

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2021.01.023

考虑化疗、免疫治疗及分布时滞的肿瘤动力学模型^①

王 苗, 张国洪

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 研究了一个描述体内肿瘤细胞与免疫系统相互作用的动力学模型, 分析了化疗、免疫治疗及分布时滞对系统动力学性态的影响. 发现只要化疗效果足够好, 肿瘤细胞就一定会被清除掉; 而如果要在免疫细胞持续生存的条件下清除掉肿瘤细胞, 需要保证在化疗效果较好的前提下, 加大免疫治疗的强度; 当免疫治疗强度较大, 化疗效果较小时, 肿瘤与免疫细胞可能共存. 同时还发现, 分布时滞的引入可能导致系统产生周期震荡现象, 进而可以解释肿瘤的复发现象.

关 键 词: 化疗; 免疫治疗; 分布时滞; 稳定性; 周期震荡

中图分类号: O175

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2021)01-0153-07

近年来人体内肿瘤与免疫系统之间的相互关系逐渐成为研究的热点问题, 其中借助数学动力学模型来研究二者随时间演化的动力学性态成为一条重要的研究途径^[1]. 特别地, 文献[2]将免疫系统分为两个子类, 即狩猎细胞(细胞毒性 T 淋巴细胞)和静息细胞(T 辅助细胞), 并借助经典捕食-食饵模型研究了肿瘤与免疫细胞的相互关系. 考虑到静息细胞向狩猎细胞的转化需要时间, 文献[3-4]在文献[2]的基础上研究了转化时滞对系统动力学性态的影响, 发现时滞可能会使系统产生周期解. 文献[3-4]考虑的是离散时滞, 即假设转化时间是一个固定的常数. 若假设转化时间在某一个值附近波动, 则考虑分布时滞会更加准确^[5].

同时, 由于单靠人体自身免疫往往无法消除肿瘤, 因此在肿瘤免疫系统中考虑各种治疗并研究其效果是非常有意义的. 当前常用的治疗方法有化疗、免疫治疗及放射治疗^[6-8]. 本文在文献[2]的基础上同时考虑化疗、免疫治疗及分布时滞得到如下动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{dM(t)}{dt} = r_1 M(t)(1 - b_1 M(t)) - \alpha M(t)N(t) - a_1 M(t)U(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} = \beta_1 N(t) \int_0^\infty k(s)Z(t-s)ds - d_1 N(t) - a_2 N(t)U(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} = p + r_2 Z(t)(1 - b_2 Z(t)) - \beta_2 N(t) \int_0^\infty k(s)Z(t-s)ds - d_2 Z(t) - a_3 Z(t)U(t) \\ \frac{dU(t)}{dt} = v - d_3 U(t) \end{cases} \quad (1)$$

其中: $M(t)$, $N(t)$, $Z(t)$ 分别表示 t 时刻肿瘤细胞、狩猎细胞(CTL 细胞)、静息细胞(辅助性 T 细胞)的数

① 收稿日期: 2020-01-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(11701472, 11871403).

作者简介: 王 苗, 硕士研究生, 主要从事生物数学及动力系统理论及其应用研究.

通信作者: 张国洪, 教授.

量; $U(t)$ 表示药物的浓度; r_1 和 r_2 分别为肿瘤细胞和静息细胞的内禀生长率; α 为狩猎细胞对肿瘤细胞的杀灭率; β_1 和 β_2 为静息细胞向狩猎细胞的转化率; $b_i (i = 1, 2)$ 为环境容纳量; $d_i (i = 1, 2, 3)$ 为相应细胞死亡率及药物的衰减率; p 为辅助性 T 细胞外部免疫输入率, 代表免疫治疗的强度; v 为化学药物的输入率, $a_i (i = 1, 2, 3)$ 为化疗药物对相应细胞的杀伤率. 本文假设静息细胞向狩猎细胞的转化时间依概率密度函数 $k(s)$ 分布, 满足 $k(s) \geq 0$ 且 $\int_0^\infty k(s) ds = 1$.

1 平衡点的存在性及稳定性

1.1 平衡点的存在性

首先讨论系统(1)平衡点的存在性. 定义

$$p^* = \frac{d_1 d_3 + a_2 v}{\beta_1^2 d_3^2} (r_2 b_2 (d_1 d_3 + a_2 v) - \beta_1 (r_2 d_3 - d_2 d_3 - a_3 v))$$

则可得如下定理 1.

定理 1 系统(1)的平衡点存在性情况如下:

(i) 系统总存在无肿瘤—无免疫平衡点 $E_1 = (0, 0, Z_1, U_1)$, 其中

$$Z_1 = \frac{r_2 d_3 - d_2 d_3 - a_3 v + \sqrt{(d_2 d_3 + a_3 v - r_2 d_3)^2 + 4 p r_2 b_2 d_3^2}}{2 r_2 b_2 d_3}, U_1 = \frac{v}{d_3}$$

(ii) 若 $a_1 < a_1^*$ 成立, 则存在无免疫平衡点 $E_2 = (M_2, 0, Z_2, U_2)$, 其中

$$a_1^* = \frac{r_1 d_3}{v}, M_2 = \frac{r_1 d_3 - a_1 v}{r_1 b_1 d_3}, Z_2 = Z_1, U_2 = U_1$$

(iii) 若 $p > p^*$ 成立, 则存在无肿瘤平衡点 $E_3 = (0, N_3, Z_3, U_3)$, 其中

$$N_3 = \frac{p + r_2 Z_3 (1 - b_2 Z_3) - d_2 Z_3 - a_3 Z_3 U_3}{\beta_2 Z_3}, Z_3 = \frac{d_1 d_3 + a_2 v}{\beta_1 d_3}, U_3 = U_1$$

(iv) 若 $a_1 < a_1^{**}$, $p > p^*$ 成立, 则存在共存平衡点 $E_4 = (M_4, N_4, Z_4, U_4)$, 其中

$$a_1^{**} = \frac{r_1 - \alpha N_4}{U_4}, M_4 = \frac{r_1 - \alpha N_4 - a_1 U_4}{r_1 b_1}, N_4 = N_3, Z_4 = Z_3, U_4 = U_1$$

证 这里仅证明无肿瘤平衡点 E_3 和共存平衡点 E_4 的存在性. 令系统(1)中的 4 个等式右边为零, 则得到以下方程组:

$$\begin{cases} r_1 M(1 - b_1 M) - \alpha MN - a_1 MU = 0 \\ \beta_1 Z - d_1 - a_2 U = 0 \\ p + r_2 Z(1 - b_2 Z) - \beta_2 NZ - d_2 Z - a_3 ZU = 0 \\ v - d_3 U = 0 \end{cases} \quad (2)$$

由方程组(2)第 4 个等式解出 $U_3 = \frac{v}{d_3}$, 代入第 2 个等式得到 $Z_3 = \frac{d_1 d_3 + a_2 v}{\beta_1 d_3}$, 进而由第 3 个等式可得

$$N_3 = \frac{p + r_2 Z_3 (1 - b_2 Z_3) - d_2 Z_3 - a_3 Z_3 U_3}{\beta_2 Z_3}$$

显然 $Z_3 > 0$, $U_3 > 0$. 注意到

$$\begin{aligned} N_3 > 0 &\Leftrightarrow p + r_2 Z_3 (1 - b_2 Z_3) - d_2 Z_3 - a_3 Z_3 U_3 > 0 \\ &\Leftrightarrow p > p^* \end{aligned}$$

知此时存在无肿瘤平衡点 E_3 .

若共存平衡点 E_4 存在, 显然 $N_4 = N_3$, $Z_4 = Z_3$, $U_4 = U_3$. 将 N_4, Z_4, U_4 代入方程组(2)的第一个等式, 计算得

$$M_4 = \frac{r_1 - \alpha N_4 - a_1 U_4}{r_1 b_1}$$

注意到

$$\begin{aligned} M_4 > 0 &\Leftrightarrow r_1 - \alpha N_4 - a_1 U_4 > 0 \\ &\Leftrightarrow a_1 < a_1^{**} \end{aligned}$$

知此时存在共存平衡点 E_4 . 定理证毕.

1.2 平衡点的稳定性

首先讨论时滞为零的情况, 此时系统(1) 变为如下常微分方程:

$$\begin{cases} \frac{dM(t)}{dt} = r_1 M(t)(1 - b_1 M(t)) - \alpha M(t)N(t) - a_1 M(t)U(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} = \beta_1 N(t)Z(t) - d_1 N(t) - a_2 N(t)U(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} = p + r_2 Z(t)(1 - b_2 Z(t)) - \beta_2 N(t)Z(t) - d_2 Z(t) - a_3 Z(t)U(t) \\ \frac{dU(t)}{dt} = v - d_3 U(t) \end{cases} \quad (3)$$

由于时滞不改变平衡点的存在性, 计算系统(3) 在平衡点 $E_i (i = 1, 2, 3, 4)$ 处的雅可比矩阵得:

$$J_{E_i} = \begin{pmatrix} A_i & -\alpha M_i & 0 & -a_1 M_i \\ 0 & B_i & \beta_1 N_i & -a_2 N_i \\ 0 & -\beta_2 Z_i & C_i & -a_3 Z_i \\ 0 & 0 & 0 & -d_3 \end{pmatrix}$$

其中 $A_i = r_1 - 2r_1 b_1 M_i - \alpha N_i - a_1 U_i$, $B_i = \beta_1 Z_i - d_1 - a_2 U_i$, $C_i = -r_2 b_2 Z_i - \frac{p}{Z_i}$. 则系统(3) 在平衡点 $E_i (i = 1, 2, 3, 4)$ 处的特征方程为

$$(\lambda + d_3)(\lambda - A_i)((\lambda - B_i)(\lambda - C_i) + \beta_1 \beta_2 N_i Z_i) = 0 \quad (4)$$

从而可得如下定理 2.

定理 2 系统(3) 各平衡点稳定性情况如下:

- (i) 如果 $a_1 > a_1^*$, $p < p^*$ 成立, 则无肿瘤-无免疫平衡点 E_1 局部渐近稳定;
- (ii) 假设 $a_1 < a_1^*$. 如果 $p < p^*$ 成立, 则无免疫平衡点 E_2 局部渐近稳定;
- (iii) 假设 $p > p^*$. 如果 $a_1 > a_1^{**}$ 成立, 则无肿瘤平衡点 E_3 局部渐近稳定;
- (iv) 若共存平衡点 E_4 存在, 即 $a_1 < a_1^{**}$, $p > p^*$ 成立, 则必然局部渐近稳定.

证 (i) 对无肿瘤-无免疫平衡点 $E_1 = (0, 0, Z_1, U_1)$, 由(4) 式可得对应的特征值分别为:

$$\lambda_1 = -d_3, \lambda_2 = -r_2 b_2 Z_1 - \frac{p}{Z_1}, \lambda_3 = \frac{r_1 d_3 - a_1 v}{d_3}, \lambda_4 = \frac{\beta_1 Z_1 d_3 - d_1 d_3 - a_2 v}{d_3}$$

显然 $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$. 如果 $a_1 > a_1^*$ 成立, 有 $\lambda_3 < 0$. 注意到

$$\beta_1 Z_1 d_3 - d_1 d_3 - a_2 v < 0 \Leftrightarrow p < p^*$$

从而当 $p < p^*$ 时 $\lambda_4 < 0$, E_1 局部渐近稳定.

(ii) 对无免疫平衡点 $E_2 = (M_2, 0, Z_2, U_2)$, 由(4) 式可得对应的特征值分别为:

$$\lambda_1 = -d_3, \lambda_2 = -r_1 b_1 M_2, \lambda_3 = -r_2 b_2 Z_2 - \frac{p}{Z_2}, \lambda_4 = \frac{\beta_1 Z_2 d_3 - d_1 d_3 - a_2 v}{d_3}$$

显然 $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$, $\lambda_3 < 0$. 从而当 $p < p^*$ 成立时, $\lambda_4 < 0$, E_2 局部渐近稳定.

(iii) 对无肿瘤平衡点 $E_3 = (0, N_3, Z_3, U_3)$, 由(4) 式可得对应的特征方程为:

$$(\lambda + d_3)(\lambda - r_1 + \alpha N_3 + a_1 U_3)(\lambda^2 + \frac{p + r_2 b_2 Z_3^2}{Z_3} \lambda + \beta_1 \beta_2 N_3 Z_3) = 0$$

则有特征值 $\lambda_1 = -d_3$, $\lambda_2 = r_1 - \alpha N_3 - a_1 U_3$. λ_3, λ_4 是下列二次方程的两个根:

$$\lambda^2 + \frac{p + r_2 b_2 Z_3^2}{Z_3} \lambda + \beta_1 \beta_2 N_3 Z_3 = 0$$

显然 $\lambda_1 < 0$. 注意到

$$\lambda_3 + \lambda_4 = -\frac{p + r_2 b_2 Z_3^2}{Z_3} < 0, \lambda_3 \lambda_4 = \beta_1 \beta_2 N_3 Z_3 > 0$$

知 λ_3, λ_4 一定有负实部. 从而当 $\lambda_2 < 0$, 即 $r_1 - \alpha N_3 - a_1 U_3 < 0$ 或 $a_1 > a_1^{**}$ 时 E_3 局部渐近稳定.

(iv) 对共存平衡点 $E_4 = (M_4, N_4, Z_4, U_4)$, 由(4)式可得对应的特征方程为:

$$(\lambda + d_3)(\lambda + r_1 b_1 M_4) \left(\lambda^2 + \frac{p + r_2 b_2 Z_4^2}{Z_4} \lambda + \beta_1 \beta_2 N_4 Z_4 \right) = 0$$

则系统(3)在 E_4 处的特征值分别为 $\lambda_1 = -d_3$, $\lambda_2 = -r_1 b_1 M_4$, λ_3, λ_4 是下列二次方程的两个根:

$$\lambda^2 + \frac{p + r_2 b_2 Z_4^2}{Z_4} \lambda + \beta_1 \beta_2 N_4 Z_4 = 0$$

显然 $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$. 注意到

$$\lambda_3 + \lambda_4 = -\frac{p + r_2 b_2 Z_4^2}{Z_4} < 0, \lambda_3 \lambda_4 = \beta_1 \beta_2 N_4 Z_4 > 0$$

知 λ_3, λ_4 一定有负实部, 从而只要共存平衡点 E_4 存在则局部渐近稳定. 定理证毕.

定理 3 系统(3)任意两个平衡点不可能同时稳定.

证 若无肿瘤-无免疫平衡点 E_1 局部渐近稳定, 即有 $a_1 > a_1^*$, $p < p^*$ 成立, 此时 E_2, E_3, E_4 不存在. 因此平衡点 E_1 不可能与其他平衡点同时稳定. 若无免疫平衡点 E_2 存在且局部渐近稳定, 即有 $a_1 < a_1^*$, $p < p^*$ 成立, 则此时 E_3, E_4 不存在, 因此平衡点 E_2 不可能与其他平衡点同时稳定. 若无肿瘤平衡点 E_3 存在且局部渐近稳定, 即有 $p > p^*$, $a_1 > a_1^{**}$ 成立, 此时 E_4 不存在, 因此 E_3, E_4 不可能同时稳定. 定理证毕.

注 对系统(3)容易证明如果 $a_1 > a_1^*$, 则 $M(t) \rightarrow 0 (t \rightarrow \infty)$, 从而知只要化疗效果足够好, 即化疗效应参数满足 $a_1 > a_1^*$, 则肿瘤细胞一定会被清除掉. 图 1 为系统(3)在 $a_1 - p$ 参数平面上的分支图, 其中区域 I, II 和 III 分别表示无肿瘤-无免疫平衡点 E_1 、无免疫平衡点 E_2 、无肿瘤平衡点 E_3 的稳定区域; 区域 IV 表示共存平衡点 E_4 的稳定区域. 再由定理 2 和定理 3 可知, 如果要在免疫细胞持续生存的条件下清除掉肿瘤细胞, 需要在保证化疗效果较好的前提($a_1 > a_1^{**}$)下加大免疫治疗使得免疫治疗输入参数满足 $p > p^*$ (见图 1 参数区域 III). 当免疫治疗强度较大, 化疗效果较小, 即 $a_1 < a_1^{**}$, $p > p^*$ 时, 肿瘤与免疫细胞可能共存(见图 1 参数区域 IV).

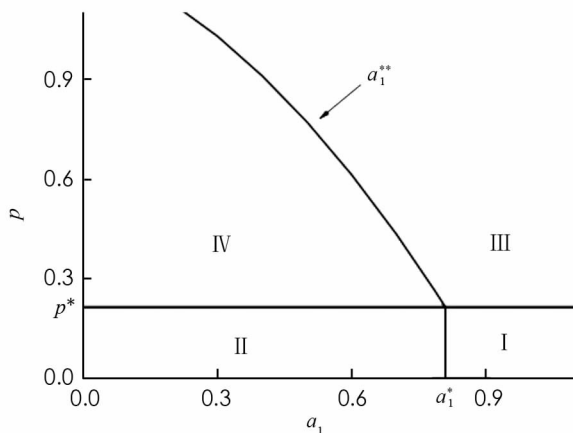


图 1 系统(3)在 $a_1 - p$ 参数平面上的分支图

2 周期解的存在性

本节考虑分布时滞对平衡点稳定性的影响. 取核函数为弱核, 即 $k(s) = me^{-ms}$, $m > 0$, 则 $\frac{1}{m}$ 为平均时滞. 引入新的变量

$$Y = \int_0^\infty k(s) Z(t-s) ds$$

此时系统(1) 变为如下等价的常微分方程:

$$\begin{cases} \frac{dM(t)}{dt} = r_1 M(t)(1 - b_1 M(t)) - \alpha M(t)N(t) - a_1 M(t)U(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} = \beta_1 N(t)Y(t) - d_1 N(t) - a_2 N(t)U(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} = p + r_2 Z(t)(1 - b_2 Z(t)) - \beta_2 N(t)Y(t) - d_2 Z(t) - a_3 Z(t)U(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} = mZ(t) - mY(t) \\ \frac{dU(t)}{dt} = v - d_3 U(t) \end{cases} \quad (5)$$

系统(3) 的共存平衡点等价于系统(5) 的正平衡点 $E^* = (M_4, N_4, Z_4, Y_4, U_4)$, 其中 $Y_4 = Z_4$.

讨论系统(5) 正平衡点 E^* 的稳定性. 计算 E^* 处的雅可比矩阵得:

$$J_{E^*} = \begin{pmatrix} -r_1 b_1 M_4 & -\alpha M_4 & 0 & 0 & -a_1 M_4 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_1 N_4 & -a_2 N_4 \\ 0 & -\beta_2 Y_4 & \beta_2 N_4 - r_2 b_2 Z_4 - \frac{p}{Z_4} & -\beta_2 N_4 & -a_3 Z_4 \\ 0 & 0 & m & -m & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -d_3 \end{pmatrix}$$

从而可得特征方程如下:

$$(\lambda + d_3)(\lambda + r_1 b_1 M_4) \left(\lambda^3 + \left(m - \beta_2 N_4 + r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4} \right) \lambda^2 + \left(m r_2 b_2 Z_4 + \frac{m p}{Z_4} \right) \lambda + m \beta_1 \beta_2 N_4 Y_4 \right) = 0 \quad (6)$$

定义

$$m_{cr} \equiv \frac{\left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4} \right) \left(\beta_2 N_4 - r_2 b_2 Z_4 - \frac{p}{Z_4} \right) + \beta_1 \beta_2 N_4 Y_4}{r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}}$$

则可得如下结论.

定理 4 (i) 若 $m_{cr} \leq 0$, 则正平衡点 E^* 对所有时滞都局部渐近稳定.

(ii) 若 $m_{cr} > 0$, 则当 $m > m_{cr}$ 时, 正平衡点 E^* 局部渐近稳定; 当 $0 < m < m_{cr}$ 时, 正平衡点 E^* 不稳定, 且在 $m = m_{cr}$ 处发生 Hopf 分支.

证 由(6) 式可得系统在正平衡点 E^* 处有特征值 $\lambda_1 = -d_3 < 0$, $\lambda_2 = -r_1 b_1 M_4 < 0$, 其余特征值为下列三次方程的 3 个根:

$$\lambda^3 + L_1(m)\lambda^2 + L_2(m)\lambda + L_3(m) = 0$$

其中

$$L_1(m) = m - \beta_2 N_4 + r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}$$

$$L_2(m) = m \left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4} \right)$$

$$L_3(m) = m \beta_1 \beta_2 N_4 Y_4$$

注意到 $L_2(m) > 0$, $L_3(m) > 0$. 由赫尔维兹判据可知, 3 个根都具有负实部, 即 E^* 局部渐近稳定的充要条件是

$$Q(m) \equiv L_1(m)L_2(m) - L_3(m) > 0$$

代入 $L_i(m)$ ($i = 1, 2, 3$) 计算可得:

$$Q(m) = \left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}\right) m^2 - \left(\left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}\right) \left(\beta_2 N_4 - r_2 b_2 Z_4 - \frac{p}{Z_4}\right) + \beta_1 \beta_2 N_4 Y_4\right) m \quad (7)$$

若 $m_{cr} \leq 0$, 则 $Q(m) > 0$ 对所有的 $m > 0$ 成立; 若 $m_{cr} > 0$, 则

$$Q(m) > 0 \Leftrightarrow m > m_{cr}$$

从而知: 若 $m_{cr} \leq 0$, 则正平衡点 E^* 对所有时滞都局部渐近稳定; 若 $m_{cr} > 0$, 则当 $m > m_{cr}$ 时正平衡点 E^* 局部渐近稳定, 当 $0 < m < m_{cr}$ 时 E^* 不稳定, 当 $m = m_{cr}$ 时 $Q(m_{cr}) = 0$, 易知特征方程(6)有一对纯虚根. 接下来由文献[9]知只需验证 Hopf 分支发生的横截条件. 由(7)式可以得到:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dm} Q(m) \big|_{m=m_{cr}} &= 2 \left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}\right) m_{cr} - \left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}\right) \left(\beta_2 N_4 - r_2 b_2 Z_4 - \frac{p}{Z_4}\right) - \beta_1 \beta_2 N_4 Y_4 = \\ &= \left(r_2 b_2 Z_4 + \frac{p}{Z_4}\right) \left(\beta_2 N_4 - r_2 b_2 Z_4 - \frac{p}{Z_4}\right) + \beta_1 \beta_2 N_4 Y_4 > 0 \end{aligned}$$

从而由文献[9]知, 系统(5)在 $m = m_{cr}$ 处发生 Hopf 分支.

3 数值模拟

我们取定一组参数, $r_1 = 1.1$, $r_2 = 0.06$, $b_1 = 2 \times 10^{-7}$, $b_2 = 1 \times 10^{-7}$, $\beta_1 = 6.2 \times 10^{-7}$, $\beta_2 = 5 \times 10^{-7}$, $\alpha = 1.101 \times 10^{-5}$, $p = 0.3$, $v = 0.8$, $d_1 = 0.0412$, $d_2 = 0.01$, $d_3 = 0.9$, $a_1 = 0.1$, $a_2 = 0.02$, $a_3 = 0.02$, 则可以得到系统(5)正平衡点 $E^* = (1.4276 \times 10^6, 6.3309 \times 10^4, 9.5125 \times 10^4, 9.5125 \times 10^4, 0.8889)$. 通过计算可得 $m_{cr} = 3.2841$, 取 $m = 5$, 则此时正平衡点 E^* 是局部渐近稳定的; 取 $m = 3.1$, 则此时正平衡点 E^* 不稳定. 图 2 是系统(5)的相图, 从中可以看到平均时滞比较小时, 即当 $m > m_{cr}$ 时, 正平衡点 E^* 是一个稳定的焦点; 当平均时滞增加越过一个阈值, 即当 $m < m_{cr}$ 时, 正平衡点 E^* 不稳定, 系统在 E^* 附近通过 Hopf 分支产生周期解. 从而可知分布时滞的引入可能导致系统产生周期震荡现象, 进而可以解释肿瘤的复发现象.

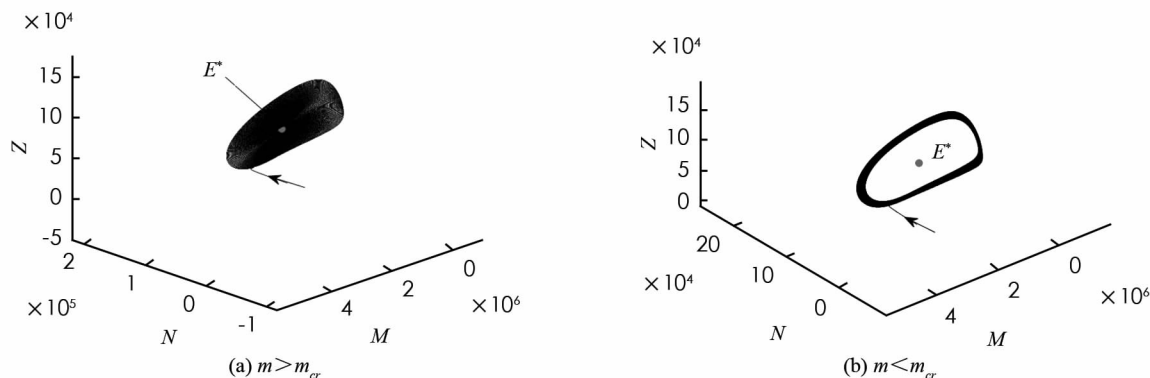


图 2 系统(5)相图

参考文献:

- [1] KUZNETSOV V A, MAKALKIN I A, TAYLOR M A. Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 1994, 56(2): 295-321.
- [2] SARKAR R R, BANERJEE S. Cancer Self Remission and Tumor Stability-A Stochastic Approach [J]. Mathematical Biosciences, 2005, 196(1): 65-81.
- [3] BANERJEE S, SARKAR R R. Delay-Induced Model for Tumor-Immune Interaction and Control of Malignant Tumor Growth [J]. Biosystems, 2008, 91(1): 268-288.
- [4] KHAJANCHI S, NIETO J J. Mathematical Modeling of Tumor-Immune Competitive System, Considering the Role of Time Delay [J]. Applied Mathematics and Computation, 2019, 340: 180-205.
- [5] PIOTROWSKA M J, BODNAR M. Influence of Distributed Delays on the Dynamics of a Generalized Immune System

- Cancerous Cells Interactions Model [J]. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 2018, 54: 389-415.
- [6] DE PILLIS L G, GU W, RADUNSKAYA A E. Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations [J]. Journal of Theoretical Biology, 2006, 238(4): 841-862.
- [7] HERRERA F G, IRVING M, KANDALAFT L E, et al. Rational Combinations of Immunotherapy with Radiotherapy in Ovarian Cancer [J]. The Lancet Oncology, 2019, 20(8): e417-e433.
- [8] LIU P, LIU X J. Dynamics of a Tumor-Immune Model Considering Targeted Chemotherapy [J]. Chaos, Solitons and Fractals; the Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena, 2017, 98: 7-13.
- [9] HASSARD B D, KAZARINOFF N D, WAN Y H. Theory and Applications of Hopf Bifurcation [M]. London: Cambridge University Press, 1981: 713-714.

On Dynamics of a Tumor-Immune Model Considering Chemotherapy, Immunotherapy and Distributed Delay

WANG Miao, ZHANG Guo-hong

School of Mathematics and Statistic, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: In this paper, a kinetic model describing the interaction between tumor cells and the immune system in humans has been proposed with the consideration of the effect of chemotherapy, immunotherapy, and distribution delays on the dynamics of the system. It has been found that, as long as the effect of chemotherapy is good enough, tumor cells will be eliminated; and if the tumors can be destroyed when the immune cells continue to survive, it is needed to increase the intensity of immunotherapy under the premise of good chemotherapy effect; when the intensity of immunotherapy is large and the effect of chemotherapy is small, tumors and immune cells may coexist. At the same time, it has also been found that the introduction of distributed delays may lead to the appearance of periodic oscillation phenomena, which can explain the recurrence of the tumors.

Key words: chemotherapy; immunotherapy; distribution delay; stability; periodic oscillation

责任编辑 张 桢