 4 的约束条件.

综合图 2 和图 3 表明噪声对前列腺肿瘤细胞的形成及发展有着重要影响.特别地,大的噪声强度可以有效防止肿瘤细胞耐药性的产生.

数值模拟如图 4 所示,揭示了益生菌对 AD 细胞和 AI 细胞的最大抑制系数对系统动力学行为带

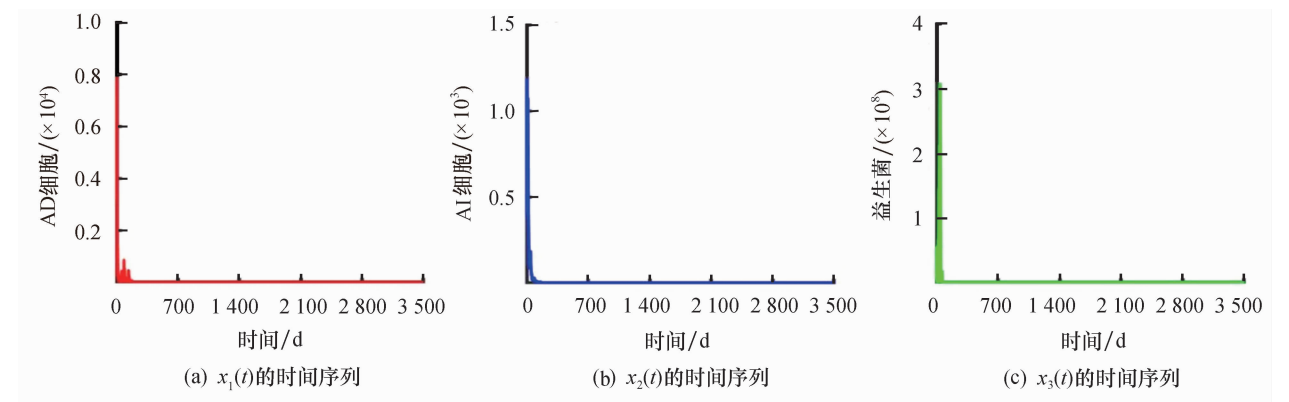


图 2 大噪声强度下,前列腺癌细胞灭绝的时间序列

Fig. 2 Time series diagram of prostate cancer cells extinction under high noise intensity

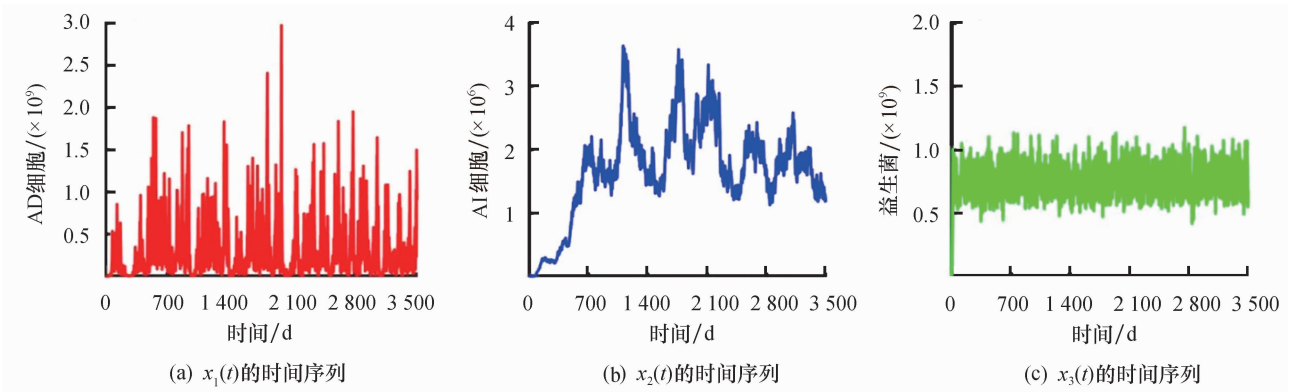


图 3 前列腺癌细胞和益生菌间相互抑制作用较小时,疾病持久的时间序列

Fig. 3 Time series diagram of disease persistent when the mutual inhibitory effect between probiotics and prostate cancer cells is relatively small

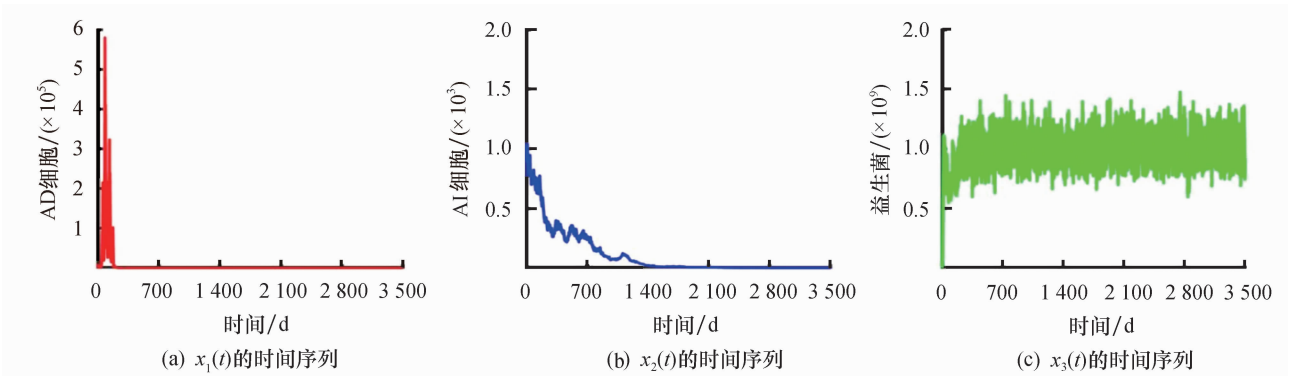


图 4 增强益生菌对前列腺癌细胞的抑制系数,前列腺癌细胞灭绝

Fig. 4 Extinction of prostate cancer cells by enhancing the maximum inhibitory coefficient of probiotics on prostate cancer cells

来的影响. 增强益生菌对 AD 细胞和 AI 细胞的抑制强度, 分别取 $k_{13}=0.27$, $k_{23}=0.008$, 其余参数取值同图 3. 结果表明当噪声强度较小时, 适当增加益生菌对 AD 细胞和 AI 细胞的最大抑制系数也可有效消除前列腺癌.

6 结论

本文为探索益生菌辅助雄性激素剥夺疗法在治疗前列腺癌中的潜在作用, 构建了三维随机动力学模型. 通过理论分析结合数值模拟发现, 噪声强度、益生菌对 AD 细胞的最大抑制系数和 AI 细胞的最大抑制系数以及益生菌的繁殖率等都是决定前列腺癌能否治愈的关键因素. 一方面, 可通过增大噪声强度根除 AD 细胞和 AI 细胞以防止耐药性的形成. 另一方面, 当噪声强度较小时, 可以通过增强有益菌对 AD 细胞和 AI 细胞的最大抑制系数有效抑制雄性激素依赖肿瘤细胞和雄性激素非依赖性肿瘤细胞的生长. 因此, 在实际生活中可适当通过合理饮食或粪菌移植等方式, 提升患者体内肠道菌群中有益菌的生长优势, 从而增强连续性雄性激素剥夺疗法的疗效.

参考文献:

- [1] OZYIGIT G, HURMUZ P, YUCE D, *et al.* Prognostic significance of castrate testosterone Levels for patients with intermediate and high risk prostate cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 10(8):283-292.
- [2] MAITLAND N J. Resistance to antiandrogens in prostate cancer; is it inevitable, intrinsic or induced [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2):327.
- [3] IDETA A M, TANAKA G, TAKEUCHI T, *et al.* A mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer [J]. *Journal of Nonlinear Science*, 2008, 18(6):593-614.
- [4] RUTTER E M, YANG K. Global dynamics of a model of joint hormone treatment with dendritic cell vaccine for prostate cancer [J]. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, 2017, 22:1001-1021.
- [5] ZAZOUA A, WANG W. Analysis of mathematical model of prostate cancer with androgen deprivation therapy [J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2019, 66:41-60.
- [6] RECKELL T, NGUYEN K, PHAN T, *et al.* Modeling the synergistic properties of drugs in hormonal treatment for prostate cancer [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2021, 514:110570.
- [7] PHAN T, HE C, MARTINEZ A, *et al.* Dynamics and implications of models for intermittent androgen suppression therapy [J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2019, 16(1):187-204.
- [8] COLETTI R, PUGLIESE A, MARCHETTI L. Modeling the effect of immunotherapies on human castration-resistant prostate cancer [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2021, 509:110500.
- [9] BANNA G L, TORINO F, MARLETTA F, *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG; an overview to explore the rationale of its use in cancer [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8:00603.
- [10] VIVARELLI S, SALEMI R, CANDIDO S, *et al.* Gut microbiota and cancer: from pathogenesis to therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1):11010038.
- [11] CELEBIOGLU H U. Effects of potential synbiotic interaction between Lactobacillus rhamnosus GG and salicylic acid on human colon and prostate cancer cells [J]. *Archives of Microbiology*, 2021, 203(3):1221-1229.
- [12] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, *et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. *Science*, 2015, 350(6264):1084-1089.
- [13] BUCCI V, BRADDE S, BIROLI G, *et al.* Social interaction, noise and antibiotic-mediated switches in the intestinal microbiota [J]. *PLoS Computational Biology*, 2012, 8(4):e1002497.
- [14] HUANG Z Y. A comparison theorem for solutions of stochastic differential equations and its applications [J]. *Proceedings of the American Mathematical Society*, 1984, 91(4):611-617.
- [15] KORALOV L, SINAI Y. Theory of probability and random processes [M]. 2nd ed. Berlin: Springer, 2007.