

Application of Bifurcation Theory in Tumor Growth Model

Zhiqiang Sun

College of Mathematics and Physics, Beijing University of Chemical Technology, Beijing
Email: szq_1994@163.com

Received: Jun. 28th, 2020; accepted: Jul. 9th, 2020; published: Jul. 16th, 2020

Abstract

The paper does qualitative research on a four-dimensional tumor growth model by using center manifolds theory and local bifurcation theory and proves the existence of Transcritical bifurcation and Hopf bifurcation theoretically. It turns out that the patient will recover from the tumor within some time by self-immune system if the tumor growth rate could drop below the threshold with the treatment.

Keywords

Tumor Growth Model, Center Manifolds, Local Bifurcation

分支理论在肿瘤增长模型中的应用

孙志强

北京化工大学数理学院, 北京
Email: szq_1994@163.com

收稿日期: 2020年6月28日; 录用日期: 2020年7月9日; 发布日期: 2020年7月16日

摘要

本文运用中心流形定理和局部分支理论研究了一个四维肿瘤增长模型的分支动态, 理论证明了该模型 Transcritical 分支和 Hopf 分支的存在性。本文研究结果表明, 若能通过治疗抑制肿瘤细胞的生长率到某个临界值以下, 肿瘤细胞数目会在一段时间内较快地衰减至0, 人体免疫系统能杀死肿瘤细胞, 病人会获得痊愈。

关键词

肿瘤增长, 中心流形, 局部分支

Copyright © 2020 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

肿瘤增长威胁到人类的健康甚至生命, 所以需要对其进行严格的理论分析。伴随着科技进步, 分析手段逐渐多样化, 数学理论分析也可应用到肿瘤的研究中, 肿瘤增长模型便是分支理论在生物医学上应用的一个典例。

肿瘤增长是一个复杂的过程, 受各类细胞之间的相互作用影响[1]。建立肿瘤增长模型的目的是能找到肿瘤增长过程中的关键影响因素。1994年, Kuznetsov [2]提出了一个关于肿瘤细胞和效应免疫细胞之间关系的二维模型, 为研究肿瘤增长模型奠定了基础。2003年, De pillis 和 Radunskaya [3]提出了一个关于肿瘤细胞, 健康宿主细胞和效应免疫细胞之间关系的三维模型, 该模型选取的参数符合生物特征, 即具有实际意义, 且适用于一般类型的肿瘤研究。他们发现当轨线进入无肿瘤平衡点的吸引域时化疗就可以停止了。2014年, Louise Viger [4]在研究肿瘤增长模型时, 考虑到了内皮细胞是肿瘤细胞发生转移的关键, 因为内皮细胞会促进新的血管生成, 给肿瘤细胞的繁殖提供养分, 同时也给肿瘤细胞的扩散开辟了路径, 所以内皮细胞是肿瘤增长并发生转移的一个重要因素。Viger [4]基于 De pillis 和 Radunskaya [3]提出的三维模型, 引入内皮细胞的数量, 建立了一个新的四维模型。他发现当免疫细胞数量过少或者内皮细胞数量过多, 就会导致单肿瘤部位的肿瘤细胞数目过多, 进而开始向其他部位转移, 即会发生癌细胞转移; 同时内皮细胞对免疫细胞数量也具有一定促进作用。

2. 理论分析

2.1. 模型

文献[4]中给出的模型为:

$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta_2 y + \alpha_{24} yw \\ \dot{z} = \rho_3 z(1-z) - \alpha_{31} zx - \alpha_{32} zy + \frac{\alpha_{34} zw}{1+w} \\ \dot{w} = \frac{\rho_4 wz}{1+z} - \delta_4 w \end{cases} \quad (1)$$

其中, x, y, z, w 分别表示健康宿主细胞的数量, 效应免疫细胞的数量, 肿瘤细胞的数量和内皮细胞的数量。 ρ_1 表示健康宿主细胞的增长率, ρ_2 表示效应免疫细胞的增长率, ρ_3 表示肿瘤细胞的增长率, ρ_4 表示内皮细胞的增长率, α_{13} 表示宿主细胞被肿瘤细胞杀死率, α_{23} 表示效应免疫细胞被肿瘤细胞杀死率, α_{31} 表示肿瘤细胞被宿主细胞杀死率, α_{32} 表示肿瘤细胞被效应免疫细胞杀死率, α_{24} 表示效应免疫细胞受内皮细胞影响的增长率, α_{34} 表示肿瘤细胞受内皮细胞影响的增长率, δ_2 表示效应免疫细胞的自然死

亡率， δ_4 表示内皮细胞的自然死亡率。

本文对模型(1)进行研究。

2.2. 平衡点的存在性

首先求解平衡点的参数表达式，令：

$$\begin{cases} \rho_1 x_1 (1 - x_1) - \alpha_{13} x_1 x_3 = 0 \\ \frac{\rho_2 x_2 x_3}{1 + x_3} - \alpha_{23} x_2 x_3 - \delta_2 x_2 + \alpha_{24} x_2 x_4 = 0 \\ \rho_3 x_3 (1 - x_3) - \alpha_{31} x_3 x_1 - \alpha_{32} x_3 x_2 + \frac{\alpha_{34} x_3 x_4}{1 + x_4} = 0 \\ \frac{\rho_4 x_4 x_3}{1 + x_3} - \delta_4 x_4 = 0 \end{cases} \quad (2)$$

解得全部平衡点的参数表达式为：

$$\begin{aligned} &P_0(0,0,0,0), P_1(0,0,1,0), P_2(1,0,0,0), P_3\left(0,0,b,\frac{\rho_3(b-1)}{\alpha_{34}-\rho_3(b-1)}\right), \\ &P_4\left(0,\frac{\rho_3}{\alpha_{32}}(1-c_1),c_1,0\right), P_5\left(0,\frac{\rho_3}{\alpha_{32}}(1-c_2),c_2,0\right), P_6\left(\frac{\rho_3(\alpha_{13}-\rho_1)}{\alpha_{31}\alpha_{13}-\rho_1\rho_3},0,\frac{\rho_1(\alpha_{31}-\rho_3)}{\alpha_{31}\alpha_{13}-\rho_1\rho_3},0\right), \\ &P_7\left(0,\frac{1}{\alpha_{32}}\left(\rho_3(1-b)+\frac{\alpha_{34}d}{1+d}\right),b,d\right), P_8\left(1-\frac{\alpha_{13}b}{\rho_1},0,b,\frac{\alpha_{31}\left(1-\frac{\alpha_{13}b}{\rho_1}\right)-\rho_3(1-b)}{\rho_3(1-b)-\alpha_{31}\left(1-\frac{\alpha_{13}b}{\rho_1}\right)}\right), \\ &P_9\left(1-\frac{\alpha_{13}}{\rho_1}c_1,\frac{1}{\alpha_{32}}\left[\rho_3(1-c_1)-\alpha_{31}\left(1-\frac{\alpha_{13}}{\rho_1}c_1\right)\right],c_1,0\right), \\ &P_{10}\left(1-\frac{\alpha_{13}}{\rho_1}c_2,\frac{1}{\alpha_{32}}\left[\rho_3(1-c_2)-\alpha_{31}\left(1-\frac{\alpha_{13}}{\rho_1}c_2\right)\right],c_2,0\right), \\ &P_{11}\left(1-\frac{\alpha_{13}}{\rho_1}b,\frac{\rho_3}{\alpha_{32}}(1-b)-\alpha_{31}\left(1-\frac{\alpha_{13}b}{\rho_1}\right)+\frac{\alpha_{34}d}{1+d},b,d\right). \end{aligned}$$

其中： $b = \frac{\delta_4}{\rho_4 - \delta_4}, d = \frac{1}{\alpha_{24}}\left(\alpha_{23}b + \delta_2 - \frac{\rho_2\delta_4}{\rho_4}\right),$

$$c_1 = \frac{\rho_2 - \alpha_{23} - \delta_2 - \sqrt{(\rho_2 - \alpha_{23} - \delta_2)^2 - 4\alpha_{23}\delta_2}}{2\alpha_{23}};$$

$$c_2 = \frac{\rho_2 - \alpha_{23} - \delta_2 + \sqrt{(\rho_2 - \alpha_{23} - \delta_2)^2 - 4\alpha_{23}\delta_2}}{2\alpha_{23}}.$$

文献[4]中给出了给定参数下具有实际意义(细胞的数目没有出现负的和全为 0 的情况)的 6 个平衡点的参数表达式： $P_0, P_1, P_2, P_4, P_9, P_{11}$ 。

2.3. 平衡点的个数, 类型和稳定性

本文选取文献[4]中没有研究过的参数 ρ_3 为分支参数, 其他参数取值固定, 来源于文献[4]:

$$\begin{aligned} \rho_1 &= 0.518, \rho_2 = 4.5, \rho_4 = 0.86, \delta_2 = 0.5, \delta_4 = 1/11, \alpha_{13} = 1.5, \\ \alpha_{23} &= 0.2, \alpha_{24} = 0.3, \alpha_{31} = 1, \alpha_{32} = 2.5, \alpha_{34} = 0.75 \end{aligned}$$

同时为了方便后面计算和表示, 令动态变量 x, y, z, ω 分别表示为 x_1, x_2, x_3, x_4 , 得到系统(3)

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = 0.518x_1(1-x_1) - 1.5x_1x_3 \\ \dot{x}_2 = \frac{4.5x_2x_3}{1+x_3} - 0.2x_2x_3 - 0.5x_2 + 0.3x_2x_4 \\ \dot{x}_3 = \rho_3x_3(1-x_3) - x_3x_1 - 2.5x_3x_2 + \frac{0.75x_3x_4}{1+x_4} \\ \dot{x}_4 = \frac{0.86x_4x_3}{1+x_3} - \frac{1}{11}x_4 \end{cases} \quad (3)$$

考虑参数的实际意义, 选取 ρ_3 大于 0; 考虑生物相关性, 排除细胞数出现负的和细胞数全为 0 的平衡点。随着分支参数 ρ_3 的变化, 系统(3)的平衡点个数, 类型及稳定性如下:

- 1) 当 $\rho_3 \in (0, 0.09104)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 和 7 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 2) 当 $\rho_3 = \rho_3^1 = 0.09104$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 , 6 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 8, 9, 11)$ 和 1 个特征值为 $\{-0.01076, \pm 0.25794i, 0.3407\}$ 的非双曲平衡点 $P_7 = (x_1^1, x_2^1, x_3^1, x_4^1) = (0, 0.07346, 0.1182, 0.1598)$ 。
- 3) 当 $\rho_3 \in (0.09104, 0.62866)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 和 7 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 4) 当 $\rho_3 = \rho_3^2 = 0.62866$, 系统有 7 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 , 5 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 7, 9)$ 和 1 个特征值为 $\{-0.5781, 0.186, -0.023, 0\}$ 的非双曲平衡点 $P_8 = P_{11} = (x_1^2, x_2^2, x_3^2, x_4^2) = (0.6577, 0, 0.1182, 0.1598)$ 。
- 5) 当 $\rho_3 \in (0.62866, 0.71044)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 和 7 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 6) 当 $\rho_3 = \rho_3^3 = 0.71044$, 系统有 7 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 , 5 个 saddles $P_i (i=1, 4, 7, 8, 11)$ 和 1 个特征值为 $\{-0.5743, 0.161, 0, 0.0097\}$ 的非双曲平衡点 $P_6 = P_9 = (x_1^3, x_2^3, x_3^3, x_4^3) = (0.6163, 0, 0.1325, 0)$ 。
- 7) 当 $\rho_3 \in (0.71044, 0.74588)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 和 7 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 8) 当 $\rho_3 = \rho_3^4 = 0.74588$, 系统有 7 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 , 5 个 saddles $P_i (i=1, 4, 7, 9, 11)$ 和 1 个特征值为 $\{-0.5785, 0.1497, -0.048, 0\}$ 的非双曲平衡点 $P_6 = P_8 = (x_1^4, x_2^4, x_3^4, x_4^4) = (0.6577, 0, 0.1182, 0)$ 。
- 9) 当 $\rho_3 \in (0.74588, 1)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_2 和 7 个 saddles $P_i (i=1, 4, 6, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 10) 当 $\rho_3 = \rho_3^5 = 1$, 系统有 7 个平衡点, 其中 6 个 saddles $P_i (i=1, 4, 7, 8, 9, 11)$ 和 1 个特征值为 $\{-0.518, -0.5, 0, -0.0909\}$ 的非双曲平衡点 $P_2 = P_6 = (x_1^5, x_2^5, x_3^5, x_4^5) = (1, 0, 0, 0)$ 。
- 11) 当 $\rho_3 \in (1, 1.24771)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_6 和 7 个 saddles $P_i (i=1, 2, 4, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 12) 当 $\rho_3 = \rho_3^6 = 1.24771$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_6 , 6 个 saddles $P_i (i=1, 2, 4, 7, 8, 11)$ 和 1 个特征值为 $\{-0.4846, \pm 0.3669i, 0.0097\}$ 的非双曲平衡点 $P_9 = (x_1^6, x_2^6, x_3^6, x_4^6) = (0.6163, 0.1864, 0.1325, 0)$ 。
- 13) 当 $\rho_3 \in (1.24771, 1.31131)$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_6 , 7 个 saddles $P_i (i=1, 2, 4, 7, 8, 9, 11)$ 。
- 14) 当 $\rho_3 = \rho_3^7 = 1.31131$, 系统有 8 个平衡点, 其中 1 个 sink P_6 , 6 个 saddles $P_i (i=1, 2, 4, 7, 8, 9)$ 和 1

个特征值为 $\{-0.4858, \pm 0.4074i, -0.0099\}$ 的非双曲平衡点

$$P_{11} = (x_1^7, x_2^7, x_3^7, x_4^7) = (0.6577, 0.2408, 0.1182, 0.1598)。$$

15) 当 $\rho_3 \in (1.31131, +\infty)$ ，系统有 8 个平衡点，其中 2 个 sinks $P_i (i = 6, 11)$ 和 6 个 saddles $P_i (i = 1, 2, 4, 7, 8, 9)$ 。

2.4. 平衡点的静态分支

我们注意到当 $\rho_3 = \rho_3^2, \rho_3^3, \rho_3^4, \rho_3^5$ 时，系统(3)存在的非双曲平衡点的特征根有单零根，此时对应的平衡点 P_{11}, P_6, P_8, P_2 可能会发生静态分支，我们将应用中心流形定理研究当分支参数 ρ_3 分别取 $\rho_3^2, \rho_3^3, \rho_3^4, \rho_3^5$ 时系统(3)在平衡点 P_{11}, P_6, P_8 和 P_2 附近的动态变化。

情形 1 $\rho_3 = \rho_3^5 = 1$ ，平衡点 $P_2 = (1, 0, 0, 0)$ ，对应的特征值为 $(-0.518, -0.5, 0, -0.0909)$ 。首先通过坐标变换 $y_1 = x_1 - x_1^5, y_2 = x_2 - x_2^5, y_3 = x_3 - x_3^5, y_4 = x_4 - x_4^5, \mu = \rho_3 - \rho_3^5$ 将平衡点 P_2 平移到坐标原点，这样模型(3)就变为：

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = -0.518y_1(1+y_1) - 1.5(y_1+1)y_3 \\ \dot{y}_2 = \frac{4.5y_2y_3}{1+y_3} - 0.2y_2y_3 - 0.5y_2 + 0.3y_2y_4 \\ \dot{y}_3 = (\mu+1)y_3(1-y_3) - y_3(y_1+1) - 2.5y_3y_2 + \frac{0.75y_3y_4}{1+y_4} \\ \dot{y}_4 = \frac{0.86y_4y_3}{1+y_3} - \frac{1}{11}y_4 \end{cases} \quad (4)$$

选用一个线性变换矩阵 T (T 由系统(4)的平衡点原点的特征值对应的特征向量组成)

$$T = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & -0.9452 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.3264 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \text{令} \quad \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \end{pmatrix} = T \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \\ z_4 \end{pmatrix}, \quad \text{将系统 (4) 变换为:}$$

$$\begin{pmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \dot{z}_3 \\ \dot{z}_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0.518 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.0909 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \\ z_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_1(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) \\ f_2(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) \\ f_3(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) \\ f_4(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) \end{pmatrix} \quad (5)$$

其中：

$$\begin{aligned} f_1(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) &= -0.518z_1^2 - 0.456z_1z_4 - 2.363z_2z_4 + 0.585z_4^2 \\ &\quad + 0.945\mu z_4 - 0.309\mu z_4^2 + 0.709z_3z_4/(1+z_3) \\ f_2(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) &= 0.3z_2z_3 - 0.065z_2z_4 + 1.469z_2z_4/(0.3264z_4 + 1) \\ f_3(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) &= 0.2807z_3z_4/(1+0.3264z_4) \\ f_4(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) &= -z_1z_4 - 2.5z_2z_4 + 0.6188z_4^2 + z_4\mu - 0.3264\mu z_4^2 \end{aligned}$$

我们把参数 μ 作为新的变量：

$$\dot{\mu} = 0 \quad (6)$$

根据中心流形定理可知系统(5)和(6)在平衡点原点 O 的小邻域内有一个二维的局部中心流形：

$$W_{loc}^2(O) = \{(z_1, z_2, z_3, z_4, \mu) \in R^3 \times R^2 \mid z_1 = h_1(z_4, \mu), z_2 = h_2(z_4, \mu), z_3 = h_3(z_4, \mu), h_i(0, 0) = 0, Dh_i(0, 0) = 0, i = 1, 2, 3\}, \text{ 其中 } |z_4|, |\mu| \text{ 充分小}$$

假定中心流形有如下形式:

$$h(z_4, \mu) = \begin{pmatrix} h_1(z_4, \mu) \\ h_2(z_4, \mu) \\ h_3(z_4, \mu) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 z_4^2 + a_2 z_4 \mu + a_3 \mu^2 + \dots \\ b_1 z_4^2 + b_2 z_4 \mu + b_3 \mu^2 + \dots \\ c_1 z_4^2 + c_2 z_4 \mu + c_3 \mu^2 + \dots \end{pmatrix} \tag{7}$$

首先我们将 $\begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ z_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} h_1(z_4, \mu) \\ h_2(z_4, \mu) \\ h_3(z_4, \mu) \end{pmatrix}$ 的两边对时间 t 求导, 得到:

$$\begin{pmatrix} \dot{z}_1 \\ \dot{z}_2 \\ \dot{z}_3 \end{pmatrix} = D_{z_4} h(z_4, \mu) \dot{z}_4 + D_\mu h(z_4, \mu) \dot{\mu} = \begin{pmatrix} D_{z_4} h_1(z_4, \mu) \\ D_{z_4} h_2(z_4, \mu) \\ D_{z_4} h_3(z_4, \mu) \end{pmatrix} \dot{z}_4 \tag{8}$$

再把(5)和(7)代入(8), 得到:

$$\begin{pmatrix} D_{z_4} h_1(z_4, \mu) \\ D_{z_4} h_2(z_4, \mu) \\ D_{z_4} h_3(z_4, \mu) \end{pmatrix} \cdot (A \cdot z_4 + f_4(h_1(z_4, \mu), h_2(z_4, \mu), h_3(z_4, \mu), z_4, \mu)) - B \begin{pmatrix} h_1(z_4, \mu) \\ h_2(z_4, \mu) \\ h_3(z_4, \mu) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} f_1(h_1(z_4, \mu), h_2(z_4, \mu), h_3(z_4, \mu), z_4, \mu) \\ f_2(h_1(z_4, \mu), h_2(z_4, \mu), h_3(z_4, \mu), z_4, \mu) \\ f_3(h_1(z_4, \mu), h_2(z_4, \mu), h_3(z_4, \mu), z_4, \mu) \end{pmatrix}) = 0 \tag{9}$$

其中 $A = 0$, $B = \begin{pmatrix} -0.518 & 0 & 0 \\ 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & -0.0909 \end{pmatrix}$, 令(9)中同类项的系数等于 0, 求得:

$$h(z_4, \mu) = \begin{pmatrix} h_1(z_4, \mu) \\ h_2(z_4, \mu) \\ h_3(z_4, \mu) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.2898z_4^2 + 0.743z_4\mu + \dots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \tag{10}$$

把(10)代入系统(5)和(6), 得到系统(5)和(6)限制在平衡点原点的局部中心流形 $W_{loc}^2(O)$ 上的系统为:

$$\begin{cases} \dot{z}_4 = -0.2898z_4^3 - 1.069\mu z_4^2 + 0.6188z_4^2 + \mu z_4 + \dots \\ \dot{\mu} = 0 \end{cases} \tag{11}$$

令 $\dot{z}_4 = H(z_4, \mu)$, 由于 $H(z_4, \mu)$ 满足:

$$H(0, 0) = 0, \frac{\partial H}{\partial z_4}(0, 0) = 0, \frac{\partial H}{\partial \mu}(0, 0) = 0, \frac{\partial^2 H}{\partial z_4 \partial \mu}(0, 0) = 1 \neq 0, \frac{\partial^2 H}{\partial z_4^2}(0, 0) = 0.6188 \neq 0, \text{ 故系统(11)}$$

的平衡点原点在 $\mu = 0$ 处发生了 Transcritical 分支。因为系统(11)与系统(3)拓扑等价, 所以系统(3)的平衡点 P_2 在分支参数 $\rho_3 = \rho_3^5 = 1$ 处发生了 Transcritical 分支, 且在 1 的左侧, 平衡点 P_2 是稳定的, 平衡点 P_6 是不稳定的; 在 1 的右侧, 平衡点 P_2 是不稳定的, 平衡点 P_6 是稳定的。

情形 2 当 $\rho_3 = \rho_3^4 = 0.74588$, 同情形 1, 系统(3)在 $\rho_3 = 0.74588$ 处发生了 Transcritical 分支, 在 0.74588

的两侧平衡点 P_6 和平衡点 P_8 的稳定性没有发生改变。

情形 3 当 $\rho_3 = \rho_3^3 = 0.71044$ 时, 同情形 2, 系统(3)在 $\rho_3 = 0.71044$ 处发生了 Transcritical 分支, 在 0.71044 的两侧平衡点 P_6 和平衡点 P_9 的稳定性没有发生改变。

情形 4 当 $\rho_3 = \rho_3^2 = 0.62866$ 时, 同情形 2, 系统(3)在 $\rho_3 = 0.62866$ 处发生了 Transcritical 分支, 在 0.62866 的两侧平衡点 P_8 和平衡点 P_{11} 的稳定性没有发生改变。

2.5. 平衡点的 Hopf 分支

当 $\rho_3 = \rho_3^1, \rho_3^6, \rho_3^7$ 时, 系统(3)存在的非双曲平衡点的特征根有一对纯虚根, 且其他特征根实部非零, 此时平衡点可能会发生 Hopf 分支。

情形 1: $\rho_3 = \rho_3^7 = 1.31131$ 时

同 2.4 情形 1, 计算得到限制在平衡点原点的局部中心流形上的系统为:

$$\begin{cases} \begin{pmatrix} \dot{z}_3 \\ \dot{z}_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -0.4074 \\ 0.4074 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z_3 \\ z_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_3(h_1, h_2, z_3, z_4, \mu) \\ f_4(h_1, h_2, z_3, z_4, \mu) \end{pmatrix} \\ \dot{\mu} = 0 \end{cases} \quad (12)$$

其中:

$$\begin{aligned} & f_3(h_1(z_3, z_4, \mu), h_2(z_3, z_4, \mu), z_3, z_4, \mu) \\ &= -0.0477\mu z_3 - 0.0282\mu z_4 + 0.0443z_3^2 - 0.1304z_3 z_4 + 0.0436z_4^2 \\ & \quad + 0.0008\mu^2 z_3 + 0.00005\mu^2 z_4 + 0.01946\mu z_3^2 - 0.0029\mu z_3 z_4 \\ & \quad - 0.0059\mu z_4^2 + 0.005z_3^3 + 0.001z_3^2 z_4 + 0.0553z_3 z_4^2 - 0.0546z_4^3 + \dots \\ & f_4(h_1(z_3, z_4, \mu), h_2(z_3, z_4, \mu), z_3, z_4, \mu) \\ &= -0.0332\mu z_3 + 0.0196\mu z_4 - 0.7992z_3^2 - 0.1998z_3 z_4 + 0.9209z_4^2 \\ & \quad - 0.00056\mu^2 z_3 - 0.000034\mu^2 z_4 - 0.01964\mu z_3^2 - 0.04772\mu z_3 z_4 \\ & \quad - 0.000254\mu z_4^2 + 0.0203z_3^3 - 0.0627z_3^2 z_4 - 0.087761z_3 z_4^2 - 0.0916z_4^3 + \dots \end{aligned}$$

令 $f = f_3(h_1, h_2, z_3, z_4, \mu), g = f_4(h_1, h_2, z_3, z_4, \mu)$

$$f(0,0,0) = 0, g(0,0,0) = 0, d = \left. \frac{d \operatorname{Re}(\lambda(\mu))}{d\mu} \right|_{\mu=0} = -0.146 < 0$$

$$\begin{aligned} a &= \frac{1}{16} \left[f_{z_3 z_3 z_3} + f_{z_3 z_4 z_4} + g_{z_3 z_3 z_4} + g_{z_4 z_4 z_4} \right] \Big|_{(0,0,0)} \\ & \quad + \frac{1}{16\omega} \left[f_{z_3 z_4} (f_{z_3 z_3} + f_{z_4 z_4}) - g_{z_3 z_4} (g_{z_3 z_3} + g_{z_4 z_4}) - f_{z_3 z_3} g_{z_3 z_3} + f_{z_4 z_4} g_{z_4 z_4} \right] \Big|_{(0,0,0)} \\ &= -0.0056 < 0 \end{aligned}$$

根据 Poincare-Andronuv-Hopf 分支定理[5], 因为 $a < 0, d < 0$, 所以当分支参数 $\rho_3 > \rho_3^7 = 1.31131$ 时, 平衡点 P_{11} 是稳定的。当 ρ_3 逐渐减小到 ρ_3^7 时, 系统(3)在平衡点 P_{11} 处发生了 Hopf 分支, 随着 ρ_3 继续减小, 平衡点 P_{11} 变得不稳定, 系统在 ρ_3^7 的左侧邻域生成了一族稳定的周期轨, 发生的 Hopf 分支类型为 supercritical。

情形 2: $\rho_3 = \rho_3^6 = 1.24771$ 时, 同情形 1, 因为 $a > 0, d > 0$, 所以当 ρ_3 减小到 ρ_3^6 时, 系统(3)在平衡点 P_9 处发生了 Hopf 分支, 随着 ρ_3 继续减小, 在 ρ_3^6 的左侧邻域内生成了一族不稳定的周期轨, 发生的

Hopf 分支类型为 subcritical。

情形 3: $\rho_3 = \rho_3^1 = 0.09104$ 时, 同情形 1, 因为 $a > 0, d < 0$, 所以当 ρ_3 从 ρ_3^1 左侧到 ρ_3^1 时, 系统(3)在平衡点 P_7 处发生了 Hopf 分支, 随着 ρ_3 继续增加, 在 ρ_3^1 的右侧邻域内生成了一族不稳定的周期轨, 发生的 Hopf 分支类型为 subcritical。

3. 数值模拟

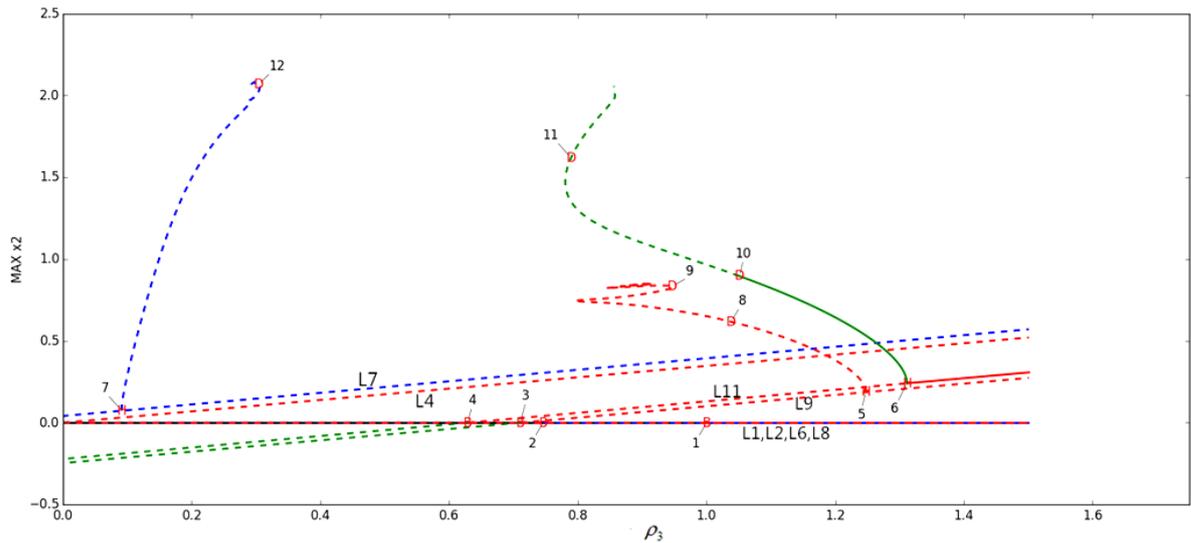


Figure 1. The bifurcation diagram

图 1. 分支图

图 1 中 $L_1, L_2, L_4, L_6, L_7, L_8, L_9, L_{11}$ 为对应的平衡点曲线; 标记 B 表示系统(3)在这个点处经历了 Transcritical 分支; 标记 H 表示在系统这个点处经历了 Hopf 分支; 标记 D 表示系统在这个点处经历了倍周期分支; 实线表示平衡点曲线(或者周期轨)是稳定的, 虚线表示平衡点曲线(或者周期轨)是不稳定的。

表 1 和表 2 分别给出了随 ρ_3 变化平衡点的分支和周期解生成的分支。为方便, 将主要出现的几个分支类型简写为: HB (Hopf 分支); TB (Transcritical 分支); PDB (倍周期分支);

Table 1. Bifurcation occurred at equilibrium points

表 1. 平衡点的分支

	HB (6)	HB (5)	TB (1)	TB (2)	TB (3)	TB (4)	HB (7)
ρ_3	1.31131	1.24771	1	0.74588	0.71044	0.62866	0.09104

Table 2. Bifurcation generated by periodic solution

表 2. 周期解生成的分支

	PDB (10)	PDB (8)	PDB (9)	PDB (11)	PDB (12)
ρ_3	1.05072	1.03832	0.946834	0.789378	0.303911

当 ρ_3 从 1.31131 的右侧减小到 1.31131 时, 系统(3)在 P_{11} 处发生了 HB (6); 随着 ρ_3 继续减小, 在 1.31131 的左侧, 平衡点 P_{11} 的邻域内生成一族稳定的周期轨, 如图 2 所示。当 ρ_3 减小到 1.24771 时, 系统在 P_9 处发生了 HB (5), 随着 ρ_3 继续减小, 在 1.24771 的左侧, 平衡点 P_9 的邻域内生成一族不稳定的周期轨。当 ρ_3

减小到 1.05072 时, 对应的周期解的 4 个 Floquet 乘子为 $\{1, -1, 0.767665, -4.76211 \times 10^{-6}\}$, 其中一个 Floquet 乘子在 -1 处由内而外穿过单位圆导致了 PDB (10) 的发生, 稳定的周期轨失去了稳定性。当 ρ_3 小于 1.05072 时, 我们模拟出了倍周期分支的级联现象, 如图 3(a)~(d) 所示。

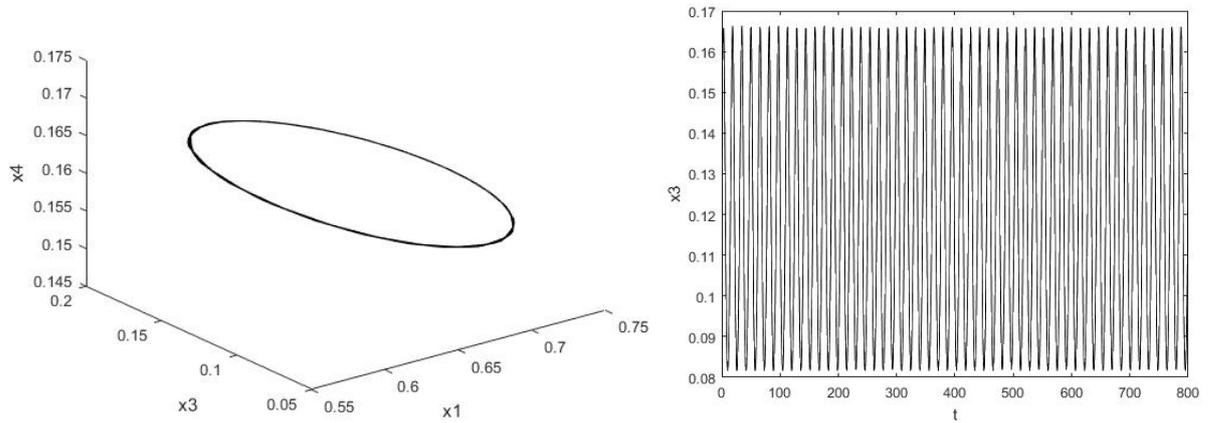
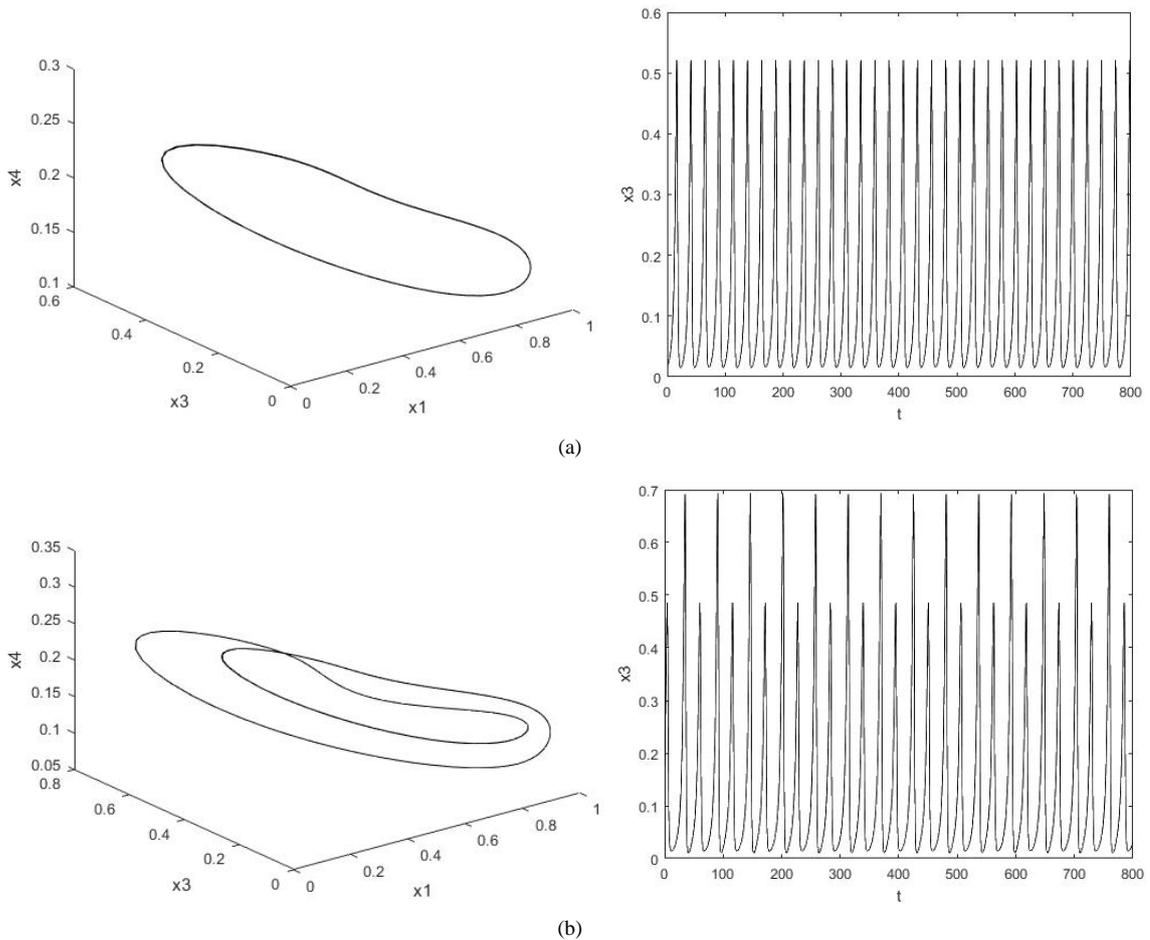


Figure 2. The projection of periodic orbit and time series chart of x_3 for $\rho_3 = 1.30124$

图 2. $\rho_3 = 1.30124$ 处周期轨的相图和 x_3 的时间序列图



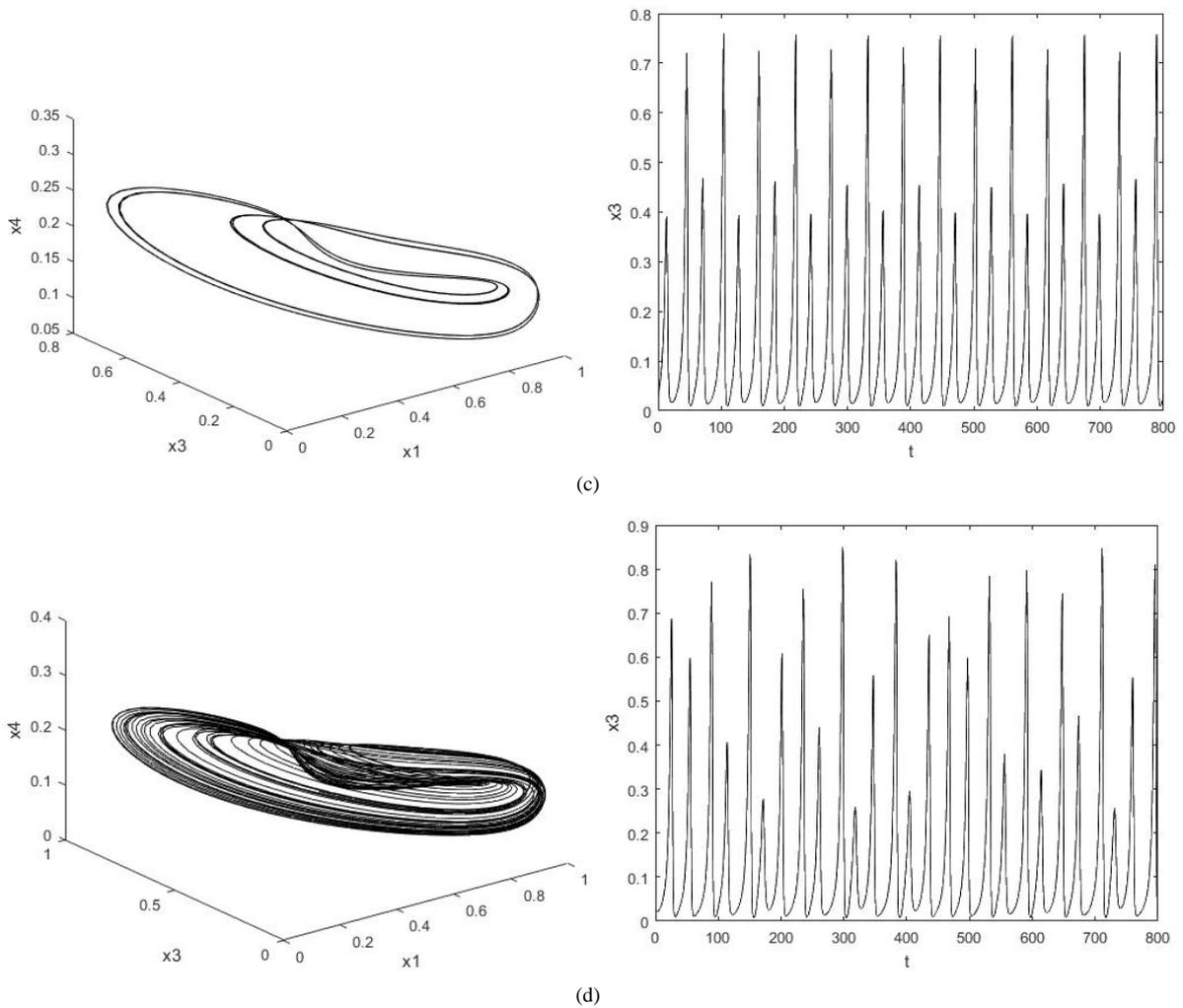


Figure 3. The period-doubling cascade: (a) Period 1 orbit at $\rho_3 = 1.1$; (b) Period 2 orbit at $\rho_3 = 1.03934$; (c) Period 4 orbit at $\rho_3 = 1.02193$; (d) Chaotic attractor at $\rho_3 = 1.00196$

图 3. 倍周期分支级联现象(a) $\rho_3 = 1.1$ 处的倍 1 轨线; (b) $\rho_3 = 1.03934$ 处的倍 2 轨线; (c) $\rho_3 = 1.02193$ 处的倍 4 轨线; (d) $\rho_3 = 1.00196$ 处的混沌吸引子

当 $\rho_3 = 1.00196$ 时, 以 $(0.68414, 0.24690, 0.02620, 0.23384)$ 为初始点的轨线是一个混沌吸引子, 其对应的 Lyapunov 指数为 $(0.014222, 0, -0.014086, -0.44887)$ 。若 $\rho_3 \in (0.947834, 1.01265)$, 系统在 P_{11} 邻域内出发的解都是趋于混沌的。

图 4 给出了当 $\rho_3 = 0.96$ 时, 平衡点 P_{11} 邻域内以 $(0.6698, 0.2501, 0.1073, 0.2081)$ 为初始点出发的混沌轨道在 x_1, x_2 上的投影和 P_2 邻域内以 $S_0(0.85, 0.4, 0.1, 0.1)$ 为初始点出发随时间增长收敛到平衡点 $P_2 = (1, 0, 0, 0)$ 的稳定收敛轨道。当 $\rho_3 \in (0.947834, 1)$ 时两个稳定态始终共存。

当 $\rho_3 \in (0.949534, 1)$ 时, 宿主细胞和免疫细胞的初始数目越多, 肿瘤细胞和内皮细胞的初始数目越少, 轨线就越容易收敛到无肿瘤平衡点 P_2 。当 $\rho_3 < 0.949534$ 时, 如图 5 所示, 当 $\rho_3 = 0.85$, P_{11} 邻域内以 $(0.6577, 0.24, 0.1108, 0.16)$ 为初始点出发的解随着时间增加会较快地收敛到平衡点 P_2 , 肿瘤细胞的数量随时间增长趋于 0, 本文研究的肿瘤细胞的增长率的临界值即为 0.949534。模拟结果表明, 若肿瘤的增长率通过治疗能降低到临界值以下, 肿瘤细胞的数量会在较短时间内衰减至 0, 其他细胞数量趋于定值。

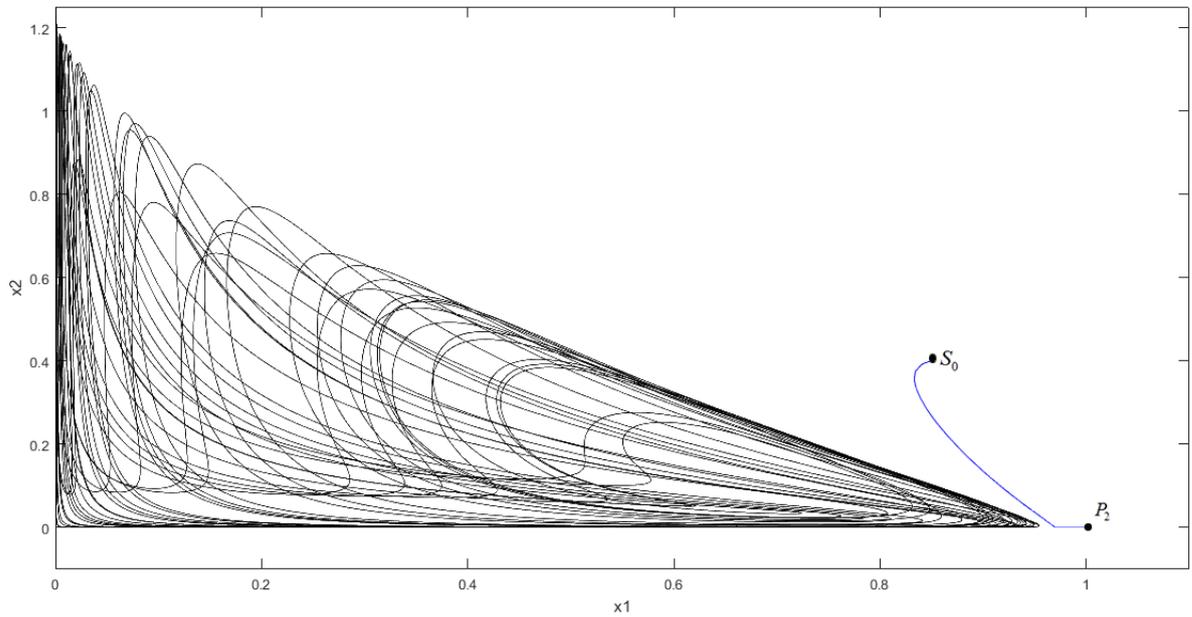


Figure 4. The projection of coexistence of two steady states for $\rho_3 = 0.96$

图 4. $\rho_3 = 0.96$ 处的两个稳定态的共存

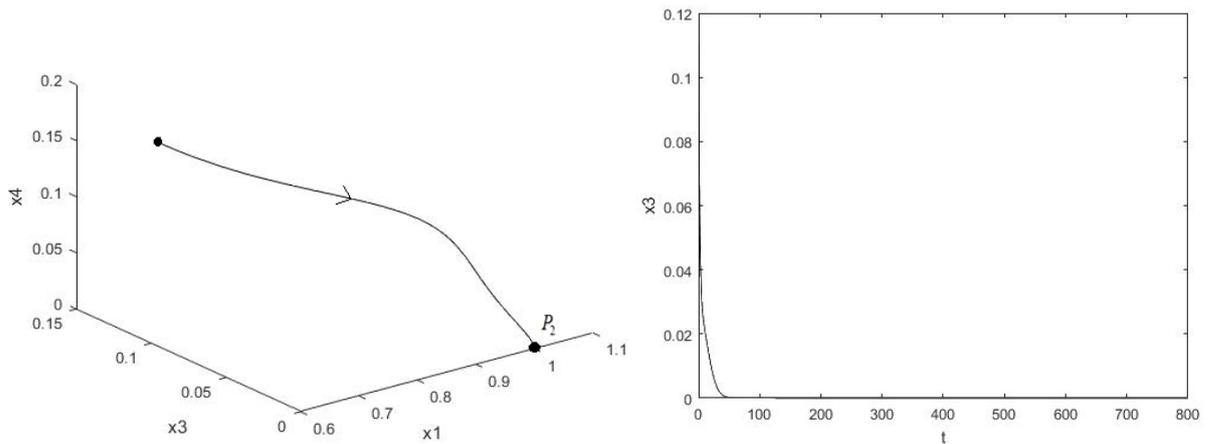


Figure 5. The projection of phase diagram for $\rho_3 = 0.85$

图 5. $\rho_3 = 0.85$ 处的相图

图 1~5 的数值模拟结果表明肿瘤细胞的增长率在肿瘤增长模型的分支和动态中有着重要作用。

4. 结论

本文研究了肿瘤细胞的自然增长率 ρ_3 这个参数对模型动态的影响，理论分析结合数值模拟的结果表明，若能通过化疗或者其他治疗手段抑制肿瘤细胞的增长率到临界值以下并持续一段时间，在自身免疫系统的作用下，肿瘤细胞的数目随时间增加会较快地衰减至 0，就可以依靠病人自身的免疫能力获得痊愈。肿瘤细胞的增长率在临界值之上的一定范围内，病人能否痊愈还和细胞初始数目有关，宿主细胞和免疫细胞的初始数目越多(少)，肿瘤细胞和内皮细胞的初始数目越少(多)，那么病人痊愈的几率就越大(小)；在临界值以下，病人几乎不受初始情况影响，随时间增加依靠免疫系统即可痊愈。研究结果对肿瘤

的治疗具备一定的理论指导意义。

致 谢

在本文的完成过程中，我真诚地想感谢我的导师，她踏实严谨的治学态度，求真求精的工作作风对我产生了深刻影响。本文从选题到最终完成，几经修改，她皆悉心指导，倾注了很大精力。她教会我的“求真”和“严谨”让我受益无穷，在此我向导师致以深切的敬意与感谢。

同时也要感谢其他老师同学的关心和帮助，感谢文献中的学者们关于肿瘤增长模型的研究成果。

参考文献

- [1] Gatenby, R.A. and Maini, P.K. (2003) Mathematical Oncology: Cancer Summed Up. *Nature*, **421**, 321. <https://doi.org/10.1038/421321a>
- [2] Kuznetsov, V.A., Makalkin, I.A., Taylor, M.A., *et al.* (1994) Nonlineardynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, **56**, 295-321. [https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(05\)80260-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(05)80260-5)
- [3] Pillis, L.G.D. and Radunskaya, A. (2003) The Dynamics of an Optimally Controlled Tumor Model: A Case Study. *Mathematical and Computer Modelling*, **37**, 1221-1244. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(03\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(03)00133-X)
- [4] Viger, L., Denis, F., Rosalie, M., *et al.* (2014) A Cancer Model for the Angiogenic Switch. *Journal of Theoretical Biology*, **360**, 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.06.020>
- [5] Stephen, W. and Mazel, D.S. (1990) Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos. *Computers in Physics*, **4**, 563. <https://doi.org/10.1063/1.4822950>