

# 含时滞的血管化肿瘤生长模型的自由边界问题

盖梦琳, 宋灵宇\*, 朱妍红

长安大学理学院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

本文研究一个在营养物和抑制物同时作用下具有两个时滞的血管化肿瘤生长模型的自由边界问题。两个延迟分别代表细胞进行有丝分裂所需要的时间, 以及因抑制物凋亡和自然凋亡而引起的细胞损失到完全被分解所需要的时间。文章主要讨论了稳态解的稳定性、Hopf分歧发生的条件, 并运用Matlab进行数值模拟来验证Hopf分歧现象以及两个时滞与Hopf分歧之间的关系, 最后分析了抑制物和营养物质参数对肿瘤生长的影响。

## 关键词

肿瘤生长, 血管化, 时间延迟, 稳定性, Hopf分歧

# Free Boundary Problem for a Vascularized Tumor Growth Model with Two Time Delays

Menglin Ge, Lingyu Song\*, Yanhong Zhu

School of Science, Chang'an University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jan. 31<sup>st</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

The free boundary problem in a model of vascularized tumor growth with two time delays under the simultaneous action of nutrients and inhibitors was studied. The two time delays represent the time required for cells to undergo mitosis and the time required for cell loss due to inhibitor apoptosis and natural apoptosis to be completely disassembled, respectively. The article mainly discussed the stability of the steady-state solution, the conditions under which Hopf divergence occurs, and numerical simulations using Matlab to verify the Hopf Bifurcation phenomenon as well as the relationship between the two time delays and Hopf divergence, and finally analyzed the effects of the inhibitor and nutrient parameters on the tumor growth.

\*通讯作者。

文章引用: 盖梦琳, 宋灵宇, 朱妍红. 含时滞的血管化肿瘤生长模型的自由边界问题[J]. 理论数学, 2024, 14(2): 759-769. DOI: 10.12677/pm.2024.142074

## Keywords

Tumor Growth, Angiogenesis, Time Delay, Stability, Hopf Bifurcation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肿瘤生长是一个复杂的过程,涉及多个时空尺度。在过去的四十年里,为了更深入地了解肿瘤的生长情况,通过添加不同的因素,将基本模型扩展到更复杂的模型,进而发展和研究了各种以自由边界问题形式存在的 PDE 模型[1]-[9],这些模型的渐近分析、数值模拟和严格的数学分析引起了人们的极大关注,并建立了许多有趣的结果。实验表明,肿瘤的生长过程中增殖速率的改变能够引起凋亡细胞丢失的变化,但这些变化并不是瞬间发生的。根据这一观点,展开了有关时间延迟的肿瘤生长数学模型的研究(见文献[10]-[15]及其引用文献)。在已往的研究中,徐等[13]考虑了在血管生成和增殖时间延迟的抑制物直接作用下肿瘤生长的自由边界问题,研究其稳态解的存在唯一性和解的渐近性态;张[14]等研究了一个具有两个离散延迟的肿瘤生长的数学模型,当其中一个时滞作为分岔参数时,给出了时滞对 Hopf 分岔的影响;周[15]等讨论了一个具有血管生成和两个时间延迟且无抑制物的肿瘤生长模型解的稳定性和 Hopf 分岔,并研究了血管生成速率、两个时间延迟和 Hopf 分岔之间的关系。而本文主要研究一个在营养物和抑制物同时作用下具有两个时滞的血管化肿瘤生长模型的自由边界问题,主要讨论模型时变解的存在唯一性,稳态解的稳定性和 Hopf 分岔,并运用 Matlab 进行数值模拟来验证 Hopf 分岔现象以及时滞对 Hopf 分岔的影响,最后分析了抑制物和营养物质参数对肿瘤生长的影响。由于模型中含有抑制剂,肿瘤细胞生长不仅会在增殖过程中存在时滞,还会在细胞改变的过程中存在时滞。而细胞改变的原因一方面是细胞自然凋亡,另一方面是抑制物作用肿瘤细胞。因此,本文中考虑的两个时滞分别代表细胞进行有丝分裂所需要的时间,以及细胞改变因抑制物凋亡和自然凋亡而引起的细胞损失到完全被分解所需要的时间。具体模型如下:

$$\begin{cases} c_1 \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \Delta_r \sigma - \lambda \sigma, 0 < r < R(t), t > 0, \\ c_2 \frac{\partial \beta}{\partial t} = \Delta_r \beta - \gamma \beta, 0 < r < R(t), t > 0, \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \frac{\partial \sigma}{\partial r} + a(\sigma - \bar{\sigma}) = 0, r = R(t), t > 0, \\ \frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \frac{\partial \beta}{\partial r} + b(\beta - \bar{\beta}) = 0, r = R(t), t > 0, \\ \frac{d}{dt} \left( \frac{4\pi R^3(t)}{3} \right) = 4\pi \left[ \int_0^{R(t-\tau_1)} \mu \sigma(r, t - \tau_1) r^2 dr - \int_0^{R(t-\tau_2)} [\mu \tilde{\sigma} + \nu \beta(r, t - \tau_2)] r^2 dr \right], t > 0, \\ R(t) = \varphi(t), -\tau^* \leq t \leq 0. \end{cases} \quad (1)$$

式中:  $\Delta_r \sigma = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right)$ ,  $\Delta_r \beta = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial \beta}{\partial r} \right)$ ;  $R(t)$  表示时刻  $t$  肿瘤的半径;  $\sigma = \sigma(r, t)$  表示肿瘤内营养物的浓度;  $\beta = \beta(r, t)$  表示抑制物的浓度;  $c_1, c_2$  为正常数,分别表示肿瘤细胞分裂速率与营养物扩散速率及抑制物扩散速率的比值;  $\lambda, \gamma, a, b, \bar{\sigma}, \bar{\beta}$  是正常数,  $\lambda$  为营养物的消耗速率,  $\gamma$  抑制

物的消耗速率,  $a$ 、 $b$  反映血管密度, 肿瘤通过自身血管系统从宿主组织接受营养物和抑制物,  $\bar{\sigma}$ 、 $\bar{\beta}$  为宿主细胞中营养物和抑制物的浓度。问题(1)中方程 5 右端的两项分别表示由于细胞增殖、自然凋亡与抑制物作用的细胞凋亡引起的肿瘤体积的变化,  $\mu$ 、 $\nu$ 、 $\delta$  分别表示肿瘤的生长强度, 抑制物对肿瘤的抑制强度(抑制物引起的凋亡细胞损失率与局部抑制物浓度成正比), 肿瘤细胞生长所需要的营养物浓度的阈值。时滞  $\tau_1$  表示肿瘤细胞繁衍从营养吸收到完成有丝分裂的过程所需要的时间,  $\tau_2$  表示由于自然凋亡及抑制物作用引起的细胞凋亡到完全被分解所需要的时间。 $\tau^* = \max\{\tau_1, \tau_2\}$ ,  $\tau_* = \min\{\tau_1, \tau_2\}$ ,  $\varphi$  为正初值函数且适当光滑。本文中为方便讨论, 假设细胞自然凋亡率为一个常数  $\mu\bar{\sigma}$ , 即细胞的凋亡率和增殖率具有共同因子  $\mu$ 。

由于肿瘤只有一个血管系统, 因此假设  $a = b = \alpha$ , 为进一步简化模型, 根据文献[2] [16], 本文只考虑  $c_1 = c_2 = 0$  的极限情况[13]。因此, 本文研究了一个具有血管生成的肿瘤生长的延迟数学模型如下:

$$\begin{cases} \Delta_r \sigma - \lambda \sigma = 0, 0 < r < R(t), t > 0, \\ \Delta_r \beta - \gamma \beta = 0, 0 < r < R(t), t > 0, \\ \frac{\partial \sigma}{\partial r}(0, t) = 0, \frac{\partial \sigma}{\partial r} + \alpha(\sigma - \bar{\sigma}) = 0, r = R(t), t > 0, \\ \frac{\partial \beta}{\partial r}(0, t) = 0, \frac{\partial \beta}{\partial r} + \alpha(\beta - \bar{\beta}) = 0, r = R(t), t > 0, \\ \frac{d}{dt} \left( \frac{4\pi R^3(t)}{3} \right) = 4\pi \left[ \int_0^{R(t-\tau_1)} \mu \sigma(r, t - \tau_1) r^2 dr - \int_0^{R(t-\tau_2)} [\mu \bar{\sigma} + \nu \beta(r, t - \tau_2)] r^2 dr \right], t > 0, \\ R(t) = \varphi(t), -\tau^* \leq t \leq 0. \end{cases} \quad (2)$$

## 2. 预备引理

**引理 2.1** [11] [17] 函数  $p(x) = \frac{x \coth x - 1}{x^2}$  的性质如下:

- 1)  $x > 0, p'(x) < 0$ ;
- 2)  $\lim_{x \rightarrow 0^+} p(x) = \frac{1}{3}, \lim_{x \rightarrow \infty} p(x) = 0$ ;
- 3)  $x > 0, (x^3 p(x))' > 0$ ;

**引理 2.2** 函数  $l(x) = \frac{\alpha p(x)}{\alpha + g(x)}$  的性质如下:

- 1)  $x > 0, l'(x) < 0$ ;
- 2)  $\lim_{x \rightarrow 0^+} l(x) = \frac{1}{3}, \lim_{x \rightarrow \infty} l(x) = 0$ ;

其中,  $l'(x) = \frac{\alpha^2 p'(x) - \alpha p^2(x)}{(\alpha + g(x))^2}$ ;

**引理 2.3** 函数  $L(x) = x^3 l(x)$  [15] 的性质: 对  $\forall \alpha > 0$ , 当  $x > 0$  时,  $L(x)$  严格单调递增。

**证明** 令  $m(x) = x^3 p(x)$ , 则  $L(x) = \frac{\alpha x^3 p(x)}{\alpha + g(x)} = \frac{\alpha m(x)}{\alpha + g(x)}$ , 其中  $m(x)$ 、 $g(x)$  在  $x > 0$  上均为严格单调

增函数, 且  $g(0) = 0$ 。

$$\begin{aligned}
L'(x) &= \frac{\alpha m'(x)(\alpha + g(x)) - \alpha m(x)g'(x)}{(\alpha + g(x))^2} \\
&= \frac{\alpha^2 m'(x)}{(\alpha + g(x))^2} + \left( \frac{\alpha m(x)}{g(x)} \right)' \frac{g^2(x)}{(\alpha + g(x))^2} \\
&= \frac{\alpha^2 m'(x)}{(\alpha + g(x))^2} + 2\alpha x \frac{g^2(x)}{(\alpha + g(x))^2}
\end{aligned}$$

因此, 对  $\forall \alpha > 0$ ,  $L'(x) > 0$ ,  $L(x)$  在  $x > 0$  上是严格单调递增的。

**引理 2.4 [14]** 考虑时滞微分方程

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x(t-\tau_1), x(t-\tau_2)),$$

其中  $\tau_1, \tau_2$  是正常数,  $f$  是连续可微的非线性函数。假设初值非负  $x^0: [-\tau_0, 0] \rightarrow (0, \infty)$ , 其中  $\tau_0 = \max\{\tau_1, \tau_2\}$ 。假设时滞微分方程有正稳态解  $x = x_s$ , 即  $f(x_s, x_s) = 0$ ; 假设时滞微分方程有平凡稳态解, 即  $f(0, 0) = 0$ 。设时滞微分方程在稳态解处的线性化方程为

$$\frac{dx}{dt} = -Ax(t-\tau_1) - Bx(t-\tau_2),$$

对于正稳态解则有以下结论成立:

若  $A < 0, B > |A|$ ,  $\tau_1 \in \left(0, \frac{\pi}{2\sqrt{B^2 - A^2}}\right)$ , 则存在  $\tau_2^0 > 0$ , 使得当  $\tau_2 \in [0, \tau_2^0)$  时, 时滞微分方程的正稳态

解是渐近稳定的, 当  $\tau_2 = \tau_2^0$  时, 时滞微分方程的解将发生 Hopf 分歧;

若  $A < 0, 0 < B < |A|$ , 对所有的  $\tau_1, \tau_2 > 0$ , 时滞微分方程的正稳态解均不稳定的, 且无 Hopf 分歧发生。

对于平凡稳态解则有以下结论成立:

若  $A < 0, B > |A|$ ,  $\tau_1 \in \left(0, \frac{\pi}{2\sqrt{B^2 - A^2}}\right)$ , 则存在  $\tau_2^0 > 0$ , 使得当  $\tau_2 \in [0, \tau_2^0)$  时, 时滞微分方程的平凡稳

态解是渐近稳定的, 当  $\tau_2 = \tau_2^0$  时, 时滞微分方程的解将发生 Hopf 分歧;

若  $A < 0, 0 < B < |A|$ , 对所有的  $\tau_1, \tau_2 > 0$ , 时滞微分方程的平凡稳态解均不稳定的, 且无 Hopf 分歧发生。

### 3. 时变解的存在唯一性

本节将问题(2)转化为含时滞的常微分方程, 进而得到时变解的存在唯一性。令

$$f(x) = \frac{\sinh x}{x}, p(x) = \frac{x \coth x - 1}{x^2}, g(x) = xp(x), l(x) = \frac{\alpha p(x)}{\alpha + g(x)}. \quad (3)$$

通过直接计算可得问题(2)中 1~4 式存在唯一解[18]:

$$\sigma(r, t) = \frac{\alpha \bar{\sigma}}{\alpha + g(\sqrt{\lambda}R)} \frac{f(\sqrt{\lambda}r)}{f(\sqrt{\lambda}R(t))}, \beta(r, t) = \frac{\alpha \bar{\beta}}{\alpha + g(\sqrt{\gamma}R)} \frac{f(\sqrt{\gamma}r)}{f(\sqrt{\gamma}R(t))}, \quad (4)$$

设  $x = \sqrt{\lambda}R, g = \sqrt{\frac{\gamma}{\lambda}}$ , 将解的表达式(4)代入问题(2)中的方程 5, 则

$$\frac{dx}{dt} = \mu\bar{\sigma}x \left[ \frac{\alpha p(x_{\tau_1})}{\alpha + g(x_{\tau_1})} \cdot \frac{x_{\tau_1}^3}{x^3} - \frac{v\bar{\beta}}{\mu\bar{\sigma}} \frac{\alpha p(\mathcal{G}x_{\tau_2})}{\alpha + g(\mathcal{G}x_{\tau_2})} \cdot \frac{x_{\tau_2}^3}{x^3} - \frac{\bar{\sigma}}{3\bar{\sigma}} \cdot \frac{x_{\tau_2}^3}{x^3} \right], \quad (5)$$

其中,  $x_{\tau_1} = x(t - \tau_1)$ ,  $x_{\tau_2} = x(t - \tau_2)$ , 设  $\omega = x^3$ , 方程(5)化简为

$$\frac{d\omega}{dt} = 3\mu\bar{\sigma}l\left(\sqrt[3]{\omega(t - \tau_1)}\right)\omega(t - \tau_1) - \left[3v\bar{\beta}l\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{\omega(t - \tau_2)}\right) + \mu\bar{\sigma}\right]\omega(t - \tau_2), \quad (6)$$

相应地, 初始条件为:  $\omega(t) = \sqrt{\lambda^3} \varphi^3(t)$ ,  $-\tau^* \leq t \leq 0$ , 与方程(6)组成问题(6).

利用分步法[19], 问题(6)在  $t \in [-\tau^*, n\tau_*]$  存在唯一解, 且在时间  $t \in [n\tau_*, (n+1)\tau_*]$  的解为

$$\omega(t) = \omega(n\tau_*) + \int_{n\tau_*}^t 3\mu\bar{\sigma}l\left(\sqrt[3]{\omega(s - \tau_1)}\right)\omega(s - \tau_1) - \left[3v\bar{\beta}l\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{\omega(s - \tau_2)}\right) + \mu\bar{\sigma}\right]\omega(s - \tau_2) ds,$$

其中,  $n \in \mathbb{N}$ ,  $S \in [n\tau_*, (n+1)\tau_*]$ .

**定理 1** 对任意非负初值函数  $\varphi(t)$ , 问题(6)存在唯一的解  $\omega(t)$ ,  $t \in [-\tau^*, \infty)$ .

#### 4. 稳态解的稳定性与 Hopf 分岔

本节分析问题(6)的正稳态解和平凡稳态解的稳定性.

当  $\left[3\mu\bar{\sigma}l\left(\sqrt[3]{\omega_s}\right) - 3v\bar{\beta}l\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{\omega_s}\right) - \mu\bar{\sigma}\right]\omega_s = 0$  成立时, 问题(6)有平凡稳态解和唯一的正稳态解  $\omega_s$ .

在文献[13]中, 徐等运用中值定理对式子  $l(x) - \frac{v\bar{\beta}}{\mu\bar{\sigma}}l(\mathcal{G}x) = \frac{\bar{\sigma}}{3\bar{\sigma}}$  进行推导, 得出当  $1 - \frac{v\bar{\beta}}{\mu\bar{\sigma}} - \frac{\bar{\sigma}}{\bar{\sigma}} > 0$ , 即  $\mu\bar{\sigma} > v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma}$  时, 式子至少存在一个正稳态解.

由引理 1.2 函数  $l(x)$  的性质, 若  $\mu\bar{\sigma} > v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma}$ , 则问题(6)有平凡稳态解和唯一的正稳态解  $\omega_s$  满足

$$l\left(\sqrt[3]{\omega_s}\right) - \frac{v\bar{\beta}}{\mu\bar{\sigma}}l\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{\omega_s}\right) = \frac{\bar{\sigma}}{3\bar{\sigma}}, \quad (7)$$

对于任意  $x > 0$ , 令  $g(x) = 3\mu\bar{\sigma}l\left(\sqrt[3]{x}\right) - 3v\bar{\beta}l\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{x}\right) - \mu\bar{\sigma}$ ,

$$g'(x) = x^{-2/3} \left( \mu\bar{\sigma}l'\left(\sqrt[3]{x}\right) - \mathcal{G}v\bar{\beta}l'\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{x}\right) \right) = -\mathcal{G}v\bar{\beta}x^{-2/3}l'\left(\sqrt[3]{x}\right) \left( \frac{l'\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{x}\right)}{l'\left(\sqrt[3]{x}\right)} - \frac{\mu\bar{\sigma}}{\mathcal{G}v\bar{\beta}} \right)^{\circ}$$

根据文献[16], 由引理 1.1 和引理 1.2, 可得: 对于函数  $\frac{l'(gy)}{l'(y)}$ , 当  $0 < \theta < 1$  时, 严格单调递增, 当  $\theta > 1$  时, 严格单调递减, 且

$$\lim_{y \rightarrow 0^+} \frac{l'(gy)}{l'(y)} = \mathcal{G}, \quad \lim_{y \rightarrow \infty} \frac{l'(gy)}{l'(y)} = \frac{1}{\mathcal{G}^2}.$$

下面利用引理 1.3 讨论问题(6)正稳态解的稳定性和 Hopf 分岔.

**定理 2** 若  $\mu\bar{\sigma} > v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma}$ , 且  $\bar{\beta} < \frac{\mu\bar{\sigma}}{\mathcal{G}^2v}$ ,  $\tau_1 \in \left(0, \frac{\pi}{2\sqrt{A_2^2 - A_1^2}}\right)$ , 其中

$$A_1 = -\mu\bar{\sigma} \left[ \sqrt[3]{\omega_s} l'\left(\sqrt[3]{\omega_s}\right) + 3l\left(\sqrt[3]{\omega_s}\right) \right], \quad A_2 = v\bar{\beta} \left[ \mathcal{G}\sqrt[3]{\omega_s} l'\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{\omega_s}\right) + 3l\left(\mathcal{G}\sqrt[3]{\omega_s}\right) \right] + \mu\bar{\sigma}, \quad (8)$$

则存在  $\tau'_2 > 0$ , 使得当  $\tau_2 \in [0, \tau'_2]$  时, 问题(6)的正稳态解是渐近稳定的, 当  $\tau_2 = \tau'_2$  时, 问题(6)的解将

发生 Hopf 分歧; 若  $\mu\bar{\sigma} > v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma}$ , 且  $\bar{\beta} \geq \frac{\mu\bar{\sigma}}{g^2v}$  时, 问题(6)无正稳态解。

**证明** 方程(6)在正稳态解  $\omega_s$  处线性化, 并令  $\rho(t) = \omega(t) - \omega_s$ , 得到如下时滞微分方程

$$\frac{d\rho}{dt} = -A_1\rho(t - \tau_1) - A_2\rho(t - \tau_2),$$

其中  $A_1$ 、 $A_2$  由(8)定义。

考虑辅助函数  $L(x) = x^3l(x)$ , 根据引理 1.1 (3)和引理 1.3 可得, 对  $x > 0$  有  $L'(x) > 0$ ,  $x^2(3l(x) + xl'(x)) > 0 \Leftrightarrow 3l(x) + xl'(x) > 0$ ,  $A_1 < 0$  恒成立。

$$A_2 - |A_1| = v\bar{\beta} \left[ g\sqrt[3]{\omega_s} l' \left( g\sqrt[3]{\omega_s} \right) + 3l \left( g\sqrt[3]{\omega_s} \right) + \mu\bar{\sigma} \right] - \mu\bar{\sigma} \left[ \sqrt[3]{\omega_s} l' \left( \sqrt[3]{\omega_s} \right) + 3l \left( \sqrt[3]{\omega_s} \right) \right],$$

又  $\left[ 3\mu\bar{\sigma}l \left( \sqrt[3]{x} \right) - 3v\bar{\beta}l \left( g\sqrt[3]{x} \right) - \mu\bar{\sigma} \right] x = 0$ , 则

$$A_2 - |A_1| = v\bar{\beta}g\sqrt[3]{\omega_s} l' \left( g\sqrt[3]{\omega_s} \right) - \mu\bar{\sigma}\sqrt[3]{\omega_s} l' \left( \sqrt[3]{\omega_s} \right)。$$

由引理 1.2, 当  $x > 0$ ,  $l(x)$  严格单调递减, 即  $l'(x) < 0$ , 得

$$A_2 > |A_1| \Leftrightarrow \frac{l' \left( g\sqrt[3]{\omega_s} \right)}{l' \left( \sqrt[3]{\omega_s} \right)} < \frac{\mu\bar{\sigma}}{v\bar{\beta}g} \Leftrightarrow g'(\omega_s) < 0,$$

$$A_2 < |A_1| \Leftrightarrow \frac{l' \left( g\sqrt[3]{\omega_s} \right)}{l' \left( \sqrt[3]{\omega_s} \right)} > \frac{\mu\bar{\sigma}}{v\bar{\beta}g} \Leftrightarrow g'(\omega_s) > 0.$$

通过简单的计算可知, 问题(6)存在正稳态解, 且  $g'(\omega_s) < 0$  的前提条件为:

$$0 < g < 1, \bar{\sigma} < \frac{\mu\bar{\sigma} - v\bar{\beta}}{\mu}, \bar{\beta} < \frac{\mu\bar{\sigma}}{g^2v}; g > 1, \bar{\sigma} < \frac{\mu\bar{\sigma} - v\bar{\beta}}{\mu}, \bar{\beta} < \frac{\mu\bar{\sigma}}{g^2v};$$

综上, Hopf 分歧发生的条件为  $\mu\bar{\sigma} > v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma}$ ,  $\bar{\beta} < \frac{\mu\bar{\sigma}}{g^2v}$ 。

应用引理 1.4, 定理 2 得证。

**定理 3** 若  $v\bar{\beta} > \mu\bar{\sigma} - \mu\bar{\sigma}$ ,  $\tau_1 \in \left( 0, \frac{\pi}{2\sqrt{B_2^2 - B_1^2}} \right)$ , 其中  $B_1 = -\mu\bar{\sigma}$ ,  $B_2 = v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma}$ , 则存在  $\tau_2'' > 0$ , 使得

当  $\tau_2 \in [0, \tau_2'']$  时, 问题(6)的平凡稳态解是渐近稳定的, 当  $\tau_2 = \tau_2''$  时, 问题(6)的解将发生 Hopf 分歧; 若  $v\bar{\beta} < \mu\bar{\sigma} - \mu\bar{\sigma}$ , 则对所有  $\tau_1, \tau_2 > 0$ , 问题(6)的平凡稳态解均不稳定的, 且无 Hopf 分歧。

**证明** 方程(6)在平凡稳态解处线性化, 得到以下时滞微分方程

$$\frac{d\omega}{dt} = -B_1\omega(t - \tau_1) - B_2\omega(t - \tau_2),$$

其中  $B_1$ 、 $B_2$  定义如定理 3 中所示。

$B_1 = -\mu\bar{\sigma} < 0$  恒成立, 由  $B_2 > |B_1|$  得到:  $v\bar{\beta} + \mu\bar{\sigma} > \mu\bar{\sigma} \Leftrightarrow \bar{\beta} > \frac{\mu(\bar{\sigma} - \bar{\sigma})}{v}$ 。根据引理 1.4, 定理 3 得证。

### 5. 数值模拟

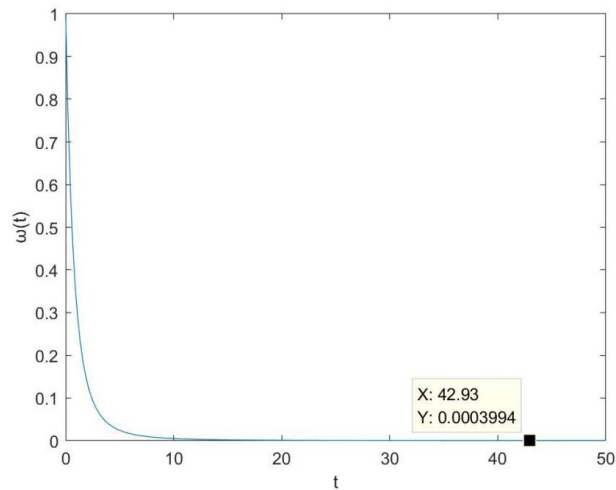
本节中, 将利用 Matlab 对问题(6)进行数值模拟。通过数值模拟, 观察问题(6)在不同参数取值下的动态行为, 以验证定理 2 的 Hopf 分歧现象, 以及时滞对 Hopf 分歧的影响。首先, 取

$$\tau_1 = \frac{0.0125\pi}{2\sqrt{A_2^2 - A_1^2}},$$

其中  $A_1, A_2$  由(8)给定。为满足定理 2 的条件, 其他参数取值如下:

$$\lambda = 1, \mu = 1.1, \bar{\sigma} = 2.4, \bar{\sigma} = 3.4, \gamma = 1, \bar{\beta} = 0.9, \nu = 1.1, \alpha = 0.5. \quad (9)$$

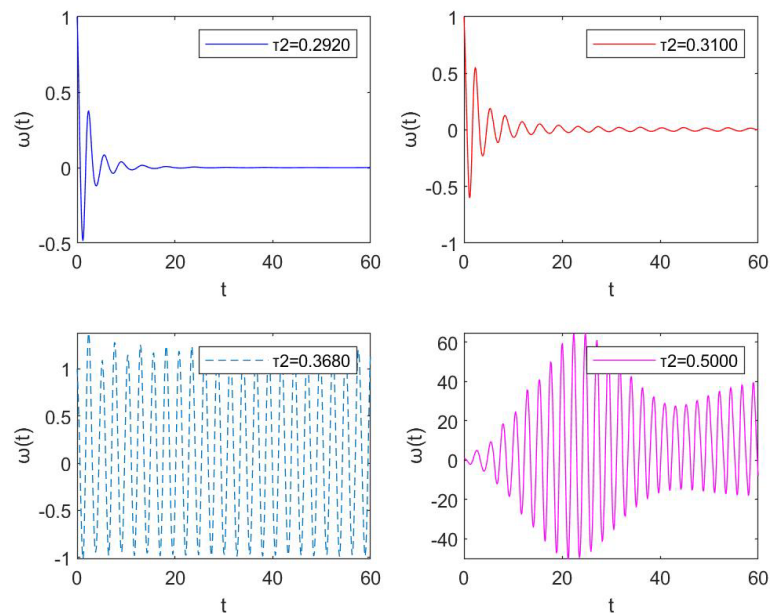
对于不同的时滞  $\tau_2$ , 利用 Matlab 计算问题(6)的解。



**Figure 1.** When  $\tau_2 = 0.07$ , the solution to the problem (6)

**图 1.** 当  $\tau_2 = 0.07$  时, 问题(6)的解

当  $\tau_2 = 0.07$  时, 问题(6)的解如图。由图 1, 对于小的时滞  $\tau_2$ , 解单调递减并趋于正稳态解  $\omega(t) = 3.994 \times 10^{-4}$ 。

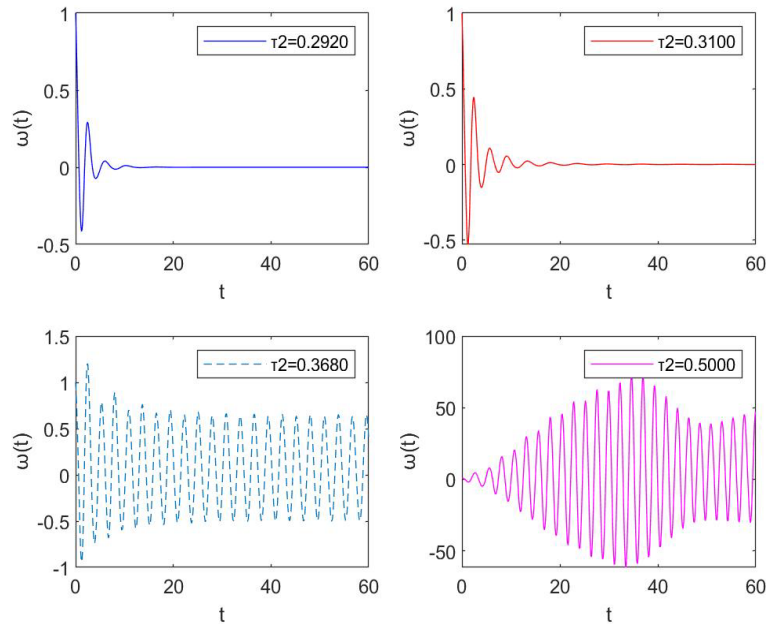


**Figure 2.** When  $\tau_1 = 0.0173$ , the solution to the problem (6) with different  $\tau_2$

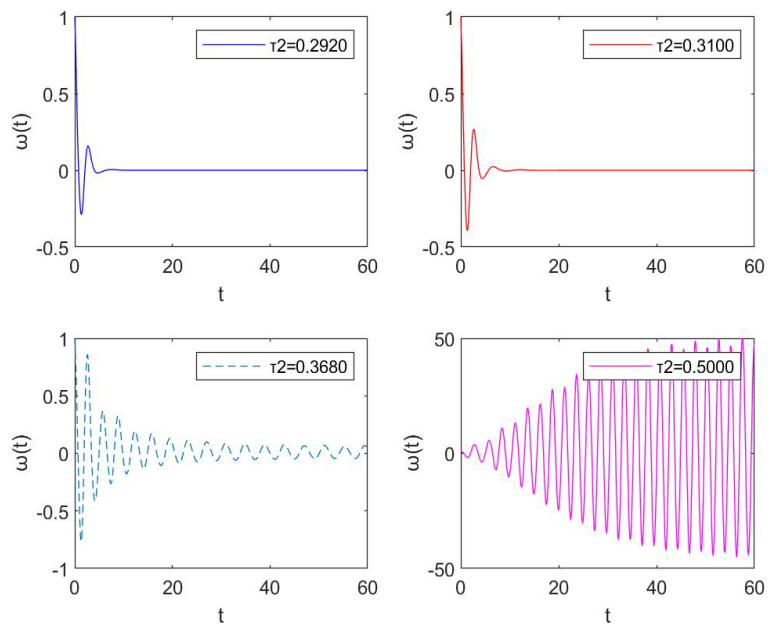
**图 2.** 当  $\tau_1 = 0.0173$ ,  $\tau_2$  取不同值时, 问题(6)的解

由图 2 可知, 随着  $\tau_2$  的逐渐增加, 问题(6)一开始会出现阻尼振荡但最终将会趋于稳定; 当  $\tau_2$  接近阈值  $\tau_2' \approx 0.3685$  时, 能够观察到有持续的周期性阻尼振荡, 即问题(6)发生 Hopf 分歧现象; 而当  $\tau_2 = 0.5000$  时, 问题(6)出现不规则振荡, 亦即解不稳定。因此, 通过数值模拟验证了定理 2 的结论。

下面分析两个时滞与 Hopf 分歧之间的关系。保持其他参数取值不变如(9), 结合定理 2, 利用 Matlab 进行数值计算, 得到  $\tau_1 \in (0, 1.3842)$ , 取不同的时滞  $\tau_1$ , 查看其对问题(6) Hopf 分歧的影响。

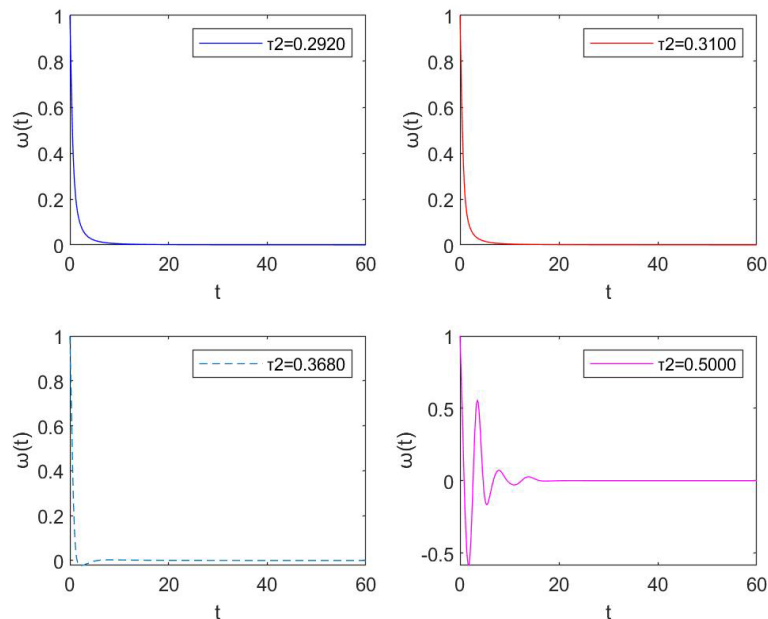


**Figure 3.** When  $\tau_1 = 0.0346$ , the solution to the problem (6) with different  $\tau_2$   
**图 3.** 当  $\tau_1 = 0.0346$ ,  $\tau_2$  取不同值时, 问题(6)的解



**Figure 4.** When  $\tau_1 = 0.0692$ , the solution to the problem (6) with different  $\tau_2$   
**图 4.** 当  $\tau_1 = 0.0692$ ,  $\tau_2$  取不同值时, 问题(6)的解





**Figure 5.** When  $\tau_1 = 0.2921$ , the solution to the problem (6) with different  $\tau_2$

**图 5.** 当  $\tau_1 = 0.2921$ ,  $\tau_2$  取不同值时, 问题(6)的解

根据图 2~5, 在其他参数取值保持不变的情况下, 取不同的  $\tau_1$ , 通过观察图中正稳态解  $\omega(t)$  的趋势, 可以得出, 随着  $\tau_2$  的逐渐增加, 问题(6)的动态行为是大体相同的, 都是从稳定逐渐过渡到不稳定; 根据图像中所呈现出的问题(6)动态行为, 当  $\tau_1 = 0.0346$ 、 $\tau_1 = 0.0692$  时, 阈值  $\tau'_2 \in (0.3685, 0.5000)$ , 且时滞  $\tau_1 = 0.0346$  对应的时滞  $\tau'_2$  小于时滞  $\tau_1 = 0.0692$  所对应的时滞  $\tau'_2$ ; 当  $\tau_1 = 0.2921$  时, 阈值  $\tau'_2 > 0.5000$ 。因此, 当其他参数取值固定时,  $\tau'_2$  随着  $\tau_1$  的增加而增加。从生物学角度出发, 当血管生成速率等参数恒定时, 增大肿瘤细胞繁衍从营养吸收到完成有丝分裂的过程所需要的时间  $\tau_1$  可以提高问题(6)稳态解的稳定性。

## 6. 抑制物和营养物浓度参数对肿瘤生长的影响

本节中, 将抑制物和营养物的相关参数看作自变量, 式子便写为:

$$\frac{dx}{dt} = \Phi(x, x_{\tau_1}, x_{\tau_2}, \bar{\sigma}, \bar{\beta}, \vartheta),$$

$$\Phi(x, y, z, \bar{\sigma}, \bar{\beta}, \vartheta) = \mu \bar{\sigma} x \left[ \frac{\alpha p(y)}{\alpha + g(y)} \cdot \frac{y^3}{x^3} - \frac{v \bar{\beta}}{\mu \bar{\sigma}} \frac{\alpha p(\vartheta z)}{\alpha + g(\vartheta z)} \cdot \frac{z^3}{x^3} - \frac{\bar{\sigma}}{3 \bar{\sigma}} \cdot \frac{z^3}{x^3} \right].$$

根据引理 1.1 (3)和引理 1.3, 直接计算, 得

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \bar{\sigma}} = \mu \frac{\alpha p(y)}{\alpha + g(y)} \cdot \frac{y^3}{x^2} > 0; \quad (10)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \bar{\beta}} = -v \frac{\alpha p(\vartheta z)}{\alpha + g(\vartheta z)} \cdot \frac{z^3}{x^3} < 0; \quad (11)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \vartheta} = -v \bar{\beta} \frac{\alpha [\alpha p'(\vartheta z) - p^2(\vartheta z)]}{[\alpha + g(\vartheta z)]^2} \cdot \frac{z^4}{x^2} > 0. \quad (12)$$

固定其他参数  $\alpha, \bar{\sigma}, \bar{\beta}, \mu, \nu, \vartheta$ , 当  $\bar{\sigma}_1 > \bar{\sigma}_2$  时, 对任意  $t > 0$ , 有  $x_1(t) \geq x_2(t)$ 。从生物学上讲, 如果其他条件保持不变, 增加外部营养物质的浓度肿瘤的半径就会增大。同理, 对于公式(11)和(12)有如下生物学意义: 在其他条件保持不变的情况下, 肿瘤的半径将随着外部抑制物浓度的增加而减小, 将随着  $\vartheta$  的增大而增大。

## 7. 结论

本文研究了一个在营养物和抑制物同时作用下具有两个时滞的血管化肿瘤生长模型的自由边界问题。通过使用分步法、比较法, 对模型进行了严格的分析, 讨论了时变解的存在唯一性、稳态解的稳定性、Hopf 分歧发生的条件, 并用数值计算来验证了 Hopf 分歧现象以及时滞对 Hopf 分歧的影响, 最后分析了抑制物和营养物质参数对肿瘤生长的影响。结果表明, 肿瘤在营养充足且抑制物少的条件下随着时间不断增大, 在营养不足且抑制物多的条件下随着时间最终消失; 当血管生成速率等参数恒定时, 增大肿瘤细胞繁衍从营养吸收到完成有丝分裂的过程所需要的时间可以提高系统解的稳定性。

## 基金项目

国家自然科学基金青年基金项目(12101482); 中国博士后科学基金面上项目(2022M722604); 陕西省科技厅重点研发一般项目(2023-YBSF-372)。

## 参考文献

- [1] Bryne, H. (1997) The Effect of Time Delays on the Dynamics of Avascular Tumor Growth. *Mathematical Biosciences*, **144**, 83-117. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(97\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(97)00023-0)
- [2] Bryne, H. and Chaplain, M. (1995) Growth of Nonnecrotic Tumors in the Presence and Absence of Inhibitors. *Mathematical Biosciences*, **130**, 151-181. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(94\)00117-3](https://doi.org/10.1016/0025-5564(94)00117-3)
- [3] Bryne, H. and Chaplain, M. (1996) Growth of Necrotic Tumors in the Presence and Absence of Inhibitors. *Mathematical Biosciences*, **135**, 187-216. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(96\)00023-5](https://doi.org/10.1016/0025-5564(96)00023-5)
- [4] Greenspan, H. (1972) Models for the Growth of Solid Tumors by Diffusion. *Studies in Applied Mathematics*, **51**, 317-340. <https://doi.org/10.1002/sapm1972514317>
- [5] Piotrowska, M. J. (2008) Hopf Bifurcation in a Solid Avascular Tumor Growth Model with Two Discrete Delays. *Mathematical and Computer Modelling*, **47**, 597-603. <https://doi.org/10.1016/j.mcm.2007.02.030>
- [6] Wu, J. and Zhou, F. (2013) Asymptotic Behavior of Solutions of a Free Boundary Problem Modeling the Growth of Tumors with Fluid-Like Tissue under the Action of Inhibitors. *Transactions of the American Mathematical Society*, **365**, 4181-4207. <https://doi.org/10.1090/S0002-9947-2013-05779-0>
- [7] Thompson, K. and Byrne, H. (1999) Modelling the Internalisation of Labelled Cells in Tumor Spheroids. *Bulletin of Mathematical Biology*, **61**, 601-623. <https://doi.org/10.1006/bulm.1999.0089>
- [8] Ward, J. and King, J. (1998) Mathematical Modelling of Avascular-Tumor Growth II: Modelling Growth Saturation. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, **15**, 1-42.
- [9] Bodnar, M. and Forsys, U. (2005) Time Delay in Necrotic Core Formation. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **2**, 461-472. <https://doi.org/10.3934/mbe.2005.2.461>
- [10] Forsys, U. and Bodnar, M. (2003) Time Delays in Proliferation Process for Solid Avascular Tumor. *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1201-1209. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)80019-5](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)80019-5)
- [11] Cui, S. and Xu, S. (2007) Analysis of Mathematical Models for the Growth of Tumors with Time Delays in Cell Proliferation. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, **336**, 523-541. <https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2007.02.047>
- [12] Xu, S. and Feng, Z. (2011) Analysis of a Mathematical Model for Tumor Growth under Indirect Effect of Inhibitors with Time Delay in Proliferation. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, **374**, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.jmaa.2010.08.043>
- [13] Xu, S. and Su, D. (2020) Analysis of a Time-Delayed Free Boundary Problem for Solid Tumor Growth with Angiogenesis and Direct Influence of Inhibitors. *Boundary Value Problems*, **2020**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s13661-020-01350-3>

- 
- [14] Shi, B., Zhang, F. and Xu, S. (2011) Hopf Bifurcation of a Mathematical Model for Growth of Tumors with an Action of Inhibitor and Two Time Delays. *Abstract and Applied Analysis*, **2011**, Article ID: 980686. <https://doi.org/10.1155/2011/980686>
- [15] Zhou, H., Wang, Z., Yuan, D. and Song, H. (2021) Hopf Bifurcation of a Free Boundary Problem Modeling Tumor Growth with Angiogenesis and Two Time Delays. *Chaos, Solitons & Fractals*, **153**, Article 111578. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2021.111578>
- [16] Cui, S. and Friedman, A. (2000) Analysis of a Mathematical Model of the Effect of Inhibitors on the Growth of Tumors. *Mathematical Biosciences*, **164**, 103-137. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(99\)00063-2](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(99)00063-2)
- [17] Friedman, A. and Reitich, F. (1999) Analysis of a Mathematical Model for the Growth of Tumors. *Journal of Mathematical Biology*, **38**, 262-284. <https://doi.org/10.1007/s002850050149>
- [18] Friedman, A. and Lam, K. Y. (2015) Analysis of a Free-Boundary Tumor Model with Angiogenesis. *Journal of Differential Equations*, **259**, 7636-7661. <https://doi.org/10.1016/j.jde.2015.08.032>
- [19] Hale, J. (1977) *Theory of Functional Differential Equations*. Springer-Verlag, New York, 103-140. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-9892-2>