

# 基于达西-CDR模型的肿瘤内药物输运仿真框架

## Darcy-CDR Simulation Framework of Drug Transport in Tumor Microenvironments

陈沐 24327004

### 关键词(Keywords):

肿瘤局部给药(Intratumoral drug delivery); 药物输运(Drug transport); 达西流(Darcy flow); 对流-扩散-反应模型(Convection-diffusion-reaction model); 有效扩散系数(Effective diffusivity); 肿瘤微环境(Tumor microenvironment); 间质压力(Interstitial pressure); 组织覆盖率(Tissue coverage); 有限元仿真(Finite-element simulation); 高斯抖动采样(Gaussian Jitter Sampling); 核密度估计(Kernel Density Estimation);

### 摘要 (Abstract)

肿瘤局部给药的治疗效果不仅取决于给药剂量, 还受到肿瘤大小、组织孔隙率、胶原基质、间质压力、药物分子尺度与给药方式的共同影响。为描述药物在肿瘤及周围组织中的空间分布, 本项目建立了一个基于压力驱动达西流与对流-扩散-反应(CDR)方程的二维物理模型。模型首先由组织水力传导率和血管交换项求解间质压力场, 并通过达西定律得到局部间质流速; 随后将该速度场耦合到药物浓度输运方程中, 同时考虑有效扩散、细胞一阶摄取、组织清除和局部注射源项。为反映不同药物载体的输运差异, 模型将小分子、抗体和纳米颗粒区分为具有不同有效扩散系数、摄取速率和基质敏感性的输运对象。最后, 还通过随机Gaussian抖动采样引入现实误差, 测试各个方案的鲁棒性。

在实现层面, 本项目采用 Mathematica 有限元方法构建了可复用的模块化仿真框架, 形成可复用的wL函数包。可组合不同组织状态、肿瘤结构、药物类别和给药方式, 并自动输出组织参数场、压力场、速度场、浓度时序图、径向浓度剖面、覆盖率曲线和诊断数据。代表性仿真表明, 单点中心注射在大肿瘤或高胶原基质中容易形成中心富集和边缘欠覆盖; 多点给药和持续输注可在一定程度上改善空间覆盖, 但其效果受有效扩散长度、Peclet 数和 Damkohler 数共同限制; 而在Gaussian抖动仿真中, 多点和环形给药体现出了显著的鲁棒性。该框架为肿瘤局部给药方案的物理解释、参数筛查、可视化比较和物理仿真提供了可扩展的建模基础。

### 亮点 (Highlights)

可复用的算法语言包; 函数式调用定义计算; 可视化计算进度跟踪; 提供详尽的数据库导出/维护选项; 结果可复现; 计算分析可解耦; 一次计算, 多次分析/绘图;

### PR4

```
In[134]:= jitterCases = InjectionJitterStabilityCaseSet[Automatic, 20, 1.0, 202 603];
```

```
jitterResults = RunCasesWithProgress[jitterCases, "Title" -> "PR-4 Gaussian jitter",
```

PR-4 Gaussian jitter

Current case: A3...jitter-02

Completed: 44/84 Elapsed: 3m 44s ETA: 3m 24s

```
3 (* Tumor CDR / CDR representative simulation framework, v2.1
4 Refactor target: separate physical profiles, case definition, FEM context,
5 solver, diagnostics, visualization, and export pipeline.
6
7 Units used throughout unless stated otherwise:
8 length = mm, time = hour, concentration = relative dose / mm^2,
9 diffusivity = mm^2/hour, velocity = mm/hour.
10 *)
11
12 BeginPackage["TumorCDRRefactorV2"];
13
14 DefaultStudyOptions::usage = "DefaultStudyOptions[] returns global numerical and output opti
15 TissueProfiles::usage = "TissueProfiles[] returns representative normal/tumor tissue transpo
16 TumorProfiles::usage = "TumorProfiles[] returns representative tumor geometry and heterogene
```

## 1. 研究背景

局部肿瘤给药可以在注射源附近形成较高药物暴露, 但并不保证整个肿瘤达到最低有效浓度。以下因素会造成明显的空间失配:

- 1. 肿瘤半径大于药物在观察窗口内的有效扩散长度; 2. 富胶原或纤维化 ECM 降低孔隙率、水力传导率和有效扩散系数; 3. 抗体和纳米颗粒的扩散能力显著低于小分子; 4. 摄取、结合、血管交换和泄漏在药物到达远端区域前消耗局部浓度; 5. 注射点与理论规划位置之间存在真实操作误差; 6. 单点、多点、中心和周边给药产生不同的空间源项几何。

因此, 本研究不以注入剂量或峰值浓度单独评价给药策略, 而是联合考察:

- 1. 终止覆盖率; 2. 全肿瘤平均浓度; 3. P10 (10百分位)低分位浓度; 4. 径向浓度剖面; 5. 终止浓度分布 KDE; 6. Pe、Da 和特征穿透长度; 7. 注射位置误差下的最差覆盖率与鲁棒性评分。

## 2. 物理模型

**几何与区域:** 二维计算域由肿瘤区和外部正常组织环境组成:  $\Omega_T = (x, y): x^2 + y^2 \leq R_T^2$ ,  $\Omega_N = (x, y): R_T^2 < x^2 + y^2 \leq (R_T + R_N)^2$ 。

**注射源:** 给药源采用归一化二维 Gaussian 分布:  $g(x) = \frac{1}{2\pi\sigma_s^2} \sum_{i=1}^{N_s} \exp\left(-\frac{|x-x_i|^2}{2\sigma_s^2}\right)$ 。Bolus 给药写入初始条件:

$c(0, x) = \frac{Qg(x)}{\theta(x)}$ 。Infusion 给药写入源项:  $S_{inj}(t, x) = \frac{Qg(x)}{T_{inf}}$  for  $0 \leq t \leq T_{inf}$ , and  $S_{inj}(t, x) = 0$  for  $t > T_{inf}$ 。

**组织空间场：** 组织异质性由孔隙率、水力传导率和有效扩散系数表示： $\theta(\mathbf{x}) = \text{Clip}[\theta_T + a_n n(\mathbf{x}) - a_c \phi_c(\mathbf{x})]$ ,

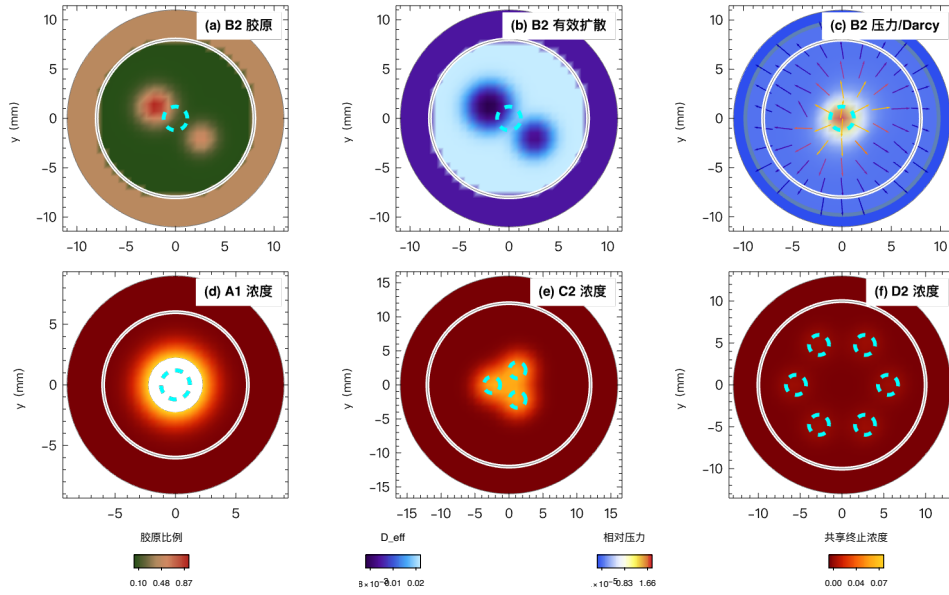
$$\kappa(\mathbf{x}) = \kappa_T \frac{\theta(\mathbf{x})}{\theta_T} \frac{1}{1 + R_c \phi_c(\mathbf{x})}, \quad D_{\text{eff}}(\mathbf{x}) = D_{\text{drug}} \frac{\theta(\mathbf{x})}{\theta_T} \frac{1}{(1 + s_c \phi_c(\mathbf{x}))^2}.$$

**稳态压力场与 Darcy 速度：** 压力场满足： $-\nabla \cdot [\kappa(\mathbf{x}) \nabla p(\mathbf{x})] + \lambda_v(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}) = A_p g(\mathbf{x})$ , 边界条件为  $p = 0$  on  $\partial\Omega$ 。Darcy 速度为： $\mathbf{v}(\mathbf{x}) = -\kappa(\mathbf{x}) \nabla p(\mathbf{x})$ 。

**统一 CDR 输运方程：** 我们以 Zhang 的 CED 输运<sup>1</sup>为母方程，引入 Smith 的 Darcy/血管交换速度场<sup>2</sup>，再用 Pluen 修正  $D_{\text{eff}}$ <sup>3</sup>，合并孔隙率、摄取和源项得到该 CDR 方程：

$\theta(\mathbf{x}) \frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot [\theta(\mathbf{x}) \mathbf{v}(\mathbf{x}) c] = \nabla \cdot \theta(\mathbf{x}) [D_{\text{eff}}(\mathbf{x}) (1 + \alpha_{\text{num}}) + D_{\text{art}}(\mathbf{x})] \nabla c - \theta(\mathbf{x}) [k_u + k_{\text{leak}}(\mathbf{x})] c + S_{\text{inj}}(t, \mathbf{x})$ 。外边界采用吸收边界： $c(t, \mathbf{x}) = 0$  on  $\partial\Omega$ 。

组织屏障、Darcy 流与终止浓度分布



### 3. 核心评价指标

我们采用覆盖率、终止浓度统计、径向剖面和无量纲数评价给药效果。设肿瘤内采样点为  $\mathbf{x}_j$ ，总数为  $N_T$ ，浓度为  $c(t, \mathbf{x}_j)$ ，治疗代理阈值为  $c_{\text{thr}}$ 。覆盖率定义为

$$\text{Coverage}(t) = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} 1[c(t, \mathbf{x}_j) \geq c_{\text{thr}}],$$

其中 PR-2 采用  $c_{\text{thr}} = 0.002 \text{ relative dose/mm}^2$ 。该指标表示达到最低暴露水平的肿瘤面积比例近似值，但不等同于真实疗效概率。终止时刻  $t_f$  的平均浓度和 P10 浓度分别定义为

$$\bar{c}_f = \frac{1}{N_T} \sum_{j=1}^{N_T} c(t_f, \mathbf{x}_j), \quad c_{P10,f} = \text{Quantile}_{0.10}\{c(t_f, \mathbf{x}_j)\}.$$

其中  $\bar{c}_f$  描述总体暴露， $c_{P10,f}$  反映低暴露区域风险，因此需与覆盖率联合判断。空间分布通过径向平均剖面表示：

$$\bar{c}_f(r) = \frac{1}{N_\phi} \sum_{m=1}^{N_\phi} c(t_f, r \cos \phi_m, r \sin \phi_m).$$

若  $\bar{c}_f(r)$  随半径快速下降，说明药物传播不足；若呈非单调分布，则提示多源叠加、对流或边界效应显著。为判断主导输运机制，定义

$$\text{Pe} = \frac{v_{\text{max}} R_T}{D_{\text{eff}}}, \quad \text{Da} = \frac{k_u R_T^2}{D_{\text{eff}}}, \quad L_D = \sqrt{4 D_{\text{eff}} t_f}, \quad L_{RD} = \sqrt{\frac{D_{\text{eff}}}{k_u}}.$$

- 其中 Pe 衡量对流/扩散强弱，Da 衡量摄取/扩散强弱；当  $L_D \ll R_T$  或  $L_{RD} < R_T$  时，单点给药难以覆盖肿瘤远端。

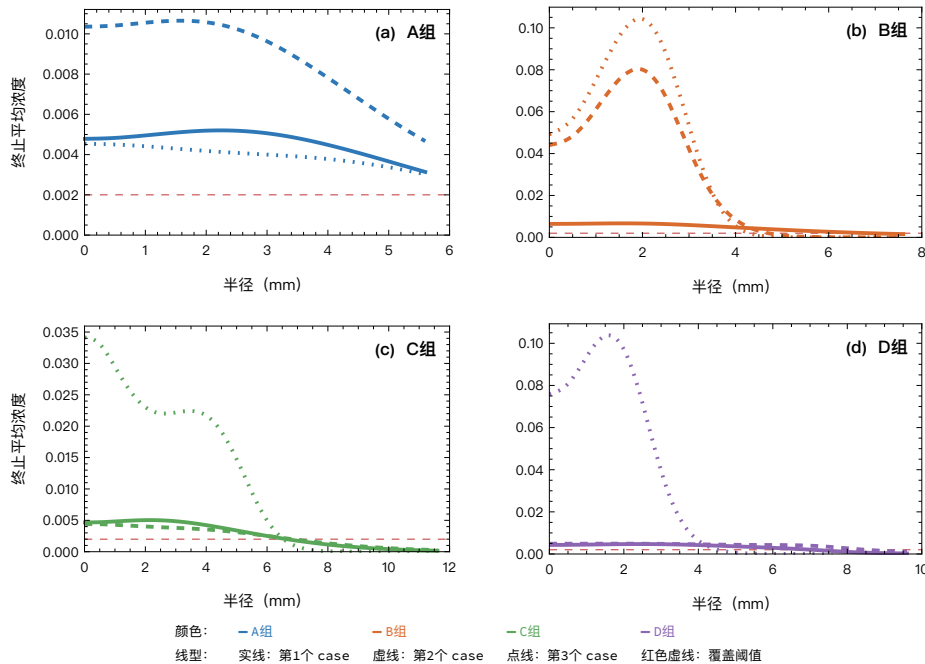
## 4. 实验分组及核心结论

| 实验           | Case        | 控制变量              | 主要目的                        |
|--------------|-------------|-------------------|-----------------------------|
| A 给药方式对照     | A1 - A3     | 同一小肿瘤、同一小分子       | 比较中心推注、持续输注和三点推注            |
| B ECM / 药物尺度 | B1 - B3     | 同一纤维化富胶原肿瘤、同一中心推注 | 比较小分子、抗体和纳米颗粒的穿透差异          |
| C 肿瘤尺度       | C1 - C3     | 大肿瘤尺度             | 检验多点源是否补偿尺度失配，以及纤维化加抗体的极限情形 |
| D 困难微环境      | D1 - D3     | 坏死、高泄漏和边缘给药       | 比较中心、周边和高泄漏条件的覆盖差异          |
| M 机制消融       | M1 - M5     | 同一 A1 基线          | 分离扩散、摄取、对流和组织异质性的贡献         |
| G 高斯抖动       | A1、A2、A3、D2 | 每种给药方式保持物理参数不变    | 检验所有注射中心整体平移时的操作鲁棒性         |

### 4.1 [A/B/C/D]控制变量分组与结论

| No. | 组织 / 肿瘤           | 药物   | 给药方式   | 覆盖率   | c 均值    | Pe     | 主导模式 | 主要发现                 |
|-----|-------------------|------|--------|-------|---------|--------|------|----------------------|
| A1  | 脑样正常 / 小型均质       | 小分子  | 中心推注   | 1.000 | 0.03709 | 1.82   | 反应受限 | 小肿瘤、小分子和中心推注可完全覆盖。   |
| A2  | 脑样正常 / 小型均质       | 小分子  | 中心持续输注 | 0.457 | 0.00664 | 1.82   | 反应受限 | 一小时窗口内仅释放部分输注剂量。     |
| A3  | 脑样正常 / 小型均质       | 小分子  | 三点推注   | 1.000 | 0.03356 | 1.82   | 反应受限 | 保持完全覆盖，但平均浓度略低于 A1。  |
| B1  | 纤维化 / 富胶原 8 mm    | 小分子  | 中心推注   | 0.470 | 0.02310 | 2.66   | 反应受限 | ECM 屏障使小分子覆盖显著下降。    |
| B2  | 纤维化 / 富胶原 8 mm    | 抗体   | 中心推注   | 0.302 | 0.02543 | 47.58  | 对流占优 | 抗体中心保留较强，但空间穿透有限。    |
| B3  | 纤维化 / 富胶原 8 mm    | 纳米颗粒 | 中心推注   | 0.302 | 0.02584 | 373.71 | 对流占优 | 扩散长度最低，表现为强局部滞留。     |
| C1  | 脑样正常 / 大型均质       | 小分子  | 中心推注   | 0.207 | 0.00804 | 3.64   | 反应受限 | 单一中心源与大肿瘤尺度明显失配。     |
| C2  | 脑样正常 / 大型均质       | 小分子  | 三点推注   | 0.329 | 0.00803 | 3.64   | 反应受限 | 相比 C1 提高覆盖，但仍低于小肿瘤组。 |
| C3  | 纤维化 / 大型均质        | 抗体   | 三点推注   | 0.239 | 0.00879 | 59.56  | 对流占优 | 大肿瘤、纤维化和抗体共同构成高阻力情形。 |
| D1  | 脑样正常 / 坏死核心 10 mm | 小分子  | 中心推注   | 0.273 | 0.00970 | 4.01   | 反应受限 | 坏死核心和大半径限制中心覆盖。      |
| D2  | 脑样正常 / 坏死核心 10 mm | 小分子  | 周边环形输注 | 0.451 | 0.00221 | 4.01   | 反应受限 | 提高阈值覆盖，但平均浓度较低。      |
| D3  | 高泄漏 / 富胶原 8 mm    | 抗体   | 中心持续输注 | 0.248 | 0.00432 | 47.58  | 对流占优 | 高泄漏与抗体低扩散共同降低有效暴露。   |

ABCD实验组的终止径向浓度分布



#### 分组 核心结论

- A 组 小肿瘤中，短时 bolus 的剂量交付优势明显；三点源不是达到完全覆盖的必要条件，但提供更分散的空间几何。
- B 组 ECM 与药物尺度共同决定穿透。抗体和纳米颗粒并非没有局部暴露，而是覆盖范围不足。
- C 组 肿瘤尺寸扩大后，给药源数量和空间位置成为主要限制；多点给药有帮助但不足以完全补偿。
- D 组 周边环形策略可提高达阈值区域，但覆盖率改善不等于平均浓度提高；高泄漏会削弱持续给药效果。

### 4.2. [M]机制消融（主影响因子分析）实验

| No. | 启用机制    | Coverage | Mean c  | 解释                  |
|-----|---------|----------|---------|---------------------|
| M1  | 仅扩散     | 1.000    | 0.04175 | 纯扩散已足以覆盖当前小肿瘤基线。    |
| M2  | 扩散 + 摄取 | 0.852    | 0.03703 | 摄取降低平均暴露并使部分区域跌破阈值。 |

M3 扩散 + 对流 1.000 0.04181 在该基线中，对流并未降低覆盖。  
M4 完整 CDR 1.000 0.03709 对流和异质场改变空间分布，摄取仍降低总体浓度。  
M5 均质完整 CDR 0.852 0.03741 与 M4 均值接近但覆盖率不同，说明异质场影响阈值分布。

**主要机制发现：**1. 摄取是小肿瘤基线中最明确的损失机制；2. 对流不能简单解释为有利或不利，其作用取决于压力场、扩散能力和边界损失；3. 组织异质性可以在平均浓度变化不大的情况下改变覆盖率；4. 所以，不能只用全局均值判断空间输运质量。

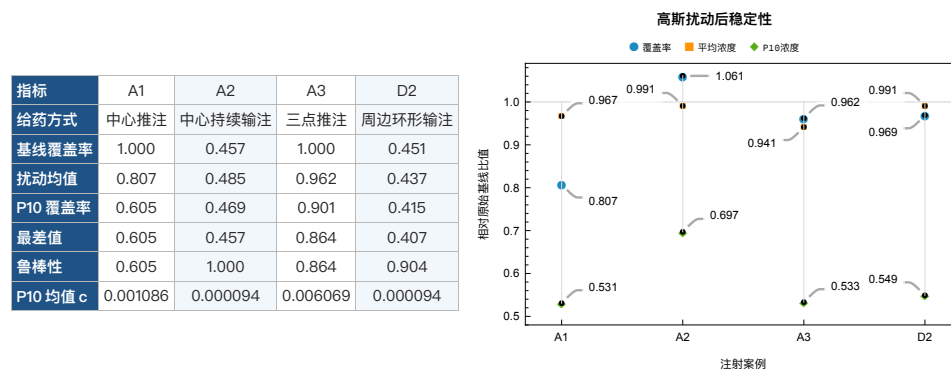
### 4.3.[G] Gaussian 注射位置扰动实验

#### 4.3.1 扰动定义与稳定性指标

**扰动定义：**为评估注射位置误差对给药效果的影响，对每个随机样本引入二维高斯位置扰动。第  $j$  个样本的水平 and 垂直偏移分别满足  $\Delta x_j \sim N(0, \sigma_j^2)$  和  $\Delta y_j \sim N(0, \sigma_j^2)$ ；当前实验设置为  $\sigma_j = 1 \text{ mm}$ ，随机样本数为  $n = 20$ 。该扰动实验只考察注射位置误差，不改变药物参数、组织参数、总剂量或源宽度。

**稳定性指标：**为量化位置扰动下的覆盖保持能力，引入最差覆盖鲁棒性  $R_{\text{cov}}$ ，定义为扰动样本中的最低终止覆盖率与 nominal 覆盖率之比，即  $R_{\text{cov}} = \min_j \text{Coverage}_j(t_f) / \text{Coverage}_{\text{nominal}}(t_f)$ 。当  $R_{\text{cov}}$  越接近 1 时，说明在最不利落点误差下，方案仍能较好保持原始覆盖水平。同时定义平均覆盖下降量  $\Delta \bar{C}_{\text{cov}}$ ，用于描述扰动后平均覆盖率相对于 nominal 结果的下降程度，即  $\Delta \bar{C}_{\text{cov}} = \text{Coverage}_{\text{nominal}} - (1/n) \sum_{j=1}^n \text{Coverage}_j$ 。该指标反映方案在随机位置误差下的平均性能损失，而  $R_{\text{cov}}$  更强调最差情形下的稳定性。

#### 4.3.2 终止稳定性结果

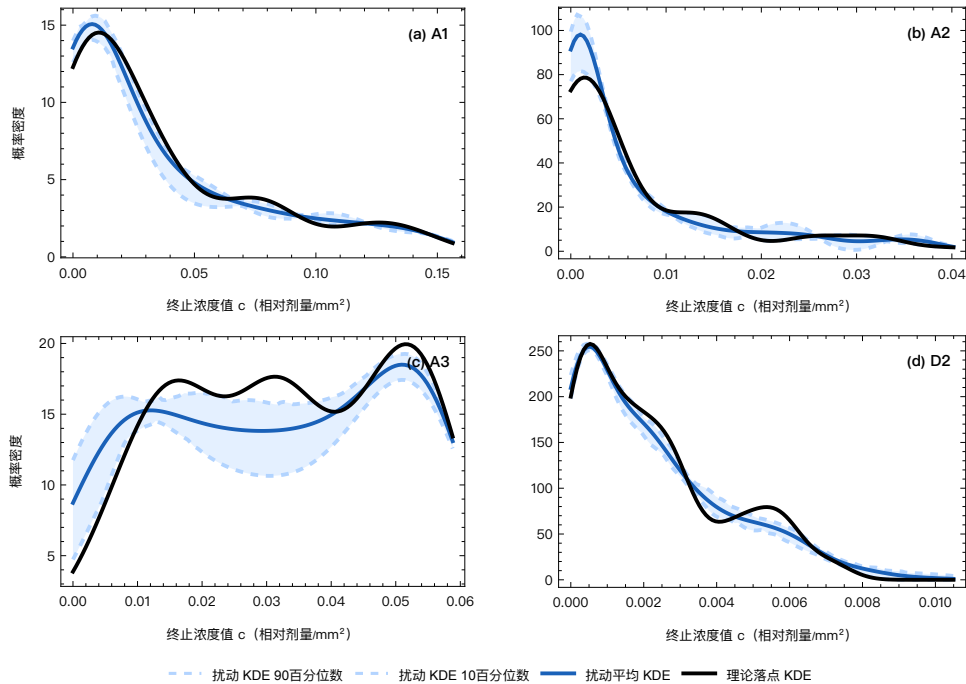


发现：**A1 中心推注最敏感**。理论落点覆盖率为 1，但扰动后平均覆盖率降至 0.807，最差仅为 0.605。**A3 三点推注更稳定**。平均覆盖率为 0.962，最差覆盖率为 0.864，说明多个空间源能够降低单一落点误差的影响。**D2 环形输注覆盖保持性较好**。robustness 为 0.904，但平均浓度和 P10 仍较低，应避免将高覆盖保持性解释为高整体暴露。

#### 4.3.3. 终止浓度分布 KDE

KDE 描述的是“肿瘤内有多少区域处于某个浓度水平”，不保留采样点的空间位置或半径信息。终止浓度 KDE 用于比较理论注射位置与 20 个 Gaussian 扰动样本的肿瘤内浓度分布。黑线为理论落点，蓝线为扰动平均 KDE，浅蓝包络为 P10-P90。曲线左移表示总体暴露下降，低浓度端密度增加表示欠暴露区域增多，包络变宽表示对落点误差更敏感。

**Gaussian 注射位置扰动下的终止肿瘤浓度分布 KDE (1 h)**



- **A1 中心推注最敏感。**扰动后中高浓度区域减少，低浓度包络明显展开；平均覆盖率由 1.000 降至 0.807，最差为 0.605，说明其完全覆盖依赖准确落位。
- **A2 与 D2 的分布变化较小，但整体浓度偏低。**A2 的覆盖率较稳定，D2 的覆盖鲁棒性为 0.904；然而两者 P10 浓度均较低，因此覆盖稳定不等于低暴露区域得到改善。
- **A3 三点推注更稳定。**扰动使多峰分布平滑，但未发生明显整体左移；平均覆盖率为 0.962，最差为 0.864，表明多点源能分散单一落点误差。

综合而言，单点中心推注名义表现较强，但对位置误差敏感；三点和环形给药通过空间冗余提高覆盖保持性。实际选择方案应联合考虑覆盖率、平均浓度、P10 和 KDE 包络，不能仅依赖单一指标。

## 5. 结论

**1. 给药几何必须与肿瘤尺度匹配。**小型肿瘤可由中心推注获得充分覆盖；大型或坏死核心肿瘤需要多点或周边策略；**2. ECM 阻力与药物尺度共同限制穿透。**富胶原组织中的抗体和纳米颗粒更容易形成中心滞留与外周欠覆盖；**3. 持续输注必须结合观察窗口解释。**六小时 infusion 在一小时报告窗口内尚未释放全部剂量，因此不应直接与完整 bolus 剂量作长期优劣判断。**4. 覆盖率与平均浓度不是同一目标。**D2 表明扩大阈值覆盖可能伴随较低平均浓度；**5. 低分位浓度是稳定性评价的重要补充。**即使覆盖鲁棒性较高，10 百分位数仍可能因落点误差下降。**6. 多点和环形给药提高空间鲁棒性。**A3 和 D2 在 Gaussian 抖动下的最差覆盖保持性优于 A1。

## 6. 解释边界与局限性

本模型定位为面向物理医学建模的计算原型，主要用于在受控、理想化条件下比较不同给药策略的相对表现，而非提供临床处方。其可用于给药方案筛选、输运机制比较，以及组织、肿瘤、药物、给药几何和注射误差等参数的敏感性与鲁棒性分析，并可作为患者特异模型开发前的算法验证平台。模型输出的浓度、压力和覆盖指标应理解为相对量，用于比较策略间的趋势、排序和敏感性差异，不能等同于真实组织内的绝对药物浓度或临床可执行剂量。因此，模型能够回答在当前假设下哪种方案相对更优或更稳健，但不能直接判断具体患者剂量或方案的安全有效性。实际应用前，仍需将仿真参数与真实医疗数据进行校准。

### 参考文献

- Zhang, L., Yang, M., & Jiang, M. (2012). Mathematical Modeling for Convection – Enhanced Drug Delivery. *Procedia Engineering*, 29, 268 – 274.
- Smith, J. H., & Humphrey, J. A. C. (2007). Interstitial transport and transvascular fluid exchange during infusion into brain and tumor tissue. *Microvascular Research*, 73, 58 – 73.
- Pluen, A., Boucher, Y., Ramanujan, S., et al. (2001). Role of tumor – host interactions in interstitial diffusion of macromolecules: Cranial vs. subcutaneous tumors. *PNAS*, 98 (8), 4628 – 4633.