

# 一类具有不连续控制策略的 肿瘤免疫系统的全局 动力学

刘粤湘

长沙理工大学数学与统计学院, 湖南 长沙

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月8日; 发布日期: 2024年4月15日

## 摘要

本文致力于研究一类具有阈值控制策略的肿瘤免疫模型。利用Filippov理论分析了滑模动力学和全局动力学。研究发现, 系统的动力学行为随着阈值的改变而改变, 包括边界焦点分支。

## 关键词

Filippov系统, 肿瘤免疫模型, 阈值策略, 稳定性

# Global Dynamics of a Class of Tumor-Immune Systems with Discontinuous Control Strategies

Yuexiang Liu

School of Mathematics and Statistics, Changsha University of Science and Technology, Changsha  
Hunan

Received: Mar. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 8<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 15<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

This paper is dedicated to the study of a class of tumor immune models with threshold control strategies. The Filippov theory was used to analyze the sliding mode dynamics and global dynamics. It is found that the dynamic behavior of the system changes with the change of thresholds, including the boundary focus branch.

## Keywords

Filippov System, Tumor-Immune Model, Threshold Strategy, Stability

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

肿瘤生长较快, 发展迅速, 造成组织器官的严重破坏, 且有转移的特征, 给人体带来极大的危害, 是目前危害人们生命安全的常见疾病. 肿瘤是免疫逃逸的结果, 是一种不正常的细胞, 表现为基因突变和致癌基因的过表达. 这些突变或异常表达的蛋白是免疫细胞赖以识别癌细胞的基础. 理论上免疫细胞可以随时清除不正常的细胞, 从而把肿瘤消灭于萌芽状态, 即所谓的“免疫监视”. 但免疫监视作用并不能完全地避免恶性肿瘤的发生, 而且肿瘤一旦产生就会随着病情发展, 其恶性程度渐进增加, 并最终发生广泛转移, 治疗肿瘤长久以来都是一个难以捉摸的课题. 随着现代科技不断发展, 医疗水平的不断提高, 关于肿瘤研究的理论 [1-4] 也不断创新, 许多学者通过数学建模来阐明与解释实验结果, 并通过数学建模 [5-16] 来寻求更好的治疗方案.

肿瘤免疫治疗是通过主动或被动方式使机体产生肿瘤特异性免疫应答, 发挥其抑制和杀伤肿瘤细胞功能的治疗方法, 具有特异高效、使机体免于伤害性治疗等优点. 和手术、靶向、放化疗等传统的治疗方法本质不同, 免疫疗法不是直接杀死癌细胞, 而是调动体内能识别肿瘤的免疫细胞, 提高人体内的免疫系统作战能力, 靠它们来间接杀灭和控制癌症, 副作用小, 安全有效. 在治疗过程中, 肿瘤细胞与免疫细胞之间的关系是复杂的. 一方面肿瘤细胞会刺激免疫细胞数量的增加, 然而在免疫细胞的影响下, 肿瘤细胞数量减少, 类似于“捕食者-食饵”的关系. 另一方面, 环境容量的数量是不变的, 免疫细胞和肿瘤细胞之间也存在“竞争”关系 [7-9]. 由于这两种关系同时存在, 两者之间的关系变得复杂, 这也吸引了许多学者提出概念模型来探索它们之间的相互关系并解释实验现象.

在1994年Kuznetsov等人最早提出经典肿瘤免疫模型 [10]:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s + \frac{cx}{\tau+y} - \beta xy - \mu x, \\ \frac{dy}{dt} = ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy, \end{cases}$$

其中,  $x(t)$ 和 $y(t)$ 分别表示免疫细胞和肿瘤细胞在 $t$ 时刻的密度,  $s$ 代表免疫细胞的输入率,  $\mu$ 是免疫细胞的死亡率,  $\frac{cx}{\tau+y}$ 表示肿瘤细胞对免疫细胞的饱和和刺激,  $\beta$ 是肿瘤细胞使免疫细胞失活的速率,  $r$ 表示肿瘤细胞的固定增长率,  $K$ 表示肿瘤细胞的最大环境容纳量,  $\alpha$ 为免疫细胞对肿瘤细胞的清除率.

在文献 [10]的基础上, Li等人 [16]提出了另一种数学模型, 由于肿瘤具有抗原性, 免疫细胞的数量随着肿瘤细胞数量的增加而增加, 即将肿瘤细胞对效应细胞的刺激作用由饱和形式的Michaelis-Menten 函数 $\frac{cx}{\tau+y}$ 变为比例函数 $cy$ . 本文在此基础上引入阈值控制策略, 肿瘤细胞数量是不断变化的, 肿瘤细胞数量的初始状态会影响医生的判断和治疗, 而阈值的大小是决定对患者进行治疗的关键, 因此建立了如下模型:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \varepsilon s + cy - \beta xy - \mu x, \\ \frac{dy}{dt} = (1 - \varepsilon\eta)ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy, \end{cases} \quad (1.1)$$

其中,  $(1 - \varepsilon\eta)r$ 表示进行免疫治疗后肿瘤细胞的增长率,

$$\varepsilon = \begin{cases} 0, & y < ET, \\ 1, & y > ET, \end{cases}$$

为控制函数,  $ET$ 为控制阈值. 控制函数 $\varepsilon$ 表示当肿瘤细胞的数量超过 $ET$ , 进行治疗; 否则, 不采取措施.

本文主要研究具有阈值控制策略的肿瘤免疫模型. 第2节介绍一些相关的预备知识; 第3节对各子系统的平衡点的存在性及稳定性进行分析; 第4节研究滑模动力学与全局动力学; 第5节进行边界焦点分支分析; 最后在第6节进行总结.

## 2. 预备知识

令切换线 $\Sigma = \{(x, y) \in \mathcal{R}_+^2 : y = ET\}$ , 显然它把平面分为两个光滑的区域, 分别为

$$G_1 = \{(x, y) \in \mathcal{R}_+^2 : y < ET\};$$

$$G_2 = \{(x, y) \in \mathcal{R}_+^2 : y > ET\}.$$

在 $G_1$ 区域中, 系统(1.1)可以写成 $S_1$ :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = cy - \beta xy - \mu x, \\ \frac{dy}{dt} = ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy. \end{cases} \quad (2.1)$$

同样地, 在 $G_2$ 区域中系统(1.1)可以写成 $S_2$ :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s + cy - \beta xy - \mu x, \\ \frac{dy}{dt} = (1 - \varepsilon\eta)ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy. \end{cases} \quad (2.2)$$

记作

$$\begin{aligned} f_1(x, y) &= (f_{11}, f_{12}) = (cy - \beta xy - \mu x, ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy), \\ f_2(x, y) &= (f_{21}, f_{22}) = (s + cy - \beta xy - \mu x, (1 - \varepsilon\eta)ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy). \end{aligned}$$

所以, (1.1)可以写成下面的Filippov系统的形式:

$$\left(\frac{dx}{dt}, \frac{dy}{dt}\right) = \begin{cases} f_1(x, y), & (x, y) \in G_1, \\ f_2(x, y), & (x, y) \in G_2. \end{cases}$$

因为向量场的不连续性, 本文我们根据右端不连续微分方程解的定义 [17] 考虑系统(1.1) Filippov 意义下的解. 为了研究该模型的动力学行为, 首先我们下面一些定义.

**定义2.1.** 令 $h(x, y) = y(t) - ET$ , 记 $L_{f_i}h = \langle \nabla h, f_i \rangle, i = 1, 2$ , 表示函数 $h$ 在向量场 $f_i$ 上的李导数, 这里 $\langle \cdot, \cdot \rangle$ 表示内积. 根据文献 [18], 可定义切换线上的区域如下:

- (i) 切换线 $\Sigma$ 上的点 $p \in \Sigma_c$ , 满足 $L_{f_1}h(p) \cdot L_{f_2}h(p) > 0$ , 则称 $\Sigma_c$ 为穿越域;
- (ii) 切换线 $\Sigma$ 上的点 $p \in \Sigma_e$ , 满足 $L_{f_1}h(p) < 0, L_{f_2}h(p) > 0$ , 则称 $\Sigma_e$ 为逃逸域;
- (iii) 切换线 $\Sigma$ 上的点 $p \in \Sigma_s$ , 满足 $L_{f_1}h(p) > 0, L_{f_2}h(p) < 0$ , 则称 $\Sigma_s$ 为滑模域.

根据 Filippov 凸方法, 可以得到 Filippov 系统在切换线 $\Sigma$ 上的滑模方程:

$$\frac{dX}{dt} = f_s(x) = \lambda f_1(X) + (1 - \lambda)f_2(X), \quad X \in \Sigma_s,$$

其中 $X = (x, y)^T, \lambda = \frac{L_{f_2}h(X)}{L_{f_2}h(X) - L_{f_1}h(X)}$ .

**定义2.2.** 设 $p$ 为方程(1.1)的常点, 则系统(1.1)的平衡点可以分为以下几种类型:

- (i) 若 $p \in G_1$ 且 $f_1(p) = 0$ , 或 $p \in G_2$ 且 $f_2(p) = 0$ , 则称 $p$ 为实平衡点;
- (ii) 若 $p \in G_1$ 且 $f_2(p) = 0$ , 或 $p \in G_2$ 且 $f_1(p) = 0$ , 则称 $p$ 为虚平衡点;
- (iii) 若 $p \in \Sigma_s \cup \Sigma_e$ 且 $f_s(p) = 0$ , 则称 $p$ 为伪平衡点;
- (iv) 若 $p \in \Sigma_s$ 且 $f_1(p) = 0$ 或 $f_2(p) = 0$ , 则称 $p$ 为边界平衡点;
- (v) 若 $p \in \Sigma_s$ 且 $L_{f_1}h(p) = 0$ 或 $L_{f_2}h(p) = 0$ , 则称 $p$ 为切点.

### 3. 子系统动力学分析

在这一部分, 主要分析了两个子系统的动力学行为.

### 3.1. 子系统 $S_1$ 动力学分析

对于子系统(2.1), 通过简单的计算可得到两个平衡点:  $P_0 = (0, 0), P_1 = (x_1, y_1)$ , 且  $P_1$  是多项式  $A_1y^2 + B_1y + C_1 = 0$  的根, 其中

$$A_1 = \beta r > 0,$$

$$B_1 = \alpha Kc + \mu r - \beta rK,$$

$$C_1 = -\mu rK < 0,$$

故  $\Delta_1 = B_1^2 - 4A_1C_1 > 0$  恒成立且存在唯一正根, 可得  $x_1 = \frac{r}{\alpha K}(K - y_1), y_1 = \frac{-B_1 + \sqrt{\Delta_1}}{2A_1}$ .

子系统(2.1)在  $G_1$  上的 Jacobi 矩阵为

$$J_1 = \begin{pmatrix} -\beta y - \mu & c - \beta x \\ -\alpha y & r(1 - \frac{2r}{K}y) - \alpha x \end{pmatrix}$$

根据  $\det J_1(P_0) = -r\mu < 0$ , 可知  $P_0$  是个鞍点; 对于平衡点  $P_1$ , 由

$$\det J_1(P_1) = \begin{vmatrix} -\beta y_1 - \mu & c - \beta x_1 \\ -\alpha y_1 & r(1 - \frac{2r}{K}y_1) - \alpha x_1 \end{vmatrix} = \frac{2A_1}{K}y_1^2 + \frac{B_1}{K}y_1 = \frac{\sqrt{\Delta_1}(\sqrt{\Delta_1} - B_1)}{2A_1K} > 0,$$

且  $\text{tr} J_1(P_1) = -(\beta y_1 + \mu + \frac{r}{K}y_1) < 0$ , 可得到平衡点  $P_1$  是局部稳定的, 再结合以下结论可知该平衡点在区域  $G_1$  内全局渐近稳定.

**命题3.1.** 系统(2.1)在  $G_1$  区域没有极限环.

**证明.** 定义 Dulac 函数为  $B = \frac{1}{xy}$ , 则

$$\frac{\partial B f_{11}}{\partial x} + \frac{\partial B f_{12}}{\partial y} = -\frac{c}{x^2} - \frac{r}{Kx} < 0.$$

因此, 根据 Bendixson-Dulac 法则 [19] 可知系统(2.1)在  $G_1$  区域无极限环. □

### 3.2. 子系统 $S_2$ 动力学分析

对于子系统(2.2), 在区域  $G_2$  内可能存在两个平衡点  $P_2 = (x_2, y_2)$  和  $P_3 = (x_3, y_3)$ , 且是多项式  $A_2y^2 + B_2y + C_2 = 0$  的根, 其中

$$A_2 = \beta r(1 - \eta) > 0,$$

$$B_2 = \alpha Kc + \mu r(1 - \eta) - \beta rK(1 - \eta),$$

$$C_2 = \alpha sK - \mu rK(1 - \eta),$$

计算可知  $\Delta_2 = B_2^2 - 4A_2C_2, x_{2,3} = \frac{r(1-\eta)}{\alpha K}(K - y_{2,3}), y_{2,3} = \frac{-B_2 \pm \sqrt{\Delta_2}}{2A_2}$ .

子系统(2.2)在  $G_2$  上的 Jacobi 矩阵为

$$J_2 = \begin{pmatrix} -\beta y - \mu & c - \beta x \\ -\alpha y & r(1 - \eta)(1 - \frac{2y}{K}) - \alpha x \end{pmatrix}$$

则

$$\det J_{2(P_{2,3})} = \frac{2A_2}{K} y_{2,3}^2 + \frac{B_2}{K} y_{2,3} = \frac{\sqrt{\Delta_2}(\sqrt{\Delta_2} \mp B_2)}{2A_2 K},$$

$$\text{tr} J_{2(P_2)} = -(\beta y_{2,3} + \mu + \frac{r(1 - \eta)}{K} y_{2,3}).$$

若  $C_2 < 0$ , 则(2.2)存在唯一的实平衡点  $P_2 = (x_2, y_2)$ , 且该平衡点是局部渐近稳定的.

若  $C_2 = 0$ , 系统(2.2)在  $B_2 < 0$  时存在唯一的内点  $P_2 = (\frac{r(1-\eta)}{\alpha}(1 + \frac{B_2}{A_2 K}), -\frac{B_2}{A_2})$ , 且该平衡点是局部渐近稳定的; 当  $B_2 > 0$  时无正平衡点.

若  $C_2 > 0$ , 有以下几种情形:

(i)  $\Delta_2 < 0$ , 系统(2.2)没有实平衡点.

(ii)  $\Delta_2 = 0$ , 系统(2.2)在  $B_2 < 0$  时存在唯一的内点  $P_2 = (\frac{r(1-\eta)}{\alpha}(1 + \frac{B_2}{2A_2 K}), -\frac{B_2}{2A_2})$ ; 否则无正平衡点.

(iii)  $\Delta_2 > 0$ , 系统(2.2)在当  $B_2 > 0$  时无正平衡点;  $B_2 < 0$  时存在两个内点  $P_2 = (x_2, y_2), P_3 = (x_3, y_3)$ , 其中  $P_2$  为稳定的结点或焦点, 而  $P_3$  为鞍点.

类似地, 我们可以证明子系统  $S_2$  在  $G_2$  区域不存在闭轨.

**命题3.2.** 系统(2.2)在  $G_2$  区域没有极限环.

**证明.** 定义 Dulac 函数为  $B = \frac{1}{xy}$ , 则

$$\frac{\partial B f_{21}}{\partial x} + \frac{\partial B f_{22}}{\partial y} = -\frac{c}{x^2} - \frac{s}{x^2 y} - \frac{r(1 - \eta)}{K x} < 0.$$

所以系统(2.2)在  $G_2$  区域不存在极限环. □

综上所述, 对于子系统(2.2)我们可以得出以下定理.

**定理3.3** 如果  $C_2 < 0$ , 则系统(2.2)存在全局渐近稳定的平衡点  $P_2$ ; 当  $C_2 = 0$ ,  $B_2 < 0$  时, 系统(2.2)存在全局渐近稳定的平衡点  $P_2$ ; 当  $C_2 > 0$ ,  $B_2 < 0$ , 且  $\Delta_2 > 0$  或  $\Delta_2 = 0$  时,  $P_2$  是系(2.2)全局渐近稳定的平衡点.

## 4. 滑模及全局动力学

在本节我们主要讨论滑模的动力学行为, 以及系统(1.1)的全局动力学行为.

### 4.1. 滑模动力学分析

根据滑模域的定义, 有

$$L_{f_1} h > 0 \Rightarrow x < x_1^* = \frac{r}{\alpha} (1 - \frac{ET}{K}),$$

$$L_{f_2} h < 0 \Rightarrow x > x_2^* = \frac{r(1-\eta)}{\alpha} (1 - \frac{ET}{K}).$$

可知滑模域为

$$\Sigma_s = \{(x, y) \in \Sigma | x_2^* < x < x_1^*, y = ET\}.$$

由Filippov凸方法可得系统(1.1)沿 $\Sigma_s$ 的滑模方程为

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -(\beta ET + \mu + \frac{\alpha s}{r\eta(1-\frac{ET}{K})})x + cET + \frac{s}{\eta} = g(x), \\ \frac{dy}{dt} = 0. \end{cases}$$

令 $g(x) = 0$ , 求得

$$x_p = \frac{r(K - ET)(s + \eta ET)}{r\eta(K - ET)(\beta ET + \mu) + \alpha s K}. \quad (4.1)$$

由定义2.2可知, 伪平衡点存在当且仅当 $x_2^* < x_p < x_1^*$ , 记作 $PN = (x_p, ET)$ . 由 $x_p < x_1^*$ 可得 $A_1 ET^2 + B_1 ET + C_1 < 0$ , 由 $x_p > x_2^*$ 可得 $A_2 ET^2 + B_2 ET + C_2 > 0$ , 因此伪平衡点与系统的平衡点不共存. 又因为

$$g'(x) = -(\beta ET + \mu + \frac{\alpha s}{r\eta(1-\frac{ET}{K})}) < 0,$$

故 $PN$ 存在时, 它是局部渐近稳定的.

进一步分析, 由定义2.2可知若系统(1.1)满足如下方程:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = cy - \beta xy - \mu x = 0, \\ \frac{dy}{dt} = ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy = 0, \\ y = ET, \end{cases} \quad (4.2)$$

或

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s + cy - \beta xy - \mu x = 0, \\ \frac{dy}{dt} = (1 - \varepsilon\eta)ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy = 0, \\ y = ET. \end{cases} \quad (4.3)$$

对于方程(4.4), 若 $x_1^* = x_p$ , 则系统(1.1)存在边界平衡点 $P_B^1(x_1^*, ET)$ ; 对于方程(4.4), 若 $x_2^* = x_p$ , 则系统(1.1)存在边界平衡点 $P_B^2(x_2^*, ET)$ .

若系统(1.1)满足如下方程:

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy = 0, \\ y = ET, \end{cases} \quad (4.4)$$

或

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = (1 - \varepsilon\eta)ry(1 - \frac{y}{K}) - \alpha xy = 0, \\ y = ET. \end{cases} \quad (4.5)$$

由定义2.2可知系统(1.1)存在切点 $T_1(x_1^*, ET)$ 或 $T_2(x_2^*, ET)$ .

## 4.2. 全局动力学分析

本节我们将讨论系统(1.1)的全局稳定性, 为了得到系统的稳定性结论, 首先我们需要排除极限环存在的可能性, 由上面的命题3.1和命题3.2可知系统在区域 $G_1$  和 $G_2$ 中均不存在极限环, 所以我们接下来只需证明滑模段附近不存在极限环即可.

**引理4.1.** 系统(1.1)在滑模段附近不存在极限环.

**证明.** 首先我们排除环绕滑模段的极限环, 即穿越环. 假设存在一个环绕滑模段 $\Sigma_s$ 的极限环 $\Gamma$ , 如图 1所示. 令 $\Gamma = \Gamma_1 + \Gamma_2$ , 且 $\Gamma_i = \Gamma \cap G_i$ . 极限环和直线 $y = ET - \epsilon$ ,  $y = ET + \epsilon$ 在点 $A_1, B_1$ 与 $A_2, B_2$ 处相交. 令 $\partial D_1$ 为曲线 $\Gamma_1$ 与线段 $A_1B_1$ 所围成的区域 $D_1$ 的边界, 令 $\partial D_2$ 为曲线 $\Gamma_2$ 与线段 $A_2B_2$ 所围成的区域 $D_2$ 的边界. 同时,  $A, B, A_1, A_2, B_1, B_2$ 的横坐标分别为 $a, b, a - \delta_1(\epsilon), a - \delta_2(\epsilon), b + \delta_3(\epsilon), b + \delta_4(\epsilon)$ , 并且满足 $\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \delta_i(\epsilon) = 0, (i = 1, 2, 3, 4)$ . 取 Dulac 函数 $B(xy) = \frac{1}{xy}$ , 结合命题3.1和命题3.2可知

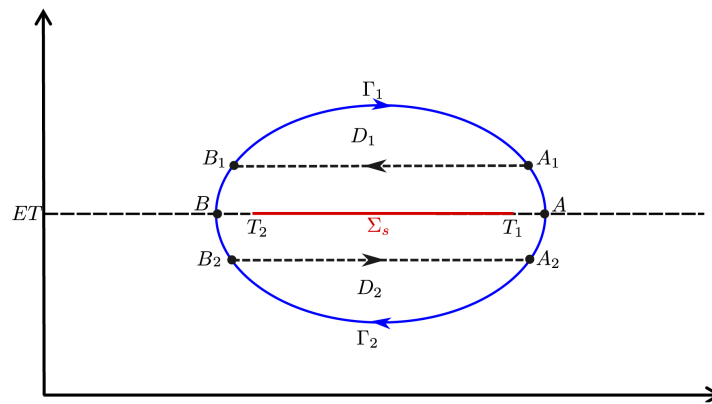


Figure 1. Schematic diagram of crossing cycle

图 1. 穿越环示意图

$$\iint_{D_1} \left[ \frac{\partial(Bf_{21})}{\partial x} + \frac{\partial(Bf_{22})}{\partial y} \right] dx dy + \iint_{D_2} \left[ \frac{\partial(Bf_{11})}{\partial x} + \frac{\partial(Bf_{12})}{\partial y} \right] dx dy < 0. \quad (4.6)$$

在 $D_1$ 中应用格林公式有

$$\begin{aligned} & \iint_{D_1} \left[ \frac{\partial(Bf_{21})}{\partial x} + \frac{\partial(Bf_{22})}{\partial y} \right] dx dy \\ &= \oint_{\partial D_1 + \overrightarrow{A_1 B_1}} B(f_{21} dy - f_{22} dx) \\ &= \oint_{\partial D_1} B(f_{21} dy - f_{22} dx) + \int_{\overrightarrow{A_1 B_1}} B f_{22} dx \\ &= \int_{\overrightarrow{A_1 B_1}} B f_{22} dx \\ &= \int_{a - \delta_1(\epsilon)}^{b + \delta_3(\epsilon)} \left( \frac{r(1 - \eta)}{x} \left( 1 - \frac{y}{K} \right) - \alpha \right) dx. \end{aligned}$$



同样地, 在 $D_2$ 中应用格林公式有

$$\iint_{D_2} \left[ \frac{\partial(Bf_{11})}{\partial x} + \frac{\partial(Bf_{12})}{\partial y} \right] dx dy = - \int_{a-\delta_2(\epsilon)}^{b+\delta_4(\epsilon)} \left( \frac{r}{x} \left( 1 - \frac{y}{K} \right) - \alpha \right) dx.$$

那么可得

$$\begin{aligned} & \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left( \iint_{D_1} \left[ \frac{\partial(Bf_{21})}{\partial x} + \frac{\partial(Bf_{22})}{\partial y} \right] + \iint_{D_2} \left[ \frac{\partial(Bf_{11})}{\partial x} + \frac{\partial(Bf_{12})}{\partial y} \right] \right) dx dy \\ &= \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left( \int_{a-\delta_1(\epsilon)}^{b+\delta_3(\epsilon)} \left( \frac{r(1-\eta)}{x} \left( 1 - \frac{y}{K} \right) - \alpha \right) dx - \int_{a-\delta_2(\epsilon)}^{b+\delta_4(\epsilon)} \left( \frac{r}{x} \left( 1 - \frac{y}{K} \right) - \alpha \right) dx \right). \\ &= \int_b^a \frac{r\eta}{x} \left( 1 - \frac{y}{K} \right) dx > 0. \end{aligned}$$

这与(4.6)出现矛盾. 因此, 不存在环绕滑模段 $\Sigma_s$ 的极限环.

接下来我们还需排除包含部分滑模段的极限环, 即滑模环. 当 $y_2 < ET < y_1$ 时, 伪平衡点 $PN$ 存在且局部渐近稳定, 这表明从 $G_i$ 出发的轨线到达滑模段 $T_1T_2$ 后趋向伪平衡点 $PN$ . 此时, 系统内不存在包含部分滑模段的极限环.

当 $ET < y_2$ 时, 存在实平衡点 $P_2$ . 假设存在包含部分滑模段 $\Sigma_s$ 的极限环 $\Gamma$ , 轨线 $\Gamma$ 经过切点 $(ET, T_2)$ 并且再次到达 $\Sigma_s$ , 如图2所示. 这 $P_2$ 全局渐近稳定相矛盾, 所以从切点 $(ET, T_2)$ 出发的轨线不会到达 $\Sigma_s$ , 即不存在包含部分滑模段的极限环. 我们也可以用类似的方法证明若 $ET > y_1$ 时不存在闭轨.  $\square$

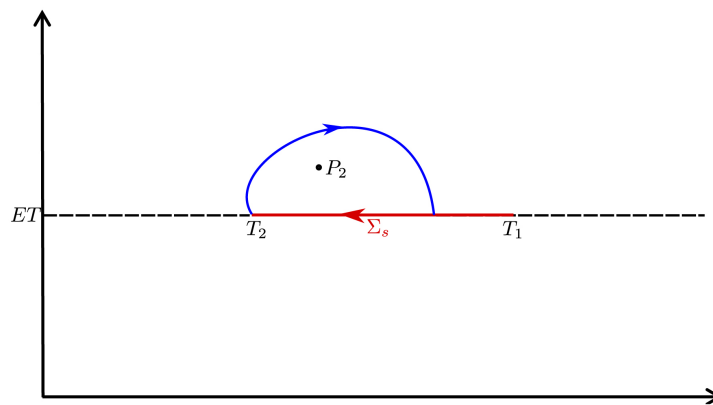


Figure 2. Schematic diagram of sliding form cycle

图 2. 滑模环示意图

由于阈值 $ET$ 的取值不同系统平衡点的虚实状况也不一样, 因此我们将分以下几种情况进行讨论.

**情形1** 当 $ET > y_1 > y_2$ 时, 存在实平衡点 $P_1$ , 虚平衡点 $P_2$ . 此时, 系统(1.1)存在的正平衡点在 $G_1$ 区域内, 且伪平衡点不存在, 则有以下结论成立.

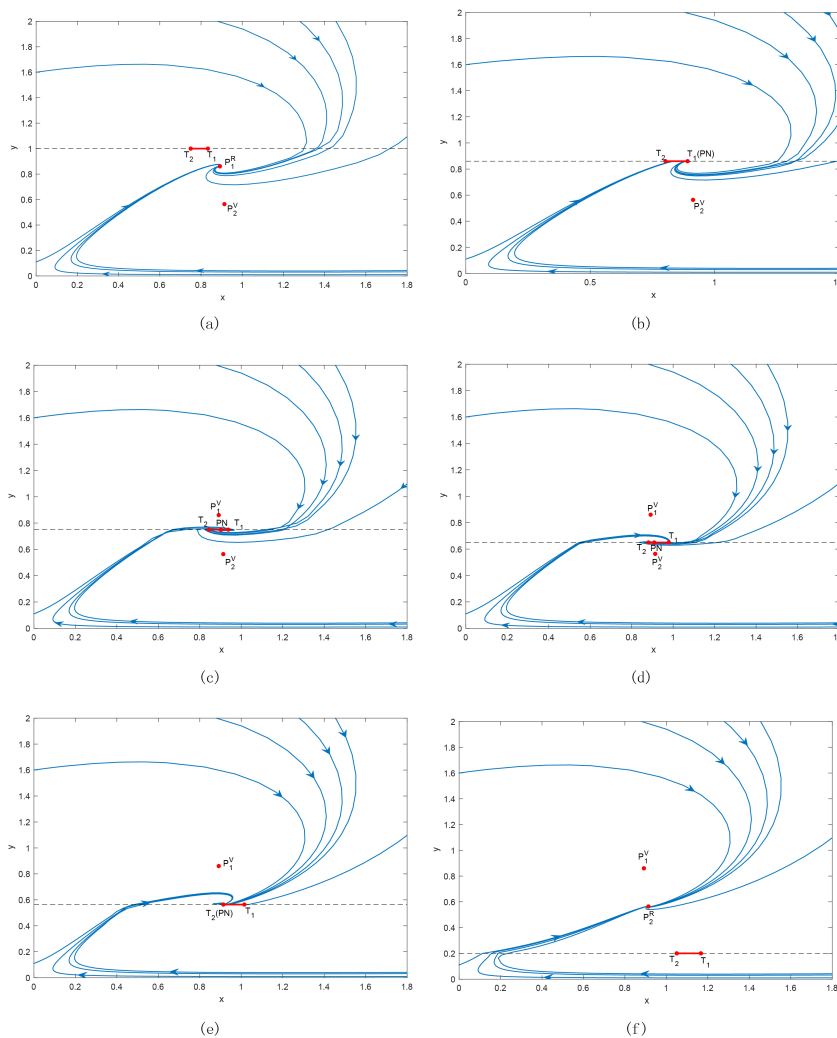
**定理4.2.** 如果 $ET > y_1 > y_2$ , 实平衡点 $P_1$ 全局渐近稳定.

证明. 由于不存在伪平衡点, 且系统(1.1)不存在极限环. 因此, 在 $G_1$ 中的轨线最终趋于 $P_1$ , 而 $G_2$ 中的轨线无论是否切入滑模段都将进入 $G_2$ 最终趋向于 $P_1$ , 所以 $P_1$ 全局渐近稳定. 如图 3(a)所示.  $\square$

情形2 当 $y_2 < ET < y_1$ 时,  $P_1$ 和 $P_2$ 都为虚平衡点.

定理4.3. 如果 $y_2 < ET < y_1$ , 伪平衡点 $PN$ 全局渐近稳定.

证明. 同理于定理4.2, 当 $y_2 < ET < y_1$ 时, 此时系统(1.1)没有实平衡点, 仅存在局部渐近稳定的伪平衡点, 无论 $G_1$ 还是 $G_2$ 中的轨线最终都将到达滑模段趋于伪平衡点 $PN$ , 因此伪平衡点 $PN$ 全局渐近稳定, 如图 3(c)和图 3(d)所示.  $\square$



**Figure 3.** Trajectories at different thresholds and boundary focus bifurcation for Filippov system (1.1). The parameters are chosen as  $c = 0.8, \beta = 0.2, s = 0.2, \mu = 0.6, r = 0.5, \alpha = 0.4, K = 3, \eta = 0.1$ , and  $ET = 1$  in (a),  $ET = y_1$  in (b),  $ET = 0.75$  in (c),  $ET = 0.65$  in (d),  $ET = y_2$  in (e),  $ET = 0.2$  in (f)

**图 3.** 系统(1.1)在不同阈值下的轨迹图与边界焦点分支. 参数选取为 $c = 0.8, \beta = 0.2, s = 0.2, \mu = 0.6, r = 0.5, \alpha = 0.4, K = 3, \eta = 0.1$ , 及(a) $ET = 1$ , (b) $ET = y_1$ , (c) $ET = 0.75$ , (d) $ET = 0.65$ , (e) $ET = y_2$ , (f) $ET = 0.2$

**情形3** 当 $ET < y_2 < y_1$ 时,  $P_1$ 为虚平衡点,  $P_2$ 为实平衡点. 此时可得到以下结论, 其证明过程类似于定理4.2, 轨线图如图3(f)所示.

**定理4.4.** 如果 $ET < y_2 < y_1$ , 实平衡点 $P_2$ 全局渐近稳定.

## 5. 边界焦点分支分析

本节中我们研究Filippov系统(1.1)的边界焦点分支. 在Filippov系统(1.1)中, 随着阈值的变化伪平衡点的位置也发生变化, 当平衡点与切点和边界平衡点发生碰撞时, 可能发生边界焦点分支. 本节选择 $ET$ 作为分岔参数, 其他参数不作改变, 如图3所示.

当 $ET > y_1$ 时, 实平衡点 $P_1^R$ 存在. 由图3(a)可知, 从 $G_1$ 区域出发的轨迹不与边界发生碰撞而停留在 $G_1$ 区域最终将收敛于 $P_1^R$ .  $G_2$ 区域的轨迹将会与滑模域发生碰撞最终通过切点收敛到 $P_1^R$ .

当 $ET = y_1$ 时, 实平衡点 $P_1^R$ , 切点 $T_2$ 和伪平衡点 $PN$ 发生碰撞. 如图3(b)所示, 所有轨迹将收敛于 $T_2(PN)$ .

当 $y_2 < ET < y_1$ 时, 由图3(c),图3(d)可知, 实平衡点 $P_1^R$ 将变为虚平衡点 $P_1^V$ . 此外, 伪平衡点 $PN$ 存在且随阈值 $ET$ 的减小而逐渐右移, 此时所有的轨迹将收敛于 $PN$ .

当 $ET = y_2$ 时, 平衡点 $P_2$ , 切点 $T_1$ 和伪平衡点 $PN$ 发生碰撞. 如图3(e)所示, 所有的轨迹将收敛于 $T_1(PN)$ .

当 $ET < y_2$ 时, 虚平衡点 $P_2^V$ 变成实平衡点 $P_2^R$ , 从图3(f)可以看出, 从 $G_2$ 区域出发一直停留在 $G_2$ 区域而不与边界发生碰撞的轨迹将收敛于 $P_2^R$ ; 而与滑模域发生碰撞的轨迹将通过切点 $T_1$ , 最终收敛到 $P_2^R$ . 另一方面从 $G_1$ 区域出发的轨迹将穿过切换线, 最终收敛到 $P_2^R$ .

## 6. 总结

本文建立了一个具有阈值控制策略的肿瘤免疫相互作用的Filippov系统. 在本文中我们主要研究系统的全局动力学, 并分析了Filippov系统的滑动分支(边界焦点分支). 研究发现, 阈值的取值会影响平衡点的虚实情况. 在高阈值下, 这种治疗策略实际上对患者没有任何显著影响; 在低阈值下, 实际上变得类似于连续系统. 因此, 较低或较高的阈值都不是治疗肿瘤患者的好选择. 然而, 当选择合适的阈值时, 随着肿瘤细胞可控范围的扩大, 动态会发生变化. 当 $y_2 < ET < y_1$ 时, 如图3(c),图3(d), 伪平衡点 $PN$ 存在, 此时肿瘤细胞可以被控制在一定水平.

动力学行为中的每一个动态特征都对应着一种生物学或临床情况, 我们需要关注每一个动态特征. 值得注意的是, 在实际生物学或临床情况下, 不同肿瘤类型、肿瘤浓度、治疗时间、治疗方式和治疗强度, 包括所使用药物的浓度, 都会影响对肿瘤的治疗效果. 治疗的复杂性体现在使用药物的浓度和注射药物的周期上, 也体现在药物治疗中对药物浓度的考虑上, 本文没有详细介绍. 此外, 如我们从模型(1.1)中看到的那样, 在实施策略时, 我们没有考虑免疫细胞. 在考虑肿瘤细胞的情况下, 是否有可能将免疫细胞维持在一定水平以上? 如果可能, 应采用何种治疗策略, 即应考虑哪些控制参数? 此外, 是否可以联合其他治疗手段(如放射疗法)进行数学建模? 考虑到这些方面, 这将是今后工作的目的和思路.

## 参考文献

- [1] Lagiou, P., Trichopoulou, A. and Trichopoulos, D. (2002) Nutritional Epidemiology of Cancer: Accomplishments and Prospects. *Proceedings of the Nutrition Society*, **61**, 217-222. <https://doi.org/10.1079/PNS2002145>
- [2] Chignola, R. and Foroni, R.I. (2005) Estimating the Growth Kinetics of Experimental Tumors from as Few as Two Determinations of Tumor Size: Implications for Clinical Oncology. *Transactions on Biomedical Engineering*, **52**, 808-815. <https://doi.org/10.1109/TBME.2005.845219>
- [3] Maletzki, C. and Emmrich, J. (2010) Inflammation and Immunity in the Tumor Environment. *Digestive Diseases*, **28**, 574-578. <https://doi.org/10.1159/000321062>
- [4] Raghani, N.R., Chorawala, M.R., Mahadik, M., Patel, R.B., Prajapati, B.G. and Parekh, P.S. (2024) Revolutionizing Cancer Treatment: Comprehensive Insights into Immunotherapeutic Strategies. *Medical Oncology*, **41**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02280-7>
- [5] Mallet, D.G. and De Pillis, L.G. (2006) A Cellular Automata Model of Tumor-Immune System Interactions. *Journal of Theoretical Biology*, **239**, 334-350. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.08.002>
- [6] Hoffmann, B., Lange, T., Labitzky, V., Riecken, K., Wree, A., Schumacher, U. and Wedemann, G. (2020) The Initial Engraftment of Tumor Cells Is Critical for the Future Growth Pattern: A Mathematical Study Based on Simulations and Animal Experiments. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 524. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07015-9>
- [7] Belostotski, G. (2004) A Control Theory Model for Cancer Treatment by Radiotherapy. M.Sc. Thesis, University of Alberta, Edmonton.
- [8] Freedman, H.I. and Belostotski, G. (2009) Perturbed Models for Cancer Treatment by Radiotherapy. *Differential Equations and Dynamical Systems*, **17**, 115-133. <https://doi.org/10.1007/s12591-009-0009-7>
- [9] Liu, Z., Luo, Z. and Tan, Y. (2023) Mathematical Models and Dynamic Behaviors of Cancer Treatment by Continuous and Pulsed Radiotherapy. *Journal of Applied Mathematics and Computation*, **69**, 1819-1843. <https://doi.org/10.1007/s12190-022-01813-z>
- [10] Kuznetsov, V.A., Makalkin, I.A., Taylor, M.A. and Perelson, AS. (1994) Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, **56**, 295-321. <https://doi.org/10.1007/BF02460644>
- [11] Dunia, R. and Edgar, T.F. (2011) Modeling of Tumor Growth Undergoing Virotherapy. *Computers in Biology and Medicine*, **41**, 922-935. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.08.003>
- [12] Ledzewicz, U. and Schaettler, H. (2016) Optimizing Chemotherapeutic Anti-Cancer Treatment and the Tumor Microenvironment: An Analysis of Mathematical Models. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **936**, 209-223. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42023-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42023-3_11)

- 
- [13] Liu, P. and Liu, X. (2017) Dynamics of a Tumor-Immune Model Considering Targeted Chemotherapy. *Chaos, Solitons & Fractals*, **98**, 7-13.  
<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2017.03.002>
- [14] Koziol, J.A., Falls, T.J. and Schnitzer, J.E. (2020) Different ODE Models of Tumor Growth Can Deliver Similar Results. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 226.  
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-6703-0>
- [15] Peng, H. and Xiang, C. (2023) A Filippov Tumor-Immune System with Antigenicity. *AIMS Mathematics*, **8**, 19699-19718. <https://doi.org/10.3934/math.20231004>
- [16] Li, J., Xie, X., Chen, Y. and Zhang, D. (2021) Complex Dynamics of a Tumor-Immune System with Antigenicity. *Applied Mathematics and Computation*, **400**, Article 126052.  
<https://doi.org/10.1016/j.amc.2021.126052>
- [17] Filippov, A.F. (1988) *Differential Equations with Discontinuous Right-Hand Sides*. Kluwer Academic Publishers, London. <https://doi.org/10.1007/978-94-015-7793-9>
- [18] 黄立宏, 王佳伏. 右端不连续微分方程模型及其动力学分析[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [19] 钱祥征, 戴斌祥, 刘开宇. 非线性常微分方程的理论、方法、应用[M]. 长沙: 湖南大学出版社, 2006.