

# 一类肿瘤-免疫模型的稳定性与 Hopf 分支分析

赵洽弛, 李杰梅

(兰州交通大学 数理学院, 兰州 730070)

**摘要:** 考虑一类肿瘤-免疫模型, 讨论其平衡点的存在性条件, 并利用特征方程分析各平衡点的局部动力学稳定性, 证明该模型在相应条件下会发生 Hopf 分支. 通过计算第一 Lyapunov 系数得出: 如果系数不为零, 则模型发生 Hopf 分岔; 如果系数小于零, 则分岔是超临界的; 如果系数大于零, 则分岔是次临界的. 最后利用数值模拟验证理论分析结果.

**关键词:** 肿瘤-免疫模型; 稳定性; Hopf 分支; 超临界; 次临界

**中图分类号:** O175 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-5489(2024)02-0189-08

## Stability and Hopf Bifurcation Analysis of a Class of Tumor-Immune Models

ZHAO Hanchi, LI Jiemei

(School of Mathematics and Physics, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070, China)

**Abstract:** We considered a class of tumor-immune model, discussed the existence conditions of their equilibrium points, and used characteristic equations to analyze the local kinetic stability of each equilibrium point, proving that the model underwent Hopf bifurcation under the corresponding conditions. By calculating the first Lyapunov coefficient, it can be concluded that if the coefficient is not zero, the model undergoes Hopf bifurcation, the bifurcation is supercritical if the coefficient is less than zero, and the bifurcation is subcritical if the coefficient is greater than zero. Finally, numerical simulations are used to validate the theoretical analysis results.

**Keywords:** tumor-immune model; stability; Hopf bifurcation; supercritical; subcritical

## 0 引言

癌症是威胁人类生命的一种重大疾病, 如何用科学方法对癌症进行预防和治疗已成为全球最重要的公共卫生问题之一<sup>[1]</sup>. 中国癌症中心最新数据表明, 2016 年中国新增癌症病例约 406.4 万例, 新增癌症死亡病例 241.35 万例<sup>[2-3]</sup>. 目前癌症的临床治疗主要以手术治疗、化学治疗和放射治疗为主. 这些治疗方法各有优势, 但由于其严重的副作用, 给患者的生活质量和生命带来巨大威胁<sup>[4]</sup>. 免疫疗法目前已成为治疗癌症的重要组成部分, 免疫疗法的目标是通过增强免疫系统的有效性加强患者自身对抗癌症的天然能力, 免疫系统在对抗癌症中的重要性已在实验室和临床中得到验证<sup>[5-6]</sup>. 研究表明, 通过建立并分析肿瘤细胞和免疫系统相互作用的数学模型可更好地了解肿瘤的发生和发展机理<sup>[7-9]</sup>.

Kuznetsov 等<sup>[10]</sup>假设肿瘤细胞对效应细胞具有双线性抑制率和饱和刺激率, 建立了数学模型;

收稿日期: 2023-06-12.

第一作者简介: 赵洽弛(1994—), 女, 汉族, 硕士研究生, 从事非线性微分方程动力学的研究, E-mail: zhaohanchi94@163.com.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 11801243).

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \frac{\rho ET}{g + T} - mET - dE, \\ \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET, \end{cases} \quad (1)$$

其中  $E(t)$  和  $T(t)$  分别表示效应细胞和肿瘤细胞在  $t$  时刻的浓度. 文献[10]讨论了模型(1)平衡点的存在性和稳定性, 计算了该模型的局部分岔和全局分岔的阈值, 预测了肿瘤的增长过程及其临床表现, 发现肿瘤一般具有 3~4 个月周期的复发特征.

Galach<sup>[11]</sup>将模型(1)中效应细胞增长率的 Michaelis-Menten 形式替换为 Lotka-Volterra 形式, 提出如下模型:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s - kET - \eta E, \\ \frac{dT}{dt} = aT\left(1 - \frac{T}{k}\right) - nET, \end{cases} \quad (2)$$

其中  $k = m - \theta$ , 并对其进行了局部动力学分析. 同时考虑了时间延迟的影响, 以达到与实际兼容性更好.

Li 等<sup>[12]</sup>考虑抗原性的影响, 并且效应细胞对肿瘤细胞的反应由 Michaelis-Menten 形式描述, 提出了如下模型:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + cT - \beta ET - \mu E, \\ \frac{dT}{dt} = rT\left(1 - \frac{T}{k}\right) - \frac{\alpha ET}{1 + \epsilon T}. \end{cases} \quad (3)$$

本文在上述研究的基础上, 建立如下肿瘤细胞对效应细胞具有双线性抑制率和双线性刺激率且效应细胞对肿瘤细胞有饱和抑制率的肿瘤免疫模型:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + \beta ET - \theta ET - \mu E, \\ \frac{dT}{dt} = aT\left(1 - \frac{T}{k}\right) - \frac{bET}{1 + \epsilon T}, \end{cases} \quad (4)$$

其中:  $E = E(t)$  和  $T = T(t)$  分别表示效应细胞和肿瘤细胞在时间  $t$  的数量;  $s$  表示人体自身产生效应细胞的速度;  $\beta$  表示肿瘤细胞对免疫细胞的刺激作用系数;  $\theta$  表示效应细胞受肿瘤细胞的抑制作用系数;  $1/\mu$  表示效应细胞的平均寿命;  $aT(1 - T/k)$  表示假设无效应细胞时, 肿瘤细胞遵循 Logistic 增长, 内禀增长率为  $a$ , 肿瘤细胞的最大承载量为  $k$ ;  $bET/(1 + \epsilon T)$  是具有 Michaelis-Menten 形式的效应细胞对肿瘤细胞的抑制项, 并且各参数均为正数.

## 1 模型解的非负性和有界性

为便于讨论, 对式(4)做无量纲变换:

$$\begin{cases} T_0 = T/K, \\ t_0 = \alpha t, \end{cases} \quad (5)$$

并记  $r = \beta - \theta$ ,  $\bar{s} = s/\alpha$ ,  $\bar{r} = rK/\alpha$ ,  $\bar{a} = a/\alpha$ ,  $\bar{\epsilon} = \epsilon K$ ,  $\bar{b} = b/a$ . 为方便讨论, 仍采用原来的符号, 所以可得模型:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = s + rET - E, \\ \frac{dT}{dt} = aT\left(1 - T - \frac{bE}{1 + \epsilon T}\right). \end{cases} \quad (6)$$

设  $E(t), T(t)$  为模型(6)满足非负初值条件的解. 当  $E(0) = 0$  时,  $E'(0) > 0$ , 所以存在时刻  $t_1$ , 使得当  $t \in (0, t_1)$  时, 有  $E(t) > 0$ ; 当  $E(0) > 0$  时, 假设存在  $t_2 > 0$ , 使得  $E(t_2) = 0$ , 且当  $t \in (0, t_2)$  时, 有  $E(t) > 0$ , 所以  $E'(t_2) < 0$ . 由模型(6)的第一式得  $E'(t_2) = s > 0$ , 与  $E'(t_2) < 0$  矛盾. 同理, 假设存在

$t_3 > 0$ , 使得  $T(t_3) = 0$ , 且当  $t \in (0, t_3)$  时, 有  $T(t) > 0$ , 所以  $T'(t_3) < 0$ . 而由模型(6)的第二式可得  $T'(t_3) = 0$ , 与  $T'(t_3) < 0$  矛盾. 因此当  $E_0, T_0 \geq 0$  时, 模型(6)的解是全局存在且非负的.

对任意的  $E > 0, T \geq 0$ , 由模型(6)的第二个方程有  $\frac{dT}{dt} \leq aT(1 - T)$ . 因此  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq 1$ , 即对任意小的正整数  $\epsilon_1$ , 存在正数  $t_0$ , 使得当  $t > t_0$  时有  $T \leq 1 + \epsilon_1$ . 所以, 当  $t > t_0$  时, 由模型(6)的第一个方程有:

$$\frac{dE}{dt} = s + (rT - 1)E \leq s + [r(1 + \epsilon_1) - 1]E. \tag{7}$$

当  $r < 1$  时, 由于  $\epsilon_1$  是任意小的正数, 因此  $\limsup_{t \rightarrow \infty} E(t) \leq \frac{s}{1 - r}$ . 于是对任意的  $t > 0$ , 模型(6)的解是有界的.

## 2 平衡点的存在性

显然, 模型(6)总有边界平衡点  $P_0(s, 0)$ , 称为无肿瘤平衡点, 这是唯一的边界平衡点. 下面讨论模型(6)正平衡点的存在性. 令模型(6)中的  $\frac{dE}{dt} = 0, \frac{dT}{dt} = 0$ , 得

$$s + rET - E = 0, \tag{8}$$

且

$$1 - T - \frac{bE}{1 + \epsilon T} = 0. \tag{9}$$

由式(8)可得  $E = s / (1 - rT)$ , 代入式(9)得

$$1 - T - \frac{bs}{(1 + \epsilon T)(1 - rT)} = 0, \tag{10}$$

或

$$f(T) = bs, \tag{11}$$

其中  $f(T) = r\epsilon T^3 + pT^2 + qT + 1, p = r - \epsilon - \epsilon r$  且  $q = \epsilon - r - 1$ . 通过计算可知  $f(0) = 1, f(1) = 0$ .

求得方程  $f(T)$  的导数为  $f'(T) = 3r\epsilon T^2 + 2pT + q$ , 其中  $f'(1) = (r - 1)(\epsilon + 1)$ , 所以当  $r < 1$  时,  $f'(1) < 0$  恒成立. 记方程  $f'(T)$  的判别式为  $\Delta = 4p^2 - 12r\epsilon q$ , 通过计算可知  $f'(T)$  的判别式恒为正, 求得  $f(T)$  的驻点为

$$T = T_{\pm} = \frac{-p \pm \sqrt{p^2 - 3r\epsilon q}}{3r\epsilon}, \tag{12}$$

$$f(T_{\pm}) = \left(1 + \frac{2p^3}{27r^2\epsilon^2} - \frac{pq}{3r\epsilon}\right) \pm \frac{2(p^2 - 3r\epsilon q)^{3/2}}{27r^2\epsilon^2}.$$

显然, 有:

**引理 1** 根据  $f'(T)$  的符号, 可分 4 种情形讨论  $f(T)$  图形的形状.

1) 当  $0 < r < 1$  时, 若  $0 < \epsilon \leq r + 1$ ,  $f'(T)$  在  $[0, 1]$  上恒为负, 则  $f(T)$  在  $(0, 1)$  单调递减, 如图 1(A) 所示; 若  $\epsilon > r + 1$ ,  $f'(T)$  在  $[0, T_-)$  上恒为负, 在  $[T_-, 1]$  上恒为正, 则  $f(T)$  在  $T = T_-$  处取得最大值, 即  $f(T)$  在  $[0, T_-)$  上单调递增, 在  $[T_-, 1]$  上单调递减, 如图 1(B) 所示.

2) 当  $r = 0$  时, 若  $0 < \epsilon \leq 1$ ,  $f'(T)$  在  $[0, 1]$  上恒为负, 则  $f(T)$  在  $[0, 1]$  上单调递减, 如图 1(A) 所示; 若  $\epsilon > 1$ ,  $f'(T)$  在  $[0, T_+)$  上恒为负, 在  $[T_+, 1]$  上恒为正, 则  $f(T)$  在  $T = T_+$  处取得最大值, 即  $f(T)$  在  $[0, T_+)$  上单调递增, 在  $[T_+, 1]$  上单调递减, 如图 1(C) 所示.

3) 当  $-1 < r < 0$  时, 若  $0 < \epsilon < r + 1$ ,  $f'(T) = 0$  在  $[0, 1]$  上有两个正根  $T_{\pm}$ , 且  $f(T)$  在  $T = T_-$  处取得最小值, 在  $T = T_+$  处取得最大值, 则根据  $f(T_+) > 1, f(T_+) = 1, f(T_+) < 1$  三种情况,  $f(T)$  的图像如图 1(D), (E), (F) 所示.

4) 当  $r \leq -1$  时,  $f'(T)$  在  $[0, T_+)$  上恒为负, 在  $[T_+, 1]$  上恒为正, 则  $f(T)$  在  $T = T_+$  处取得最大值, 即  $f(T)$  在  $[0, T_+)$  上单调递增, 在  $[T_+, 1]$  上单调递减, 如图 1(C) 所示.

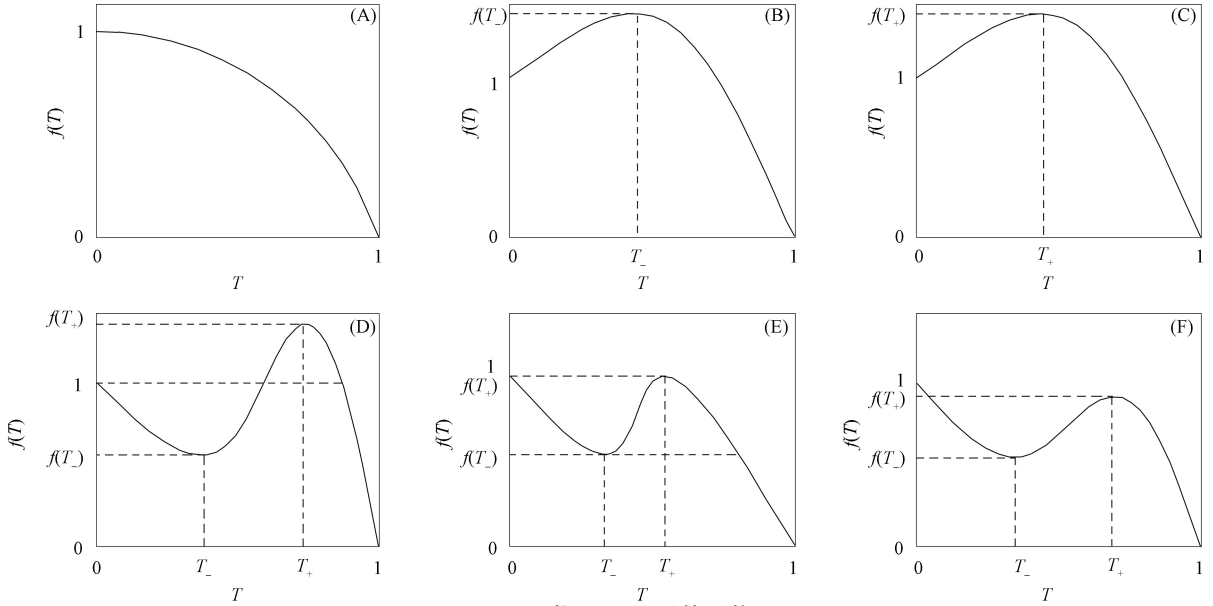


图 1 函数  $f(T)$  图形的形状

Fig. 1 Graphical shape of function  $f(T)$

**定理 1** 模型(6)总存在无肿瘤平衡点  $P_0(s, 0)$ ; 模型(6)肿瘤平衡点  $P^* = (E^*, T^*)$  的存在情形如下.

1) 下列任意一条件成立时, 模型(6)存在一个正平衡点:

$$P_1^*(E_1^*, T_1^*) = \left( \frac{s}{1 - rT_1^*}, T_1^* \right). \tag{13}$$

- ①  $0 < r < 1, 0 < \epsilon \leq r + 1$  且  $0 < bs \leq 1$ ;
- ②  $0 < r < 1, \epsilon > r + 1$  且  $0 < bs < 1$ ;
- ③  $r = 0, 0 < \epsilon \leq 1$  且  $0 < bs \leq 1$ ;
- ④  $r = 0, \epsilon > 1$  且  $0 < bs \leq 1$  或  $bs = (\epsilon + 1)^2 / (4\epsilon)$ ;
- ⑤  $-1 < r < 0, 0 < \epsilon < r + 1$  且  $0 < bs < f(T_-)$ ;
- ⑥  $-1 < r < 0, 0 < \epsilon < r + 1$ , 且  $f(T_+) < bs \leq 1$ ;
- ⑦  $r \leq -1$  且  $0 < bs < 1$ .

2) 下列任意一条件成立时, 模型(6)存在两个正平衡点:

$$P_{21}^*(E_{21}^*, T_{21}^*) = \left( \frac{s}{1 - rT_{21}^*}, T_{21}^* \right), \quad P_{22}^*(E_{22}^*, T_{22}^*) = \left( \frac{s}{1 - rT_{22}^*}, T_{22}^* \right). \tag{14}$$

- ①  $0 < r < 1, \epsilon > r + 1$  且  $1 \leq bs < f(T_-)$ ;
- ②  $\epsilon > 1$  且  $1 \leq bs < (\epsilon + 1)^2 / (4\epsilon)$ ;
- ③  $0 < \epsilon < r + 1$  且  $1 < bs < f(T_+)$ ;
- ④  $r \leq -1$  且  $1 \leq bs < f(T_+)$ .

3) 下列任意一条件成立时, 模型(6)存在 3 个正平衡点:

$$P_{31}^*(E_{31}^*, T_{31}^*) = \left( \frac{s}{1 - rT_{31}^*}, T_{31}^* \right), \quad P_{32}^*(E_{32}^*, T_{32}^*) = \left( \frac{s}{1 - rT_{32}^*}, T_{32}^* \right), \tag{15}$$

$$P_{32}^*(E_{32}^*, T_{32}^*) = \left( \frac{s}{1 - rT_{32}^*}, T_{32}^* \right).$$

- ①  $-1 < r < 0, 0 < \epsilon < r + 1, f(T_1) \geq 1$  且  $f(T_-) < bs < 1$ ;
- ②  $-1 < r < 0, 0 < \epsilon < r + 1, f(T_1) < 1$  且  $f(T_+) < bs < f(T_-)$ .

证明: 本文通过判断函数  $f(T)$  与  $f(T) = bs$  在区间  $[0, 1]$  上的交点情况判断模型(6)平衡点的存在个数.

当  $0 < bs < 1$  时, 如图 1(A)~(C) 所示, 由于  $f(T)$  与  $f(T) = bs$  在区间  $[0, 1]$  上有一个交点, 故模型(6)存在一个正平衡点为式(13). 当  $1 \leq bs < f(T_+)$  或  $1 \leq bs < f(T_-)$  时, 如图 1(B), (C) 所示, 由于  $f(T)$  与  $f(T) = bs$  在区间  $[0, 1]$  上有两个交点, 故模型(6)有两个正平衡点为式(14). 当  $f(T_1) \geq 1$  且  $f(T_-) < bs < 1$  时如图 1(D), (E) 所示, 或  $f(T_1) < 1$  且  $f(T_+) < bs < f(T_-)$  如图 1(F) 所示,  $f(T)$  与  $f(T) = bs$  在区间  $[0, 1]$  上有 3 个交点, 故模型(6)有 3 个正平衡点为式(15).

### 3 稳定性分析

模型(6)在无肿瘤平衡点  $P_0$  处的 Jacobi 矩阵为

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -1 & rs \\ 0 & a(1 - bs) \end{pmatrix}, \tag{16}$$

两个特征值分别为  $\lambda_1 = -1, \lambda_2 = a(1 - bs)$ . 因此, 当  $bs > 1$  时,  $P_0$  是局部渐近稳定的, 当  $bs < 1$  时,  $P_0$  不稳定. 模型(6)在有肿瘤平衡点  $P^* = (E^*, T^*)$  处的 Jacobi 矩阵为

$$J(P^*) = \begin{pmatrix} rT^* - 1 & rE^* \\ \frac{-abT^*}{1 + \epsilon T^*} & a \left( 1 - 2T - \frac{bE^*}{(1 + \epsilon T^*)^2} \right) \end{pmatrix}, \tag{17}$$

由式(9)可知,  $E^* = (1 - T^*)(1 + \epsilon T^*)/b$ , 其迹和行列式分别为

$$\begin{aligned} \text{tr } J(P^*) &= (rT^* - 1) + \frac{aT(-2\epsilon T^* + \epsilon - 1)}{1 + \epsilon T^*}, \\ \det J(P^*) &= \frac{-aT^* [3r\epsilon T^{*2} + 2(r - \epsilon - \epsilon r)T^* + \epsilon - r - 1]}{1 + \epsilon T^*} = \frac{-aT^* f'(T^*)}{1 + \epsilon T^*}. \end{aligned} \tag{18}$$

由  $f(T)$  的几何特征可得

$$f'(T_1^*) < 0, \quad f'(T_{21}^*) < 0, \quad f'(T_{22}^*) > 0, \quad f'(T_{31}^*) < 0, \quad f'(T_{32}^*) > 0, \quad f'(T_{33}^*) < 0, \tag{19}$$

由式(21)可得

$$\begin{aligned} \det J(P_1^*) &> 0, \quad \det J(P_{21}^*) > 0, \quad \det J(P_{22}^*) < 0, \\ \det J(P_{31}^*) &> 0, \quad \det J(P_{32}^*) < 0, \quad \det J(P_{33}^*) > 0. \end{aligned} \tag{20}$$

当且仅当下列条件之一成立时  $\text{tr } J(P^*)$  为负:

- (i)  $\epsilon \leq 1$ ;
- (ii)  $\epsilon > 1$  且  $T^* \geq (\epsilon - 1)/(2\epsilon)$ ;
- (iii)  $\epsilon > 1, T^* < \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon}$  且  $a < \frac{(1 - rT^*)(1 + \epsilon T^*)}{T^*(\epsilon - 1 - 2\epsilon T^*)}$ .

综上所述, 对模型(6)平衡点的局部稳定性有如下结论.

**定理 2** 若平衡点  $P_1^*, P_{21}^*, P_{31}^*, P_{33}^*$  存在, 则当条件(i), (ii), (iii)之一成立时,  $P_1^*, P_{21}^*, P_{31}^*, P_{33}^*$  是局部渐近稳定的; 反之,  $P_1^*, P_{21}^*, P_{31}^*, P_{33}^*$  是不稳定的; 若平衡点  $P_{22}^*, P_{32}^*$  存在,  $P_{22}^*, P_{32}^*$  是不稳定的.

下面讨论平衡点稳定性的类型. 如果  $[\text{tr } J(P^*)]^2 - 4\det J(P^*)$  为正, 则平衡点为稳定的结点; 反之, 若为负, 则平衡点为稳定的焦点. 由

$$\det J(P^*) = \frac{aT^*}{1 + \epsilon T^*} \left[ (rT^* - 1)(\epsilon - 1 - 2\epsilon T^*) + \frac{bsr}{1 - rT^*} \right], \tag{21}$$

则

$$[\text{tr } J(P^*)]^2 - 4\det J(P^*) = \left[ (rT^* - 1) - \frac{aT^*(-2\epsilon T^* + \epsilon - 1)}{1 + \epsilon T^*} \right]^2 - \frac{4aT^* bsr}{(1 + \epsilon T^*)(1 - rT^*)}. \tag{22}$$

因此, 当  $r < 0$  时,  $[\text{tr } J(P^*)]^2 - 4\det J(P^*) > 0$ . 从而平衡点  $P_{31}^*, P_{33}^*$  为稳定的结点.

下面考虑  $0 < r < 1$  的情形. 令  $u = aT^*/(1 + \epsilon T^*)$ , 因为模型(6)平衡点的存在性与  $a$  无关, 所以可将  $[\text{tr } J(P^*)]^2 - 4\det J(P^*)$  表示为

$$\begin{aligned} \Delta(u) &= [\text{tr } J(P^*)]^2 - 4\det J(P^*) = \\ &[-2\epsilon T^* + \epsilon - 1]^2 u^2 + (rT^* - 1)^2 + 2u \left\{ (rT^* - 1)(-2\epsilon T^* + \epsilon - 1) - \frac{2bsr}{1 - rT^*} \right\}, \end{aligned} \tag{23}$$

$$\bar{\Delta} = \left\{ 2(rT^* - 1)(-2\epsilon T^* + \epsilon - 1) - \frac{4bsr}{1 - rT^*} \right\}^2 - 4(-2\epsilon T^* + \epsilon - 1)^2 (rT^* - 1)^2 = \frac{16bsr}{1 - rT^*} \left\{ \frac{bsr}{1 - rT^*} + (rT^* - 1)(-2\epsilon T^* + \epsilon - 1) \right\}. \tag{24}$$

当  $0 < r < 1$ ,  $T^* \geq (\epsilon - 1)/(2\epsilon)$  时,  $\bar{\Delta} > 0$ , 函数  $\Delta(u)$  有两个正零点  $u_{\pm}$ : 当  $u_- < u < u_+$  时,  $\Delta(u) < 0$ ; 当  $u < u_-$  或  $u > u_+$  时,  $\Delta(u) > 0$ . 因此, 令  $r_{\pm} = (1 + \epsilon T^*)u_{\pm}/T^*$ , 可得当  $r_- < r < r_+$  时,  $P_1^*, P_{21}^*$  为焦点; 当  $r_- > r$  或  $r > r_+$  时,  $P_1^*$  和  $P_{21}^*$  为结点. 综上, 可得:

**定理 3** 若平衡点  $P_1^*, P_{21}^*$  存在, 则当  $r < 0$  或  $0 < r < 1$ ,  $T^* \geq (\epsilon - 1)/(2\epsilon)$  且  $r_- > r$  或  $r > r_+$  时,  $P_1^*, P_{21}^*$  为结点; 当  $0 < r < 1$ ,  $T^* \geq (\epsilon - 1)/(2\epsilon)$  且  $r_- < r < r_+$  时,  $P_1^*$  和  $P_{21}^*$  为焦点; 若平衡点  $P_{31}^*, P_{33}^*$  存在则一定为结点.

### 4 Hopf 分支

下面讨论模型(6)Hopf 分支的存在性, 并且给出其存在的条件. 首先, 假设下列条件成立:

- (H<sub>1</sub>)  $\epsilon > 1$  且  $T^* < \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon}$ ;
- (H<sub>2</sub>)  $(rT^* - 1)^2 < \frac{brs}{\epsilon - 1 - 2\epsilon T^*}$ .

令  $a_0 = \frac{(rT^* - 1)(1 + \epsilon T^*)}{T^*(2\epsilon T^* - \epsilon + 1)}$ , 若(H<sub>1</sub>)成立, 则  $a_0 > 0$ . 当  $a = a_0$  时  $\text{tr } \mathbf{J}(P^*) = 0$  成立. 若(H<sub>2</sub>)成立, 则当  $a = a_0$  时,  $\det \mathbf{J}(P^*) > 0$ . 因此,  $\mathbf{J}(P^*)$  有一对共轭的纯虚特征值.

**定理 4** 当假设条件(H<sub>1</sub>), (H<sub>2</sub>)成立时, 模型(6)在  $a = a_0$  处发生 Hopf 分支.

证明: 当  $\text{tr } \mathbf{J}(P^*) = 0$  且  $\det \mathbf{J}(P^*) > 0$  时, 设  $\mathbf{J}(P^*)$  有一对共轭的纯虚特征值为  $\lambda = \pm i\xi$ , 其中  $\xi^2 = \det \mathbf{J}$ . 下面考虑横截性条件.

记  $\lambda = \eta + i\sigma$ , 将其代入特征方程并分离出虚实部, 得

$$\begin{cases} \eta^2 - \sigma^2 - \eta \text{tr } \mathbf{J} + \det \mathbf{J} = 0, \\ 2\eta - \text{tr } \mathbf{J} = 0. \end{cases} \tag{25}$$

将式(25)中第二式两边同时对  $a$  求偏导, 得

$$\frac{\partial \eta}{\partial a} = \frac{\partial \text{tr } \mathbf{J}}{2\partial a} = \frac{T(-2\epsilon T + \epsilon - 1)}{2(1 + \epsilon T)} \neq 0, \tag{26}$$

因此模型(6)在  $a = a_0$  处发生 Hopf 分支.

下面考虑分岔的方向. 令  $x = E - E^*$ ,  $y = T - T^*$ , 则模型(6)变为

$$\begin{cases} x' = hx + by - \beta xy, \\ y' = -c_0 x - hy + b_{11}xy + b_{02}y^2 + b_{12}xy^2 + b_{03}y^3 + 0(|x, y|^3), \end{cases} \tag{27}$$

其中

$$h = rT^* - 1, \quad b^* = \frac{sr}{1 - rT^*}, \quad c_0 = \frac{abT^*}{1 + \epsilon T^*}, \quad b_{11} = -\frac{a_0 b}{(1 + \epsilon T^*)^2},$$

$$b_{12} = \frac{2a_0 b\epsilon}{(1 + \epsilon T^*)^3}, \quad b_{02} = 2a_0 \left[ \frac{\epsilon(1 - T^*)}{(1 + \epsilon T^*)^2} - 1 \right], \quad b_{03} = \frac{-6a_0 \epsilon^2 (1 - T^*)}{(1 + \epsilon T^*)^3}.$$

由假设  $a^2 < bc_0$ , 令  $\omega = \sqrt{bc_0 - a^2}$ , 则由式(26)可得

$$c_{20} = -rh, \quad c_{11} = r\omega, \quad c_{02} = 0,$$

$$d_{20} = -\frac{h[(r + b_{02})h + b_{11}b^*]}{\omega}, \quad d_{11} = rh + b_{11}b^* + 2b_{02}h, \tag{28}$$

$$c_{30} = c_{12} = 0, \quad d_{21} = h(2b_{12}b^* + 3b_{03}h), \quad d_{03} = b_{03}\omega^2.$$

通过计算可得式(26)的第一 Lyapunov 系数为

$$\sigma = \frac{1}{8} \left[ 3d_{30} + d_{21} + \frac{c_{20}(c_{11} - 2d_{20}) - d_{11}(d_{20} + d_{02})}{\omega} \right] = \frac{C_1 + C_2 + C_3}{8}, \tag{29}$$

其中

$$C_1 = -r^2(rT^* - 1) + \left[ \frac{2bhsr}{1-rT^*} - 9\epsilon(1-T^*)(h^2 + \omega^2) \right] \frac{2a_0\epsilon}{(1+\epsilon T^*)^3},$$

$$C_2 = \frac{2r(rT^* - 1)^3}{\omega}(\beta + r_0C_4),$$

$$C_3 = (rT^* - 1) \left\{ r + a_0 \left[ 2C_4 + \frac{bsr}{(1+\epsilon T^*)^2(rT^* - 1)^2} \right] \right\} \left\{ 2a_0 \left[ \frac{\epsilon(1-T^*)}{(1+\epsilon T^*)^2} - 1 \right] + \frac{C_4(rT^* - 1)^2}{\omega^2} \right\},$$

$$C_4 = \frac{2\epsilon(1-T^*)}{(1+\epsilon T^*)^2} - 2 - \frac{srb}{(1-rT^*)^2(1+\epsilon T^*)^2}.$$

如果  $\sigma \neq 0$ , 则模型(6)在  $a = a_0$  处发生 Hopf 分岔; 如果  $\sigma < 0$ , 则分岔是超临界的; 如果  $\sigma > 0$ , 则分岔是次临界的。

### 5 数值模拟

为验证理论推导的准确性并直观地展现, 对模型(6)进行数值模拟. 选取两个恒定参数值  $s = 0.1182, a = 1.636$ . 模型(6)平衡点不同分类的函数图像如图 2 所示.

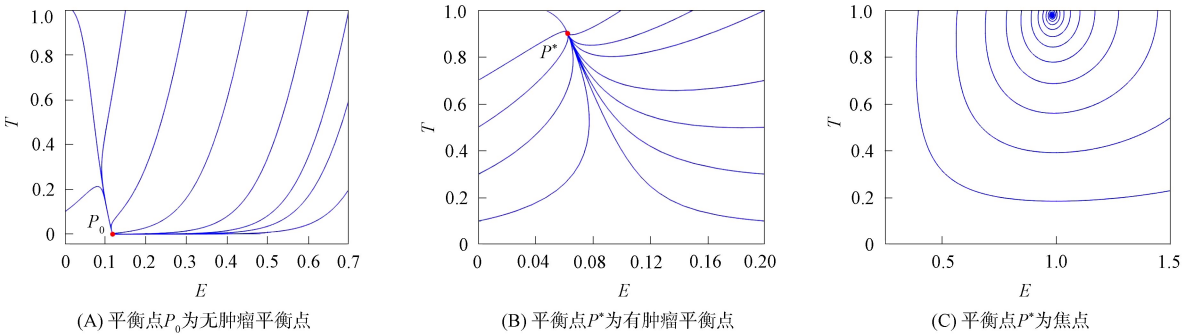


图 2 平衡点的不同分类

Fig. 2 Different classifications of equilibrium points

1) 取参数值  $r = -1, b = 10, \epsilon = 0.1$ . 此时  $bs > 1$ , 由图 2(A)可见,  $P_0$  是局部渐近稳定的, 此时肿瘤会被消除;

2) 取参数值  $r = -1, b = 3, \epsilon = 0.1$ . 此时  $bs < 1$ , 模型(6)有唯一正平衡点  $P_1^*(E_1^*, T_1^*) = \left( \frac{S}{1-rT_1^*}, T_1^* \right)$ , 由图 2(B)可知该点为结点.

3) 取参数值  $r = -1, b = 10, \epsilon = 0.1$ . 此时  $bs > 1$ , 模型(6)有唯一正平衡点  $P_1^*(E_1^*, T_1^*) = \left( \frac{S}{1-rT_1^*}, T_1^* \right)$ , 由图 2(C)可知该点为焦点.

免疫细胞对肿瘤细胞的抑制系数  $b$  以及系数  $r$  对模型动力学行为的影响如图 3 所示. 首先, 免疫细胞的数量随着  $b$  的增大而减小, 如图 3(A)所示; 而肿瘤细胞的数量先减少后增加到一个稳定状态, 即肿瘤进入休眠状态, 如图 3(B)所示; 其次, 免疫细胞的数量随着  $r$  的增大而增大, 但总体呈下降趋势, 如图 3(C)所示; 当  $r$  逐渐减小时, 肿瘤细胞的数量会逐渐增长, 而当  $r$  为正时, 肿瘤细胞的数量会逐渐减少至 0, 即肿瘤会灭绝, 如图 3(D)所示.

综上所述, 首先, 本文分析了具有饱和肿瘤免疫抑制率模型的平衡点的存在性、局部渐近稳定性, 并判断了平衡点的类型; 其次, 给出了模型发生 Hopf 分支的条件, 并计算了 Lyapunov 系数, 判断了 Hopf 分岔的类型; 最后, 利用数值模拟验证了理论推导的正确性.

通过观察免疫细胞对肿瘤细胞的抑制系数  $b$  以及系数  $r$  对模型动力学行为的影响可得如下结论:

- 1) 可通过一些方法增加免疫细胞对肿瘤细胞的抑制系数, 提高免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤力, 对消除肿瘤细胞有良好的效果;
- 2) 增大肿瘤细胞对效应细胞的刺激率, 可有效清除肿瘤细胞.

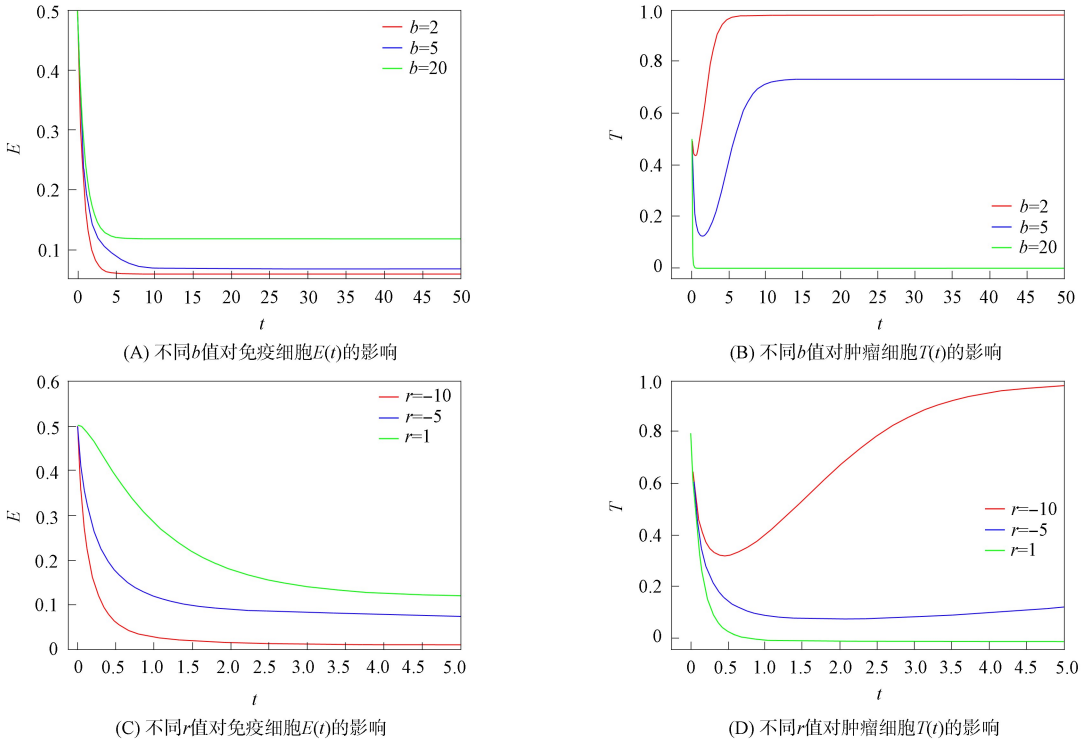


图 3 不同系数对模型动力学行为的影响

Fig. 3 Influence of different coefficients on dynamic behavior of model

参 考 文 献

[ 1 ] FREDDIE B, AHMEDIN J, NATHAN G, et al. Global Cancer Transitions According to the Human Development Index (2008—2030): A Population Based Study [J]. *Lancet Oncology*, 2012, 13(8): 790-801.

[ 2 ] 李纪宾, 邹小农. 《2016 年中国癌症发病和死亡情况》解析 [J]. *环境卫生学杂志*, 2023, 13(1): 45-47. (LI J B, ZOU X N. Interpretation of Cancer Incidence and Mortality in China, 2016 [J]. *Journal of Environmental Hygiene*, 2023, 13(1): 45-47.)

[ 3 ] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer Incidence and Mortality in China, 2016 [J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9.

[ 4 ] ELADDADI A, KIM P, MALLET D. *Mathematical Models of Tumor-Immune System Dynamics* [M]// *Proceedings in Mathematics & Statistics*, Vol. 107. New York: Springer, 2014: 59-108.

[ 5 ] STÉPHANIE C, ERIC V. Chemotherapy and Tumor Immunity [J]. *Science*, 2018, 362: 1355-1356.

[ 6 ] KATSUTA E, RASHID O M, TAKABE K. Clinical Relevance of Tumor Microenvironment: Immune Cells, Vessels and Mouse Models [J]. *Human Cell*, 2020, 33(4): 930-937.

[ 7 ] DE PILLIS L G, ELADDADI A, RADUNSKAYA A E. Modeling Cancer-Immune Responses to Therapy [J]. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2014, 41(5): 461-478.

[ 8 ] 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.

[ 9 ] DE PILLIS L, FISTER K R, GU W Q, et al. Mathematical Model Creation for Cancer Chemo Immunotherapy [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2009, 10(3): 165-184.

[10] KUZNETSOV V A, MAKALKIN I A, TAYLOR M A, et al. Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis [J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 1994, 56(2): 295-321.

[11] GALACH M. Dynamics of the Tumor-Immune System Competition: The Effect of Time Delay [J]. *International Journal of Applied Mathematics & Computer Science*, 2003, 13(3): 395-406.

[12] LI J Q, XIE X, CHEN Y M, et al. Complex Dynamics of a Tumor-Immune System with Antigenicity [J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2021, 400: 126052-1-126052-25. (责任编辑: 赵立芹)