

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2021.03.017

考虑复合治疗及分布时滞的肿瘤-免疫动力学模型^①

邵 敏， 张国洪

西南大学 数学与统计学院，重庆 400715

摘要：假设免疫细胞由肿瘤激发生成并依据 logistic 自然增长，建立了一个考虑化疗、免疫治疗及免疫激发分布时滞的肿瘤-免疫动力学模型. 首先在无时滞的情况下，得到控制和清除肿瘤细胞的阈值条件，发现只要化疗药物浓度高，则可以直接清除肿瘤，但此时免疫系统处于较低水平；如果结合化疗和免疫治疗，则可以在保持免疫系统处于较高水平条件下清除肿瘤. 接着研究了免疫激发分布时滞对系统动力学性态的影响，得到了在正平衡点处产生 Hopf 分支的条件，发现当平均时滞处于中间水平时可能导致系统产生周期震荡的现象，进而可以解释肿瘤的长期复发现象.

关 键 词：复合治疗；logistic 增长；分布时滞；稳定性；Hopf 分支

中图分类号：O175 **文献标志码：**A **文章编号：**1000-5471(2021)03-0111-08

近年来肿瘤的产生和治疗在生物和医学等众多领域引起了十分广泛的关注. 不同的数学动力学模型被构建出来研究肿瘤与体内免疫系统之间的相互作用^[1-4]. 为了更好地降低肿瘤导致的死亡率或延长患者的寿命，研究不同治疗方案的效果是非常有意义的. 常见的肿瘤治疗方案有化疗、免疫治疗以及放射治疗^[5-6]. 考虑到肿瘤激活免疫效应细胞需要一定时间，文献[7-8]研究了免疫激发离散时滞对肿瘤免疫系统动力学性态的影响，注意到肿瘤激发免疫反应所需要的时间往往是在某一个值附近波动，因而考虑分布时滞在一定条件下会更加准确.

我们指出相关研究大多假设免疫细胞完全由肿瘤细胞激发，得到的相应模型往往表明体内免疫细胞在一定条件下可能会无限增长. 实际上体内免疫系统由多类细胞构成，有的免疫细胞，如巨噬细胞，在没有肿瘤细胞的条件下也会自然分泌和增长. 因而在考虑免疫细胞由肿瘤激发生成的同时假设其依据 logistic 自然增长也是非常有意义的，这在相关研究中还不多见. 同时，文献[10]提出循环淋巴细胞可以用来衡量免疫系统的健康状况并且促进免疫效应细胞的生长. 基于上述讨论，本文在经典的肿瘤免疫系统加入循环淋巴细胞，同时考虑了化疗、免疫治疗及分布时滞，并假设免疫细胞依据 logistic 自然增长，最终建立如下动力学模型：

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = a_1 T(1 - b_1 T) - mTI - q_1 M_1 T \\ \frac{dI}{dt} = \alpha_1 C + \alpha_2 I(1 - b_2 I) + nIG + kM_2 I - q_2 M_1 I \\ \frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - q_3 M_1 C \\ \frac{dM_1}{dt} = u_1(t) - \gamma_1 M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} = u_2(t) - \gamma_2 M_2 \end{cases} \quad (1)$$

① 收稿日期：2020-03-20

基金项目：国家自然科学基金项目(11701472).

作者简介：邵 敏，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，副教授.

其中: $G = \int_0^\infty K(s)T(t-s)ds$; $T(t), I(t), C(t)$ 分别表示 t 时刻肿瘤细胞、免疫细胞和循环淋巴细胞的数量; $M_1(t)$ 和 $M_2(t)$ 分别代表 t 时刻血液中的化疗药物和免疫治疗药物浓度; $u_1(t)$ 和 $u_2(t)$ 分别代表由外部输入的化疗药物和免疫治疗药物的数量; a_1 和 a_2 分别为肿瘤细胞和免疫细胞的内禀增长率; $\frac{1}{b_i} (i = 1, 2)$ 为环境容纳量; m 为免疫细胞对肿瘤细胞的杀死率; n 为肿瘤细胞对免疫细胞的激活率; k 为免疫治疗对免疫细胞的激活率; α_1 和 α_2 分别为循环淋巴细胞的转化率和自然转化率; β 为循环淋巴细胞的死亡率; $q_i (i = 1, 2, 3)$ 为化疗药物对相应细胞的杀伤率; $\gamma_i (i = 1, 2)$ 为化疗药物和免疫治疗药物的衰减率. 本文假设肿瘤激活免疫细胞进行免疫反应所需的时间依概率密度函数 $K(s)$ 分布, 满足 $K(s) \geq 0$ 且 $\int_0^\infty K(s)ds = 1$. 为了便于研究系统(1)的动力学行为, 假设输入的化疗药物 $u_1(t)$ 和免疫治疗药物 $u_2(t)$ 均为常数, 即 $u_1(t) = u_1, u_2(t) = u_2$.

设 $\Phi \in \mathcal{C}((-\infty, 0], \mathbb{R}^+)$, 由生物学意义给定系统(1)的非负初始条件如下:

$$T(t) = \Phi(t) \geq 0, I(0) \geq 0, C(0) \geq 0, M_1(0) \geq 0, M_2(0) \geq 0 \quad (2)$$

1 解的非负性和有界性

定理 1 系统(1)的所有解 $T(t), I(t), C(t), M_1(t), M_2(t)$ 是非负且有界的.

证 对系统(1)显然有:

$$\left. \frac{dT}{dt} \right|_{T=0} = 0, \left. \frac{dC}{dt} \right|_{C=0} \geq 0, \left. \frac{dM_1}{dt} \right|_{M_1=0} \geq 0, \left. \frac{dM_2}{dt} \right|_{M_2=0} \geq 0$$

由非负初始条件(2)知: $T(t), C(t), M_1(t), M_2(t)$ 均是非负的. 接着根据 $C(t)$ 的非负性, 可以得出

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{I=0} \geq 0$$

从而知

$$I(t) \geq 0$$

故系统(1)的所有解是非负的.

下面证明系统的有界性. 首先, 由系统(1)的第一个和第三个方程知:

$$\frac{dT}{dt} \leq a_1 T(1 - b_1 T), \frac{dC}{dt} \leq \alpha_2 - \beta C$$

运用比较原理可知:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq \frac{1}{b_1}, \limsup_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{\alpha_2}{\beta}$$

类似地, 由系统(1)的第四个和第五个方程知:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} M_1(t) \leq \frac{u_1}{\gamma_1}, \limsup_{t \rightarrow \infty} M_2(t) \leq \frac{u_2}{\gamma_2}$$

至此证明了 $T(t), C(t), M_1(t), M_2(t)$ 是有界的. 接着, 证明 $I(t)$ 的有界性. 由系统(1)的第二个方程以及 $T(t), C(t), M_1(t), M_2(t)$ 的有界性知存在正常数 K_1 和 K_2 使得:

$$\frac{dI}{dt} \leq \alpha_1 C + a_2 I(1 - b_2 I) + nIG + kM_2 I \leq K_1 + K_2 I - a_2 b_2 I^2$$

从而知 $I(t)$ 也是有界的. 定理证毕.

2 平衡点的存在性及稳定性

本节讨论免疫激发分布时滞为零时系统(1)的动力学性态. 此时系统(1)变为如下常微分方程:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = a_1 T(1 - b_1 T) - mTI - q_1 M_1 T \\ \frac{dI}{dt} = \alpha_1 C + a_2 I(1 - b_2 I) + nTI + kM_2 I - q_2 M_1 I \\ \frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - q_3 M_1 C \\ \frac{dM_1}{dt} = u_1 - \gamma_1 M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} = u_2 - \gamma_2 M_2 \end{cases} \quad (3)$$

2.1 无肿瘤平衡点分析

定理 2 (i) 系统(3) 总存在无肿瘤平衡点 $E_0 = (0, I_0, C_0, M_{10}, M_{20})$.

(ii) 如果 $I_0 > \frac{1}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right)$, 则系统(3) 的无肿瘤平衡点 E_0 是局部渐近稳定的.

证 (i) 首先由系统(3) 的后 3 个方程可得:

$$C_0 = \frac{\alpha_2 \gamma_1}{\beta \gamma_1 + q_3 u_1}, M_{10} = \frac{u_1}{\gamma_1}, M_{20} = \frac{u_2}{\gamma_2}$$

将 C_0, M_{10}, M_{20} 分别代入到系统(3) 的第二个方程, 可得:

$$A_1 (I_0)^2 + A_2 I_0 + A_3 = 0 \quad (4)$$

其中,

$$A_1 = a_2 b_2 \quad A_2 = \frac{q_2 u_1}{\gamma_1} - a_2 - \frac{k u_2}{\gamma_2} \quad A_3 = -\frac{\alpha_1 \alpha_2 \gamma_1}{\beta \gamma_1 + q_3 u_1}$$

由 $A_1 > 0, A_3 < 0$ 知方程(4) 存在正根

$$I_0 = \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4A_1 A_3}}{2A_1}$$

故系统(3) 总存在无肿瘤平衡点 $E_0 = (0, I_0, C_0, M_{10}, M_{20})$.

(ii) 为了研究无肿瘤平衡点 E_0 的局部稳定性, 计算系统(3) 在平衡点 E_0 处的雅可比矩阵为:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} a_1 - mI_0 - q_1 M_{10} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ nI_0 & a_2 - 2a_2 b_2 I_0 + kM_{20} - q_2 M_{10} & \alpha_1 & -q_2 I_0 & kI_0 \\ 0 & 0 & -\beta - q_3 M_{10} & -q_3 C_0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_2 \end{pmatrix}$$

从而对应特征方程的根分别为:

$$\lambda_1 = -\gamma_1, \lambda_2 = -\gamma_2, \lambda_3 = -\beta - q_3 M_{10}, \lambda_4 = a_1 - mI_0 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1}, \lambda_5 = -\frac{\alpha_1 C_0}{I_0} - a_2 b_2 I_0$$

显然, 特征值 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_5$ 是负的; 当 $\lambda_4 < 0$ 时, 即 $I_0 > \frac{1}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right)$ 成立, 则无肿瘤平衡点 E_0 是局部渐近稳定的. 定理证毕.

2.2 正平衡点分析

定理 3 (i) 如果 $I^* < \frac{1}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right)$, 则系统(3) 存在正平衡点 $E^* = (T^*, I^*, C^*, M_1^*, M_2^*)$.

(ii) 系统(3) 的正平衡点 E^* 是局部渐近稳定的.

证 (i) 如果系统(3) 存在正平衡点 $E^* = (T^*, I^*, C^*, M_1^*, M_2^*)$, 则有:

$$T^* = \frac{1}{a_1 b_1} \left(a_1 - mI^* - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right) \quad C^* = \frac{\alpha_2 \gamma_1}{\beta \gamma_1 + q_3 u_1} \quad M_1^* = \frac{u_1}{\gamma_1} \quad M_2^* = \frac{u_2}{\gamma_2}$$

且 I^* 应满足下列方程:

$$B_1(I^*)^2 + B_2 I^* + B_3 = 0 \quad (5)$$

其中:

$$B_1 = a_2 b_2 + \frac{mn}{a_1 b_1} \quad B_2 = \frac{q_2 u_1}{\gamma_1} - a_2 - \frac{k u_2}{\gamma_2} - \frac{n}{a_1 b_1} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right) \quad B_3 = -\frac{\alpha_1 \alpha_2 \gamma_1}{\beta \gamma_1 + q_3 u_1}$$

由 $B_1 > 0, B_3 < 0$ 知方程(5) 存在正根

$$I^* = \frac{-B_2 + \sqrt{B_2^2 - 4B_1 B_3}}{2B_1}$$

故当 $T^* > 0$ 时, 即 $I^* < \frac{1}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right)$, 系统(3) 存在正平衡点 $E^* = (T^*, I^*, C^*, M_1^*, M_2^*)$.

(ii) 下面研究正平衡点 E^* 的局部稳定性, 计算系统(3) 在平衡点 E^* 处的雅可比矩阵为:

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} -a_1 b_1 T^* & -m T^* & 0 & -q_1 T^* & 0 \\ n I^* & -\frac{\alpha_1 C^*}{I^*} - a_2 b_2 I^* & \alpha_1 & -q_2 I^* & k I^* \\ 0 & 0 & -\beta - q_3 M_1^* & -q_3 C^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix}$$

从而系统(3) 在 E^* 处的特征方程为:

$$(\lambda + \gamma_1)(\lambda + \gamma_2)(\lambda + \beta + q_3 M_1^*)[\lambda^2 - (b_{11} + b_{22})\lambda + b_{11} b_{22} + mn T^* I^*] = 0 \quad (6)$$

其中

$$b_{11} = -a_1 b_1 T^* \quad b_{22} = -\frac{\alpha_1 C^*}{I^*} - a_2 b_2 I^*$$

显然特征方程(6) 有 3 个负的特征根:

$$\lambda_1 = -\gamma_1 \quad \lambda_2 = -\gamma_2 \quad \lambda_3 = -\beta - q_3 M_1^*$$

另外两个特征根 λ_4 和 λ_5 由下述方程决定:

$$\lambda^2 - (b_{11} + b_{22})\lambda + b_{11} b_{22} + mn T^* I^* = 0$$

可得

$$\lambda_4 + \lambda_5 = b_{11} + b_{22} < 0 \quad \lambda_4 \lambda_5 = b_{11} b_{22} + mn T^* I^* > 0$$

从而知 λ_4 和 λ_5 均为具有负实部的特征根. 故正平衡点 E^* 是局部渐近稳定的. 定理证毕.

由定理 2 和定理 3, 我们定义:

$$Q(u_1) = \frac{\gamma_2}{k} \left[\frac{a_2 b_2}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right) + \left(\frac{q_2 u_1}{\gamma_1} - a_2 \right) - \frac{m \alpha_1 \alpha_2 \gamma_1^2}{(\beta \gamma_1 + q_3 u_1)(a_1 \gamma_1 - q_1 u_1)} \right]$$

则可以进一步得到如下结论.

定理 4 (i) 假设 $u_1 > \frac{a_1 \gamma_1}{q_1}$, 则系统(3) 存在唯一无肿瘤平衡点 E_0 且局部渐近稳定.

(ii) 假设 $u_1 < \frac{a_1 \gamma_1}{q_1}$. 如果 $u_2 > Q(u_1)$, 则系统(3) 的无肿瘤平衡点 E_0 局部渐近稳定; 如果 $u_2 < Q(u_1)$,

无肿瘤平衡点 E_0 不稳定, 而正平衡点 E^* 存在且局部渐近稳定.

证 (i) 注意到 $a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} < 0$ 等价于 $u_1 > \frac{a_1 \gamma_1}{q_1}$, 由定理 2 和定理 3 可知(i) 成立.

(ii) 如果 $a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} > 0$, 通过计算可以得到:

$$I_0 > \frac{1}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right) \Leftrightarrow u_2 > Q(u_1)$$

$$I^* < \frac{1}{m} \left(a_1 - \frac{q_1 u_1}{\gamma_1} \right) \Leftrightarrow u_2 < Q(u_1)$$

故由定理 2 和定理 3 可知(ii) 成立.

注 1 由定理 4 可知, 只要化疗药物浓度足够大, 即 $u_1 > \frac{a_1 \gamma_1}{q_1}$, 肿瘤可以直接被清除; 注意到化疗的副作用, 可以知道 u_1 的增加会降低免疫细胞的浓度. 如果结合化疗和免疫治疗, 使得 $u_2 > Q(u_1)$, 则可能在 $u_1 < \frac{a_1 \gamma_1}{q_1}$ 条件下, 即保持较高免疫水平的条件下控制并清除肿瘤.

3 Hopf 分支的存在性

本节讨论系统(1) 在免疫激发分布时滞不为零的情况下正平衡点处的稳定性. 参考文献[9], 本文取核函数为弱核, 即 $K(s) = \theta e^{-\theta s}$, $\theta > 0$, 则相应的平均时滞为:

$$\int_0^\infty sK(s)ds = \int_0^\infty s\theta e^{-\theta s}ds = \frac{1}{\theta}$$

下面研究 Hopf 分支的情况. 首先引入新的变量:

$$Y = \int_0^\infty K(s)T(t-s)ds$$

系统(1) 变为如下等价的常微分方程:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = a_1 T(1 - b_1 T) - mTI - q_1 M_1 T \\ \frac{dI}{dt} = \alpha_1 C + a_2 I(1 - b_2 I) + nYI + kM_2 I - q_2 M_1 I \\ \frac{dY}{dt} = \theta T - \theta Y \\ \frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - q_3 M_1 C \\ \frac{dM_1}{dt} = u_1 - \gamma_1 M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} = u_2 - \gamma_2 M_2 \end{cases} \quad (7)$$

注意到时滞不改变平衡点的存在性, 所以系统(3) 的正平衡点等价于系统(7) 的正平衡点 $\tilde{E} = (\tilde{T}, \tilde{I}, \tilde{Y}, \tilde{C}, \tilde{M}_1, \tilde{M}_2)$, 其中 $\tilde{T} = \tilde{Y}$. 此时将系统(7) 在正平衡点 $\tilde{E}$ 处线性化可得:

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = -a_1 b_1 \tilde{T}T(t) - m\tilde{T}I(t) - q_1 \tilde{T}M_1(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = -\left(\frac{\alpha_1 \tilde{C}}{\tilde{I}} + a_2 b_2 \tilde{I}\right)I(t) + n\tilde{I}Y(t) + \alpha_1 C(t) + k\tilde{I}M_2(t) - q_2 \tilde{I}M_1(t) \\ \frac{dY(t)}{dt} = \theta T(t) - \theta Y(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} = -(\beta + q_3 \tilde{M}_1)C(t) - q_3 \tilde{C}M_1(t) \\ \frac{dM_1(t)}{dt} = -\gamma_1 M_1(t) \\ \frac{dM_2(t)}{dt} = -\gamma_2 M_2(t) \end{cases} \quad (8)$$

从而可得系统(8) 在正平衡点 $\tilde{E}$ 处特征方程对应的根

$$\lambda_1 = -\gamma_1 \quad \lambda_2 = -\gamma_2 \quad \lambda_3 = -\beta - q_3 \tilde{M}_1$$

均为负根; 其余 3 个特征根由下列方程决定:

$$\lambda^3 + L_1(\theta)\lambda^2 + L_2(\theta)\lambda + L_3(\theta) = 0 \quad (9)$$

其中:

$$\begin{aligned} L_1(\theta) &= \theta + a_1 b_1 \tilde{T} + \frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \\ L_2(\theta) &= \theta \left(a_1 b_1 \tilde{T} + \frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \right) + a_1 b_1 \tilde{T} \left(\frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \right) \\ L_3(\theta) &= \theta \left[a_1 b_1 \tilde{T} \left(\frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \right) + mn \tilde{T} \tilde{I} \right] \end{aligned}$$

注意到 $L_i(\theta) > 0 (i = 1, 2, 3)$, 由 Hurwitz 判据可知, 方程(9)的 3 个根都具有负实部, 即正平衡点 $\tilde{E}$ 局部渐近稳定的充要条件是

$$Q(\theta) = L_1(\theta)L_2(\theta) - L_3(\theta) > 0$$

代入 $L_i(\theta) > 0 (i = 1, 2, 3)$ 计算可得

$$Q(\theta) = H_1 \theta^2 + H_2 \theta + H_3 \quad (10)$$

其中:

$$\begin{aligned} H_1 &= a_1 b_1 \tilde{T} + \frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \\ H_2 &= \left(a_1 b_1 \tilde{T} + \frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \right)^2 - mn \tilde{T} \tilde{I} \\ H_3 &= a_1 b_1 \tilde{T} \left(a_1 b_1 \tilde{T} + \frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \right) \left(\frac{\alpha_1 \tilde{C}}{I} + a_2 b_2 \tilde{I} \right) \end{aligned}$$

显然 $H_1 > 0, H_3 > 0$.

令 $\Delta = H_2^2 - 4H_1H_3$, 由此可知: 当 $\Delta \leq 0$ 时, $Q(\theta) \geq 0$ 在 $\theta > 0$ 上恒成立, 则正平衡点 $\tilde{E}$ 对所有时滞都局部渐近稳定. 当 $\Delta > 0$ 时, 定义:

$$\begin{aligned} \theta_{cr1} &= \frac{-H_2 - \sqrt{H_2^2 - 4H_1H_3}}{2H_1} \\ \theta_{cr2} &= \frac{-H_2 + \sqrt{H_2^2 - 4H_1H_3}}{2H_1} \end{aligned}$$

若 $H_2 > 0$, $Q(\theta) > 0$ 在 $\theta > 0$ 上恒成立, 此时正平衡点 $\tilde{E}$ 对所有时滞都局部渐近稳定; 若 $H_2 < 0$, 当 $0 < \theta < \theta_{cr1}$ 或 $\theta > \theta_{cr2}$ 时 $\tilde{E}$ 局部渐近稳定, 当 $\theta_{cr1} < \theta < \theta_{cr2}$ 时正平衡点 $\tilde{E}$ 不稳定.

当 $\theta = \theta_{cri} (i = 1, 2)$ 时, 有 $Q(\theta_{cri}) = 0$, 易知方程(9)存在一对纯虚根. 接下来根据文献[12], 只需验证 Hopf 分支发生的横截条件. 由(10)式可以得到:

$$\begin{aligned} \left. \frac{dQ(\theta)}{d\theta} \right|_{\theta=\theta_{cr1}} &= -\sqrt{H_2^2 - 4H_1H_3} < 0 \\ \left. \frac{dQ(\theta)}{d\theta} \right|_{\theta=\theta_{cr2}} &= \sqrt{H_2^2 - 4H_1H_3} > 0 \end{aligned}$$

故系统(1)在 $\theta = \theta_{cri} (i = 1, 2)$ 处发生 Hopf 分支. 依据上述讨论, 给出如下定理.

定理 5 (i) 如果 $\Delta \leq 0$, 则正平衡点 $\tilde{E}$ 对所有时滞都局部渐近稳定.

(ii) 如果 $\Delta > 0$ 且 $H_2 > 0$, 则正平衡点 $\tilde{E}$ 对所有时滞都局部渐近稳定.

(iii) 如果 $\Delta > 0$ 且 $H_2 < 0$, 则当 $0 < \theta < \theta_{cr1}$ 或 $\theta > \theta_{cr2}$ 时, 正平衡点 $\tilde{E}$ 局部渐近稳定; 当 $\theta_{cr1} < \theta < \theta_{cr2}$ 时, 正平衡点 $\tilde{E}$ 不稳定且在 $\theta = \theta_{cri} (i = 1, 2)$ 处发生 Hopf 分支.

注 2 由定理 5 可以看到当平均时滞处于中间水平时系统会产生周期解, 该结果与文献[9]中的结论完全不同. 在文献[9]中只存在一个 Hopf 分支点, 并且当平均时滞较小时存在周期解. 我们认为该差异产生的原因主要在于假设免疫细胞由肿瘤激发生成的同时还依据 logistic 自然增长, 说明免疫细胞的自然增长对该系统动力学性态有重要影响.

4 数值模拟

为了验证上述理论研究结果, 参考文献[11] 取定一组参数如下: $a_1 = 0.43$, $b_1 = 1.02 \times 10^{-9}$, $m = 6.41 \times 10^{-12}$, $a_2 = 5 \times 10^{-2}$, $b_2 = 1.2 \times 10^{-11}$, $n = 2 \times 10^{-7}$, $k = 6.25 \times 10^{-6}$, $q_1 = 0.8$, $q_2 = q_3 = 0.6$, $\alpha_1 = 2.08 \times 10^{-2}$, $\alpha_2 = 7.50 \times 10^8$, $\beta = 1.2 \times 10^{-3}$, $\gamma_1 = 0.9$, $\gamma_2 = 1$, $u_1 = 0.115$, $u_2 = 0.113$, 计算可得系统(7) 存在如下正平衡点: $\tilde{E} = (2.68 \times 10^5, 5.12 \times 10^{10}, 2.68 \times 10^5, 9.63 \times 10^9, 0.13, 0.11)$. 通过计算可得临界值 $\theta_{cr1} = 8.66 \times 10^{-6}$, $\theta_{cr2} = 0.47$. 分别取 $\theta_1 = 8.3 \times 10^{-6}$, $\theta_2 = 0.6$, 由定理 5 可知, 正平衡点 $\tilde{E}$ 此时皆局部渐近稳定(图 1); 取 $\theta = 0.2$ 时 $\theta_{cr1} < \theta < \theta_{cr2}$, 则由定理 5 可知, 正平衡点 $\tilde{E}$ 失去稳定性, 系统产生 Hopf 分支出现周期解(图 2).

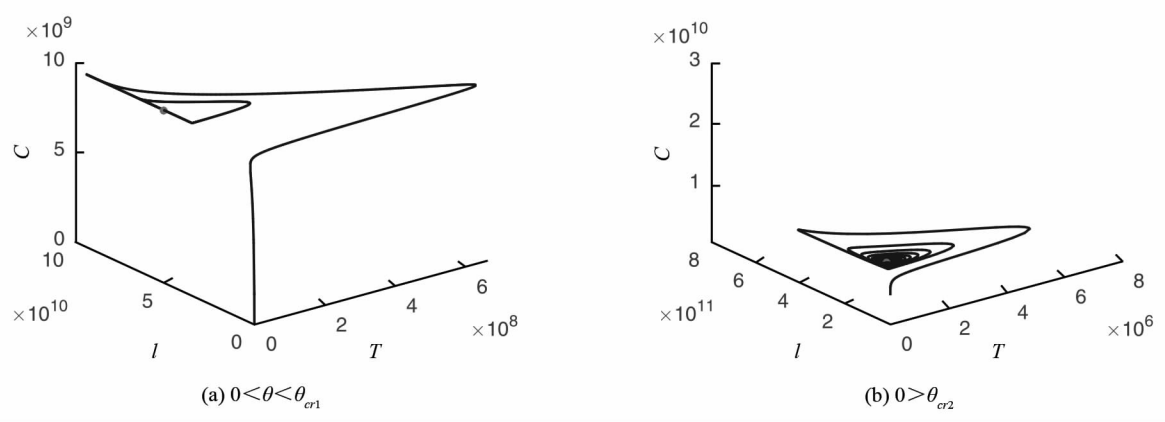


图 1 正平衡点 $\tilde{E}$ 局部渐近稳定

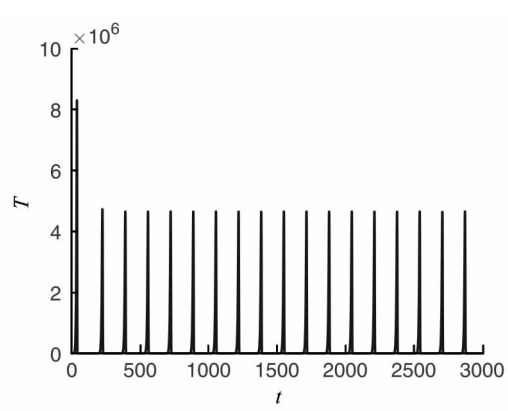


图 2 $\theta_{cr1} < \theta < \theta_{cr2}$ 时系统的 Hopf 分支周期解

参考文献:

[1] ARAUJO R P, MCELWAIN D L S. A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2004, 66(5): 1039-1091.

[2] BELLOMO N, PREZIOSI L. Modelling and Mathematical Problems Related to Tumor Evolution and Its Interaction with the Immune System [J]. Mathematical and Computer Modelling, 2000, 32(3-4): 413-452.

[3] CHAPLAIN M A J. Modelling Aspects of Cancer Growth: Insight from Mathematical and Numerical Analysis and Computational SimulationMultiscale [J]. Mathematical and Computer Modelling, 2008, 1940: 147-200.

[4] MAYER H, ZAENKER K S, ANDERHEIDENU. A Basic Mathematical Model of the Immune Response [J]. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 1995, 5(1): 155-161.

[5] KIRSCHNER D, PANETTA J C. Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction [J]. Journal of Mathe-

mathematical Biology, 1998, 37(3): 235-252.

- [6] GHAFARI A, BAHMAIE B, NAZARI M. A Mixed Radiotherapy and Chemotherapy Model for Treatment of Cancer with Metastasis [J]. Mathematical Methods in the Applied Sciences, 2016, 39(15): 4603-4617.
- [7] KHAJANCHI S, BANERJEE S. Stability and Bifurcation Analysis of Delay Induced Tumor Immune Interaction Model [J]. Applied Mathematics and Computation, 2014, 248: 652-671.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] VALLE P A, CORIA L N, SALAZAR Y. Tumor Clearance Analysis on a Cancer Chemo-Immunotherapy Mathematical Model [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2019, 81(10): 4144-4173.
- [12] HASSARD B D, KAZARINOFF N D, WAN Y H. Theory and Applications of Hopf Bifurcation [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1981.

A Tumor-Immune Dynamical Model with Compound Therapy and Distributed Delay

SHAO Min, ZHANG Guo-hong

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

Abstract: This article assumes that the immune cells are generated by tumor stimulation and are based on Logistic natural growth. A tumor-immune dynamical model that considers chemotherapy, immunotherapy and immune-stimulated distributed delay has been discussed. First, the threshold conditions for controlling and clearing tumor cells were obtained without delay. It was found that as long as the concentration of chemotherapeutic drug was high, the tumor can be cleared, but the immune system was at a low level. If combined with chemotherapy and immunotherapy, the tumor can be cleared while keeping the immune system at a high level. Then, the effect of immune-stimulated distributed delay on the dynamics of the system was studied, and the conditions for Hopf bifurcation at the positive equilibrium point were obtained. It was found that when the average delay was at an intermediate level, the system could cause periodic oscillation phenomena, which could explain the tumor's long-term recurrence.

Key words: compound therapy; Logistic growth; distributed delay; stability; Hopf bifurcation

责任编辑 张 杓