

# 一类具时滞的肿瘤 - 免疫反应扩散模型的动力学性质

赵玉芝, 魏新\*

黑龙江大学数学科学学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

## 摘要

本文主要对一类肿瘤 - 免疫细胞竞争模型的动力学性质进行研究。首先, 分析在反应扩散模型中引入时滞是否影响平衡点的稳定性; 其次, 给出了Hopf分支发生的充分条件; 最后, 通过数值模拟展示了肿瘤 - 免疫细胞竞争模型的发展规律, 并对理论结果进行了解释。

## 关键词

肿瘤 - 免疫模型, 稳定性, Hopf分支

# Dynamics of a Tumor-Immune Response Diffusion Model with Time Delay

Yuzhi Zhao, Xin Wei\*

School of Mathematical Science, Heilongjiang University, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2023; published: May 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

In this paper, the dynamical properties of a tumor-immune cell competition model were studied. Firstly, the stability of equilibrium point is analyzed if time delay is introduced into reaction-diffusion model. Secondly, the sufficient conditions for the occurrence of Hopf bifurcation are given. Finally, the development law of tumor-immune cell competition model was demonstrated by numerical simulation, and the theoretical results were explained.

\*通讯作者。

## Keywords

### Tumor-Immune Model, Stability, Hopf Bifurcation

Copyright © 2023 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

肿瘤是一种严重危害人类健康的重大疾病。近年来,随着医疗水平的不断提高,一些肿瘤患者得到了治愈和有效控制。但是一些新的、不断变异的癌细胞正在威胁着人类健康。许多学者尝试用数学模型来探索肿瘤细胞生长的规律,并尽可能地寻求解决方案控制或消除肿瘤细胞。

许多研究人员使用免疫治疗或其他联合疗法,通过降低肿瘤生长过程中对免疫细胞活性的抑制,来控制 and 降低肿瘤质量[1] [2]。Kuznetsov [3]等人的研究模拟了细胞介导免疫对不断增长的肿瘤细胞群体的反应的一个简单的数学模型。Kirschner [4]等人通过建立数学模型来解释肿瘤细胞,免疫细胞和 IL-2 之间的动力学行为,解释了肿瘤大小和肿瘤复发的短期振荡原因,以及什么条件下肿瘤可以被消灭。此外, Bake [5]等人的研究,通过对微分方程模型参数的最小二乘拟合估计,很好的解释肿瘤的增长规律,使其治疗效果更加优化。如今,免疫治疗法的相关理论正在日益完善。近些年来,人们利用数学模型这一工具研究提高机体免疫力的方法[6] [7] [8] [9],并利用稳定性和分支理论等分析模型,取得了丰硕的成果[10] [11] [12] [13]。

本文在文献[14]中时滞微分方程模型的基础上,建立反应扩散方程模型来研究分析肿瘤细胞和免疫细胞之间的相互作用。模型中考虑免疫细胞对处于不同阶段的肿瘤细胞有不同的灭杀率,来研究肿瘤细胞和免疫细胞在间期和有丝分裂时的交互作用。具体模型如下:

$$\begin{cases} \frac{\partial T_I(x,t)}{\partial t} = d_{T_I} \Delta T_I(x,t) + 2a_4 T_M(x,t) - c_1 I(x,t) T_I(x,t) - d_2 T_I(x,t) - a_1 T_I(x,t-\tau), \\ \frac{\partial T_M(x,t)}{\partial t} = d_{T_M} \Delta T_M(x,t) + a_1 T_I(x,t-\tau) - d_3 T_M(x,t) - a_4 T_M(x,t) - c_3 T_M(x,t) I(x,t), \\ \frac{\partial I(x,t)}{\partial t} = d_I \Delta I(x,t) + k + \frac{\rho I(x,t)(T_I(x,t) + T_M(x,t))}{\alpha + T_I(x,t) + T_M(x,t)} - c_2 I(x,t) T_I(x,t) - c_4 T_M(x,t) I(x,t) - d_1 I(x,t) \\ x \in \Omega, \quad t > 0, \\ \frac{\partial T_I(x,t)}{\partial n} = 0, \quad \frac{\partial T_M(x,t)}{\partial n} = 0, \quad \frac{\partial I(x,t)}{\partial n} = 0, \quad x \in \partial\Omega, \quad t > 0, \\ T_I(x,t) = T_{I_0}(x,t), \quad T_M(x,t) = T_{M_0}(x,t), \quad I(x,t) = I_0(x,t), \quad x \in \Omega, \quad t \in [-\tau, 0]. \end{cases} \quad (1)$$

其中  $T_I$  表示在间期阶段肿瘤细胞的数量,这里间期指的是有丝分裂前期,  $T_M$  为有丝分裂期的肿瘤群体数量,  $I$  为免疫系统群体数量,  $\tau$  为细胞在间期阶段的驻留时间。方程中的  $d_1$ ,  $d_2$  和  $d_3$  分别代表相应细胞自然死亡率,  $a_1$  和  $a_4$  代表细胞不同阶段转化的速率,  $c_i$  ( $i=1,2,3,4$ ) 代表肿瘤细胞与免疫细胞相遇的损失率,  $\rho I(T_I + T_M)/(\alpha + T_I + T_M)$  项代表由于肿瘤细胞的刺激而导致的免疫群体的非线性增长。参数  $\rho$  和  $\alpha$  取决于所考虑的肿瘤类型和免疫系统的健康状况,特别是其产生某些细胞因子的能力。在没有肿瘤细胞的情况下,免疫细胞以恒定的数量  $k$  生长。 $d_{T_I}, d_{T_M}, d_I$  分别为模型中肿瘤细胞间期、肿瘤细胞有丝分裂

期和免疫系统细胞群的扩散系数。 $\Omega$ 是具有光滑边界 $\partial\Omega$ 的有界区域, $n$ 是 $\partial\Omega$ 上的外法向量。考虑到系统应具有生物学意义,上面的所有参数都是非负常数,初值函数也为非负函数。

## 2. 稳态解的稳定性及 Hopf 分支分析

本节将讨论系统常值稳态解的稳定性和 Hopf 分支的存在条件。

系统(1)存在边界稳态解 $E_0(0,0,k/d_1)$ ,该稳态解处没有肿瘤细胞存在。系统(1)可能存在正的常值稳态解 $E^*(T_I^*,T_M^*,I^*)$ ,其中

$$T_I^* = \frac{-Q_2 + \sqrt{(Q_2)^2 - 4Q_1Q_3}}{2Q_1}, \quad T_M^* = T_I^* \frac{c_1 I^* + d_2 + a_1}{2a_4}, \quad I^* = \frac{-Q_5 + \sqrt{(Q_5)^2 - 4Q_4Q_6}}{2Q_4},$$

$$Q = \frac{c_1 I^* + d_2 + a_1}{2a_4}, \quad Q_1 = c_2 I^* (1+Q) + c_4 I^* Q (1+Q),$$

$$Q_2 = c_2 I^* \alpha + c_4 I^* Q \alpha + d_1 I^* (1+Q) - k(1+Q) - \rho I^* (1+Q), \quad Q_3 = -k\alpha + d_1 I^* \alpha,$$

$$Q_4 = c_1 c_3, \quad Q_5 = d_3 c_1 + a_4 c_1 + (d_2 + a_1) c_3, \quad Q_6 = a_1 (d_3 - a_4) + d_2 (d_3 + a_4)$$

由韦达定理可知,要保证 $E^*$ 的正性,需要满足

$$(H1): d_2 (d_3 + a_4) + a_1 (d_3 - a_4) < 0, d_1 I^* < k.$$

### 2.1. 边界稳态解的稳定性和 Hopf 分支分析

系统(1)在稳态解 $E_0$ 处的线性化系统为

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial T_I(x,t)}{\partial t} \\ \frac{\partial T_M(x,t)}{\partial t} \\ \frac{\partial I(x,t)}{\partial t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} d_{T_I} \Delta T_I(x,t) \\ d_{T_M} \Delta T_M(x,t) \\ d_I \Delta I(x,t) \end{pmatrix} + A \begin{pmatrix} T_I(x,t) \\ T_M(x,t) \\ I(x,t) \end{pmatrix} + B \begin{pmatrix} T_I(x,t-\tau) \\ T_M(x,t-\tau) \\ I(x,t-\tau) \end{pmatrix}, \quad (2)$$

其中

$$A = \begin{pmatrix} -c_1 I^* - d_2 & 2a_4 & 0 \\ 0 & -d_3 - a_4 - c_3 I^* & 0 \\ \rho I^* / \alpha - c_2 I^* & \rho I^* / \alpha - c_4 I^* & -d_1 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} -a_1 & 0 & 0 \\ a_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

系统(2)的特征方程为

$$\det(\lambda I_3 + D\mu_n - A - B e^{-\lambda\tau}) = 0, \quad n \in \mathbb{N}_0,$$

式中 $I_3$ 为 $3 \times 3$ 单位矩阵,且 $D = \text{diag}(d_{T_I}, d_{T_M}, d_I)$ , $\mu_n$ 是特征值问题

$$\begin{cases} -\Delta\varphi = \mu\varphi, & x \in \Omega, t > 0, \\ \frac{\partial\varphi}{\partial n} = 0, & x \in \partial\Omega, t > 0, \end{cases}$$

的特征值,满足 $0 = \mu_0 < \mu_1 \leq \mu_2 \leq \dots$ ,即,每个特征值 $\lambda$ 是如下某一个方程

$$(\lambda + d_I \mu_n + d_1) (\lambda^2 + a_{1,n} \lambda + a_{0,n} + (b_{1,n} \lambda + b_{0,n}) e^{-\lambda\tau}) = 0, \quad n \in \mathbb{N}_0 \quad (3)$$

的根,其中 $a_{1,n} = p_1 + q_1$ ,  $a_{0,n} = p_1 q_1$ ,  $b_{1,n} = -a_1$ ,  $b_{0,n} = a_1 q_1 - 2a_1 a_4$ ,  $p_1 = d_{T_I} \mu_n + c_1 k / d_1 + d_2$ ,

$$q_1 = d_3 + a_4 + c_3 k / d_1 + d_{T_M} \mu_n.$$

当  $\tau = 0$  时, 特征方程(3)变为

$$\lambda^2 + T_n \lambda + D_n = 0, \tag{4}$$

其中  $T_n = a_{1,n} + b_{1,n}$ ,  $D_n = a_{0,n} + b_{0,n}$ . 如果  $T_n > 0$ ,  $D_n > 0$ , 对所有非负整数  $n$  成立, 那么(4)的所有根都具有负实部。不难看出

$$T_n > T_0 = a_1 + c_1 \frac{k}{d_1} + d_2 + d_3 + a_4 + c_3 \frac{k}{d_1} > 0.$$

注意, 对于任意的  $n \in \mathbb{N}_0$ , 都有  $D_n > D_0$ , 因此, 只需要

$$(H2) \left( a_1 + c_1 \frac{k}{d_1} + d_2 \right) \left( d_3 + a_4 + c_3 \frac{k}{d_1} \right) - 2a_1 a_4 > 0$$

成立, 就能保证  $D_n > 0$ 。

假设  $\lambda = \pm i\omega (\omega > 0)$  是方程(3)的解, 则有

$$-\omega^2 + a_{1,n} i\omega + a_{0,n} + (b_{1,n} i\omega + b_{0,n}) e^{-i\omega\tau} = 0$$

分离实虚部可得

$$\begin{cases} -\omega^2 + a_{0,n} + b_{1,n} \omega \sin \omega\tau + b_{0,n} \cos \omega\tau = 0, \\ a_{1,n} \omega + b_{1,n} \omega \cos \omega\tau - b_{0,n} \sin \omega\tau = 0. \end{cases}$$

从而

$$\omega^4 + (a_{1,n}^2 - 2a_{0,n} - b_{1,n}^2) \omega^2 + a_{0,n}^2 - b_{0,n}^2 = 0$$

令  $Z = \omega^2$ , 上式可写为以下形式

$$Z^2 + (a_{1,n}^2 - 2a_{0,n} - b_{1,n}^2) Z + a_{0,n}^2 - b_{0,n}^2 = 0 \tag{5}$$

在假设(H2)成立情形下, 有

$$a_{1,n}^2 - 2a_{0,n} - b_{1,n}^2 = (d_{T_l} + d_{T_M})^2 n^4 + 2(d_{T_l} l_{11} + d_{T_M} l_{22}) n^2 + l_{11}^2 + l_{22}^2 > 0,$$

其中  $l_{11} = c_1 k / d_1 + d_2 > 0$ ,  $l_{22} = d_3 + a_4 + c_3 k / d_1 > 0$ . 因此, 如果  $a_{0,n}^2 - b_{0,n}^2 < 0$ , 则(5)有一个正根

$$Z_n = \frac{-(a_{1,n}^2 - 2a_{0,n} - b_{1,n}^2) + \sqrt{(a_{1,n}^2 - 2a_{0,n} - b_{1,n}^2)^2 - 4(a_{0,n}^2 - b_{0,n}^2)}}{2},$$

如果  $a_{0,n}^2 - b_{0,n}^2 \geq 0$ , 则(5)没有正根, 从而特征方程无纯虚根。记  $\mathcal{D} = \{n \in \mathbb{N}_0 : a_{0,n}^2 - b_{0,n}^2 < 0\}$  及  $\omega_n = \sqrt{Z_n}$ , ( $n \in \mathcal{D}$ ), 可得一系列

$$\tau_n^j = \frac{1}{\omega_n} \left( \arccos \frac{\omega_n^2 b_{0,n} - a_{0,n} b_{0,n} - a_{1,n} b_{1,n} \omega_n^2}{b_{0,n}^2 + b_{1,n}^2 \omega_n^2} + 2j\pi \right), n \in \mathcal{D}, j \in \mathbb{N}_0.$$

**引理 1** 假设(H2)成立, 则有

$$\operatorname{Re} \lambda^j(\tau_n^j) > 0, n \in \mathcal{D}, j \in \mathbb{N}_0.$$

定义时滞参数的临界值

$$\tau^* = \tau_{k_0}^0 = \min \{ \tau_n^0 : n \in \mathcal{D} \}, \omega^* = \omega_{k_0}.$$

综上可得, 当  $0 \leq \tau < \tau^*$  时, 特征方程(3)的根具有负实部, 当  $\tau = \tau_n^j$  时, (3)有一对简单的纯虚根, 当  $\tau > \tau^*$  时, (3)至少有一对具正实部的根。

**定理 1 假设(H2)成立。**

i) 如果  $\mathcal{D} = \emptyset$ , 则当  $\tau \geq 0$  时, 系统(1)的边界稳态解  $E_0$  是渐近稳定的。

ii) 如果  $\mathcal{D} \neq \emptyset$ , 则当  $0 \leq \tau < \tau^*$  时, 系统(1)的边界稳态解  $E_0$  是渐近稳定的; 当  $\tau > \tau^*$  时,  $E_0$  是不稳定的; 当  $\tau = \tau_n^j (n \in \mathcal{D})$  时, 系统(1)在边界稳态解  $E_0$  处产生 Hopf 分支。

## 2.2. 正稳态解的稳定性和 Hopf 分支分析

在本节中, 将讨论系统(1)的正稳态解  $E^* = (T_I^*, T_M^*, I^*)$  的稳定性。由前面讨论可知, 当假设(H1)成立时, 系统(1)具有正的稳态解  $E^*$ 。类似于上一节的讨论, 可将系统(1)在正稳态解  $E^*$  处线性化, 进而得出特征方程为

$$\lambda^3 + \tilde{a}_{2,n}\lambda^2 + \tilde{a}_{1,n}\lambda + \tilde{a}_{0,n} + (\tilde{b}_{2,n}\lambda^2 + \tilde{b}_{1,n}\lambda + \tilde{b}_{0,n})e^{-\lambda\tau} = 0, n \in \mathbb{N}_0 \quad (6)$$

其中

$$\begin{aligned} \tilde{a}_{2,n} &= m_1 + q + p, \quad \tilde{a}_{1,n} = m_1q + pm_1 + pq - m_4 - m_5, \quad \tilde{a}_{0,n} = pm_1q + m_2 - m_4q - pm_5, \\ \tilde{b}_{2,n} &= a_1, \quad \tilde{b}_{1,n} = a_1(m_1 + q - 2a_4), \quad \tilde{b}_{0,n} = a_1(m_3 + qm_1 - 2a_4m_2 - m_5), \quad p = d_{T_I}\mu_n + c_1I^* + d_2, \\ q &= d_{T_M}\mu_n + d_3 + a_4 + c_3I^*, \quad r = \frac{\rho I^* \alpha}{(\alpha + T_I^* + T_M^*)^2}, \quad m_1 = d_I\mu_n + d_1 - \frac{\rho(T_I^* + T_M^*)}{\alpha + T_I^* + T_M^*} + c_2T_I^* + c_4T_M^*, \\ m_2 &= 2a_4c_3T_M^*(r - c_2I^*), \quad m_3 = (r - c_4I^*)c_1T_I^*, \quad m_4 = c_1T_I^*(c_2I^* - r), \quad m_5 = c_3T_M^*(c_4I^* - r). \end{aligned}$$

当  $\tau = 0$ , 特征方程(6)变为

$$\lambda^3 + (\tilde{a}_{2,n} + \tilde{b}_{2,n})\lambda^2 + (\tilde{a}_{1,n} + \tilde{b}_{1,n})\lambda + \tilde{a}_{0,n} + \tilde{b}_{0,n} = 0, n \in \mathbb{N}_0$$

由霍尔维茨准则知, 上式所有根都具有负实部当且仅当

$$\tilde{a}_{2,n} + \tilde{b}_{2,n} > 0, \quad \tilde{a}_{0,n} + \tilde{b}_{0,n} > 0, \quad (\tilde{a}_{2,n} + \tilde{b}_{2,n})(\tilde{a}_{1,n} + \tilde{b}_{1,n}) > \tilde{a}_{0,n} + \tilde{b}_{0,n}.$$

易得  $\tilde{a}_{2,n} + \tilde{b}_{2,n} > 0$ , 因此要保证所有特征根都有负实部只需要

$$(H3) \quad \tilde{a}_{0,n} + \tilde{b}_{0,n} > 0, \quad (\tilde{a}_{2,n} + \tilde{b}_{2,n})(\tilde{a}_{1,n} + \tilde{b}_{1,n}) > \tilde{a}_{0,n} + \tilde{b}_{0,n}$$

成立即可。假设  $\lambda = \pm i\omega (\omega > 0)$  是特征方程(6)的根, 则

$$\begin{cases} -\omega^3 + \tilde{a}_{1,n}\omega = \tilde{b}_{0,n}\sin\omega\tau - \tilde{a}_{1,n}\omega^2\sin\omega\tau - \tilde{b}_{1,n}\omega\cos\omega\tau, \\ -\tilde{a}_{2,n}\omega^2 + \tilde{a}_{0,n} = \tilde{a}_{1,n}\omega^2\cos\omega\tau - \tilde{b}_{1,n}\omega\sin\omega\tau - \tilde{b}_{0,n}\cos\omega\tau. \end{cases}$$

因此,  $\omega$  应满足

$$\omega^6 + g\omega^4 + s\omega^2 + l = 0 \quad (7)$$

其中  $g = \tilde{a}_{2,n}^2 - 2\tilde{a}_{1,n}\tilde{b}_{2,n} - \tilde{b}_{2,n}^2$ ,  $s = \tilde{a}_{1,n}^2 - 2\tilde{a}_{2,n}\tilde{a}_{0,n} - \tilde{b}_{1,n}^2 + 2\tilde{b}_{2,n}\tilde{b}_{0,n}$ ,  $l = \tilde{a}_{0,n}^2 - \tilde{b}_{0,n}^2$ 。令  $y = \omega^2$ , 得到

$$h(y) = y^3 + gy^2 + sy + l = 0$$

$h'(y) = 3y^2 + 2gy + s$  有两个零点  $y_1 = (-2s + \sqrt{\Delta})/6$ ,  $y_2 = (-2s - \sqrt{\Delta})/6$ ,  $\Delta = 4g^2 - 12s$ 。对于  $h(y) = 0$

的根有如下引理:

**引理 2** [15] 如果  $l < 0$ , 则  $h(y) = 0$  至少有一个正根。如果  $l \geq 0$  且  $\Delta \leq 0$ , 则  $h(y) = 0$  没有正根。如果  $l \geq 0$  且  $\Delta > 0$ , 则  $h(y) = 0$  有正根当且仅当  $y_1 > 0$  且  $h(y_1) \leq 0$ 。

不妨假设  $h(y) = 0$  存在 3 个正根, 分别记为  $y_1^*, y_2^*, y_3^*$ , 则方程(7)有 3 个正根  $\omega_i = \sqrt{y_i^*}, i = 1, 2, 3$ 。

$$\tau_k^j = \frac{1}{\omega_k} \left( \arccos \frac{(\tilde{b}_{0,n} - a_1 \omega_k^2)(\tilde{a}_{2,n} \omega_k^2 - \tilde{a}_{0,n}) - \tilde{b}_{1,n} \omega_k (\tilde{a}_{1,n} \omega_k - \omega_k^3)}{(\tilde{b}_{0,n} - a_1 \omega_k^2)^2 + \tilde{b}_{1,n}^2 \omega_k^2} + 2\pi j \right), j \in \mathbb{N}_0, k = 1, 2, 3.$$

则当  $\tau = \tau_k^j$  时,  $\pm i\omega_k$  是方程(6)的一对纯虚根。类似文献[15]的计算, 可有

**引理 3** 假设  $h'(\omega_k^2) \neq 0$ , 当  $\tau = \tau_k^j$  时,  $Re\lambda'(\tau_k^j) \neq 0, j \in \mathbb{N}_0, k = 1, 2, 3$ 。

记  $\tau_0 = \tau_{k_0}^0 = \min_{k=1,2,3} \{\tau_k^0\}, \omega_0 = \omega_{k_0}$ 。综上可得

**定理 2** 假设(H1), (H3)成立。

(i) 如果  $\tilde{a}_{0,n} - \tilde{b}_{0,n} > 0$  且  $\Delta \leq 0$ , 则当  $\tau \geq 0$  时, 系统(1)的正稳态解  $E^*$  是渐近稳定的。

(ii) 如果  $\tilde{a}_{0,n} - \tilde{b}_{0,n} < 0$  或  $\tilde{a}_{0,n} - \tilde{b}_{0,n} \geq 0, \Delta > 0, x_1 > 0, h(x_1) \leq 0$ , 则当  $\tau \in [0, \tau_0)$  时, 系统系统(1)的正稳态解  $E^*$  是渐近稳定的。

(iii) 如果(ii)的条件成立, 且  $h'(\omega_k^2) \neq 0$ , 当  $\tau = \tau_k^j (j \in \mathbb{N}_0, k = 1, 2, 3)$  时, 系统(1)在正稳态解  $E^*$  处发生 Hopf 分支。

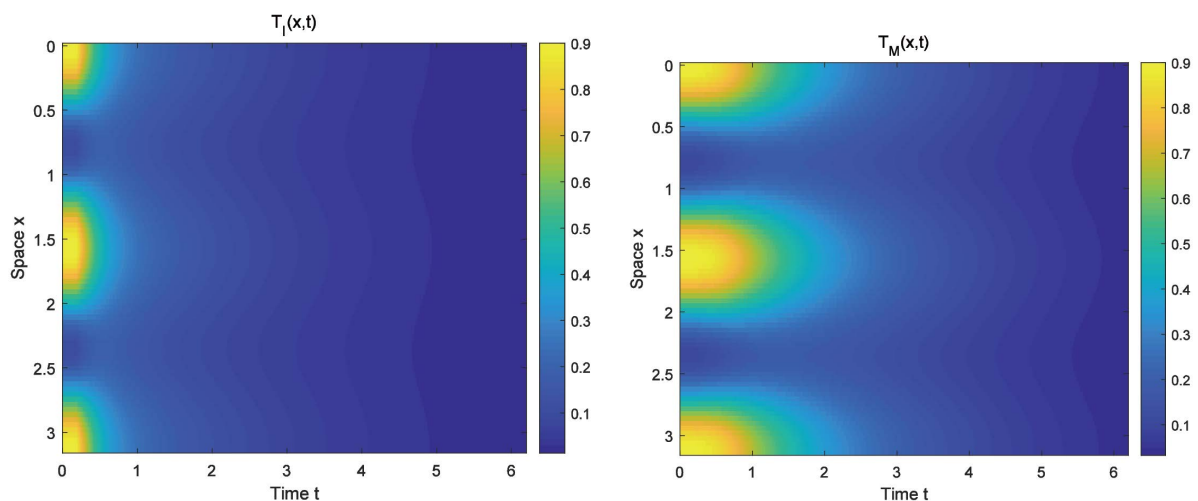
### 3. 数值模拟

本节进行了一些数值模拟来进一步展示前面的理论结果。

**例 1** 选择参数为  $a_1 = 1, a_4 = 0.25, c_1 = 0.2, c_2 = 0.1, c_3 = 0.2, c_4 = 0.345, d_1 = 1, d_2 = 0.5, d_3 = 0.5, \alpha = 1, \rho = 0.15, k = 0.9, d_{T_1} = 0.01, d_{T_M} = 0.1, d_I = 0.1, \tau = 0.2$ 。这时

$$(a_1 + d_2 + c_1 k / d_1)(d_3 + a_4 + c_3 k / d) - 2a_1 a_4 > 0,$$

定理 1 的条件都成立,  $E_0(0, 0, 0.9)$  是渐近稳定的。最终在免疫细胞存在的情况下, 在间期(有丝分裂前期)和有丝分裂期的肿瘤细胞都会消亡。数值模拟见图 1, 初始条件为  $T_1(j, i) = 0.5 + 0.4 \cos 4x, T_M(j, i) = 0.5 + 0.4 \cos 4x, I(j, i) = 1 + 0.8 \cos 4x, (x, i) \in [0, \pi] \times [-\tau, 0]$ 。



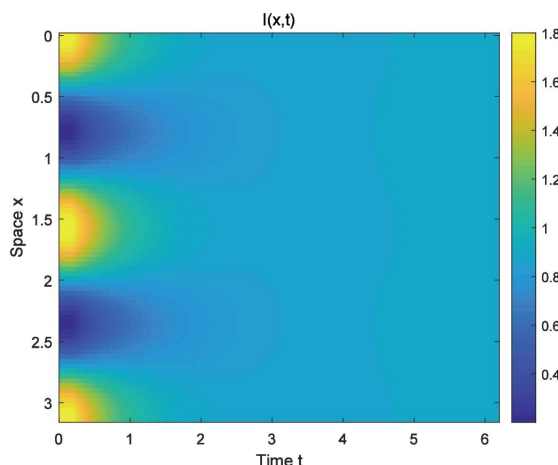


Figure 1. The boundary steady state solution  $E_0$  is asymptotically stable

图 1. 边界稳态解  $E_0$  渐近稳定

例 2 选择  $a_1=1, a_4=0.4, c_1=0.01, c_2=0.009, c_3=0.01, c_4=0.009, d_1=0.03, d_2=0.1, d_3=0.29, \alpha=0.3, \rho=0.1, k=0.016, d_{T_I}=0.01, d_{T_M}=0.1, d_I=0.1$ , 使得(H2)成立。通过计算, 发现只有  $n=0$  时, 特征方程(6)有正根且  $\tau_0 \approx 3.6029$ 。当  $0 \leq \tau = 2 < \tau_0$  时,  $E^*$  是渐近稳定的。此时肿瘤细胞在分裂间期和分裂期增长速度较快, 而免疫细胞的吞噬能力较弱, 所以三者最终在  $E^*$  处达到共存, 见图 2。当  $\tau = \tau_0$  时, 系统(1)在正稳态解  $E^*$  处发生 Hopf 分支。当  $\tau = 3.8 > \tau_0$  时,  $E^*$  是不稳定的, 存在轨道稳定的周期解, 见图 3。图 2 和图 3 的初始条件为  $T_I(j, i) = 0.05 + 0.02 \cos 4x, T_M(j, i) = 0.05 + 0.02 \cos 4x, I(j, i) = 2 + \cos 4x, (x, t) \in [0, \pi] \times [-\tau, 0]$ 。

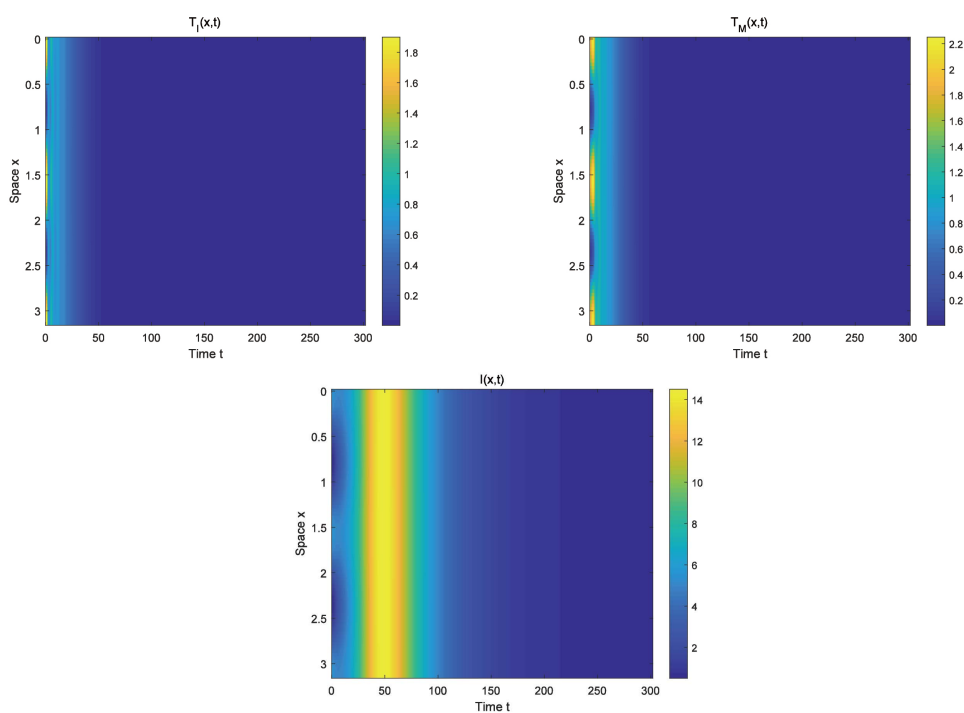
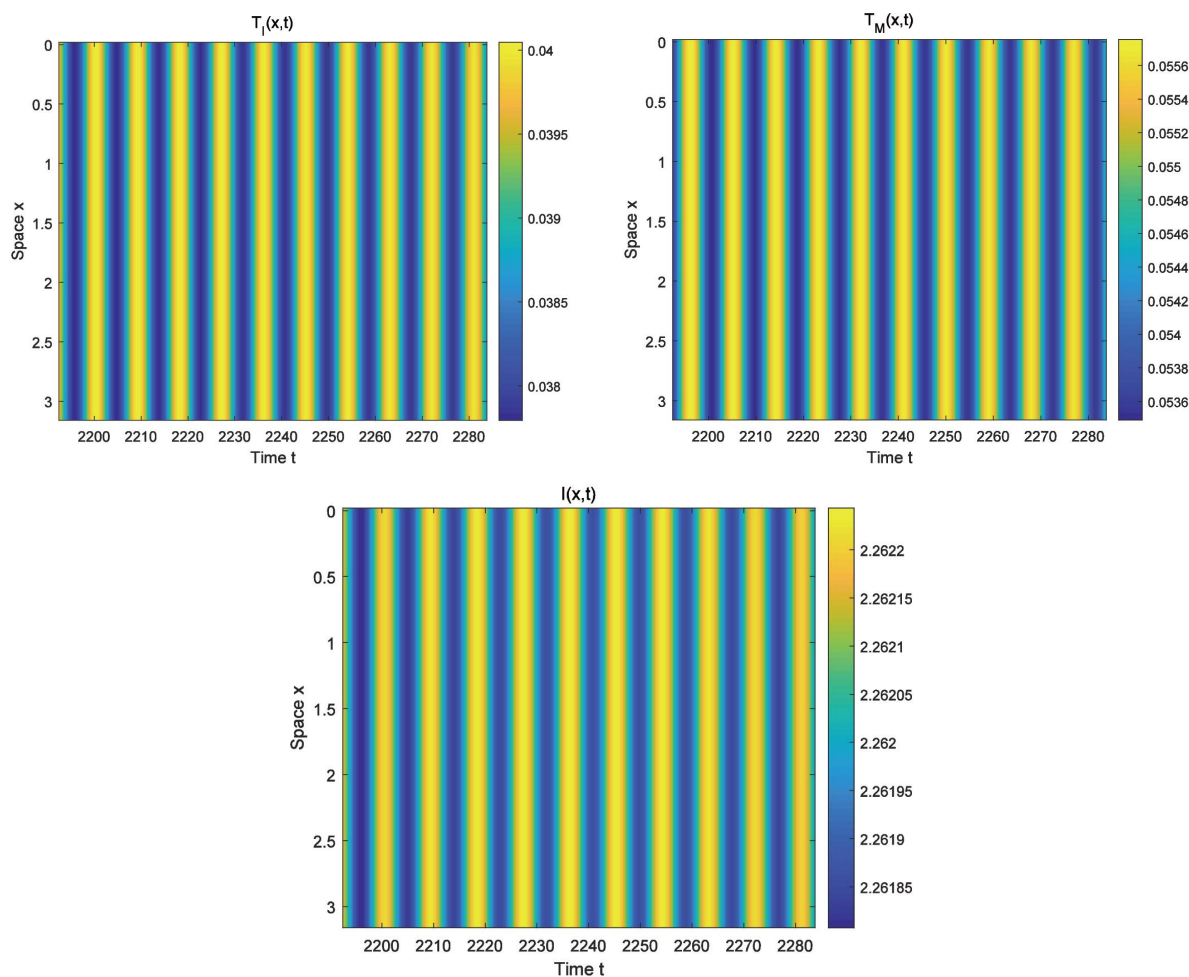


Figure 2. The positive steady state solution  $E^*$  is asymptotically stable

图 2. 正稳态解  $E^*$  渐近稳定



**Figure 3.** A spatially homogeneous periodic solution exists near the positive steady-state solution  $E^*$

**图 3.** 正稳态解  $E^*$  附近存在空间齐次周期解

#### 4. 讨论

本文建立的肿瘤 - 免疫模型考虑了三种细胞群体: 免疫细胞, 间期和有丝分裂阶段的肿瘤细胞, 并考虑了细胞周期阶段时滞。对于模型稳定性进行了分析, 特别是时滞对稳定性的影响。由于时滞的加入, 使得系统变得更为复杂。首先分析边界稳态解, 发现没有时滞时, 如果肿瘤细胞在有丝分裂前和有丝分裂时刻生长缓慢, 在免疫细胞的作用下达到平衡状态, 但时滞的引入使得系统不稳定; 当肿瘤细胞具有较快的生长速度而免疫细胞吞噬功能较弱时, 三者处于共存状态, 即正稳态解存在。稳定性分析结果说明时滞是产生振荡周期解的主要原因。

从模型的整体角度来看, 本文所研究的模型具有局限性。事实上, 免疫系统十分复杂, 文中模型只是探讨了免疫细胞与肿瘤细胞在空间表面的相互作用和影响, 并没有具体说明如果加入药物, 药物浓度剂量是如何抑制肿瘤细胞的, 因此有待进一步深入研究。

#### 基金项目

本研究受国家自然科学基金(11901172), 黑龙江省属高校基本科研业务费(2022-KYYWF-1043, 2021-KYYWF-0017)的资助支持。



## 参考文献

- [1] Friedman, A., Tian, J.P., Fulci, G., Chiocca, E.A. and Wang, J. (2006) Glioma Virotherapy: Effects of Innate Immune Suppression and Increased Viral Replication Capacity. *Cancer Research*, **66**, 2314-2319. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2661>
- [2] Phan, T.A. and Tian, J.P. (2017) The Role of the Innate Immune System in Oncolytic Virotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2017**, Article ID: 6587258. <https://doi.org/10.1155/2017/6587258>
- [3] Kuznetsov, V.A., Makalkin, I.A., Taylor, M.A. and Perelson, A.S. (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>
- [4] Kirschner, D. and Panetta, J.C. (1998) Modeling Immunotherapy of the Tumor—Immune Interaction. *Journal of Mathematical Biology*, **37**, 235-252. <https://doi.org/10.1007/s002850050127>
- [5] Baker, C.T.H., Bocharov, G.A., Paul, C.A.H. and Rihan, F.A. (1998) Modelling and Analysis of Time-Lags in Some Basic Patterns of Cell Proliferation. *Journal of Mathematical Biology*, **37**, 341-371. <https://doi.org/10.1007/s002850050133>
- [6] Zheng, J. and Xing, R. (2020) Bifurcation for a Free-Boundary Tumor Model with Extracellular Matrix and Matrix Degrading Enzymes. *Journal of Differential Equations*, **268**, 3152-3170. <https://doi.org/10.1016/j.jde.2019.09.055>
- [7] Shu, Y., Huang, J., Dong, Y. and Takeuchi, Y. (2020) Mathematical Modeling and Bifurcation Analysis of Pro- and Anti-Tumor Macrophages. *Applied Mathematical Modelling*, **88**, 758-773. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2020.06.042>
- [8] Ruan, S. (2020) Nonlinear Dynamics in Tumor-Immune System Interaction Models with Delays. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, **26**, 541-602. <https://doi.org/10.3934/dcdsb.2020282>
- [9] Pang, L., Liu, S., Zhang, X. and Tian, T.H. (2020) Mathematical Modeling and Dynamic Analysis of Anti-Tumor Immune Response. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, **62**, 473-488. <https://doi.org/10.1007/s12190-019-01292-9>
- [10] Das, P., Mukherjee, S. and Das, P. (2019) An Investigation on Michaelis-Menten Kinetics Based Complex Dynamics of Tumor-Immune Interaction. *Chaos, Solitons & Fractals*, **128**, 297-305. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.08.006>
- [11] Yu, M., Huang, G., Dong, Y. and Takeuchi, Y. (2020) Complicated Dynamics of Tumor-Immune System Interaction Model with Distributed Time Delay. *Discrete & Continuous Dynamical Systems-B*, **25**, 2391-2406. <https://doi.org/10.3934/dcdsb.2020015>
- [12] 王晶囡, 杨德中. 具时滞扩散效应的病原体——免疫模型的稳定性及分支[J]. 数学物理学报, 2021, 41(4): 1204-1217.
- [13] 刘高杨, 丁宇婷. 具时滞的肿瘤免疫扩散模型的动力学性质分析[J]. 沈阳大学学报(自然科学版), 2021, 33(5): 445-454.
- [14] Villasana, M. and Radunskaya, A. (2003) A Delay Differential Equation Model for Tumor Growth. *Journal of Mathematical Biology*, **47**, 270-294. <https://doi.org/10.1007/s00285-003-0211-0>
- [15] Zhao, J. and Wei, J. (2009) Stability and Bifurcation in a Two Harmful Phytoplankton—Zooplankton System. *Chaos, Solitons & Fractals*, **39**, 1395-1409. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2007.05.019>