DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.02.034
第22卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 2
182 2000年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)02-0182-03

单种群杆菌简单波动生长的数学模型

王开发[1],刘俊康[2],徐启旺[2] (第三军医大学:[1]基础医学部数学教研室;[2]生物波研究中心;重庆 400038)

提 要 目的:量化探讨单种群杆菌简单波动生长的过程,定量认识单种群杆菌产生简单波动的原因。方法:以奇异变形杆菌为研究对象,以生物实验研究方法和数学演绎推理二者结合进行讨论。结果:在经典Logistic模型基础上,得到描述单种群杆菌简单波动生长的推广Logistic模型。结论:该模型及解定量直观地反映了细菌增殖—扩散—增殖的自组织过程。

关键词 Logistic模型;单种群杆菌;波动生长
中图法分类号 Q93-3 文献标识码 A

A mathematical model for simple wave growth of a single bacillus population

WANG Kai-fa, LIU Jun-kang, XU Qi-wang (Department of Mathematics, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract Objective: To quantitate the study of the progress and causes of the simple wave growth of a single bacillus population. Methods: The laboratory technique of biological observation and mathematical analysis were used to study the growth of proteus mirabilis. Results: On the basis of classic logistic model, an improved logistic model for the simple wave growth of a single bacillus population of Proteus mirabilis was obtained. Conclusion: Our model and its solution directly reveal the auto-organization process of proliferation-spreading-proliferation of Proteus mirabilis.

Key words logistic model; single bacillus population; wave growth; Proteus mirabilis

有关微生物菌落生长繁殖的总菌数与生长时间的定量关系,已有许多数学模型描述,例如经典的Logistic模型[1]和近年研究热点之一的Chemostat模型[2]等。根据研究表明,细菌生长过程中主要有生长和分裂2个阶段,生长阶段指细菌核酸复制期,此阶段的长短受环境支配,分裂阶段指核酸复制完成后,中间隔形成到分裂完成之间隙,此阶段的生长较短而恒定。因为细菌对环境反应的敏感性及高度适应性,当细菌处于不利环境时,会发生形态变化以迅速扩散到有利环境重新开始生长繁殖,由此表现出细菌群体的波动生长,这正是生物波理论[3]产生的基础。然而到目前为止,对生物波理论讨论的大量工作集中于生物实验研究方法[4~6],而数学建模方面的工作还几乎没有。本研究将在徐启旺等[4]对单种群奇异杆菌简单波动生长的实验观测基础上,利用我们建立的推广Logistic模型,进一步量化解析单种群杆菌波动生长的一般规律。

1 一次波动模型的建立及求解

1.1 模型的建立

经典Logistic模型为

$$\frac{dN}{dt}=\lambda_0(1-\frac{N}{M})N$$

其中N表示时间为t时种群的总数;λ_0为种群的平均出生率与平均死亡率之差,即内禀增长率;M是环境能容纳此种群个体的最大数量,即环境容纳量。

考虑到细菌生长过程中处于不同生理状态的构成比例和它对环境反应的敏感性及高度适应性,借鉴文献[7]中讨论血液里疟原虫的所寄生的红细胞数量变化的离散模型时对生存率所作的改进,我们对经典Logistic模型中的内禀增长率作一改进,记为

$$\lambda_0(t)=1+\cos t$$

即是说细菌种群的内禀增长率不再是常数,而是随着时间t的变化呈现周期性波动变化,这正是细菌波动生长过程的直观体现。由此,我们可得如下的描述细菌波动生长的推广Logistic模型:

$$\frac{dN}{dt}=[1+\cos t(1-\frac{N}{M})N] \quad (1)$$

这里N,M的意义和经典Logistic模型类似。

作者简介:王开发(1972.11),男,硕士,讲师,主要从事生物医学数学建模与分析方面的研究,发表论文8篇。电话:(023)68752211

收稿日期:1999-05-20;修回日期:1999-11-02

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2　模型的求解

事实上，系统(1)恰为一标准 Bermoulli 方程。因此，利用变量变换可将非线性方程(1)化为线性。为此，令 $x=\frac{1}{N}$，则有

$$\frac{dx}{dt} = -(1+\cos t)x + \frac{1+\cos t}{M}$$

利用常数变易法，得上述系统的通解为

$$x(t) = \frac{1 + cMe^{-(t+\sin t)}}{M}$$

其中 c 为任意常数。所以系统(1)的通解为

$$N(t) = \frac{M}{1 + cMe^{-(t+\sin t)}}$$

如果初值为 N_0，即 $t=0$ 时，初始细菌数量为 $N(0)=N_0$，则在此初始条件下，系统(1)的解为

$$N(t) = \frac{M}{1 + \frac{M-N_0}{N_0}e^{-(t+\sin t)}} \qquad (2)$$

2　模型与波动生长

Shapiro 教授[7]通过实验研究认为，传统观念把细菌看作单细胞对认识细菌的生物学特性有一定的限制，在很多方面单个细菌更象是多细胞有机体中的子系统，而不象是一个自由行动的独立有机体，因此，细菌属于多细胞生命活动范畴。生物波的研究是从群体细菌波状生长模型的建立开始的。细菌生存伴随着代谢活动，不断的摄取周围营养，排除废物。Smith[8]认为细菌的生长不断地破坏着自己生存的环境，使生长环境出现废物和营养物质梯度。从生物波的观点来看，细菌活动生长的速度取决于环境被破坏的速度，这种观念对认识细菌的感染机制有一定的推动作用，但与此同时环境被破坏的速度也有赖于细菌的生长速度。

徐启旺等[4]通过在波动平板上接种奇异变形杆菌，观察杆菌在平板上的生长现象，利用生物显色技术，研究了简单生物波形成的非平衡机制，得到了红黄相间的圆环，见图 1，其中深色区域为杆菌增殖区，浅色区域为杆菌扩散区。为了描述模型(1)与波动生长的联系，我们对 $N_0=10$，分别取 $M=1\,000$，$100\,000$，利用 Mathematica V 2.1 数学软件，作出方程(2)的大致图象，见图 2。



图 1　奇异变形杆菌波动生长结果

Fig 1　Results of wave growth on Proteus miramilis

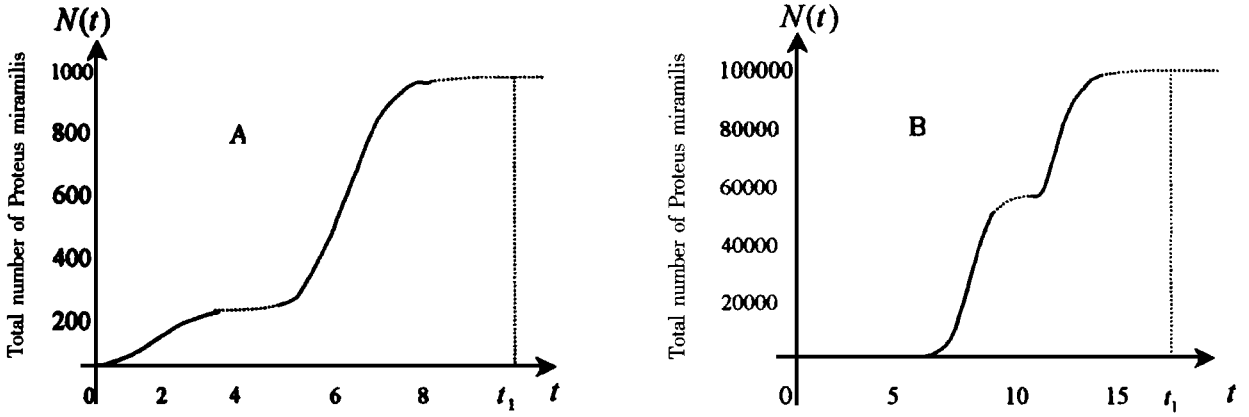


图 2　方程(2)的图象

Fig 2　The picture of equation (2)

A：$M=1\,000$，$N_0=10$；　B：$M=100\,000$，$N_0=10$

在杆菌生长初期，由于环境适宜，营养丰富，杆菌数量呈现生长趋势（如第一段实线所示）。在杆菌群体生长过程中，需要消耗营养，排除废物，逐步形成营养物质和代谢产物的浓度梯度，改变了杆菌原有的生长条件，渐渐使杆菌生长局部环境恶化，达到一非平衡状态，杆菌便不能继续照常生长（如第一段虚线所示）。此时，细菌发生形态变化，变成纤细状细菌，这样就可以阻止外界不利环境的影响，并协助细菌朝有利的环境扩散。该增殖－扩散过程恰好为图 2 曲线中的第一个涨落的生物学背景意义。当细菌到达有利环境后，纤细状细菌断裂形成短杆状，继续下一周期的生长（如第二段实线所示）。由此，使细菌完成增殖－扩散－增殖的自组织过程。图 2 正是该过程的直观体现。

3　多次波动生长模型

从上面的分析，我们知道系统(1)较好地模拟了杆菌的一次波动生长过程。但在实验中却发现只要波动平板足够大，波动生长将会始终持续。这在系统(1)中并未得到体现。如何量化体现该过程呢？我们将借鉴药物动力学中处理周期性给药方式

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

时的思想，把多次波动生长的过程表示为一次波动生长的迭加过程。因此，我们可以反复运用系统（1）以完成多次波动的模拟。下面我们仅以二次波动生长过程为例进行说明。

由图 2 可知，随着时间的增加，在杆菌的第二增殖区又逐步形成营养物质和代谢产物的浓度梯度，改变了杆菌原有的生长条件，渐渐使杆菌生长局部环境恶化，达到一非平衡状态，杆菌便不能继续照常生长（如第二段虚线所示）。此时，杆菌将发生形态改变以迅速从不利环境扩散出去开始下一波动生长。假设开始下一波动生长的时间为 t_1，由（2）知，此时杆菌总数为 $N(t_1)$，记为 $N^{(1)}$。因此，第二次波动生长的杆菌数量初值为 $N^{(1)}$，所以第二次波动生长的杆菌数量关系式为

$$N^{(2)}=\frac{M}{1+\frac{M-N^{(1)}}{N^{(1)}}e^{-(t+\sin t)}}$$

以此类推，即可得多次波动生长的杆菌数量关系式。

4　结束语

本研究只针对单种群奇异变形杆菌的波动生长进行了讨论，这只属于简单条件下的生物波现象。文献[5] 进一步由实验提出了群体细胞生命活动不仅被动地接受环境的作用发生变化，还能主动通过产生调节因子，自我调节主动地适应环境和进行生命活动。如何在数学模型中考虑这些因素的影响作用，我们将另文进行深入研究。

参考文献

[1] 马知恩．种群生态学的数学建模与研究[M]．安徽：安徽教育出版社，1996. 11－25.
[2] 王开发．微生物培养模型的一致持续生存与周期解[J]．西南师范大学学报（自然科学版），1997, 22(6): 591－598.
[3] 徐启旺，刘俊康，郭　刚，等．微生物生长的群体周期和波[J]．自然杂志，1992, 15(3): 195.
[4] 徐启旺，易卫东，刘俊康，等．生物波的非平衡机制研究[J]．西北大学学报（自然科学版），1997, 27(增刊): 320－325.
[5] 黄　辉，袁泽涛，刘俊康，等．细菌生物波调控因子实验分析[J]．第三军医大学学报，1999, 21(3): 178－180.
[6] Lucas W F. 生命科学模型[M]．长沙：国防科技大学出版社，1996. 199－215.
[7] Shapiro J A. Bacteria as multicellular organism[J]. Scientific American, 1988, 258(6): 62－69.
[8] Smith H, Skehel J J, Turner M J. The molecular basis of microbial pathogenicity[M]. Weinheim Deerfield Beech Florida: Verlay Chemic, 1980. 159-172.

（编辑　冯崇英）

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2000)02-0184-02

无症状哮喘患者支气管扩张试验多项指标测定

Multiple index of bronchial dilatete test for asymptomatic patients with asthma

王金平，王长征，赵志强，贾巨才　（第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所，重庆 400037）

支气管扩张试验系使用一定剂量的支气管扩张药物使痉挛的支气管舒张，来判断气道阻塞的可逆程度，作为支气管哮喘的诊断辅助方法。本文探讨无症状哮喘患者气道阻塞的可逆性及支气管试验指标的阳性率及临床应用价值，现报告如下。

1　材料与方法

1.1　对象

支气管哮喘患者 49 例，男性 19 例，女性 30 例，平均年龄（34.82±13.38）岁，平均病程（11.27±9.26）年（1～30 年）。所测对象为本院门诊及住院患者，经临床确诊，符合中华结核和呼吸杂志 1997 年哮喘临床诊断标准[1]。

1.2　仪器与方法

所有患者均在无哮喘症状时进行肺功能测定，受测前 12 h 停服一切平喘药物，应用美国 6200 Autobot DL 型全自动体积描记仪，测定 FEV、FEV1%、PEF、FEF25%～75%、Vmax75、Vmax50、Vmax25。休息 5 min 后采用浅快呼吸法[2]测定 Raw、Gaw、sRaw、sGaw。每项操作重复 2～3 次，取其最佳参数作为基础值。然后应用沙丁胺醇（重庆葛兰素制药有限公司生产）雾化吸入 200 μg，15 min 后依次复查上述各项肺功能指标。

1.3　判断指标

应用支气管扩张剂后 FEV、FEV1%改善率＞15%；FEF25%～75%；PEF、Vmax75、Vmax50、Vmax25 提高＞30%；Raw、sRaw 下降＞40%；Gaw、sGaw 提高 40%判断为阳性。

1.4　统计学方法

将用药前后各项肺功能参数值占百分比差值，采用 t 检验的方法进行统计学处理。

（下转 188 页）

作者简介：王金平（1957. 8），男，山东省高青县人，主管技师，主要从事肺功能专业方面的研究，发表论文 21 篇。电话：（023）68755320

收稿日期：1999-10-22；修回日期：1999-12-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net