

树突细胞辅助 T 细胞抗肿瘤模型的稳定性与周期解

王晶囡， 刘胜男， 臧 璐， 王化娣
(哈尔滨理工大学 理学院, 哈尔滨 150080)

摘 要:为了研究树突细胞辅助 T 细胞抗肿瘤的动力学性质,根据树突细胞与 T 细胞杀伤肿瘤的机制,建立树突细胞辅助 T 细胞抗肿瘤模型。以输注活性 T 细胞增加率为参数,给出了无肿瘤平衡点和肿瘤正平衡点的存在条件。利用规范型与中心流形理论,得到模型的规范型、解的稳定条件与周期解的存在条件。用 Matlab 数值模拟展示系统出现无肿瘤现象与肿瘤周期增长现象。在相同参数条件下,比较不同初值和不同 T 细胞的激活量逐渐增加时,肿瘤复发的时间间隔与疗效的差异。理论结果与数值结果揭示了树突细胞辅助 T 细胞抑制肿瘤生长的一些特有规律。

关键词:树突细胞辅助 T 细胞抗肿瘤模型;稳定性;规范型;周期解;中心流形

DOI:10. 15938/j. jhust. 2022. 01. 019

中图分类号: O175;O193 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007- 2683 (2022)01-0141-08

Stability and Limit Cycle of Anti-tumor Model with
T-cells Assisted by Dendritic-cells

WANG Jing-nan, LIU Sheng-nan, ZANG Lu, WANG Hua-di
(School of Sciences, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150080, China)

Abstract:In order to investigate the dynamical properties that effector T cells assisted by dendritic cells inhibit small-benign tumor, we establish an anti-tumor model with effector T-cells and dendritic-cells, employing the mechanism of killing tumor cells of dendritic cells and T cells. Taking the injection addition rate of activated T cells as the parameter, we obtain the existence and stability conditions of non-tumor equilibrium and tumor equilibrium. By using the theories of norm form and central manifold, we obtain the norm form of the model, as well as stability conditions and periodicity conditions of solutions. Matlab numerical simulations are performed to show the states of non-tumor equilibrium and the cycle growth of tumor in the model. Under the same parameters, the difference in the time interval between tumor recurrence and the effects of treatments is compared when the activation amount of T cells increases gradually and the initial value of the model changes. The theoretical analysis results reveal some special rules in which effector T cells assisted by dendritic cells inhibit the growth of tumors.

Keywords:anti-tumor model with effector T-cells and dendritic-cells; stability; norm form; periodic solution; central manifold

收稿日期: 2020 - 11 - 11
基金项目: 国家自然科学基金(11801122);黑龙江省自然科学基金(A2018008).
作者简介: 刘胜男(1995—),女,硕士研究生;
臧 璐(1997—),女,硕士研究生.
通信作者: 王晶囡(1978—),女,博士,副教授,E-mail: wangjingnan@hrbust.edu.cn.

0 引 言

细胞免疫是机体免疫反应的重要组成部分,而树突状细胞(dendritic cell, DC)是免疫系统的重要调节细胞,也是功能最强的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),广泛存在于淋巴和非淋巴组织中。已经有大量临床数据与实验表明,树突细胞联合特异性免疫细胞治疗肿瘤是有效治疗肿瘤的策略之一^[1]。人们现对肿瘤免疫疗法以及肿瘤免疫动力学行为的研究已有初步进展^[2-16],例如,在1998年,Kirschner和Panerra^[3],根据过继细胞免疫疗法(adoptive cellular immunotherapy)建立了具有免疫治疗项的肿瘤免疫数学模型。考虑到过继细胞免疫疗法是将自身或异体抗肿瘤效应细胞或效应细胞的前体细胞,在体外采用细胞因子IL-2、抗CD3单抗和特异性多肽等激活剂进行诱导、激活和扩增,然后转输给肿瘤患者,提高患者抗肿瘤免疫力,以达到治疗和预防复发的目的,Kirschner和Panerra在建模过程中,引入的外部治疗项,包括外部输注效应细胞增加率(量) s_1 和外部输注细胞因子IL-2增加率(量) s_2 ,两者均被视为常量(常值变量)。但人们在对一些免疫反应过程中肿瘤免疫逃逸的动力学原理在很大程度上仍然是未知。

1 模型建立与平衡点存在性

为了探索未知,2015年Nagata^[10]等建立了树突细胞激活T细胞抗肿瘤的数学模型,具体形式如下:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dC_H(t)}{dt} &= r \left[1 - \frac{C_H(t)}{K} \right] C_H(t) - cC_H(t)N_T(t) \\ \frac{dN_T(t)}{dt} &= bN_T(t)N_{DC}(t) - \delta_T N_T(t) \\ \frac{dN_{DC}(t)}{dt} &= aN_T(t)C_H(t) - \delta_{DC} N_{DC}(t) \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

这里 C_H , N_T 和 N_{DC} 分别表示肿瘤细胞量、活化T细胞量和活化树突细胞量。 δ_T 和 δ_{DC} 代表T细胞与树突细胞的失活率; $cC_H N_T$ 表示T细胞杀伤肿瘤细胞的双线性模式, c 代表T细胞对肿瘤细胞的杀伤率, r 为肿瘤细胞的复制率, K 为肿瘤细胞的最大承载

量, $aN_T(t)C_H(t)$ 表示肿瘤细胞激活树突细胞的双线性模式,是由肿瘤细胞量与树突细胞量共同确定的,参数 a 代表树突细胞的活化率。 $bN_T(t)N_{DC}(t)$ 表示树突细胞辅助T细胞活化的双线性模式,参数 b 代表T细胞的活化率。

Nagata等通过定性理论研究了模型(1)肿瘤免疫反应和肿瘤逃逸的动力学行为,并得出,树突细胞和T细胞的活化程度对消除肿瘤有直接影响,也是导致肿瘤免疫逃逸或肿瘤受到免疫抑制的关键因素之一。数值模拟结果表明肿瘤因免疫原性迅速丧失,可经连续突变致使复制率 r 增高,从而导致免疫反应最终失败。数值模拟结果还揭示出,若肿瘤细胞的最大承载量 K 较大时,机体就会出现弱免疫性,从而增加了肿瘤细胞逃逸的机会。

本文针对Nagata等提出的促使肿瘤逃逸的两种可能性(一是肿瘤高复制率;二是较大的肿瘤承载量),并根据文[3]通过引入外部治疗项来抑制肿瘤增长的思想,在模型(1)的基础上引进了外部治疗项(活性免疫细胞输注项 ρ),为了便于研究,记 $d_1 = \delta_T$, $d_2 = \delta_{DC}$,建立了一个树突细胞辅助T细胞抗肿瘤的数学模型,具体形式如下:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dC_H(t)}{dt} &= r \left[1 - \frac{C_H(t)}{K} \right] C_H(t) - cC_H(t)N_T(t) \\ \frac{dN_T(t)}{dt} &= bN_T(t)N_{DC}(t) - d_1 N_T(t) + \rho \\ \frac{dN_{DC}(t)}{dt} &= aN_T(t)C_H(t) - d_2 N_{DC}(t) \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

其中参数 ρ 为外界向体内输注活性免疫细胞的增加率(量),其他参数与模型(1)一样。

从模型的动力学角度来研究模型(2)平衡点和周期解的存在性与稳定性,有利于揭示肿瘤免疫和肿瘤复发的状态规律。下面,讨论肿瘤平衡点的存在条件与稳定性条件。

模型(2)的平衡点应满足下列方程

$$\begin{cases} r \left[1 - C_H(t)/K \right] C_H(t) - cC_H(t)N_T(t) = 0 \\ bN_T(t)N_{DC}(t) - d_1 N_T(t) + \rho = 0 \\ aN_T(t)C_H(t) - d_2 N_{DC}(t) = 0 \end{cases}$$

显然,当 $\rho = 0$ 时, $E_k = (K, 0, 0)$ 是模型(2)的一个平衡点;当 $\rho > 0$ 时, $E_k = (K, 0, 0)$ 不是模型(2)的平衡点,此时 $E_0 = (0, \rho/d_1, 0)$ 和 $E_* = (C_H^*, N_T^*, N_{DC}^*)$ 均

为模型 (2) 的平衡点, 其中 $C_H^* = K - KcN_T^*/r$, $N_{DC}^* = aC_H^*N_T^*/d_2$, N_T^* 满足如下方程:

$$G(N_T^*) = (N_T^*)^3 - \frac{r}{c}(N_T^*)^2 + \frac{rd_1d_2}{abK}N_T^* - \frac{rd_2\rho}{abK} = 0 \quad (3)$$

为得到正平衡点 E_* 的存在条件, 需先讨论方程 (3) 存在正实根的存在条件。

引理 1 假设条件 $r > \frac{3d_1d_2c}{abK}$ 成立, 如果 $\rho_0 < \rho$ 那么

一元三次方程 (3) 有唯一正根; 如果 $\rho_0 > \rho > \rho_1$, 一元三次方程 (3) 存在 3 个正实根, 其中

$$\begin{aligned} \rho_0 &= \frac{abK}{d_2} \left(-\frac{2r^2}{27c^2} + \frac{rd_1d_2}{3abK} + 2 \left(\frac{r}{9c} - \frac{d_1d_2}{3abK} \right) \sqrt{\frac{r^2}{9c^2} - \frac{rd_1d_2}{3abK}} \right) \\ \rho_1 &= \frac{abK}{d_2} \left(-\frac{2r^2}{27c^2} + \frac{rd_1d_2}{3abK} - 2 \left(\frac{r}{9c} - \frac{d_1d_2}{3abK} \right) \sqrt{\frac{r^2}{9c^2} - \frac{rd_1d_2}{3abK}} \right) \end{aligned} \quad (4)$$

证明: 首先, 将方程 (3) 两端对 N_T^* 求导, 可得

$$G'(N_T^*) = 3(N_T^*)^2 - 2\frac{r}{c}N_T^* + \frac{rd_1d_2}{abK} = 0$$

如果 $r > \frac{3d_1d_2c}{abK}$, 那么 $G'(N_T^*) = 0$ 存在两个正实根,

记为 $N_T^\pm = \frac{r}{3c} \pm \sqrt{\frac{r^2}{9c^2} - \frac{rd_1d_2}{3abK}}$, 显然, $N_T^\pm$ 也是

$G(N_T^*)$ 的两个极值点。因模型 (2) 中所有系数均具有正性, 可得 $-rd_2\rho/(abK) < 0$, 这说明方程 (3) 至少存在一个正实根。因方程 (3) 的二次项系数 $-r/c < 0$, 可知, 方程 (3) 存在正根的个数由 $G(N_T^-)$ 和 $G(N_T^+)$ 的正负所决定。基于文 [9] 引理 2 中 I) 3), 文 [17] 和文 [18] 的关于一元三次方程存在正实根的判别条件, 可知若 $G(N_T^\pm) < 0$, 则方程 (3) 存在唯一正实根; 若 $G(N_T^-) > 0$ 且 $G(N_T^+) < 0$, 则方程 (3) 存在三个正实根。因此, 现将 $N_T^\pm$ 的表达式代入方程 (3), 可得

$$G(N_T^\pm) = \frac{r}{c} \left(-\frac{2r^2}{27c^2} + \frac{rd_1d_2}{3abK} - \frac{d_2\rho}{abK} \right) \mp 2 \left(\frac{r^2}{9c^2} - \frac{rd_1d_2}{3abK} \right) \sqrt{\frac{r^2}{9c^2} - \frac{rd_1d_2}{3abK}}$$

经计算可知, 当 $\rho_0 < \rho$ 时, 则 $G(N_T^\pm) < 0$, 此时方程 (3) 存在唯一正实根; 当 $\rho_0 > \rho > \rho_1$ 时, 则 $G(N_T^-) > 0$ 且 $G(N_T^+) < 0$, 从而可知方程 (3) 有 3 个正实根, 其中 ρ_0 和 ρ 表达式如 (4) 所示, 引理得证。

由引理 1, 可得出模型 (2) 存在肿瘤正平衡点的有如下结论。

定理 1 假设条件 $r > \frac{3d_1d_2c}{abK}$ 成立, 如果 $\rho_0 < \rho$

且 $r > cN_T^*$, 那么模型 (2) 存在唯一正平衡点 E_* ; 如果 $\rho_0 > \rho > \rho_1$ 且 $r > cN_T^*$, 那么模型 (2) 存在三个正平衡点, 其中, N_T^* 为方程 (3) 的正根, ρ_0 和 ρ_1 的表达式如式 (4) 所示。

2 肿瘤模型的稳定性

因平衡点中第一个分量表示肿瘤细胞, 再由文 [10] 分析结果可知, 当 $\rho = 0$ 时, 且当 $E_K = (K, 0, 0)$ 为模型 (2) 的一个稳定的平衡点, 这标志着肿瘤逃逸成功。若当 $\rho > 0$ 时, 且当 $E_0 = (0, \rho/d_1, 0)$ 为模型 (2) 的一个稳定的平衡点, 标志着免疫成功, 肿瘤被消除, 将平衡点 E_0 称为无肿瘤平衡点; 若当 $E_* = (C_H^*, N_T^*, N_{DC}^*)$ 为模型 (2) 的一个稳定平衡点, 则说明模型 (2) 肿瘤细胞与免疫效应 T 细胞以共存形式存在, 标志着免疫抑制对肿瘤有一定作用, 但不能将肿瘤完全消除, 免疫细胞和肿瘤细胞以常值数量形式共同存在, 所以将 E_* 称为肿瘤正平衡点或肿瘤 (存在) 平衡点。下面根据 Routh-Hurwitz 稳定性判据以及中心流形定理, 进一步来确定平衡点 E_0 和 E_* 的稳定性。

定理 2 如果 $\rho < d_1r/c$, 则无肿瘤平衡点 E_0 是不稳定的; 如果 $\rho = d_1r/c$, 则无肿瘤平衡点 E_0 是单边局部稳定的; 如果 $\rho > d_1r/c$, 则无肿瘤平衡点 E_0 是局部渐近稳定的。

证明: 经计算得模型 (2) 在无肿瘤平衡点 $E_0 = (0, \rho/d_1, 0)$ 处线性化的特征方程为:

$$(\lambda - r + c\rho/d_1)(\lambda + d_1)(\lambda + d_2) = 0 \quad (5)$$

由方程 (5) 可知, 如果 $\rho < d_1r/c$, 则特征方程 (5) 的有一个正实根 $\lambda = r - c\rho/d_1$, 所以, 此时无肿瘤平衡点 E_0 是不稳定的; 如果 $\rho > d_1r/c$, 则特征方程 (5) 的所有特征根都具有负实部, 所以, 此时无肿瘤平衡点 E_0 是局部渐近稳定的; 如果 $\rho = d_1r/c$, 特征方程 (5) 存在一个零根 $\lambda_1 = 0$ 和两个负实根 $\lambda_2 = -d_1, \lambda_3 = -d_2$, 可知 E_0 是一个非双曲平衡点。所以, 下面利用模型 (2) 的中心流形, 来判别 E_0 的稳定性。

首先,设变换为

$$x = C_H(t); \quad y = N_T(t) - \frac{\rho}{d_1}; \quad z = N_{DC}(t) \quad (6)$$

将(6)代入到模型(2),即将模型(2)的平衡点 $E_0 = (0, \rho/d_1, 0)$ 平移到原点,可得

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) - cx \left(y + \frac{\rho}{d_1}\right) \\ \frac{dy}{dt} &= b \left(y + \frac{\rho}{d_1}\right) z - d_1 \left(y + \frac{\rho}{d_1}\right) + \rho \\ \frac{dz}{dt} &= ax \left(y + \frac{\rho}{d_1}\right) - d_2 z \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

那么此时模型(7)的平衡点 $(0, 0, 0)$ 与模型(2)的无肿瘤平衡点 $E_0 = (0, \rho/d_1, 0)$ 具有相同的稳定性。

$$\begin{bmatrix} g_1(x_1, y, \mu) \\ g_2(x_1, y, \mu) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{2bd_2x_1}{3d_1(d_1-d_2)} \left(\frac{\mu\rho}{d_1} - \frac{2rd_2x_1}{3Ka} \right) + b \left(\frac{2x_1}{3} + y_2 - \frac{2d_2x_1}{3(d_1-d_2)} \left(\frac{c\rho}{d_1^2} + 1 \right) \right) \left(\frac{b\rho}{d_1} \left(\frac{2x_1}{3d_1} + \frac{y_2}{d_1-d_2} \right) + y_1 \right) \\ -\frac{2\mu x_1}{3} + \frac{4rd_1d_2(x_1)^2}{9Kap} + \frac{2x_1}{3} \left(c + \frac{d_1d_2}{\rho} \right) \left(\frac{b\rho}{d_1} \left(\frac{2x_1}{3d_1} + \frac{y_2}{d_1-d_2} \right) + y_1 \right) \end{bmatrix}$$

由于 μ 为常值 $r - c\rho/d_1$ 变量,所以 $\mu' = 0$ 。在标准型(9)中,记

$$X \equiv (x_1, \mu)^T, A = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} -d_1 & 0 \\ 0 & -d_2 \end{bmatrix}, f(x_1, y, \mu) = \begin{pmatrix} f_1(x_1, y, \mu) \\ 0 \end{pmatrix}, g(x_1, y, \mu) = \begin{pmatrix} g_1(x_1, y, \mu) \\ g_2(x_1, y, \mu) \end{pmatrix}$$

设标准型(9)的中心流形函数为

$$y_1 = h_1(x_1, \mu) = a_1(x_1)^2 + a_2\mu x_1 + a_3\mu^2 + \dots$$

$$y_2 = h_2(x_1, \mu) = b_1(x_1)^2 + b_2\mu x_1 + b_3\mu^2 + \dots$$

根据文[19]和文[20]中的中心流形定理,可知中心流形函数满足

$$D_X h(x_1, \mu) [AX + f(x_1, h(x_1, \mu), \mu)] - Bh(x_1, \mu) - g(x_1, h(x_1, \mu), \mu) = 0$$

其中, $h(x_1, \mu) \equiv (h_1(x_1, \mu), h_2(x_1, \mu))^T$, 经计算可得,

$$a_1 = \frac{4b}{9d_1^2} \left(\frac{b\rho}{d_1} - \frac{d_2}{(d_1-d_2)} \left(\frac{rd_2}{Ka} + \frac{cb\rho^2}{d_1^3} + \frac{b\rho}{d_1} \right) \right);$$

$$a_2 = \frac{2b\rho d_2}{3d_1^3(d_1-d_2)}$$

$$b_1 = \frac{4}{9} \left(\frac{rd_1}{Kap} + \frac{bc\rho}{d_1^2 d_2} + \frac{b}{d_1} \right);$$

$$b_2 = \frac{-2}{3d_2}; \quad a_3 = 0; \quad b_3 = 0$$

第三步,当 $r = c\rho/d_1$ 时,即 $\mu = 0$,经计算,可得标准

第二步,令 $\mu = r - c\rho/d_1$,并将 μ 视为参数,设

$$x = \frac{2d_1d_2}{3ap}x_1; \quad y = \frac{2b\rho}{3d_1^2}x_1 + y_1 + \frac{b\rho}{d_1(d_1-d_2)}y_2;$$

$$z = \frac{2}{3}x_1 + y_2 \quad (8)$$

将(8)代入(7)可得标准型为:

$$\begin{pmatrix} x_1' \\ y_1' \\ y_2' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 & 0 \\ 0 & 0 & -d_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_1(x_1, y, \mu) \\ g_1(x_1, y, \mu) \\ g_2(x_1, y, \mu) \end{pmatrix} \quad (9)$$

$$\text{其中, } y \equiv (y_1, y_2)^T; f_1(x_1, y, \mu) = \mu x_1 - \frac{2d_1d_2r}{3apK}(x_1)^2 - cx_1 \left(\frac{2b\rho}{3d_1^2}x_1 + y_1 + \frac{b\rho}{d_1(d_1-d_2)}y_2 \right)$$

型(9)在中心流形上的投影为

$$x_1' = -\frac{2(d_1^3d_2r + abc\rho^2K)}{3apKd_1^2}(x_1)^2 - \frac{4bc}{9d_1^3} \left(2b\rho + (d_1+d_2) \left(\frac{rd_1}{aK} + \frac{bc\rho^2}{d_1^2d_2} \right) \right) (x_1)^3 + o(x_1)^3 \quad (10)$$

由(10)表达式和 $d_1, d_2, r, a, b, K, c, \rho$ 的正性可得, (10)平衡点 $x_1 = 0$ 是单边局部稳定的(即当 $x_1 > 0$ 时),因此可推出,模型(7)平衡点 $(0, 0, 0)$ 单边局部稳定的,从而可得模型(2)无肿瘤平衡点 E_0 是单边局部稳定的,定理得证。

利用 Hurwitz 条件,可得肿瘤平衡点 E_* 稳定的条件如下:

定理3 设 C_H^*, N_T^*, N_{DC}^* 分别为模型(2)的肿瘤正平衡点 E_* 的三个坐标分量,且 $r > cN_T^*, N_T^*$ 为方程(3)的正解。如果下面有三种情况之一成立,

$$(I) d_1 > 2bN_{DC}^*;$$

$$(II) 2bN_{DC}^* > d_1 > bN_{DC}^* - d_2 \text{ 且}$$

$$r < \frac{-KcbN_T^*N_{DC}^*}{C_H^*(d_1 - 2bN_{DC}^*)};$$

$$(III) d_1 < bN_{DC}^* - d_2 \text{ 且}$$

$$\max \left\{ \frac{-\alpha K}{C_H^*}, \frac{K(-\alpha - \sqrt{\alpha^2 + \beta})}{2C_H^*} \right\} < r <$$

$$\min \left\{ \frac{cbKN_T^*N_{DC}^*}{C_H^*(2bN_{DC}^* - d_1)}, \frac{K(-\alpha + \sqrt{\alpha^2 + \beta})}{2C_H^*} \right\},$$

则模型(2)的肿瘤正平衡点 E_* 是局部渐近稳定的。其中

$$\alpha = d_1 - bN_{DC}^* + d_2; \quad \beta = 4d_2(2bN_{DC}^* - d_1) - 4bcd_2N_T^*N_{DC}^*.$$

证明:模型(2)在肿瘤正平衡点 $E_* = (C_H^*, N_T^*, N_{DC}^*)$ 的线性化的特征方程为

$$f(\lambda) = \lambda^3 + c_1\lambda^2 + c_2\lambda + c_3 = 0 \quad (11)$$

其中 $c_1 = d_1 + d_2 - bN_{DC}^* + \frac{rC_H^*}{K}$, $c_2 = d_1d_2 - 2bd_2N_{DC}^* + \frac{rC_H^*}{K}(d_1 + d_2 - bN_{DC}^*)$,

$$c_3 = \frac{rC_H^*}{K}(d_1d_2 - 2bd_2N_{DC}^*) + abcC_H^*N_T^*N_{DC}^*$$

从特征方程(11)的表达式出发,经过计算可知,如果条件(I) $d_1 > 2bN_{DC}^*$ 成立,那么特征方程(11)满足 Hurwitz 稳定性判据 $c_1 > 0, c_3 > 0, c_1c_2 - c_3 > 0$,因此特征方程(11)的根均具有负实部,模型(2)的肿瘤正平衡点 E_* 是局部渐近稳定的。如果 $d_1 > bN_{DC}^* - d_2$,则特征方程(11)中的 $c_1 > 0$;此时若 $d_1 < 2bN_{DC}^*$ 且 $r < \frac{-KcbN_T^*N_{DC}^*}{C_H^*(d_1 - 2bN_{DC}^*)}$ 时,则 $c_3 > 0$,且 $c_1c_2 - c_3 > 0$ 均成立,即当条件(II)成立时,满足 Hurwitz 稳定性定理条件,从而可知特征方程(11)的根均具有负实部,模型(2)的肿瘤正平衡点 E_* 是局部渐近稳定的。如果 $d_1 < bN_{DC}^* - d_2$,当 $\frac{-\alpha K}{C_H^*} < r$ 成立时,则

可推出 $c_1 > 0$,当 $r < \frac{cbKN_T^*N_{DC}^*}{C_H^*(2bN_{DC}^* - d_1)}$ 成立时,则可推出

$$c_3 > 0, \text{ 当 } \frac{K(-\alpha - \sqrt{\alpha^2 + \beta})}{2C_H^*} < r < \frac{K(-\alpha + \sqrt{\alpha^2 + \beta})}{2C_H^*}$$

成立时,则 $c_1c_2 - c_3 > 0$,即条件(III)成立时,满足 Hurwitz 定理条件,从而可得特征方程(11)的根均具有负实部。综上,如果(I),(II),(III)三个条件之一成立,那么特征方程(11)的根均具有负实部,若 $r > cN_T^*$,可得模型(2)肿瘤平衡点 $E_* = (C_H^*, N_T^*, N_{DC}^*)$ 局部渐近稳定。定理得证。

定理 4 如果 $c_1c_2 = c_3$ 且 $c_2 \neq 0$,那么模型(2)在平衡点 E_* 附近会出现周期解, c_1, c_2, c_3 为方程(11)中的参数。

证明:设方程(11)存在纯虚根,记 $\lambda = i\omega$ 代入方程(11),分离实虚部,可得当 $c_2 \neq 0$ 时, $c_1c_2 = c_3$ 。因此模型(2)在平衡点 E_* 附近会出现周期解,定理得证。

3 数值模拟与周期解

如果模型(2)存在稳定的周期解,标志着肿瘤存在周期复发的可能。下面利用数值模拟一方面验证所得到的定理结果,另一方面展示模型(2)稳定周期解的存在性与模型(2)平衡点稳定性的关系。

3.1 较高肿瘤复制率的情况

本小节参考文[10],选取模型(2)肿瘤的复制率为 $r = 10$ 时,其他参数取值如下

$$a = 0.2, b = 0.6, c = 10, d_1 = 1, d_2 = 0.5, K = 200 \quad (12)$$

进行数值模拟。由文[10]可知,当 ρ 为零时,过初值为 $(2.763, 0.4631, 3)$ 的解,最终趋于稳定的平衡点 $(200, 0, 0)$ 。下面在相同的参数和初值条件下,选取 3 组不同活性 T 细胞输注增加率(量) ρ ,进行数值模拟,得到的结果如下:

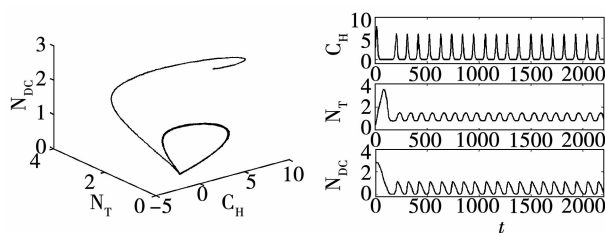


图 1 当 $\rho = 0.8$,有治疗时,模型(2)解的相图与波形图
Fig. 1 Phase plane and waveform plot of model (2) with treatment $\rho = 0.8$

从图 1 可以看到通过免疫治疗,肿瘤细胞量先是急剧增加后,因受到免疫抑制,进入一段时间的休眠后,肿瘤细胞量呈现了周期波动现象。这是因为 $\rho = 0.8 < d_1r/c$,根据定理 2 可知,无肿瘤平衡点 $(0, 0.8, 0)$ 不稳定。在参数(12)的条件下,经计算可得 $\rho_0 = 0.03$,根据引理 1 中 $\rho > \rho_0$ 的条件,方程(3)有一个正实根 $N_T^* = 0.9960$,此时满足定理 1 的 $r > cN_T^*$ 这一条件,因而模型(2)有除无肿瘤平衡点外,还有一个肿瘤正平衡点 $(0.8097, 0.9960, 0.3226)$ 并由定理 3 可知,该肿瘤正平衡点是不稳定的。综上,模型(2)的存在的两个平衡点均不稳定,因此由数值模拟可见模型(2)的解出现了周期波动现象。

从图 2 可以看到通过免疫治疗,肿瘤细胞量先是急剧增加后,肿瘤因受到免疫抑制,肿瘤细胞量被

抑制到 0.275。这是因为 $\rho = 0.93 < d_1 r / c$, 根据定理 2 可知, 无肿瘤平衡点 $(0, 0.93, 0)$ 不稳定。根据引理 1 中 $\rho > \rho_0$ 的条件, 方程 (3) 有一个正实根 $N_T^* = 0.998\ 6$, 此时满足定理 1 的 $r > cN_T^*$ 这一条件, 因而模型 (2) 除无肿瘤平衡点外, 还有一个肿瘤正平衡点 $(0.275, 0.998\ 6, 0.109\ 9)$ 并由定理 3 可知, 该正平衡点是稳定的。综上, 模型 (2) 存在一个稳定的肿瘤正平衡点。由数值模拟可见模型 (2) 的肿瘤细胞量被抑制到 0.275, 没有出现周期波动现象, 此时活性 T 细胞和树突细胞也稳定存在。

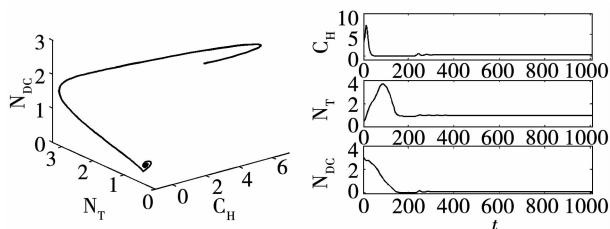


图 2 当 $\rho = 0.93$, 有治疗时, 模型 (2) 解的相图与波形图
Fig. 2 Phase plane and waveform plot of model (2) with treatment $\rho = 0.93$

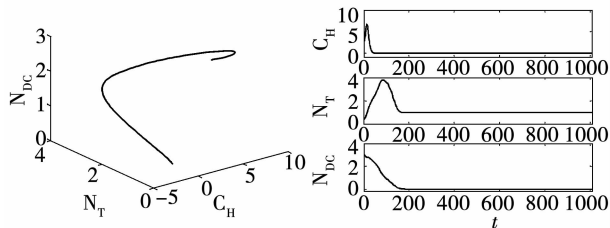


图 3 当 $\rho = 1$, 有治疗时, 模型 (2) 解的相图与波形图
Fig. 3 Phase plane and waveform plot of model (2) with treatment $\rho = 1$

从图 3 可以看到通过免疫治疗, 肿瘤细胞量先是急剧增加后, 因肿瘤受到免疫抑制, 肿瘤细胞被消除。这是因为 $\rho = 1 = d_1 r / c$, 根据定理 2 可知, 无肿瘤平衡点 $(0, 1, 0)$ 是单边局部稳定的。根据引理 1 的 $\rho > \rho_0$ 的条件, 可知方程 (3) 有一个正实根 $N_T^* = 1$, 但不满足定理 1 的 $r > cN_T^*$ 这一条件, 所以模型 (2) 除无肿瘤平衡点外, 不存在肿瘤正平衡点。此时模型 (2) 的无肿瘤平衡点是稳定的, 因此数值模拟可见模型 (2) 的肿瘤细胞被消除, 没有出现周期波动现象, 此时活性 T 细胞稳定存在且活性树突细胞也处于休眠状态。

3.2 肿瘤细胞的最大承载量较大的情况

本小节参考文 [10], 选取模型 (2) 承载肿瘤最

大容纳量为 $K = 1\ 000$ 时, 其他参数取值如下

$$a = 0.5, b = 0.2, c = 0.8, d_1 = 0.4, d_2 = 0.5, r = 0.8 \quad (13)$$

进行数值模拟, 经计算可知模型 (2) 有肿瘤消除平衡点 $E_0 = (0, 0.5, 0)$ 和一个肿瘤正平衡点 $E_* = (0.999, 1, 0.999)$, 这两个平衡点均不稳定。在模型 (2) 的相同参数下, 选取 3 组不同初值, 进行数值模拟, 得到的结果如下:

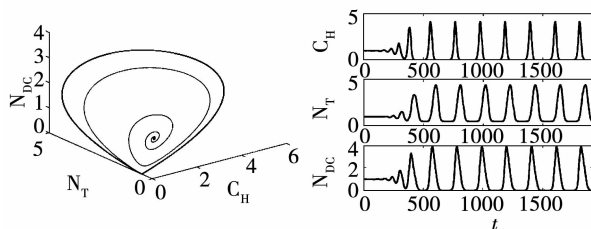


图 4 模型 (2) $\rho = 0.2$ 且过初值 $(1, 1, 1)$ 的解曲线的相图与波形图

Fig. 4 Phase plane and waveform plot of model (2) with the initial $(1, 1, 1)$ when $\rho = 0.2$

图 4 展示了当肿瘤细胞, 树突细胞, 活性 T 细胞的初始数量一样时, 三个细胞在时间 t 属于 $(0, 400)$ 时都保持原来的初始状态, 但随着 t 增加到 450 时, 开始呈周期性变化。这是因为经过计算肿瘤正平衡点 E_* 的特征方程可知, 其特征方程存在一个负实特征根, 其他两个特征根具有正实部, 所以当选取距肿瘤正平衡点 E_* 很近的初值为 $(1, 1, 1)$ 时, 因模型 (2) 的无肿瘤平衡点 E_0 和肿瘤正平衡点 E_* 都是不稳定的, 所以数值模拟可见模型 (2) 中三个细胞的数量出现了周期波动现象。

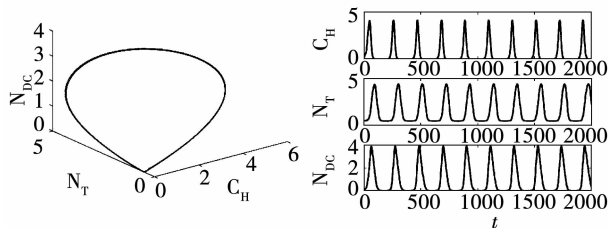


图 5 模型 (2) $\rho = 0.2$ 且过初值为 $(0.2, 0.5, 0.1)$ 的解曲线的相图与波形图

Fig. 5 Phase plane and waveform plot of model (2) with the initial $(0.2, 0.5, 0.1)$ when $\rho = 0.2$

图 5 展示了当活性 T 细胞初始数量为肿瘤细胞初始数量的 2.5 倍, 为树突细胞初始数量的 5 倍时,

且在距无肿瘤平衡点 E_0 很近的初值 $(0.2, 0.5, 0.1)$ 的解随着时间 t 增加一直呈周期变化。无肿瘤平衡点 E_0 和肿瘤正平衡点 E_* 均不稳定的,因此由数值模拟可见模型(2)中的 3 个细胞的数量出现了周期波动现象。

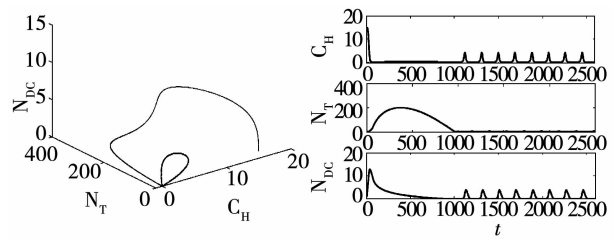


图 6 模型(2) $\rho = 0.2$ 且过初值为 $(15, 1, 1)$ 的解曲线的相图与波形图

Fig. 6 Phase plane and waveform plot of model (2) with the initial $(15, 1, 1)$ when $\rho = 0.2$

图 6 表明肿瘤初始数量为活性 T 细胞初始数量和树突细胞数量的 15 倍时,且在距无肿瘤平衡点 E_0 与肿瘤正平衡点 E_* 都较远的初值为 $(15, 1, 1)$ 的解相图与波形图。从图 6 中可以看到肿瘤细胞数量在短时间内增加后迅速减少后会进入较长时间的休眠状态,但当 t 增加到 1100 时又会开始呈周期性波动。说明肿瘤抗原成功的激发了自身免疫,所以开始阶段对肿瘤是有效的,但随着肿瘤被消除,随后抗原量减少,进入弱免疫阶段,不能完全根除肿瘤细胞。因无肿瘤平衡点 E_0 和肿瘤正平衡点 E_* 均不稳定的,因此由数值模拟可见模型(2)中的三个细胞的数量出现了周期波动现象。

另外,在参数条件(13)下,若将 ρ 从 0.2 增加到 0.4,则模型(2)只存在一个单边局部稳定无肿瘤平衡点,不存在肿瘤正平衡点,在平衡点附近模型(2)的解相图和解波形图均与图 3 类似,由于篇幅有限,本文在此略去相图与波形图展示。

若选取模型(2)参数为: $r = 0.2, a = 0.6, b = 0.9, c = 1, d_1 = 1, d_2 = 0.5, K = 20$, 经计算 $\rho_0 = 6.732\ 82 \times 10^{-4}, \rho_1 = -4.071\ 5 \times 10^{-4}$, 因此根据定理 1 若取 $\rho = 0.000\ 6$ 满足 $\rho_0 > \rho > \rho_1$, 此时模型(2)有三个平衡点 $(12.787\ 5, 0.072\ 12, 1.106\ 8), (7.272\ 30, 0.127\ 269, 1.110\ 8), (19.939\ 5, 0.000\ 605\ 229, 0.014\ 5)$, 再由定理 3 可得除第三个平衡点是局部稳定的,其他两个平衡点均不稳定,因篇幅有限没有展示这三个平衡点的相图和波形图。

另外,模型出现三个平衡点不是个例,若选取模型(2)参数为: $r = 10, a = 1, b = 1, c = 10, d_1 = 1, d_2 = 0.5, K = 200, \rho = 10^{-6}$, 模型(2)也存在 3 个肿瘤正平衡点 $(0.501\ 3, 0.997\ 5, 1), (199.498\ 9, 0.002\ 5, 0.997\ 5), (199.999\ 8, 1.000\ 4 \times 10^{-6}, 4.001\ 6 \times 10^{-4})$ 。

5 结 论

本文在活性树突细胞联合活性 T 细胞抗肿瘤模型的基础上,结合免疫疗法,在原有模型中引入输注活性免疫 T 细胞项,并利用 Hurwitz 定理和中心流形定理得到了肿瘤正平衡解与无肿瘤平衡解的稳定条件。理论分析表明肿瘤平衡解的存在性与稳定性是由多种原因所确定的。利用 MATLAB 分别模拟了较大的肿瘤容纳量 $(K = 1\ 000)$ 和较高的肿瘤增值率 $(r = 10)$ 这两种情况的模型相图与解的波形图。图 1 到图 3 所展示的模型(2)在相同初始值条件且不同的活性 T 细胞增量呈现出的相图与波形图表明:在理论上,通过外界输注活性 T 细胞增加率(量),肿瘤大小可控。外界输注活性 T 细胞增加率(量)较大时,可以有效抑制肿瘤细胞的生长,甚至可以清除肿瘤。图 4 到图 6 所展示的模型(2)在相同参数,不同的初始值条件下呈现出的相图与波形图表明:相同的治疗方法,对于不同体质的肿瘤病人的疗效是不同的,所以建议医生在诊断和治疗肿瘤疾病时,应在检测肿瘤细胞的同时也应了解病人体内免疫系统的情况后,再设计治疗肿瘤的方案,应做到一人一方。

基于理论分析和数值模拟可知,肿瘤患者应该多运动;适当的运动可以增加血液的流动,增加免疫力。如何能通过研发药物来激活体内更多的免疫细胞或提高外界输注活性免疫细胞增加率(量),从而更好地抑制肿瘤是抗肿瘤免疫疗法有待于进一步研究与探讨的关键问题之一。

参 考 文 献:

[1] PALUCKA K, BANCHEREAU J. Cancer Immunotherapy Via Dendritic Cells[J]. Nature Reviews Cancer, 2012, 12: 265.

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

- [3] KIRSCHNER D, PANETTA J C. Modeling Immunotherapy of the Tumor-immune Interaction[J]. Journal of Mathematical Biology, 1998, 37(3): 235.
- [4] KIRSCHNER D E, JACKSON T L, ARCIERO J C. A Mathematical Model of Tumor-Immune Evasion and SIRNA Treatment[J]. Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B (DCDS-B), 2012, 4(1):39.
- [5] 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.
- [6] 朱惠延,丁倩,王芳娟,等. 脉冲输注 IL-2 与免疫效应细胞的肿瘤免疫治疗动力学分析[J]. 南华大学学报(自然科学版). 2015, 29(4): 72.
ZHU H Y, DING Q, WANG F J. et al. Dynamics Analysis on Tumor Growth Model with Periodic Impulsive Injection of IL-2 and Immune Effector Cells[J]. Journal of University of South China(Science & Technology), 2015,29(4): 72.
- [7] 王晶囡,杨占文,吕静. 脉冲免疫控制肿瘤生长模型的动力学性质[J]. 生物数学学报, 2016, 31(3):327.
WANG J N, YANG Z W, LV J. Dynamic Properties of Tumor Growth Control Models with Immunization[J]. Journal of Biomathematics, 2016, 31(3):327.
- [8] PANG L, ZHAO Z., LIU S. et al. Dynamic Analysis of An Anti-tumor Model and Investigation of the Therapeutic Effects for Different Treatment Regimens. Computational and Applied Mathematics, 2017(36): 537.
- [9] 王晶囡,逯兰芬,杨德中,等. 具时滞肿瘤 T 细胞免疫系统 Hopf 分支及肿瘤控制[J]. 哈尔滨理工大学学报, 2020, 25(2):130.
WANG J N, LU L F, YANG D Z. Hopf Bifurcation of Delayed Tumor-T Cell Immune System and Inhibition of Tumor Growth [J]. Journal of Harbin University of Science and Technology, 2020, 25(2):130.
- [10] NAGATA M, FURUTA Y, TAKEUCHI Y, et al. Dynamical Behavior of Combinational Immune Boost Against Tumor[J]. Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics. 2015, 32(3):759.
- [11] RUAN S. Nonlinear Dynamics in Tumor-immune System Interaction Models with Delays[J]. Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B, 2021, 26(1): 541.
- [12] NAKADA N, NAGATA M, TAKEUCHI Y, et al. Mathematical Modeling and Analysis of Combinational Immune Boost for Tumor Elimination[J]. AIP Conference Proceedings, 2016: 1.
- [13] WEI X, GUO C. Global Existence for a Mathematical Model of the Immune Response to Cancer[J]. Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2010, 11(5):3903.
- [14] NIU B, GUO Y, DU Y. Hopf Bifurcation Induced by Delay Effect in a Diffusive Tumor-immune System[J]. International Journal of Bifurcation and Chaos, 2018, 28(11): 145.
- [15] ZHAO J, WEI J. Persistence, Turing instability and Hopf Bifurcation in a Diffusive Plankton System with Delay and Quadratic Closure[J]. International Journal of Bifurcation and Chaos, 2016, 26(3): 47.
- [16] JIANG W, WANG H, CAO X. Turing Instability and Turing-Hopf Bifurcation in Diffusive Schnakenberg Systems with Gene Expression Time Delay[J]. Journal of Dynamics and Differential Equations, 2018: 428.
- [17] RUAN S, WEI J. On the Zeros of a Third Degree Exponential Polynomial with Applications to a Delayed Model for the Control of Testosterone Secretion[J]. Ima Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology, 2001, 18(1):41.
- [18] 王晶囡,李美华. Hindmarsh-Rose 神经元模型的稳定性与 Hopf 分支[J]. 黑龙江大学自然科学学报, 2016, 33(3):338.
WANG J N, LI M H. Stability and Hopf Bifurcation of Hindmarsh-Rose Neuron Model[J]. Journal of Natural Science of Heilongjiang University, 2016, 33(33):338.
- [19] 王晶囡,牛犇,杨占文,等.微分方程[M].哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2018:190.
WANG J N, NIU B, YANG Z W, et al. Differential Equations [M]. Harbin: Harbin Institute of Technology Press,2018:190.
- [20] 王晶囡,郭爽. 综合国力模型的 Bogdanov-Takens 奇异性[J]. 哈尔滨理工大学学报, 2012(4):114.
WANG J. N. ZHENG S. Bogdanov-Takens Singularity in Comprehensive National Power Model[J]. Journal of Harbin University of Science and Technology,2012(4):114.

(编辑:王 萍)