

文章编号:1000-1638(2025)02-0149-08

DOI:10.13484/j.nmgdxxbzk.20250205

# 一个含时滞的肿瘤-巨噬细胞 相互作用模型与 Hopf 分岔分析\*

刘楠<sup>1</sup>, 刘海英<sup>2</sup>, 徐国明<sup>1</sup>, 杨红丽<sup>3</sup>

(1. 包头师范学院数学科学学院, 内蒙古 包头 014030; 2. 内蒙古工业大学理学院, 呼和浩特 010051;  
3. 内蒙古大学数学科学学院, 呼和浩特 010021)

**摘要:** 肿瘤是危害人类生命健康的主要疾病, 常常引发患者的死亡。肿瘤组织的发展过程中微环境扮演了关键角色。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境的重要成分, 可分化为杀伤型(M1)和治愈型(M2)。由于缺少肿瘤细胞与 TAM 相互作用下的动力学行为研究, 本文建立了相关的动力学模型。模型包含肿瘤细胞和 3 类 TAM 细胞并且考虑了 TAM 激活过程中的时滞。首先证明了无病和疾病平衡点的存在性和稳定性; 然后在疾病平衡点处以时滞为分岔参数分析了 Hopf 分岔的存在性并利用规范化和中心流形理论讨论了 Hopf 分岔的方向和稳定性; 最后数值模拟验证了理论上的推导结果。

**关键词:** 肿瘤; 巨噬细胞; 时滞; Hopf 分岔

**中图分类号:** O193; O29 **文献标志码:** A

癌症是阻碍人类寿命延长的主要致命性疾病, 在中国情况尤为严重。据估计, 我国在 2022 年约有 482 万的新患者和 321 万的死亡病例, 主要的患病类型和致死类型都是肺癌<sup>[1]</sup>。癌细胞和微环境共同组成了恶性的肿瘤生态系统, 其中微环境中包含肿瘤细胞外基质、生长因子、癌相关成纤维细胞、免疫细胞等<sup>[2]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是肿瘤微环境中主要的免疫细胞类型, 与癌细胞的相互作用可以促进肿瘤生长、转移以及化疗耐药等<sup>[3]</sup>。通常情况下, 未激活的巨噬细胞在响应 IL-1 等因子时分化为典型的活化巨噬细胞(M1); 在响应 IL-10 等因子时分化为交替的活化巨噬细胞(M2)<sup>[4]</sup>。M1 和 M2 虽然同根同源, 但是在生物功能上迥然不同。M1 表型的细胞可以杀伤癌细胞从而对抗肿瘤, 而 M2 表型的细胞通过促进血管生成辅助肿瘤发展<sup>[5]</sup>。尽管生物学方面的研究取得了巨大的成果, 但是当肿瘤细胞群与微环境相互作用时, 肿瘤细胞群如何随时间演化仍然是个挑战性的问题。数理工作者们往往利用动力学模型来弥补生物观测上的不足, 通过理论分析和数值计算等办法揭示肿瘤生长、分化、迁移等过程<sup>[6-8]</sup>, 进一步丰富了人们对癌症的认知。

要建立肿瘤生长的数学模型首先要了解肿瘤的生长模式。大量数据表明肿瘤初始阶段的生长要比 X 射线可测阶段的生长迅速, 符合 S 型生长曲线特征<sup>[9]</sup>。因此, 生态学中的 Logistic 模型也可被用来描述肿瘤的生长<sup>[10-11]</sup>。Kirschner 等<sup>[12]</sup>在肿瘤生长的 Logistic 模型中加入免疫效应细胞, 以 IL-2

\* 收稿日期: 2024-02-28; 修回日期: 2024-04-15

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2022MS01011); 内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目(NJZY22036, NJZY23003, NJZZ21050)

作者简介: 刘楠(1993-), 男, 内蒙古包头人, 讲师, 博士。主要从事非线性动力学研究。E-mail: imuliunan@163.com

通信作者: 杨红丽(1979-), 女, 河北定州人, 教授, 博士。主要从事非线性动力学研究。E-mail: imuyhl@imu.edu.cn

为媒介将两类细胞联系起来,模拟出了肿瘤体积的稳态和振荡,解释了肿瘤的长期复发现象和短期振荡现象。Letellier 等<sup>[13]</sup>忽略了 IL-2 的方程,在肿瘤-免疫效应细胞的基础上考虑了宿主细胞,系统出现了更复杂的倍周期和混沌式振荡,混沌的内在随机性能够反映肿瘤生长过程中的不确定性。Liu 等<sup>[14]</sup>在 Letellier 模型中加入了化疗药物的方程,肿瘤和效应免疫细胞的关系沿用生态学中的 Holling II 型功能性反应函数,深入探讨了如何利用杀伤性药物来抑制混沌。Shu 等<sup>[15]</sup>在肿瘤生长的 Logistic 模型基础上加入了 M1 细胞和 M2 细胞,肿瘤与 M1 的反应用经典的猎物和捕食者关系刻画,肿瘤与 M2 的相互促进作用都用双线性函数来表示,从理论上和数值上研究了由 M1、M2 细胞生成速率控制的 Hopf 分岔。Dehingia 等<sup>[16]</sup>考虑了 M2 激活过程中的时滞,并以时滞为分岔参数分析了模型中肿瘤细胞数由振荡向稳态的切换。生物上发现被招募到肿瘤组织中的 TAM 约占肿瘤总量的一半,是治疗癌症的重要靶向<sup>[3]</sup>。因此, M1、M2 细胞值得在肿瘤模型中予以考虑。然而,将 M1、M2 视为捕食者的做法可以改进,引入未激活的巨噬细胞能让模型更符合实际<sup>[17]</sup>。

受上面讨论的启发,本文重新开发了一个肿瘤与 TAM 相互作用的模型。其中 TAM 被分为 3 类,包括未激活的 TAM、激活为 M1 的 TAM 和激活为 M2 的 TAM。为了便于分析,对原系统进行了无量纲处理。癌细胞诱导 TAM 的活化需要多重步骤<sup>[18]</sup>,并非瞬时能完成,因此模型进一步考虑 TAM 激活过程中的时间损耗,在微分方程中加入了离散型时滞。理论上,讨论了平衡点的存在性和局部稳定性,用 Routh-Hurwitz 判据和 Hopf 分岔理论给出了内部平衡点在非时滞情况下的稳定性条件以及时滞驱动下 Hopf 分岔的存在性条件,借助中心流形定理和规范型理论分析了 Hopf 分岔的方向和分岔周期解的稳定性。数值上,模拟结果说明了内部平衡点的稳定性和 Hopf 分岔附近极限环的轨道稳定性,与分析的结论一致。

## 1 模型与方程

在癌细胞组织中, TAM 来源于循环的单核细胞和局部组织驻留的巨噬细胞衍生<sup>[19]</sup>。实验发现肿瘤细胞通过多种途径刺激未激活的 TAM 向 M2 表型极化<sup>[3]</sup>,建模工作者们假设肿瘤细胞促进 M1 的生成<sup>[15-16]</sup>。类似地,本文假设肿瘤细胞能刺激未激活的 TAM 向 M1 表型转化。此外, M1 和 M2 之间存在相互转化。如前述, M1 细胞促进癌细胞的死亡, M2 细胞促进癌细胞的增殖<sup>[5]</sup>。综上,我们考虑的调控关系如图 1 所示。



图 1 细胞之间关系的示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the relationship between cells

肿瘤细胞群的繁衍服从 Logistic 生长律,时间单位为天(days),状态变量单位为细胞数目(cells)。癌细胞的增殖率为  $a$ ,环境容纳量为  $b^{-1}$ ; M1 和 M2 对肿瘤细胞的作用都用双线性函数表示;依赖于 M1 的肿瘤细胞消亡率为  $f$ ,依赖于 M2 的肿瘤细胞增殖率为  $g$ 。用  $T$  代表肿瘤细胞数状态变量,  $M_1$  和  $M_2$  分别代表 M1 和 M2 细胞数状态变量,则  $T$  的方程为

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)[1 - bT(t)] - fTM_1(t) + gTM_2(t).$$

M1 和 M2 源于未激活的 TAM,假定肿瘤细胞驱动下非活性 TAM 的分化也满足双线性关系,且非活性 TAM 向 M1、M2 的分化率分别表示为  $e_1$  和  $e_2$ 。M1 和 M2 的迁出或死亡率为  $d_1$  和  $d_2$ , M1 向 M2 的转化率为  $r_1$ , M2 向 M1 的转化率为  $r_2$ 。用  $M_0$  代表非活性 TAM 细胞数的状态变量,考虑非活性 TAM 被肿瘤细胞激活用时  $\tau$ ,可写出  $M_1$ 、 $M_2$  的方程如下

$$\frac{dM_1(t)}{dt} = e_1 T(t-\tau)M_0(t)T(t-\tau) - d_1 M_1(t) - r_1 M_1(t) + r_2 M_2(t),$$

$$\frac{dM_2(t)}{dt} = e_2 T(t-\tau)M_0(t)T(t-\tau) - d_2 M_2(t) + r_1 M_1(t) - r_2 M_2(t).$$

非活性 TAM 以定常速率  $e_0$  迁入/增殖, 迁出或死亡率为  $d_0$ , 方程为

$$\frac{dM_0(t)}{dt} = e_0 - e_1 T(t-\tau)M_0(t-\tau) - e_2 T(t-\tau)M_0(t-\tau) - d_0 M_0(t).$$

为了便于定性分析, 对状态变量做无量纲处理<sup>[15]</sup>:  $x_1 = T \times 10^{-6}$ ,  $x_2 = M_1 \times 10^{-6}$ ,  $x_3 = M_2 \times 10^{-6}$ ,  $x_4 = M_0 \times 10^{-6}$ ; 时间的无量纲变换为:  $t \rightarrow e_1 \times 10^6 \times t$ ,  $\tau \rightarrow e_1 \times 10^6 \times \tau$ ; 引入新的无量纲参数:  $\alpha = a \times 10^{-6}/e_1 t$ ,  $\beta = b \times 10^6$ ,  $\delta = f/e_1$ ,  $\eta = g/e_1$ ,  $\mu_1 = d_1 \times 10^{-6}/e_1$ ,  $\mu_2 = d_2 \times 10^{-6}/e_1$ ,  $\mu_3 = d_0 \times 10^{-6}/e_1$ ,  $\gamma_1 = r_1 \times 10^{-6}/e_1$ ,  $\gamma_2 = r_2 \times 10^{-6}/e_1$ ,  $\xi = e_2/e_1$ ,  $\kappa = e_0 \times 10^{-12}/e_1$ , 原系统变为

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha x_1(t)[1 - \beta x_1(t)] - \delta x_1(t)x_2(t) + \eta x_1(t)x_3(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = x_1(t-\tau)x_4(t-\tau) - \mu_1 x_2(t) - \gamma_1 x_2(t) + \gamma_2 x_3(t) \\ \frac{dx_3(t)}{dt} = \xi x_1(t-\tau)x_4(t-\tau) - \mu_2 x_3(t) + \gamma_1 x_2(t) - \gamma_2 x_3(t) \\ \frac{dx_4(t)}{dt} = \kappa - \mu_3 x_4(t) - x_1(t-\tau)x_4(t-\tau) - \xi x_1(t-\tau)x_4(t-\tau) \end{cases} \quad (1)$$

为了符合实际, 假设公式(1)中所有参数均为正数, 接下来对该系统展开分析。

## 2 定性分析

### 2.1 基本性质

由泛函微分方程基础知识易知公式(1)满足解的存在唯一性, 接下来讨论平衡点的存在性。

**定理 1** 公式(1)存在且仅存在两个有意义的平衡点: 无肿瘤的边界平衡点  $P_0$  和有肿瘤的内部平衡点  $P_1$ , 其中  $P_0$  和  $P_1$  的坐标在证明中给出。

**证明** 将平衡点的坐标记为  $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ ,  $\frac{dx_1}{dt} = 0 \Leftrightarrow x_1^* = 0$  或  $(\alpha - \delta x_2^* + \eta x_3^*)/\alpha\beta$ 。由公式(1)的后 3 个方程可知,  $x_2^* = (x_1^* x_4^* + \gamma_2 x_3^*)/(\mu_1 + \gamma_1)$ ,  $x_3^* = (\xi x_1^* x_4^* + \gamma_1 x_2^*)/(\mu_2 + \gamma_2)$ ,  $x_4^* = \kappa/(\mu_3 + x_1^* + \xi x_1^*)$ 。

当  $x_1^* = 0$ , 易得无肿瘤的边界平衡点  $P_0$  为  $(x_1^* = 0, x_2^* = 0, x_3^* = 0, x_4^* = \kappa/\mu_3)$ ; 当  $x_1^* = (\alpha - \delta x_2^* + \eta x_3^*)/\alpha\beta$ , 满足一元二次方程  $x_1^{*2} + bx_1^* + c = 0$ , 其中,  $b = -\frac{\eta\kappa(\gamma_1 + \gamma_1\xi + \mu_1\xi) + \alpha(\xi + 1 - \beta\mu_3)(\gamma_1\mu_2 + \gamma_2\mu_1 + \mu_1\mu_2) - \delta\kappa(\gamma_2 + \mu_2 + \gamma_2\xi)}{\alpha\beta(\xi + 1)(\gamma_1\mu_2 + \gamma_2\mu_1 + \mu_1\mu_2)}$ ,  $c = -\frac{\mu_3}{\beta(\xi + 1)}$

$< 0$ , 忽略  $x_1^* = (-b - \sqrt{b^2 - 4c})/2 < 0$  的无意义情况, 易得无肿瘤的边界平衡点  $P_1$  为

$$\left( x_1^* = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4c}}{2}, x_2^* = \frac{\kappa x_1^* (\gamma_2 + \mu_2 + \gamma_2 \xi)}{(\gamma_1 \mu_2 + \gamma_2 \mu_1 + \mu_1 \mu_2)(\mu_3 + x_1^* + x_1^* \xi)}, \right. \\ \left. x_3^* = \frac{\kappa x_1^* (\gamma_1 + \gamma_1 \xi + \mu_1 \xi)}{(\gamma_1 \mu_2 + \gamma_2 \mu_1 + \mu_1 \mu_2)(\mu_3 + x_1^* + x_1^* \xi)}, x_4^* = \frac{\kappa}{\mu_3 + x_1^* + x_1^* \xi} \right), \text{证毕。}$$

在不动点存在的基础上, 下一步可以把时滞  $\tau$  作为参数利用局部分岔理论来考察公式(1)是否存在稳定振荡。

### 2.2 平衡点的稳定性和 Hopf 分岔的存在性

对公式(1)的右边在平衡点  $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$  处做 Taylor 展开, 可得

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = (\alpha - 2\alpha\beta x_1^* - \delta x_2^* + \eta x_3^*)x_1 - \delta x_1^* x_3 - \alpha\beta x_1^2 - \delta x_1 x_2 + \eta x_1 x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = -(\gamma_1 + \mu_1)x_2 + \gamma_2 x_3 + x_4^* x_1(t - \tau) + x_1^* x_4(t - \tau) + x_1(t - \tau)x_4(t - \tau) \\ \frac{dx_3}{dt} = \gamma_1 x_2 - (\gamma_2 + \mu_2)x_3 + \xi x_4^* x_1(t - \tau) + \xi x_1^* x_4(t - \tau) + \xi x_1(t - \tau)x_4(t - \tau) \\ \frac{dx_4}{dt} = -\mu_3 x_4 - (x_4^* + x_4^* \xi)x_1(t - \tau) - (x_1^* + x_1^* \xi)x_4(t - \tau) - (\xi + 1)x_1(t - \tau)x_4(t - \tau) \end{cases} \quad (2)$$

公式(2)线性部分与公式(1)局部拓扑等价,特征方程为  $\det(\lambda E - A - B e^{-\lambda\tau}) = 0$ , 这里  $E$  为四阶单位矩阵,

$$A = \begin{pmatrix} \alpha - 2\alpha\beta x_1^* - \delta x_2^* + \eta x_3^* & -\delta x_1^* & \eta x_1^* & 0 \\ 0 & -a_{22} & \gamma_2 & 0 \\ 0 & \gamma_1 & -a_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_3 \end{pmatrix}, B = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ x_4^* & 0 & 0 & x_1^* \\ \xi x_4^* & 0 & 0 & \xi x_1^* \\ -b_{41} & 0 & 0 & -b_{44} \end{pmatrix},$$

其中,  $a_{22} = \gamma_1 + \mu_1, a_{33} = \gamma_2 + \mu_2, b_{41} = x_4^* + x_4^* \xi, b_{44} = x_1^* + x_1^* \xi$ 。平衡点的局部稳定性可通过特征根的符号来判断。

**定理 2** 对任意  $\tau \geq 0$ , 公式(1)的无肿瘤平衡点  $P_0$  都是不稳定的。

**证明**  $P_0$  处线性化系统对应的特征方程为

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - \alpha & 0 & 0 & 0 \\ -x_4^* e^{-\lambda\tau} & \lambda + a_{22} & -\gamma_2 & 0 \\ -\xi x_4^* e^{-\lambda\tau} & -\gamma_1 & \lambda + a_{33} & 0 \\ b_{41} e^{-\lambda\tau} & 0 & 0 & \lambda + \mu_3 \end{pmatrix} = 0,$$

恒有正根  $\alpha$ , 故该平衡点不稳定, 证明结束。

另一个平衡点  $P_1$  处线性化系统对应的特征方程为指数多项式

$$(\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4) + (b_1 \lambda^3 + b_2 \lambda^2 + b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau} + (c_1 \lambda + c_2) e^{-2\lambda\tau} = 0 \quad (3)$$

结合平衡点方程和 Matlab 符号运算, 可得,

$$a_1 = a_{22} + a_{33} + \mu_3 + \alpha\beta x_1^*,$$

$$a_2 = a_{22} a_{33} + a_{22} \mu_3 + a_{33} \mu_3 - \gamma_1 \gamma_2 + \alpha\beta \mu_3 x_1^* + a_{22} \alpha\beta x_1^* + a_{33} \alpha\beta x_1^*,$$

$$a_3 = a_{22} a_{33} \mu_3 - \gamma_1 \gamma_2 \mu_3 + a_{22} a_{33} \alpha\beta x_1^* + a_{22} \alpha\beta \mu_3 x_1^* + a_{33} \alpha\beta \mu_3 x_1^* - \alpha\beta \gamma_1 \gamma_2 x_1^*,$$

$$a_4 = a_{22} a_{33} \alpha\beta \mu_3 x_1^* - \alpha\beta \gamma_1 \gamma_2 \mu_3 x_1^*,$$

$$b_1 = b_{44},$$

$$b_2 = a_{22} b_{44} + a_{33} b_{44} + \delta x_1^* x_4^* - \eta \xi x_1^* x_4^* + \alpha b_{44} \beta x_1^*,$$

$$b_3 = a_{22} a_{33} b_{44} - b_{44} \gamma_1 \gamma_2 + a_{33} \delta x_1^* x_4^* - \gamma_1 \eta x_1^* x_4^* + \delta \mu_3 x_1^* x_4^* + a_{22} \alpha b_{44} \beta x_1^* + a_{33} \alpha b_{44} \beta x_1^* - a_{22} \eta \xi x_1^* x_4^* + \delta \gamma_2 \xi x_1^* x_4^* - \eta \mu_3 \xi x_1^* x_4^*,$$

$$b_4 = a_{33} \delta \mu_3 x_1^* x_4^* - \gamma_1 \eta \mu_3 x_1 x_4^* + \delta \gamma_2 \mu_3 \xi x_1^* x_4^* + a_{22} a_{33} \alpha b_{44} \beta x_1^* - \alpha b_{44} \beta \gamma_1 \gamma_2 x_1^* - a_{22} \eta \mu_3 \xi x_1^* x_4^*,$$

$$c_1 = b_{44} \delta x_1^* x_4^* - b_{41} \delta x_1^{*2} + b_{41} \eta x_1^{*2} \xi - b_{44} \eta \xi x_1^* x_4^*,$$

$$c_2 = b_{41} \gamma_1 \eta x_1^{*2} - a_{33} b_{41} \delta x_1^{*2} + a_{33} b_{44} \delta x_1^* x_4^* - b_{44} \gamma_1 \eta x_1^* x_4^* + a_{22} b_{41} \eta \xi x_1^{*2} - b_{41} \delta \gamma_2 \xi x_1^{*2} - a_{22} b_{44} \eta \xi x_1^* x_4^* + b_{44} \delta \gamma_2 \xi x_1^* x_4^*.$$

为了确保无时滞情况下  $P_1$  的稳定性, 引入如下假设

$$(H_1) a_2 + b_2 > 0, a_3 + b_3 + c_1 > 0, a_4 + b_4 + c_2 > 0,$$

$$(a_1 + b_1)(a_2 + b_2)(a_3 + b_3 + c_1) > (a_1 + b_1)^2(a_4 + b_4 + c_2) + (a_3 + b_3 + c_1)^2.$$

**引理 1** 若  $(H_1)$  成立, 则当  $\tau = 0$  时, 公式(1)的有肿瘤平衡点  $P_1$  是局部渐近稳定的。

**证明** 当  $\tau=0$ , 公式(3)退化为四次多项式, 该多项式方程的根都有负实部的充分必要条件是多项式系数全为正数且三阶 Hurwitz 行列式  $\Delta_3 > 0$ <sup>[20]</sup>。显然  $a_1 + b_1 > 0$ , 假设  $(H_1)$  使得剩余的条件也均被满足, 证明结束。

当  $\tau > 0$  时, 公式(3)两边同乘以  $e^{\lambda\tau}$ , 有

$$(\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4)e^{\lambda\tau} + (b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4) + (c_1\lambda + c_2)e^{-\lambda\tau} = 0 \quad (4)$$

将  $\lambda = i\omega$  代入公式(4), 利用 Euler 公式, 有  $(\omega^4 - ia_1\omega^3 - a_2\omega^2 + ia_3\omega + a_4)(\cos\omega\tau + i\sin\omega\tau) + (-ib_1\omega^3 - b_2\omega^2 + ib_3\omega + b_4) + (ic_1\omega + c_2)(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau) = 0$ 。

整理上式, 分离实部和虚部得到关于  $\cos\omega\tau$  和  $\sin\omega\tau$  的两个方程  $Q_1(\omega)\cos\omega\tau - Q_2(\omega)\sin\omega\tau = Q_3(\omega)$ ,  $Q_4(\omega)\sin\omega\tau + Q_5(\omega)\cos\omega\tau = Q_6(\omega)$ , 其中,  $Q_1(\omega) = \omega^4 - a_2\omega^2 + a_4 + c_2$ ,  $Q_2(\omega) = -a_1\omega^3 + a_3\omega - c_1\omega$ ,  $Q_3(\omega) = b_2\omega^2 - b_4$ ,  $Q_4(\omega) = \omega^4 - a_2\omega^2 + a_4 - c_2$ ,  $Q_5(\omega) = -a_1\omega^3 + a_3\omega + c_1\omega$ ,  $Q_6(\omega) = b_1\omega^3 - b_3\omega$ 。

利用 Cramer 法则, 可求得

$$\cos\omega\tau = \frac{Q_3(\omega) \cdot Q_4(\omega) + Q_2(\omega) \cdot Q_6(\omega)}{Q_1(\omega) \cdot Q_4(\omega) + Q_2(\omega) \cdot Q_5(\omega)}, \sin\omega\tau = \frac{Q_1(\omega) \cdot Q_6(\omega) - Q_3(\omega) \cdot Q_5(\omega)}{Q_1(\omega) \cdot Q_4(\omega) + Q_2(\omega) \cdot Q_5(\omega)}。$$

为了确保临界频率的存在性, 引入假设

$$(H_2) \text{ 关于 } \omega \text{ 的方程 } \cos^2\omega\tau + \sin^2\omega\tau = 1 \text{ 至少存在一个正实根 } \omega_0。$$

由临界频率  $\omega_0$  可反解出临界时滞  $\tau_0 = \frac{1}{\omega_0} \arccos \frac{Q_3(\omega_0) \cdot Q_4(\omega_0) + Q_2(\omega_0) \cdot Q_6(\omega_0)}{Q_1(\omega_0) \cdot Q_4(\omega_0) + Q_2(\omega_0) \cdot Q_5(\omega_0)}$ 。

为了确保横截性条件的成立, 再次引入假设

$$(H_3) u_2 v_1 - u_1 v_2 > 0。$$

其中,  $u_1 = b_3 - 3b_1\omega_0^2 + (-3a_1\omega_0^2 + a_3 + c_1)\cos\tau_0\omega_0 + (4\omega_0^3 - 2a_2\omega_0)\sin\tau_0\omega_0$ ,

$$u_2 = 2b_2\omega_0 + (-3a_1\omega_0^2 + a_3 - c_1)\sin\tau_0\omega_0 + (-4\omega_0^3 + 2a_2\omega_0)\cos\tau_0\omega_0,$$

$$v_1 = (c_2 - \omega_0^4 + a_2\omega_0^2 - a_4)\cos\tau_0\omega_0 + (c_1\omega_0 - a_1\omega_0^3 + a_3\omega_0)\sin\tau_0\omega_0,$$

$$v_2 = (-c_2 - \omega_0^4 + a_2\omega_0^2 - a_4)\sin\tau_0\omega_0 + (c_1\omega_0 + a_1\omega_0^3 - a_3\omega_0)\cos\tau_0\omega_0。$$

**引理 2** 若  $(H_3)$  成立, 则  $\left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]_{\tau=\tau_0} > 0$ 。

**证明** 因为  $\text{sign}\left\{\text{Re}\left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]_{\tau=\tau_0}\right\} = \text{sign}\left\{\text{Re}\left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]_{\tau=\tau_0}^{-1}\right\}$ , 所以判断  $\text{Re}\left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]_{\tau=\tau_0}^{-1}$  的符号即可。对公式

(4)应用隐函数求导法则, 可得

$$\left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]^{-1} = -\frac{1}{\lambda} \frac{(4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3)e^{\lambda\tau} + (3b_1\lambda^2 + 2b_2\lambda + b_3) + c_1e^{-\lambda\tau}}{(\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4)e^{\lambda\tau} - (c_1\lambda + c_2)e^{-\lambda\tau}} - \frac{\tau}{\lambda}。$$

将  $\lambda = i\omega_0$  和  $\tau = \tau_0$  代入上式, 得到

$$\text{sign}\left\{\text{Re}\left[\frac{d\lambda}{d\tau}\right]_{\tau=\tau_0}^{-1}\right\} = \text{sign}\left\{\text{Im}\left[\frac{u_1 + iu_2}{v_1 + iv_2}\right]\right\} = \text{sign}\left\{\frac{u_2 v_1 - u_1 v_2}{v_1^2 + v_2^2}\right\} > 0,$$

证明结束。

**定理 3** 若  $(H_1)$ 、 $(H_2)$  和  $(H_3)$  都成立, 公式(1)的有肿瘤平衡点  $P_1$  在  $\tau \in [0, \tau_0)$  时局部渐近稳定, 在  $\tau = \tau_0$  时发生 Hopf 分岔。

以上的分析仅用到公式(2)的线性部分, 进一步利用非线性部分可以分析 Hopf 分岔的性质。

### 2.3 Hopf 分岔的方向和分岔极限环的稳定性

Hopf 分岔的拓扑规范型为  $\frac{dz}{dt} = \lambda z(\epsilon) + g(z, \bar{z}, \epsilon)$ , 将公式(2)的时间变换为  $t \rightarrow \frac{t}{\tau}$ , 利用

Hassard 等<sup>[21]</sup>提出的算法, 可得到中心流形上  $g(z, \bar{z}, \epsilon)$  的三阶截断展开式系数:

$$g_{20} = 2\bar{D}\tau_0(R_{20}^{(1)}\bar{q}_1^* + R_{20}^{(2)}\bar{q}_2^* + R_{20}^{(3)}\bar{q}_3^* + R_{20}^{(4)}\bar{q}_4^*), g_{11} = \bar{D}\tau_0(R_{11}^{(1)}\bar{q}_1^* + R_{11}^{(2)}\bar{q}_2^* + R_{11}^{(3)}\bar{q}_3^* + R_{11}^{(4)}\bar{q}_4^*),$$

$g_{02} = 2\bar{D}\tau_0 (\bar{R}_{20}^{(1)} \bar{q}_1^* + \bar{R}_{20}^{(2)} \bar{q}_2^* + \bar{R}_{20}^{(3)} \bar{q}_3^* + \bar{R}_{20}^{(4)} \bar{q}_4^* )$ ,  $g_{21} = 2\bar{D}\tau_0 (R_{21}^{(1)} \bar{q}_1^* + R_{21}^{(2)} \bar{q}_2^* + R_{21}^{(3)} \bar{q}_3^* + R_{21}^{(4)} \bar{q}_4^* )$ 。  
 其中  $[R_{20}^{(1)}, R_{20}^{(2)}, R_{20}^{(3)}, R_{20}^{(4)}]^T = [-\alpha\beta q_1^2 - \delta q_1 q_2 + \eta q_1 q_3, q_1 q_4 e^{-2i\omega_0 \tau_0}, \xi q_1 q_4 e^{-2i\omega_0 \tau_0}, -(\xi+1)q_1 q_4 e^{-2i\omega_0 \tau_0}]^T$ ,  
 $[R_{11}^{(1)}, R_{11}^{(2)}, R_{11}^{(3)}, R_{11}^{(4)}]^T = [-2\alpha\beta q_1 \bar{q}_1 - \delta(q_1 \bar{q}_2 + \bar{q}_1 q_2) + \eta(q_1 \bar{q}_3 + \bar{q}_1 q_3), q_1 \bar{q}_4 + \bar{q}_1 q_4, \xi(q_1 \bar{q}_4 + \bar{q}_1 q_4), -(\xi+1)(q_1 \bar{q}_4 + \bar{q}_1 q_4)]^T$ ,

$$R_{21}^{(1)} = -\alpha\beta(2q_1 \omega_{11}^{(1)}(0) + \bar{q}_1 \omega_{20}^{(1)}(0)) - \delta(q_1 \omega_{11}^{(2)}(0) + \bar{q}_1 \omega_{20}^{(2)}(0)/2 + q_2 \omega_{11}^{(1)}(0) + \bar{q}_2 \omega_{20}^{(1)}(0)/2) + \eta(q_1 \omega_{11}^{(3)}(0) + \bar{q}_1 \omega_{20}^{(3)}(0)/2 + q_3 \omega_{11}^{(1)}(0) + \bar{q}_3 \omega_{20}^{(1)}(0)/2),$$

$$R_{21}^{(2)} = q_1 \omega_{11}^{(4)}(-1)e^{-i\omega_0 \tau_0} + \bar{q}_1 \omega_{20}^{(4)}(-1)e^{i\omega_0 \tau_0}/2 + q_4 \omega_{11}^{(1)}(-1)e^{-i\omega_0 \tau_0} + \bar{q}_4 \omega_{20}^{(1)}(-1)e^{i\omega_0 \tau_0}/2,$$

$$R_{21}^{(3)} = \xi(q_1 \omega_{11}^{(4)}(-1)e^{-i\omega_0 \tau_0} + \bar{q}_1 \omega_{20}^{(4)}(-1)e^{i\omega_0 \tau_0}/2 + q_4 \omega_{11}^{(1)}(-1)e^{-i\omega_0 \tau_0} + \bar{q}_4 \omega_{20}^{(1)}(-1)e^{i\omega_0 \tau_0}/2),$$

$$R_{21}^{(4)} = -(q_1 \omega_{11}^{(4)}(-1)e^{-i\omega_0 \tau_0} + \bar{q}_1 \omega_{20}^{(4)}(-1)e^{i\omega_0 \tau_0}/2 + q_4 \omega_{11}^{(1)}(-1)e^{-i\omega_0 \tau_0} + \bar{q}_4 \omega_{20}^{(1)}(-1)e^{i\omega_0 \tau_0}/2) \times (\xi+1).$$

向量  $q = [q_1, q_2, q_3, q_4]^T$  和  $q^* = [q_1^*, q_2^*, q_3^*, q_4^*]^T$  分别满足  $(A + Be^{-i\omega_0 \tau_0})q = i\omega_0 q$  和  $(A^T + B^T e^{i\omega_0 \tau_0})q^* = -i\omega_0 q^*$ , 系数  $D = 1/q^*{}^T \bar{q} + q^*{}^T B \bar{q} \tau_0 e^{i\omega_0 \tau_0}$ ; 向量函数满足

$$\omega_{20}(\theta) = \frac{i\bar{g}_{20}}{\omega_0 \tau_0} q e^{i\omega_0 \tau_0 \theta} + \frac{i\bar{g}_{02}}{3\omega_0 \tau_0} \bar{q} e^{-i\omega_0 \tau_0 \theta} + e_{20} e^{2i\omega_0 \tau_0 \theta}, \omega_{11}(\theta) = -\frac{i\bar{g}_{11}}{\omega_0 \tau_0} q e^{i\omega_0 \tau_0 \theta} + \frac{i\bar{g}_{11}}{\omega_0 \tau_0} \bar{q} e^{-i\omega_0 \tau_0 \theta} + e_{11},$$

其中  $e_{20} = 2(2i\omega_0 E - A - Be^{-2i\omega_0 \tau_0})^{-1} [R_{20}^{(1)}, R_{20}^{(2)}, R_{20}^{(3)}, R_{20}^{(4)}]^T$ ,  $e_{11} = 2(-A - B)^{-1} [R_{11}^{(1)}, R_{11}^{(2)}, R_{11}^{(3)}, R_{11}^{(4)}]^T$ 。令  $C_1(0) = \frac{i}{2\omega_0 \tau_0} (g_{20} g_{11} - 2 |g_{11}|^2 - \frac{1}{3} |g_{02}|^2) + \frac{1}{2} g_{21}$ ,  $\nu_1 = -\frac{\text{Re}[C_1(0)]}{\text{Re}[\lambda'(\tau_0)]}$ ,  $\nu_2 = 2\text{Re}[C_1(0)]$ , 可给出如下定理。

**定理 4** 当  $\nu_1 > 0 (< 0)$  时, Hopf 分岔的方向是向前(向后)的; 当  $\nu_2 > 0 (< 0)$  时, 分岔出的周期解是稳定(不稳定)的。

### 3 数值模拟

选取无量纲参数:  $\alpha = 0.565, \beta = 0.002, \delta = 2, \eta = 0.1, \mu_1 = 0.2, \mu_2 = 0.2, \mu_3 = 0.2, \gamma_1 = 0.05, \gamma_2 = 0.04, \xi = 1.2, \kappa = 0.5$ , 在这组参数下  $P_1 = (0.0330, 0.3008, 0.3655, 1.8337)$ 。经计算,  $a_2 + b_2 = 0.30550, a_3 + b_3 + c_1 = 0.0714, a_4 + b_4 + c_2 = 0.0066, (a_1 + b_1)(a_2 + b_2)(a_3 + b_3 + c_1) = 0.0166, (a_1 + b_1)^2(a_4 + b_4 + c_2) + (a_3 + b_3 + c_1)^2 = 0.0089, \omega_0 = 0.3123, \tau_0 = 2.4685, u_2 v_1 - u_1 v_2 = 0.0018$ , 可见引入的三条假设均成立, 由定理 3, 存在 Hopf 分岔。为了判断分岔极限环的稳定性, 算得  $C_1(0) = -15.4822 - 80.3899i$ , 由定理 4,  $P_1$  分岔出的周期解是稳定的。

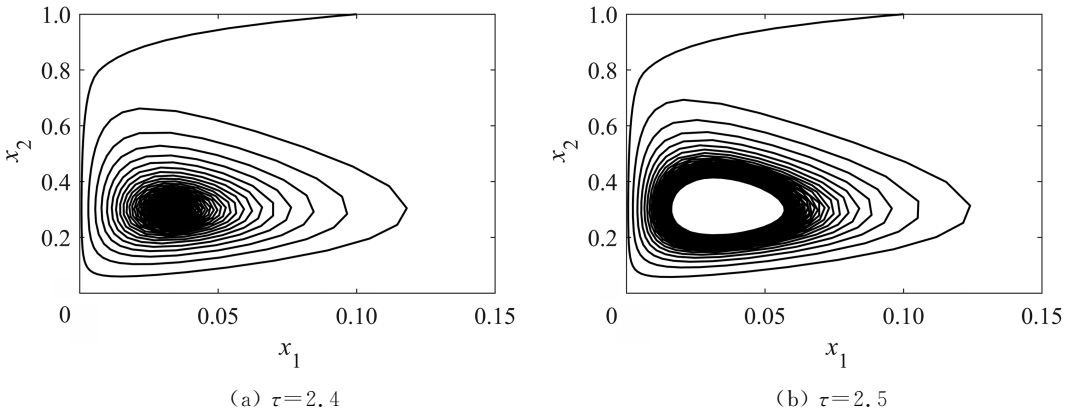


图 2 相平面分析

Fig. 2 Phase-plane analysis

图 2 在相平面  $(x_1, x_2)$  上投影了系统的运动轨迹, 初始函数取  $x_1(t) \equiv 0.1, x_2(t) \equiv 1, x_3(t) \equiv 1, x_4(t) \equiv 1$ , 这里  $t \in [-\tau, 0]$ 。图 2(a)  $\tau = 2.4 < \tau_0$ , 轨线向内螺旋环绕, 直到达到有肿瘤的平衡点

$P_1$ , 此时  $P_1$  为稳定焦点; 图 2(b)  $\tau=2.5 > \tau_0$ , 轨线向内螺旋环绕不断接近极限环, 但不会到达  $P_1$ , 此时该平衡点为不稳定的焦点。理论分析的可靠性被再一次验证。

## 4 结论与讨论

总而言之, 本研究首先在肿瘤生长的 Logistic 模型中加入了巨噬细胞 M1、M2 和未激活的 TAM, 其次利用稳定性理论和 Hopf 分岔理论证明了无肿瘤平衡点  $P_0$  的不稳定性和时滞驱动下有肿瘤平衡点  $P_1$  处 Hopf 分岔的存在性, 再次利用规范化中心流形理论探究了 Hopf 分岔的性质, 最后用数值模拟验证了不动点和极限环的稳定性。

肿瘤演化的周期现象一般对应着癌症复发, 每次达到峰值都有致命的危险。在实际治疗中应该建模预测肿瘤动力学的长期行为, 避免极限环的发生。后续的研究中可对该模型作如下改进: (1) 肿瘤细胞对非活性 TAM 的激活作用理应存在饱和效应, 用更精确的非线性函数刻画这一关系更符合实际; (2) M1 和 M2 表型的细胞激活过程的时间消耗大概率不相同, 可在模型中引入两个不同的时滞进行研究; (3) 胞内分子尺度的动力学模型是近期的研究热点<sup>[22-24]</sup>, 可将细胞尺度和分子尺度的癌症动力学模型结合, 开展更丰富的分析与计算。

## 参考文献:

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] HANAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell, 2012, 21(3): 309-322.
- [3] 师玉露, 杨胜富, 唐磊, 等. 肿瘤干细胞与肿瘤相关巨噬细胞的相互作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(6): 1075-1084.
- [4] PORCHERAY F, VIAUD S, RIMANIOL A C, et al. Macrophage activation switching: An asset for the resolution of inflammation[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2005, 142(3): 481-489.
- [5] SICA A, LARGHI P, MANCINO A, et al. Macrophage polarization in tumour progression[J]. Seminars in Cancer Biology, 2008, 18(5): 349-355.
- [6] MAHLBACHER G E, REIHMER K C, FRIEBOES H B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions[J]. Journal of Theoretical Biology, 2019, 469: 47-60.
- [7] LEI J Z. Evolutionary dynamics of cancer: From epigenetic regulation to cell population dynamics—mathematical model framework, applications, and open problems[J]. Science China Mathematics, 2020, 63(3): 411-424.
- [8] 王璟, 杨根, 刘峰. 物理学在肿瘤细胞的极性及其迁移研究中的应用[J]. 物理学报, 2015, 64(5): 058707.
- [9] EFTIMIE R, BRAMSON J L, EARN D J D. Interactions between the immune system and cancer: A brief review of non-spatial mathematical models[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2011, 73(1): 2-32.
- [10] GATENBY R A. Population ecology issues in tumor growth[J]. Cancer Research, 1991, 51(10): 2542-2547.
- [11] MICHELSON S, MILLER B E, GLICKSMAN A S, et al. Tumor micro-ecology and competitive interactions[J]. Journal of Theoretical Biology, 1987, 128(2): 233-246.
- [12] KIRSCHNER D, PANETTA J C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction[J]. Journal of Mathematical Biology, 1998, 37(3): 235-252.
- [13] LETELLIER C, DENIS F, AGUIRRE L A. What can be learned from a chaotic cancer model? [J]. Journal of Theoretical Biology, 2013, 322: 7-16.
- [14] LIU H Y, YANG H L, YANG L G. Dynamics analysis in a tumor-immune system with chemotherapy[J]. Chinese Physics B, 2021, 30(5): 058201.
- [15] SHU Y Q, HUANG J C, DONG Y P, et al. Mathematical modeling and bifurcation analysis of pro-and anti-tumor macrophages[J]. Applied Mathematical Modelling, 2020, 88: 758-773.

- [16] DEHINGIA K, HOSSEINI K, SALAHSHOUR S, et al. A detailed study on a tumor model with delayed growth of Pro-Tumor macrophages[J]. *International Journal of Applied and Computational Mathematics*, 2022, 8(5): 245.
- [17] WANG Y J, YANG T Y, MA Y G, et al. Mathematical modeling and stability analysis of macrophage activation in left ventricular remodeling post-myocardial infarction[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13(Suppl 6): S21.
- [18] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61.
- [19] BELTRAMINELLI T, DE PALMA M. Biology and therapeutic targeting of tumour-associated macrophages[J]. *Journal of Pathology*, 2020, 250(5): 573-592.
- [20] 张继业, 杨翊仁, 曾京. Hopf 分岔的代数判据及其在车辆动力学中的应用[J]. *力学学报*, 2000, 32(5): 596-605.
- [21] HASSARD B D, KAZARINOFF N D, WAN Y H. Theory and applications of hopf bifurcation[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1981.
- [22] 霍锐敏, 李莎莎, 杨红丽, 等. 抑癌因子 p14-ARF 对 p53-MDM2 网络的影响[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2023, 54(1): 11-17.
- [23] 高麟, 刘全生, 毕远宏. 噪声诱导 p53 基因调控网络的双稳态变迁[J]. *内蒙古工业大学学报(自然科学版)*, 2023, 42(5): 385-390.
- [24] 王超越, 刘全生, 毕远宏. ATM 磷酸化速率调控 p53 动力学的分岔分析[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2022, 53(5): 455-461.

(责任编辑 李 宏)

## A Delayed Tumor Macrophage Interaction Model and Hopf Bifurcation Analysis

LIU Nan<sup>1</sup>, LIU Haiying<sup>2</sup>, XU Guoming<sup>1</sup>, YANG Hongli<sup>3</sup>

- (1. *School of Mathematical Sciences, Baotou Teachers' College, Baotou 014030, China;*  
2. *College of Science, Inner Mongolia University of Technology, Hohhot 010051, China;*  
3. *School of Mathematical Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China*)

**Abstract:** Tumors are a major disease that endangers human life and health, often triggering the death of the patient. The microenvironment plays a key role in the development of tumor tissues. Tumor-associated macrophages (TAM) are important components of the tumor microenvironment that can differentiate into killing (M1) and healing (M2) types. However, the dynamic behavior of tumor cells interacting with TAM is lacking in studies. Therefore, a relevant dynamic model is developed in this paper. The model contains tumor cells and 3 types of TAM cells and takes into account the time delay during TAM activation. Firstly, the existence and stability of disease-free and disease-equilibrium points are proved; then the existence of Hopf bifurcation at the disease-equilibrium point is analyzed using the time delay as the bifurcation parameter, and the direction and stability of the Hopf bifurcation are discussed by using the normalization and central manifold theories; finally, numerical simulations are performed to verify the theoretically derived results.

**Key words:** tumor; macrophage; time delay; Hopf bifurcation