

自然系统中的应用抗脆弱性：进化抗脆弱性

CRISTIAN AXENIE¹, ROMAN BAUER², OLIVER LÓPEZ CORONA³, ELVIA
RAMÍREZ-CARRILLO³, ARI BARNETT^{4,5}, AND JEFFREY WEST⁵

¹DEPARTMENT OF COMPUTER SCIENCE AND CENTER FOR ARTIFICIAL INTELLIGENCE, NUREMBERG
INSTITUTE OF TECHNOLOGY GEORG SIMON OHM, NUREMBERG, GERMANY.

²COMPUTER SCIENCE RESEARCH CENTRE, UNIVERSITY OF SURREY, SURREY, UNITED KINGDOM

³INVESTIGADORES POR MÉXICO (IxM) AT INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMÁTICAS
APLICADAS Y EN SISTEMAS (IIMAS), UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM),
CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MEXICO.

⁴DEPARTMENT OF MOLECULAR BIOSCIENCES, UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA, TAMPA, FL, USA

⁵DEPARTMENT OF INTEGRATED MATHEMATICAL ONCOLOGY, H. LEE MOFFITT CANCER CENTER
AND RESEARCH INSTITUTE, TAMPA, FL, USA

2025 年 4 月 26 日

摘要

本章介绍了作为自然动态系统时间尺度相互作用特征的进化抗脆弱性。它描述了从输入分布不均匀中获得的好处，基于由未知扰动描述的涌现系统动力学及其与操作环境不确定和波动的相互作用。我们考虑了检测、分析和建模癌症、环境、微生物群和社会系统抗脆弱性的方法。¹

¹这是以下作品的预印本：:Cristian Axenie, Roman Bauer, Oliver López Corona, Jeffrey West, 《自然系统中的应用抗脆弱性——从原理到应用》，Springer Nature 出版并获得 Springer Nature 的许可。最终认证版本在线可用。
<https://link.springer.com/book/9783031903908>

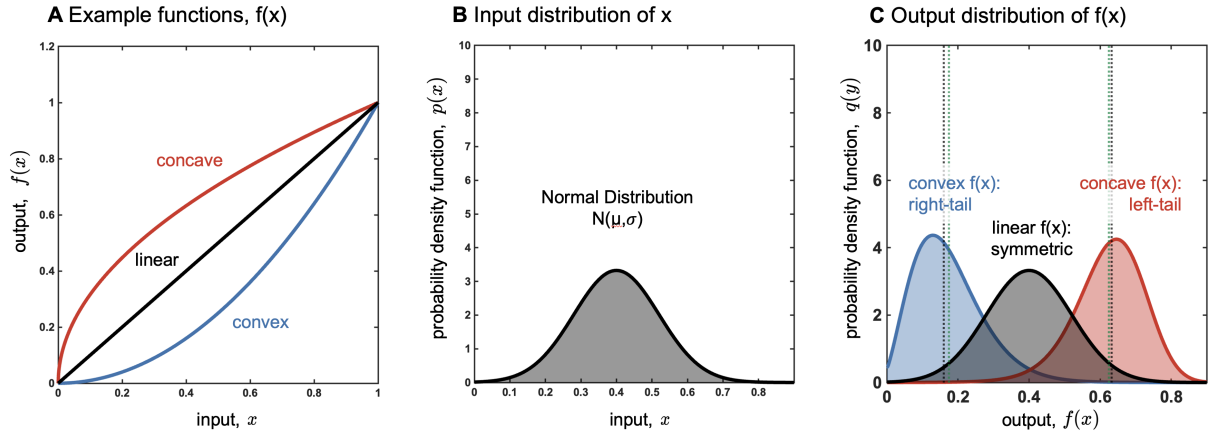


图 1. (A) 显示了三个示例函数。蓝色：凸函数，其中 $f(x) = x^2$ 。红色：凹函数 $f(x) = x^{1/2}$ 。黑色：线性函数，其中 $f(x) = x$ 。(B) 考虑一个连续随机变量 $\mathbf{X}$ ，其相关概率密度函数为正态分布，均值为 $\mu = 0.4$ ，标准差为 $\sigma = 0.12$ 。(B, C) 我们绘制了表示结果分布的概率密度函数 $f(x)$ ，对应于 A 中的凸（蓝色）、凹（红色）和线性（黑色）。对于凸函数 (B)，右尾将结果分布的均值拉高，使得 $\mathbb{E}(f(x)) > f(\mathbb{E}(x))$ 。对于凹函数，左尾将均值拉低，使得 $\mathbb{E}(f(x)) < f(\mathbb{E}(x))$ 。对于线性函数，结果分布是对称的（没有尾部）。

1 进化抗脆弱性

1.1 定义进化反脆弱性

前一章已经说明了收益函数的凸性， $f(x)$ ，与输出效益对输入变化的关系。在这里，我们将扩展这一思想来说明凸性和分布统计特性之间的关系， $f(x)$ 。有许多生物系统，很难测量系统的响应函数。或者，系统的收益函数可能确实得到了很好的表征，但外部信号或噪声引入了额外的、不可预测的非线性因素。我们将举例说明，在响应函数未知或无法测量的情况下，结果分布中仍观察到的抗脆弱行为。

1.2 凸函数和凹函数的概率卷积

我们从一个简单的示例函数开始，并使用概率卷积方法推导出 $f(x)$ 的精确结果分布，给定 x 的一些输入概率分布。这些概率分布函数 (p.d.f.) 将根据底层函数是凸的、凹的还是线性的而具有相关的属性。考虑以下函数：

$$f(x) = x^c \quad (1.1)$$

其中 c 是一个常数。如图 1A 所示，该函数的形状可以是凸 ($c > 1$ ；蓝色)、凹 ($c < 1$ ；红色) 或线性 ($c = 1$ ；黑色)。设 $p(x)$ 为描述输入分布 x 的概率密度函数。例如，图 1B 显示了一个具

有相应的 $\mu, \sigma: p(x) = N(\mu, \sigma)$:

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}. \quad (1.2)$$

结果的概率密度函数, $f(x)$, 可以通过卷积确定。令 X 为一个随机变量 (输入), 并设 $y(X) = f(X)$, 则 $f(x)$ 的结果分布由以下给出:

$$P(y(a) \leq Y < y(b)) = \int_a^b p(x) dx \quad (1.3)$$

$$= \int_{y(a)}^{y(b)} p(x(y)) \left| \frac{dx}{dy} \right| dy \quad (1.4)$$

其中积分内的参数是概率密度函数。 $f(x)$ 的, 我们表示为 $q(y)$:

$$q(y) = p(x(y)) \left| \frac{dx}{dy} \right|. \quad (1.5)$$

对于上述示例函数 $f(x)$, 积分项的两项都可以通过解析方法找到:

$$x(y) = y^{\frac{1}{c}}, \quad (1.6)$$

和

$$\left| \frac{dx}{dy} \right| = \frac{1}{c} y^{\frac{1-c}{c}}, \quad (1.7)$$

这给出了:

$$q(y) = \frac{y^{\frac{1-c}{c}}}{\sigma c \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{y^{\frac{1}{c}} - \mu}{\sigma}\right)^2}. \quad (1.8)$$

关键参数是 c , 它决定了结果分布的尾部程度, 如图 1C 所示。凸函数 ($c > 1$) 与右尾相关, 导致分布均值增加, 使得 $\mathbb{E}(f(x)) > f(\mathbb{E}(x))$ 。凹函数 ($c < 1$) 与左尾相关, 得出相反的结论: $\mathbb{E}(f(x)) < f(\mathbb{E}(x))$ 。对于系统响应函数 $f(x)$ 未知的系统的含义是重要的。由于概率分布的性质, 所有脆弱的事物 (左尾) 必须是凹的, 而所有反脆弱的事物 (右尾) 必须是凸的 [1]。因此, 可以通过了解结果分布的尾部性来确定输入变化带来的益处 (或危害), 而不必了解底层的功能响应 $f(x)$ 。在以下章节中, 我们将举例说明这种方法在医学中的应用。

1.3 医学中的进化抗脆弱性

1.3.1 从 Kaplan-Meier 曲线推断（抗）脆弱性

Kaplan-Meier (KM) 曲线在临床试验中无处不在，用于确定新型药物或治疗方案的有效性。KM 曲线显示了尚未经历疾病进展的患者比例，作为时间的函数 $\sim [2]$ 。在这个示例中，我们建模单个患者的进展时间 (TTP)，并说明当剂量敏感性和 TTP 之间的潜在功能关系分别为凸、凹或线性时，整个患者队列中的 KM 曲线差异（参见图 2）。

设 X 是一个随机变量（剂量敏感性， x ），令 $y(X) = f(X)$ 表示作为剂量敏感性的函数的进展时间：

$$f(x) = x^c. \quad (1.9)$$

在上一节中，我们已经执行了系统响应函数 $f(x)$ 和输入概率密度函数 $p(x)$ 的卷积的解析解（参见公式 (1.2)）及其对应的累积分布函数（参见公式 (1.8)）。考虑图 2A 中的三种函数类型（凸、凹、线性），对应的输入方差为 $p(x)$ （见图 2B）。这里，剂量的方差 x 代表了患者之间在药物递送、肿瘤敏感性和其他导致个体间差异的药物反应方面的差异。我们在图 2C 中展示了所得的概率密度函数。通过对概率密度函数进行积分，我们可以绘制 KM 曲线（相当于 $1 -$ 的累积分布函数）。无删失）所示于图 2D。该方法类似于先前的主要利用数值方法来卷积药物敏感性中的患者间和患者内变异以拟合 KM 曲线的框架 [3, 4]。这里展示的方法的优势在于输入分布 $p(x)$ 与输出分布 $q(y)$ 之间的分析关系是已知的，不需要数值近似。

虽然 KM 曲线被认为是医学试验报告的金标准，但信息常常会视觉上掩盖潜在分布的尾部特征。在图 2D 中，增加 σ 的值并不会移动拐点（即 50% 患者进展的时间），但在该拐点前后存在差异。这些差异在相应的概率密度函数图（图 2C）中表现得更为明显，其中结果分布的尾部特征有显著不同。如预期那样，凸函数表现为右偏，而凹函数则为左偏，线性函数关于均值完全对称。

在治疗环境中，这可以通过极端剂量敏感性（高剂量和低剂量）的重要性及其对结果的影响来解释。对于给定人群的药物敏感性（均值和方差），如果治疗效益随着剂量增加而递减，就像凹函数响应那样，极端剂量整体上会较少地贡献于治疗结果的平均值。相反，凸剂量响应异常患者会放大人群的平均反应能力，特别是在输入变异较大时。平均值差异（例如抗脆弱性）可以量化如下：

$$f(\mathbb{E}(x)) - \mathbb{E}(f(x)) = \mu^c - \int_{-\infty}^{\infty} yq(y)dy \quad (1.10)$$

这些差异显示在图 2E 中，确认了这种差异对于凸函数是正的（抗脆弱），对于凹函数是负的（脆弱），而对于线性函数则是零。因此，通过理解基础分布函数及其变异性，可以更好地评估疗效

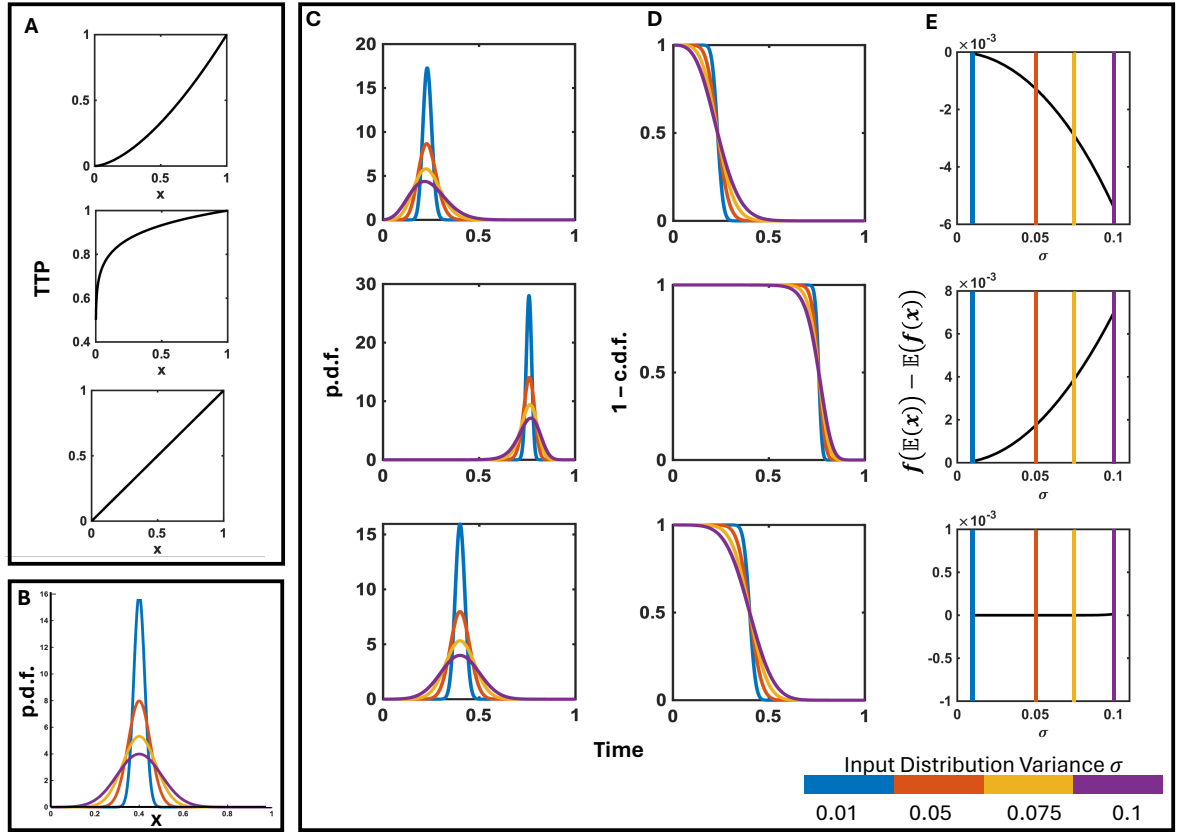


图 2. (A) 输入响应函数，对于输入函数 $f(x) = x^c$ ，可以通过操作 c 来确定结果的凸性。结果有三种可能：凸、凹或线性。(B) 剂量分布概率密度函数 (pdf)，给定之前的输入函数，我们可以陈述所施加的平均剂量是 $\mathbb{E}(x) = 0.4$ 。仅仅通过改变观察到的概率密度函数的标准差 (σ)，可以看到接收剂量的各种可能性。(C) 结果分布概率密度函数以及随之而来的 Kaplan Meier (D)，可以扩展到结果分布概率密度函数尾部性质的观察。当输入函数是凸时，结果分布将是右偏的。相反地，当输入函数为凹时，会看到相反的情况。(E) Jensen 差距的比较。在非线性函数中，由于函数的凸/凹性： $f(\mathbb{E}(x)) \geq \mathbb{E}(f(x))$ 或 $f(\mathbb{E}(x)) \leq \mathbb{E}(f(x))$ 将分别成立，这是根据 Jensen 不等式。在线性函数中， $\mathbb{E}(f(x))$ 和 $f(\mathbb{E}(x))$ 是相同的，因此，对于 σ 的所有值，Jensen 差距为零。

与安全性的权衡以及风险。这将有助于更好地了解变异如何影响预期临床结果。它可用于为个性化医疗应用提供给药策略的信息。当基础输入分布已知（或可估计）时，可以通过反向卷积从一个 KM 曲线获得结果的概率密度函数。

1.3.2 当前在医学中的应用

这些概念可以直接与自适应疗法的临床实践联系起来，在这种实践中，治疗剂量会根据肿瘤进化和疾病进展进行连续调整 [5]。自适应疗法不是作为一种根除性治疗方法使用，而是更常用于在保持高水平生活质量的同时管理/控制疾病 [6, 7]。剂量调节旨在促进敏感细胞群与抗药性细胞群之间的细胞竞争 [5, 8]。自适应疗法和标准护理方法之间的一个关键区别在于剂量传递的方差增加 [9]。来自输入扰动带来的好处说明了自适应疗法的基本理念是如何与反脆弱性相关的。通过允许扰动，可以观察到患者反应越来越积极，同时保持其他临床上重要的因素（例如限制抗药性的出现）。

许多癌症以外的条件同样可以通过对环境的扰动得到改善。一个这样的例子是在骨关节炎（OA）患者中应用放射治疗。OA 以活动能力下降和关节疼痛及僵硬增加为特征，目前 OA 的治疗方法从生活方式的调整到全关节置换术不等。放射治疗提供了一种替代的、微创的选择，在使用低剂量（每次 0.5Gy，共 6 次，每隔一天或每周两次）时已被证明成功 [10, 11, 12]。这些微小的环境扰动允许多种抗炎作用机制，如增加抗炎细胞因子（例如 IL10, TGF- β 1）、减少活性氧的产生以及增加巨噬细胞向 M2 表型的极化 [13]。

患者获益不仅在于治疗机制的作用，还在于其时间安排。先前的研究将抗脆弱理论应用于测量对耐药性、协同敏感性和联合治疗的二级效应 [14]。在耐药性的背景下，在耐药性进化后被分类为抗脆弱的剂量范围有所扩大 [14]。这表明，具有更多扰动的治疗时间表更有益。当考虑到药物动力学和给药时，这种效应会更加明显 [15]。对于协同敏感性而言，有可能在后续疗法中维持次级脆弱性。这一观点部分得到了支持，即细胞系在治疗过程中从脆弱反应转变为抗脆弱反应。

参考文献

1. Cristian Axenie, Oliver López-Corona, Michail A Makridis, Meisam Akbarzadeh, Matteo Saveriano, Alexandru Stancu, and Jeffrey West. Antifragility in complex dynamical systems. *npj Complexity*, 1(1):12, 2024.
2. J Martin Bland and Douglas G Altman. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*, 317(7172):1572–1580, 1998.
3. Haeun Hwangbo, Sarah C. Patterson, Andy Dai, Deborah Plana, and Adam C. Palmer. Additivity predicts the efficacy of most approved combination therapies for advanced cancer. *Nature Cancer*, 4(12):1693–1704, November 2023.
4. Sarah C Patterson, Amy E Pomeroy, and Adam C Palmer. Ultrasensitive response explains the benefit of combination chemotherapy despite drug antagonism. *Molecular Cancer Therapeutics*, pages OF1–OF15, 2024.
5. Robert A Gatenby, Ariosto S Silva, Robert J Gillies, and B Roy Frieden. Adaptive therapy. *Cancer Research*, 69(11):4894–4903, 2009.
6. Jessica J. Cunningham, Joel S. Brown, Robert A. Gatenby, and Katerina Stankova. Optimal control to develop therapeutic strategies for metastatic castrate resistant prostate cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 459:67–78, December 2018.
7. Elsa Hansen and Andrew F. Read. Cancer therapy: Attempt cure or manage drug resistance? *Evolutionary Applications*, 13(7):1660–1672, August 2020.
8. Jeffrey West, Yongqian Ma, and Paul K Newton. Capitalizing on competition: An evolutionary model of competitive release in metastatic castration resistant prostate cancer treatment. *Journal of Theoretical Biology*, 455:249–260, 2018.
9. Jeffrey West, Jill Gallaher, Maximilian Strobl, Mark Robertson-Tessi, and Alexander R.A. Anderson. The fundamentals of evolutionary therapy in cancer. In *Cancer Systems Biology and Translational Mathematical Oncology*. Oxford University Press, 2023.
10. Austin P.H. Dove, Anthony Cmelak, Kaleb Darrow, Kyra N. McComas, Mudit Chowdhary, Jason Beckta, and Austin N. Kirschner. The use of low-dose radiation therapy in osteoarthritis: A review. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 114(2):203–220, October 2022.

11. R Mücke, O Mücke, MH Seegenschmiedt, and U Schäfer. Leitlinien in der strahlentherapie: Strahlentherapie gutartiger erkrankungen–fachgruppenspezifische evidenzbasierte s2e-leitlinie der deutschen gesellschaft für radioonkologie (degro), 2018.
12. Beatriz Alvarez, Angel Montero, Ovidio Hernando, Raquel Ciervide, Juan Garcia, Mercedes Lopez, Mariola Garcia-Aranda, Xin Chen, Ines Flores, Emilio Sanchez, et al. Radiotherapy ct-based contouring atlas for non-malignant skeletal and soft tissue disorders: a practical proposal from spanish experience. *The British Journal of Radiology*, 94(1124):20200809, 2021.
13. G. Hildebrandt, M. P. Seed, C. N. Freemantle, C. A. S. Alam, P. R. Colville-Nash, and K. R. Trott. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *International Journal of Radiation Biology*, 74(3):367–378, January 1998.
14. Jeffrey West, Bina Desai, Maximilian Strobl, Luke Pierik, Robert Vander Velde, Cole Armagost, Richard Miles, Mark Robertson-Tessi, Andriy Marusyk, and Alexander RA Anderson. Antifragile therapy. *BioRxiv*, pages 2020–10, 2020.
15. Luke Pierik, Patricia McDonald, Alexander RA Anderson, and Jeffrey West. Second-order effects of chemotherapy pharmacodynamics and pharmacokinetics on tumor regression and cachexia. *Bulletin of Mathematical Biology*, 86(5):47, 2024.