

再循环 T 细胞昼夜节律现象的数学模型*

李方廷¹⁾ 漆安慎²⁾**

(¹⁾北京大学物理系, 北京 100871; (²⁾北京师范大学物理系, 北京 100875)

摘要 根据人体和小鼠免疫细胞昼夜节律实验结果, 提出皮质类激素对淋巴结和脾脏中 T 细胞再循环产生不同作用的假设, 建立了皮质类激素作用下的 T 细胞在不同外周淋巴器官 (淋巴结、脾脏) 与血液之间再循环过程的数学模型, 讨论了皮质类激素作用的强度、有关参量的取值范围和模型对参数的依赖性. 模型能够解释参与再循环的 T 细胞在淋巴结、脾脏与血液中的稳定振荡行为, 得到的数值模拟结果与免疫系统生物节律实验结果一致.

关键词 免疫细胞的昼夜节律, T 细胞再循环, 皮质类激素, 数学模型

学科分类号 Q612

机体中的淋巴细胞在淋巴组织与血液之间进行周身性循环, 称为淋巴细胞的再循环 (lymphocyte recirculation). 它是免疫系统产生免疫应答的重要环节. 近年来, 许多实验免疫学研究证实: 人类及啮齿类动物的外周血中淋巴细胞的数量变化存在较明显的昼夜节律 (circadian rhythms), 而且该节律与血浆中皮质类激素浓度的昼夜节律密切相关^[1-3].

基于“皮质醇作用下的人体 T 细胞再循环的数学模型”^[4], 本文根据有关人体和小鼠 (其中小鼠实验较人体实验更加全面、系统) T 淋巴细胞昼夜节律的实验数据, 通过建立房室模型, 研究皮质类激素对 T 淋巴细胞再循环过程的作用, 在实验数据的基础上, 进一步提出假设: 在淋巴细胞再循环过程中, 肾上腺皮质类激素对 T 细胞在淋巴结与脾脏中的作用有明显的差异, 皮质类激素仅影响淋巴结与外周血液之间 T 细胞再循环的释放与返回速率, 而不影响脾脏与外周血液之间 T 细胞的再循环速率. 利用理论模型, 我们讨论了皮质类激素对 T 细胞再循环作用的具体途径及作用强度. 研究结果不仅为深入了解神经内分泌系统调节下的淋巴细胞再循环过程提供了新的思路, 同时为进一步研究应激^[5] (stress) 对免疫系统的影响准备了条件.

1 生物背景

1.1 淋巴细胞的再循环过程及其昼夜节律

淋巴细胞在骨髓和胸腺中产生并分化发育成熟

后, 迁移进入周围淋巴器官 (脾、淋巴结和其他淋巴组织), 通过血液进行再循环^[6]. 淋巴细胞再循环的特点是: a. 以 T 细胞为主, 约占 70%~75%, 而 B 细胞仅占 25%~30%; b. 淋巴细胞随血液循环到达全身, 然后通过毛细血管后小静脉 (high endothelial venule, HEV) 的内皮细胞穿出血管壁进入淋巴结. 在淋巴结中, 淋巴细胞从输出淋巴管输出, 由胸导管进入血液循环. c. 在脾脏内, T、B 细胞主要经血液往返循环, 其中部分可穿过脾边缘血窦的上皮细胞, 从输出淋巴管进入血液循环, 再回到脾脏.

对于人体, 外周血中 T 淋巴细胞的昼夜波动的振幅与平均细胞数 (中值, mesor) 比值为 0.22^[3]. 在小鼠 T 细胞再循环过程中, 脾脏与外周血中 T 细胞的昼夜波动现象更为明显, 其振幅与平均细胞数的比值为 0.26 与 0.32^[2].

小鼠为夜行性动物, 循环血中皮质激素浓度夜高昼低, 同时循环血中淋巴细胞总数的波动周期与人类相反^[2,7]. Kawate 等^[2]对不同条件下的小鼠进行的多组实验研究, 结果如下:

a. 在正常生理状态和正常光照及活动条件下, 光照时间在 8:00~20:00 之间, 小鼠外周血和脾脏中 T 细胞及 B 细胞的峰值在 12:00 左右, 谷值在 0:00 左右, 其中外周血中 T 细胞数目波动超前脾脏近似为 $\pi/6$. 小鼠血浆中皮质类激素水平也存在

* 国家自然科学基金资助项目 (30070216).

** 通讯联系人.

Tel: 010-62209787, E-mail: qias@bnu.edu.cn

收稿日期: 2000-08-30, 接受日期: 2000-11-03

明显的昼夜节律, 峰值在 20:00 左右, 与淋巴细胞的变化相反.

b. 在正常生理状态和逆反的光照条件及活动周期下的小鼠 (20:00~次日 8:00 之间光照, 8:00~20:00 之间处于黑暗环境, 并相应地调整小鼠的喂食及活动时间), 一个月后, 小鼠逐渐适应了与正常环境相反的新环境. 测得小鼠外周血中 T 淋巴细胞数目波动的峰值在 0:00 左右, 谷值在 12:00 左右, 而血浆中皮质类激素浓度波动的谷值在 0:00 左右.

c. 切除肾上腺后, 小鼠的免疫细胞昼夜节律消失, 而给予外源性糖皮质激素后又可恢复.

1.2 皮质类激素对 T 细胞再循环的影响

研究发现, 哺乳动物大脑中的主昼夜节律钟 (circadian clock) 通过糖皮质激素地塞米松 (dexamethasone) 来调节外周器官的昼夜节律钟^[8]. 免疫系统的昼夜周期是由神经内分泌系统调节的, 不是靠免疫系统内部的反馈机制实现的^[9]. 外周血中淋巴细胞数目的昼夜周期变化现象可能是由神经内分泌系统中的褪黑素 (melatonin, MT) 与肾上腺皮质类激素的昼夜周期变化引起并调节的^[4], 其中皮质类激素的分泌受到中枢褪黑素的昼夜节律的影响^[10]. 有关免疫节律的调节的讨论可参考文献 [4].

肾上腺皮质激素^[11]对所有免疫细胞 (包括淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞) 都有抑制作用. Cox 等^[12]的实验发现, 向小鼠体内注射糖皮质激素 (glucocorticoid) 后, 明显延长了再循环淋巴细胞在骨髓、淋巴结中的居留时间, 改变了淋巴细胞由外周血进入淋巴结的流速, 而且增加了由外周血进入骨髓的淋巴细胞的流速. 即, 血浆中皮质类激素浓度的变化将影响淋巴细胞在血液与淋巴组织之间的迁移过程. Chung 等^[13]发现, 向小鼠体内注射皮质类激素后, 淋巴组织上 HEV 与淋巴细胞的结合能力发生明显的变化. 即, 皮质类激素可通过改变 HEV 与淋巴细胞的结合能力来影响淋巴细胞从血液向淋巴组织的迁移过程. 所以, 皮质类激素可以调节免疫细胞在免疫器官与血液之间的分布.

2 理论模型

2.1 模型的建立

由于在淋巴细胞再循环过程 T 细胞通过不同途径进出淋巴结和脾脏, 故本文建立三房室模型:

外周免疫器官中的淋巴结和脾脏分别作为两个房室, 血液作为另一房室. 脊椎动物的激素通过血液循环系统运输. 假设神经内分泌系统通过血液中皮质类激素的浓度来调节再循环 T 细胞在外周免疫器官与血液之间的迁移. 如图 1 所示.

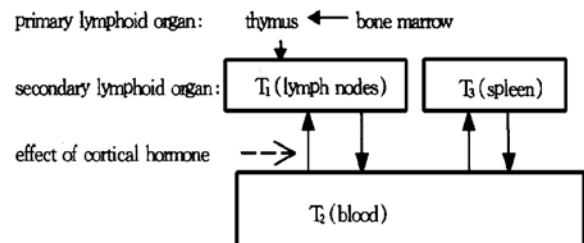


Fig. 1 The process of T lymphocyte recirculation under the effect of cortical hormone

为重点研究神经内分泌系统对再循环 T 细胞昼夜节律的影响, 在模型中不考虑抗原入侵, 故本模型不涉及免疫细胞的活化、增殖和免疫应答; 另外, 我们把研究范围限定在皮质类激素对外周免疫器官及外周血中 T 细胞分布的影响, 不考虑皮质类激素在胸腺内及对活化 T 细胞的作用.

模型中引进的变量如下, $T_1(t)$: 淋巴结中参加淋巴细胞再循环过程的 T 细胞数目, $T_2(t)$: 外周血液中参加再循环的 T 细胞的数目, $T_3(t)$: 脾脏中参加再循环过程的 T 细胞数目. 参加淋巴细胞再循环过程 T 细胞总数为 $T(t) = T_1(t) + T_2(t) + T_3(t)$. 于是有动力学方程:

$$dT_1/dt = \sigma - k_{12}T_1 + k_{21}T_2 - d_1T_1 \quad (1)$$

$$dT_2/dt = k_{12}T_1 - k_{21}T_2 - k_{23}T_2 + k_{32}T_3 - d_2T_2 \quad (2)$$

$$dT_3/dt = k_{23}T_2 - k_{32}T_3 - d_3T_3 \quad (3)$$

其中 $\sigma, k_{12}, k_{21}, k_{23}, k_{32}, d_1, d_2$ 和 d_3 为参数. σ 表示每天由中枢免疫器官胸腺进入到淋巴结的 T 细胞数目. k_{12} 表示每天由淋巴结释放到外周血液的 T 细胞数目, 即淋巴结中 T 细胞的释放速率; k_{21} 则表示每天由外周血液返回到淋巴结的 T 细胞数目, 为淋巴结中 T 细胞的返回速率. 同样, k_{32} 表示每天由脾脏释放到外周血液的 T 细胞数目, 即脾脏中 T 细胞的释放速率; k_{23} 则表示每天由外周血液返回到脾脏的 T 细胞数目, 为脾脏中 T 细胞的返回速率. d_1, d_2 和 d_3 分别表示淋巴结、外周血和脾脏中 T 细胞的死亡率.

设 T 细胞总数 $T(t)$ 的初值 $T(0)$ 为 T_0 , 重新标度变量, 令 $T^* = T/T_0, T_1^* = T_1/T_0,$

$T_2^* = T_2/T_0$, $T_3^* = T_3/T_0$ 和 $\sigma^* = \sigma/T_0$ 后, 方程化为

$$dT_2^*/dt = \sigma^* - d_1T_2^* + (d_1 - d_2)T_2^* + (d_1 - d_3)T_3^* \quad (4)$$

$$dT_2^*/dt = k_{12}T_2^* - (k_{12} + k_{21} + k_{23} + d_2)T_2^* + (k_{32} - k_{12})T_3^* \quad (5)$$

$$dT_3^*/dt = k_{23}T_2^* - (k_{32} + d_3)T_3^* \quad (6)$$

那么淋巴细胞再循环过程中, 神经内分泌系统通过皮质类激素如何调节 T 细胞在外周免疫器官与外周血之间的迁移和分布呢?

对于处于正常生理状态和正常光照及活动条件下的小鼠和人, 实验表明肾上腺皮质激素对再循环过程存在着明显的影响^[1-3, 14], 且肾上腺皮质激素的分泌为突发性分泌, 小鼠^[2]和人^[1, 3, 14]血浆中皮质类激素浓度波动的峰值分别在每天的 20:00 和 8:00 左右. 设血浆中皮质类激素浓度的周期性按 $1 + \cos(2\pi v_0 t + \varphi_i)$ 变化, v_0 为其频率, 对于昼夜周期, $v_0 = 1 \text{ d}^{-1}$, φ_1 和 φ_2 分别为小鼠和人血浆皮质类激素浓度波动的初相位. 把时间零点放在某一天的 0:00, 则 $\varphi_1 = \pi/3$ (小鼠), $\varphi_2 = 4\pi/3$ (人).

淋巴细胞的再循环过程中, T 细胞随血液直接进入脾脏, 随血液进入淋巴结则需要通过淋巴组织附近毛细血管后小静脉 (HEV) 后的内皮细胞, 由于血浆中肾上腺皮质类激素浓度的变化将影响淋巴细胞在血液与淋巴组织之间的迁移过程, 能够影响再循环淋巴细胞与淋巴器官 (骨髓、淋巴结、脾脏等) 内组织的相互结合能力^[12, 13]. 所以, 在本模型中, 我们提出皮质类激素作用于 T 淋巴细胞再循环过程的基本假设: 对于处于正常生理情况下 (非切除肾上腺) 的人和小鼠, 肾上腺皮质类激素仅影响淋巴结与外周血液之间 T 细胞再循环的释放与返回速率 k_{12} 和 k_{21} , 不影响脾脏与外周血液之间 T 细胞的再循环. 即肾上腺皮质类激素对参与再循环 T 细胞在不同淋巴器官与外周血之间迁移的作用, 相当于在淋巴结与外周血之间形成一指向淋巴结的附加速率场, 促使外周血中 T 细胞返回淋巴结, 另一方面又抑制淋巴结中的 T 细胞通过胸导管进入外周血, 如图 2 所示.

取脾脏与外周血液之间 T 细胞的再循环的速率参数 k_{23} 和 k_{32} 为常数, 令

$$k_{23} = k_{32} = k_s \quad (7)$$

用 k_L 和 k_S 分别表示淋巴结和脾脏中的 T 细胞与血液间相互迁移的基本速率. 图 2 中的

$k [1.0 + \cos(2\pi v_0 t + \varphi_i)]$ 表示皮质类激素所导致的附加速度, k 反映皮质类激素对淋巴结与外周血之间 T 细胞再循环的影响强度.

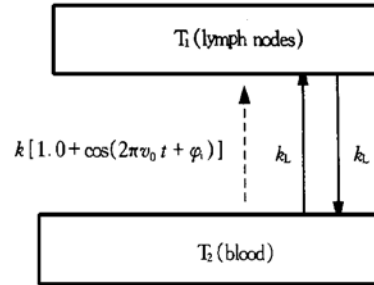


Fig. 2 The basic hypothesis of the role of cortical hormone on T cell recirculation

这样, 皮质类激素促使外周血液 T 细胞返回淋巴结, 同时又抑制淋巴结中的 T 细胞通过胸导管进入外周血, 所以取

$$k_{21} = k_L + k [1.0 + \cos(2\pi v_0 t + \varphi_i)] \quad (8)$$

$$k_{12} = k_L - k [1.0 + \cos(2\pi v_0 t + \varphi_i)] \quad (9)$$

把 (7) (8) (9) 式代入方程 (4) ~ (6), 得到基于基本假设的, 考虑皮质类激素作用下 T 细胞再循环过程的动力学方程.

2.2 参数值的选取

人体外周血液中淋巴细胞数昼夜节律的实验数据引自文献 [1, 3, 14]. 有关小鼠外周血液及脾脏中淋巴细胞数昼夜变化的实验数据引自文献 [2], 并参考 Loubaris 等 (1983 年)^[15] 的实验文献.

免疫细胞昼夜节律主要是由血液中皮质类激素 (cortisol) 和褪黑素浓度变化昼夜节律所驱动的生理节律, 所以取 $v_0 = 1.0 \text{ d}^{-1}$. 对于参数 σ^* , 因为在建立模型时, 没有考虑 T 细胞在外周免疫器官中的增殖 (简化假设), 取 $\sigma^* = 0.0205 \text{ d}^{-1}$. 再循环的 T 淋巴细胞库是由具有不同寿命的初始 (naive) T 细胞与记忆 (memory) T 细胞组成的^[6]. 令再循环的 T 细胞在淋巴结中的死亡率为 $d_1 = 0.018 \text{ d}^{-1}$, 在脾脏中为 $d_3 = 0.017 \text{ d}^{-1}$, 外周血中 T 细胞死亡率 $d_2 = 0.03 \text{ d}^{-1}$. 再循环过程中, 循环一周 T 淋巴细胞需要 18~24 h, B 淋巴细胞需要 30 h, 其中经过脾脏 T 细胞需要 5~6 h^[16]. 取淋巴结与外周血液之间速率常数 $k_L = 1.2 \text{ d}^{-1}$, 脾脏与外周血液之间 T 细胞释放返回的速率常数 $k_S = 4.0 \text{ d}^{-1}$. 对于肾上腺皮质类激素对淋巴细胞再循环过程的作用参数 k , 取尝试值 $k = 0.5 \text{ d}^{-1}$.

3 数值结果及结果对参数依赖性的讨论

3.1 数值结果

对于方程 (4) ~ (6), 在取定以上参数后, 令 $t = 0$ 时刻初值 $T_2^*(0) = 0.0, T_3^*(0) = 0.0, T^*(0) = 1.0$, 当淋巴结中 T 细胞的返回速率 k_{21} 与向外周血释放速率 k_{12} 分别取 $k_{21} = 1.2 + 0.5 [1.0 + \cos(2\pi v_0 t + \varphi_1)]$ 及 $k_{12} = 1.2 - 0.5 [1.0 + \cos(2\pi v_0 t + \varphi_1)]$ 时, 我们得到基于基本假设的 T 细胞再循环过程的动力学方程的数值结果.

对于小鼠, 血浆中皮质类激素浓度波动的峰值在每天的 20:00 左右, 初相位 $\varphi_1 = \pi/3$, 得到关于 $T^*(t), T_1^*(t), T_2^*(t), T_3^*(t)$ 随时间 t 的演化如图 3a 所示. 其中 $T^*(t)$ 基本保持稳定, $T_1^*(t), T_2^*(t)$ 和 $T_3^*(t)$ 在 6 到 10 天后变为稳定的周期为 1 天的周期振荡, 且与 $T_1^*(t), T_2^*(t)$ 和 $T_3^*(t)$ 的初值无关.

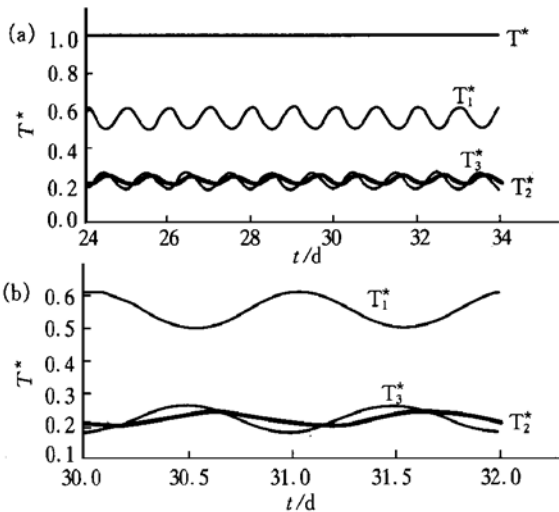


Fig 3 Time evolutions of rescaled numbers of murine T cells of various types $T^*(t), T_1^*(t), T_2^*(t)$ and $T_3^*(t)$ on the assumption in (7) ~ (9)

(b) is a part of (a). The parameter data are $v_0 = 1.0, \sigma^* = 0.0205d^{-1}, d_1 = 0.018d^{-1}, d_2 = 0.03d^{-1}, d_3 = 0.017d^{-1}, k = 0.5d^{-1}, k_{12} = 1.2d^{-1}, k_{21} = 4.0d^{-1}$ and $\varphi_1 = \pi/3$.

反映淋巴结中 T 细胞的数目的 $T_1^*(t)$, 基本稳定后在每天的第 0.96 小时为最大值 0.6115, 12 h 后的第 12.96 小时到达最小值 0.4999; 反映外周血液中 T 细胞的数目的 $T_2^*(t)$, 在每天的第 11.52 小时为最大值 0.2645, 12 h 后的第 23.52 小时到达最小值 0.1832; 反映脾脏中 T 细胞数目的 $T_3^*(t)$, 在每天的第 15.84 小时为最大值 0.2446,

12 h 前后的第 3.84 小时到达最小值 0.2007. 以上数值结果与实验结果^[2, 7, 15] 基本一致.

从以上数值结果 (图 3b), 用拟合方法可得出小鼠 T 细胞昼夜节律现象的近似表达式分别为:

$$T_1^*(t) = 0.556 + 0.056\cos(2\pi t - 2/25\pi),$$

$$T_2^*(t) = 0.224 - 0.041\cos(2\pi t + 1/25\pi),$$

$$T_3^*(t) = 0.222 - 0.022\cos(2\pi t - 8/25\pi).$$

淋巴结与外周血中 T 细胞的数目, $T_1^*(t)$ 与 $T_2^*(t)$ 之间相位差近似为 π . 外周血与脾脏中 T 细胞的数目, $T_2^*(t)$ 与 $T_3^*(t)$ 峰值之间相位差近似为 $9\pi/25$ (图 3b), 比实验值^[2] $\pi/6$ 大, 但小于 $\pi/2$, 在定性上与实验结果^[2] 一致.

对于人体, 血浆皮质类激素浓度峰值在 8:00 左右, 取 $\varphi_2 = 4\pi/3$, 数值结果见图 4.

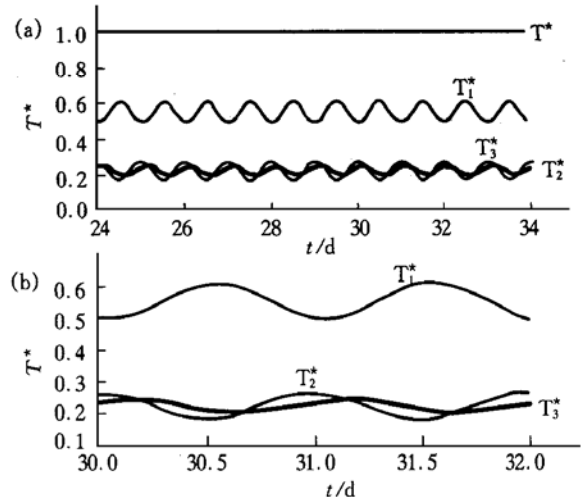


Fig 4 Time evolutions of rescaled numbers of human T cells of different types $T^*(t), T_1^*(t), T_2^*(t)$ and $T_3^*(t)$

(b) is a part of (a). Parameter data are $v_0 = 1.0, \sigma^* = 0.0205d^{-1}, k = 0.5d^{-1}, d_1 = 0.018d^{-1}, d_2 = 0.03d^{-1}, d_3 = 0.017d^{-1}, k_{12} = 1.2d^{-1}, k_{21} = 4.0d^{-1}$ and $\varphi_2 = 4\pi/3$.

用拟合方法由数值解得到有关人体 T 细胞再循环的近似表达式:

$$T_1^*(t) = 0.556 - 0.056\cos(2\pi t - 2/25\pi),$$

$$T_2^*(t) = 0.224 + 0.041\cos(2\pi t + 1/25\pi),$$

$$T_3^*(t) = 0.222 + 0.022\cos(2\pi t - 8/25\pi).$$

人体模拟结果与小鼠模拟结果除相应各项有 π 的相位差外, 其余相同, 见图 4a 和图 4b. 外周血中 T 细胞数目 $T_2^*(t)$ 波动的峰值在 0.29 h 左右, 与实验基本符合^[1, 3]. 从模型得出预言, 人体外周血与脾脏中 T 细胞的数目波动 $T_2^*(t)$ 与 $T_3^*(t)$ 之间相位差也近似为 $9\pi/25$.

3.2 模型结果对参数的依赖性

由于状态方程 (1)、(2) 和 (3) 是线性方程, 则 $T_1^*(t)$ 、 $T_2^*(t)$ 和 $T_3^*(t)$ 随时间的振荡频率同样是 ν_0 , 但有相位差.

为考察演化方程结果对于参数 k 的依赖性, 取定 $\nu_0 = 1.0$, $\sigma^* = 0.0205d^{-1}$, $d_1 = 0.018d^{-1}$, $d_2 = 0.03d^{-1}$, $d_3 = 0.017d^{-1}$, 当参数 k 在 $0.2 \sim 1.2 d^{-1}$ 之间取不同值时, 考察演化方程 (4) ~ (6) 中变量 $T_1^*(t)$ 、 $T_2^*(t)$ 和 $T_3^*(t)$ 达到稳定振荡后的最大值与最小值的变化趋势, 数值模拟结果见图 5a. 图 5 中 T_{MAX}^* 和 T_{MIN}^* 分别代表变量 T^* 稳定振荡的最大值与最小值, 同样 T_{iMAX}^* 和 T_{iMIN}^* ($i = 1, 2, 3$) 代表变量 T_i^* ($i = 1, 2, 3$) 在 40 天内振荡的最大值与最小值. 从数值模拟结果得出, 随着参数 k 的增加, 变量 T^* 在 1.0 附近略有变化, 而且振荡的最大值与最小值之间的差距很小; 对于反映淋巴结中 T 细胞数目的变量 T_1^* , 中值逐渐增加, 且最大值 T_{2MAX}^* 与最小值 T_{2MIN}^* 之间的差距越变越大; 对于反映外周血液中 T 细胞数目的变量 T_2^* 和反映脾脏中 T 细胞数目的 T_3^* , 其中值逐渐减小, 同时其最大值与最小值之间的差距越变越大 (T_2^* 和 T_3^* 部分见图 5b).

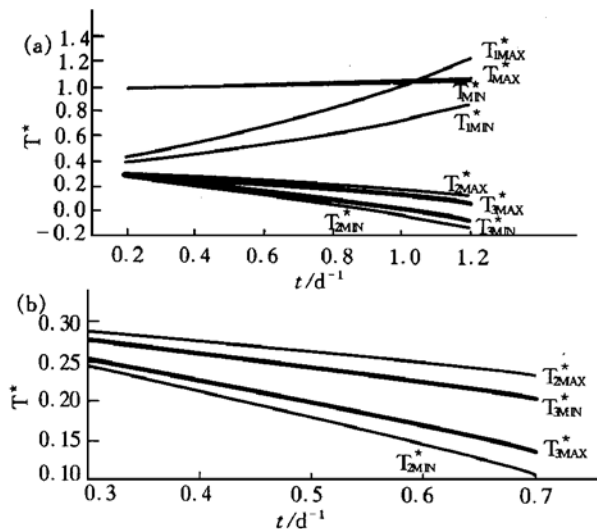


Fig. 5 The dependence of theoretical results $T^*(t)$, $T_1^*(t)$, $T_2^*(t)$ and $T_3^*(t)$ on k with $\nu_0 = 1.0$, $\sigma^* = 0.0205d^{-1}$, $d_1 = 0.018d^{-1}$, $d_2 = 0.03d^{-1}$, $d_3 = 0.017d^{-1}$, $k_L = 1.2d^{-1}$ and $k_S = 4.0d^{-1}$

The difference between the maximum and the minimum of $T_1^*(t)$ in a period becomes larger as k increases.

由以上结果得出, 若皮质类激素对淋巴结与外周血液再循环的影响较大, 参数 k 增加, 会导致

淋巴结、外周血液和脾脏中 T 细胞波动振幅的增大, 体内 T 细胞的总数变化不大, 同时再循环 T 细胞在淋巴结中的比例增加, 在血液、脾脏中的比例减小. 即参数 k 的增加, 将使得 T 细胞参与再循环过程的速率增加, 引起淋巴结、外周血液和脾脏中 T 细胞波动振幅的增大, 并使再循环 T 细胞由外周血和脾脏回流到淋巴结中.

从小鼠实验数值^[2]得出外周血液及脾脏中 T 淋巴细胞数目波动的振幅与其中值的比值分别为 0.32 和 0.26, 人体内外周血液中 T 淋巴细胞数目波动的振幅与其中值的比值为 0.22^[3]. 对比图 5 中的理论结果, 得出模型预言: 正常生理条件下, 皮质类激素对 T 细胞再循环的影响因子 k 的取值范围应在 $0.4 \sim 0.6d^{-1}$ 之间. k/k_L 的比值在 $1/3$ 到 $1/2$ 之间, 可以看出皮质类激素对 T 细胞再循环的影响较大.

另外, 由模型结果可以得出, 虽然皮质类激素没有直接影响 T 细胞在脾脏与外周血之间的迁移速率, 即 k_{23} 和 k_{32} 上不附加有关皮质类激素的速率场, 但在 $T_3^*(t)$ 表达式中仍有一定的初相位. 这表明通过方程的耦合, 皮质类激素间接影响到 T 细胞在脾脏中的循环过程, 这是令人感兴趣的.

当模型中皮质类激素波动的初相位 ϕ_i , 分别取 $\pi/4$ 、 $\pi/2$ 、 $3\pi/4$ 、 π 和 $5\pi/4$ 时, $T_2^*(t)$ 和 $T_3^*(t)$ 到达峰值的时间逐渐退后, 但外周血中 $T_2^*(t)$ 和脾脏中 $T_3^*(t)$ 峰值之间的相位差始终为 $9\pi/25$ (模拟结果从略). 这表明 T 细胞在外周血和脾脏中峰值之间的相位差与皮质类激素波动的初相位 ϕ_i 无关, 是由其他参数 k_{12} 、 k_{21} 、 k_{23} 和 k_{32} 等的取值决定的, 尤其与皮质类激素的作用途径有关 (见第 4 部分的讨论).

$T_1^*(t)$ 、 $T_2^*(t)$ 、 $T_3^*(t)$ 随时间 t 的演化的中值反映了再循环过程中 T 细胞在不同淋巴器官中的分布情况, 与参数 k_{12} 、 k_{21} 、 k_{23} 和 k_{32} 的取值有关. 当 $k_L = 1.2d^{-1}$, $k_S = 4.0d^{-1}$ 和 $k = 0.5d^{-1}$ 时, 由模型的模拟结果, 得到小鼠再循环过程中 T 细胞在不同淋巴器官的分布为: 淋巴结中占 56%, 外周血液中占 22%, 脾脏中占 22%. 与实验及 Stekel 和 Nowak 等^[16] 的模型结果 (淋巴结占 77%, 外周血液中占 3%, 脾脏中占 20%) 有所不同. 这是由于在模型中, 我们把淋巴结、血液及脾脏都简化为相同的房室, 没有考虑淋巴器官的结构和 T 细胞在淋巴结、血液及脾脏中与其他细胞的

相互作用和自身扩散现象, 而且简单地取 $k_{23} = k_{32} = k_S$ 等原因所致.

与文献 [4] 相似, 本模型的演化结果对于参数 σ 和 d_i ($i = 1, 2, 3$) 不敏感性. 这是由于我们的模型选取了较强的简化假设 (无抗原侵入), 所以对 T 细胞的平均寿命并不敏感, 只要求 σ^* 与 d_i ($i = 1, 2, 3$) 相互平衡以保持淋巴细胞库的动态稳定即可.

4 讨论与结论

根据人体和小鼠淋巴细胞昼夜节律的实验结果, 本文研究了神经内分泌系统如何通过皮质激素对淋巴细胞再循环过程产生影响和皮质激素对不同淋巴器官中再循环淋巴细胞的不同影响, 并对相关参数的取值进行了讨论.

最后, 我们进一步讨论假设中有关皮质激素对淋巴细胞再循环过程作用途径的问题.

若皮质类激素对淋巴结和脾脏中 T 细胞的作用是相同的, 如果忽略淋巴结和脾脏的差别, 把它们作为一个房室 (如文献 [4]), 那么淋巴结和脾脏内再循环的 T 细胞数目随时间变化的位相应该相同, 而且与外周血中 T 细胞数目随时间变化的位相反 (相差 π). 如果把淋巴结和脾脏作为两个房室 (如本模型), 考虑皮质类激素同时作用于淋巴结和脾脏, 且作用强度相同, 即在方程 (4) ~ (6) 中, 同时令

$$k_{21} = k_L + k[1.0 + \cos(2\pi\nu_0 t + \varphi_i)] \quad (10)$$

$$k_{12} = k_L - k[1.0 + \cos(2\pi\nu_0 t + \varphi_i)] \quad (11)$$

$$k_{23} = k_S + k[1.0 + \cos(2\pi\nu_0 t + \varphi_i)] \quad (12)$$

$$k_{32} = k_S - k[1.0 + \cos(2\pi\nu_0 t + \varphi_i)] \quad (13)$$

且取 $\varphi_i = \varphi_1 = \pi/3$ 时, 得到小鼠的数值模拟结果, 其中外周血与脾脏内再循环的 T 细胞数目随时间变化的位相差为 $18\pi/25$, 外周血与淋巴结内再循环的 T 细胞数目变化的位相差为 $12\pi/25$, 见图 6.

但有关小鼠免疫细胞昼夜节律的实验结果^[2]证实, 外周血与脾脏中淋巴细胞的波动位相差较小, 只有 $\pi/6$ 左右.

考虑到淋巴细胞通过不同的再循环途径进入淋巴结和脾脏. 本文提出以下基本假设: 皮质类激素对淋巴结和脾脏中再循环 T 细胞的作用不同, 皮质类激素仅影响淋巴结与外周血之间 T 细胞再循环的释放与返回速率, 不影响脾脏与外周血之间 T

细胞的再循环速率. 基于以上假设建立的理论模型得出的数值结果与实验数据基本一致, 其中外周血与脾脏中淋巴细胞的波动位相差为 $9\pi/25$ 左右, 与实验数据定性符合.

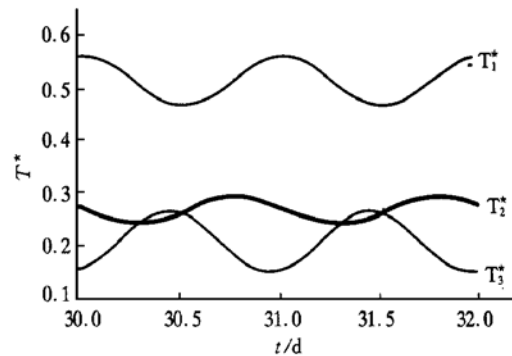


Fig 6 Time evolutions of rescaled numbers of murine T cells of various types $T^*(t)$, $T_1^*(t)$, $T_2^*(t)$ and $T_3^*(t)$ on the assumption in (10) ~ (13)

致谢 感谢北京大学医学部免疫系龙振洲教授及北京师范大学生物系彭卫民老师, 与他们的讨论使作者受益颇多.

参 考 文 献

- 1 Abo T, Kawate T, Iton K, *et al.* Studies on the bioperiodicity of the immune response (I) Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood. *J Immunology*, 1981, **126** (4): 1360~ 1363
- 2 Kawate T, Abo T, Hinuma S, *et al.* Studies on the bioperiodicity of the immune response (II) Co-variations of murine T and B cells and a role of corticosteroid. *J Immunology*, 1981, **126** (4): 1364~ 1367
- 3 Born J, Lange T, Hansen K, *et al.* Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunology*, 1997, **158** (9): 4454~ 4464
- 4 李方廷 漆安慎. 皮质醇作用下人体 T 细胞再循环的数学模型. *生物物理学报*, 2000, **16** (3): 586~ 594
Li F T, Qi A S. *Acta Biophysica Sinica*, 2000, **16** (3): 586~ 594
- 5 Dhabhar F S, Miller A H, McEwen B S, *et al.* Effects of stress on immune cell distribution. Dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunology*, 1995, **154** (10): 5511~ 5527
- 6 Sprent J, Tough D F. Lymphocyte life-span and memory. *Science*, 1994, **265** (5177): 1395~ 1400
- 7 Fernandes G, Halberg F, Yunis E J, *et al.* Circadian rhythmicity plaque forming cell response of spleens from mice immunized with SRBC. *J Immunology*, 1976, **117** (3): 962~ 966
- 8 Balsalobre A, Brown S T, Marcacci L, *et al.* Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 2000, **289** (5488): 2344~ 2347
- 9 童建, Edmunds L N. 生物节律与时间医学. *自然杂志*, 1995, **17** (4): 204~ 208
Tong J, Edmunds L N. *J Nat*, 1995, **17** (4): 204~ 208
- 10 李俊, 徐叔云. 松果体褪黑素的神经免疫调节研究进展. *中国药理学通报*, 1997, **13** (1): 1~ 5

- Li J, Xu S Y. Chinese Pharmacological Bulletin, 1997, **13** (1): 1~ 5
- 11 Fauci A S, Dale D C, Balow J E. Glucorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Annu Inter Med*, 1976, **84** (3): 304~ 312
- 12 Cox J H, Ford W L. The migration of lymphocytes across specialized vascular endothelium. *Cellular Immunol*, 1982, **66** (2): 407~ 422
- 13 Chung H T, Samlowski W E, Daynes R A. Modification of the murine immune system by glucocorticosteroids: alterations of the tissue localization properties of circulating lymphocytes. *Cellular Immunology*, 1986, **101** (2): 571~ 585
- 14 Petrovsky N, Harrison L C. The chronobiology of human cytokine production. *Inter Rev Immunol*, 1998, **16** (5~ 6): 635~ 649
- 15 Loubaris N, Cros G, Serrano J J, *et al.* Circadian and circannual variation of the carageenin INF lammatory effect in rat. *Life Sciences*, 1983, **32** (12): 1349~ 1354
- 16 Stekel D J, Parker C E, Nowak M A. A model of lymphocyte recirculation. *Immunol Today*, 1997, **18** (5): 216~ 221

Mathematical Model on Circadian Rhythmicity of Recirculating T Lymphocytes*

LI Fang-Ting¹⁾, QI An-Shen^{2)**}

¹⁾ Physics Department of Peking University, Beijing 100871, China;

²⁾ Physics Department of Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract Based on circadian rhythms experimental results of the immune system, it is assumed that the adrenal cortical hormone influences the migration and distribution of recirculating T lymphocyte between the lymphoid nodes, the blood and the spleen and the effects of cortical hormone on recirculating T cells in the lymphoid nodes and the spleen are different. A mathematical model of T lymphocyte recirculation considering the role of plasma cortical hormone level is presented. The action strength of the cortical hormone, the parameter ranges and the dependence of the modeling behaviors on parameters are explored. The model can explain stable oscillations of T lymphocytes in different lymphoid tissues and the blood, the numerical results are consistent with immune circadian rhythms experiments.

Key words immune circadian rhythms, T lymphocyte recirculation, cortical hormone, mathematical model

* This work was supported by a grant from the National Natural Sciences Foundation of China (30070216).

** Corresponding author. Tel: 86-10-62209787, E-mail: qias@bnu.edu.cn

Received: August 30, 2000 Accepted: November 3, 2000