

具有时滞的肿瘤免疫模型的稳定性与 Hopf 分支*

梁雨琴, 贾云锋

(陕西师范大学数学与信息科学学院, 陕西 西安 710062)

摘要: 考虑了一类带有时滞和扩散现象的肿瘤免疫模型, 主要分析了模型边界平衡态解与正平衡态解的稳定性和发自正平衡态解处 Hopf 分支的存在性。研究表明: 时滞会破坏模型正平衡态的稳定性并导致模型出现 Hopf 分支。

关键词: 肿瘤免疫模型; 时滞; 扩散; 稳定性; Hopf 分支

中图分类号: O175.26 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579 (2020) 02-0028-06

Stability and Hopf bifurcation of a tumor immune model with time delay

LIANG Yuqin, JIA Yunfeng

(School of Mathematics and Information Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: A tumor immune model with time delay and diffusion term is considered. The stability of the boundary and positive equilibrium states and the existence of the Hopf bifurcation emitting from the positive steady-state are studied. The results show that the time delay can destroy the stability of the positive equilibrium state and lead to the occurrence of the Hopf branch.

Key words: tumor immune model; time delay; diffusion; stability; Hopf bifurcation

肿瘤是生物体器官局部组织的细胞在生长过程中失去了生长的正常调控或受病毒感染而发生的以细胞异常增生、过度增殖为主要特点的新生物。临床医生和肿瘤学家认为, 肿瘤细胞生长、增殖、转运和免疫应答具有不可预测的动态, 因此, 人们在治疗癌症方面遇到了许多困难。近三、四十年来, 数学模型已逐步成为人们认识复杂的肿瘤系统的重要工具。自从 Stepanova^[1] 提出经典的肿瘤免疫模型以来, 各种肿瘤免疫模型相继被建立并取得了许多有价值的研究成果^[2-12], 这些成果对恶性肿瘤的研究具有重要的理论与临床意义。最近, 文献 [13] 中研究了一类具有时滞和扩散项的生物模型, 研究表明: 物种的扩散行为会影响系统的稳定性, 扩散和时滞的结合可以导致并加剧系统的不稳定性。由于生物体本身具有免疫功能, 生物体内的免疫细胞能够识别并消除肿瘤细胞, 文献 [14] 中研究了一类具有时滞的肿瘤免疫模型, 结果表明: 时滞会影响系统的稳定性, 适当调节时滞参数可以控制恶性肿瘤的生长。事实上, 由于生物体的免疫系统在识别非自身细胞后需要一定的时间来产生合适的免疫反应, 因此, 在研究肿瘤问题时将时滞因素引入到具体的数学模型中是合理的。同时, 从生物学角度来看, 肿瘤细胞与免疫细胞的生长、相互作用不仅与时间有关, 也会受到空间因素的影响与制约。受文献 [13-14] 中扩散、时滞可以导致并加剧系统的不稳定性结果的启发, 本文引入并研究具有时滞的肿瘤免疫反应扩散系统:

* 收稿日期: 2019-05-29

基金项目: 国家自然科学基金 (11771262, 61672021); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2018JM1020)

作者简介: 梁雨琴 (1996 年生), 女; 研究方向: 偏微分方程理论及应用; E-mail: 982959133@snnu.edu.cn

通信作者: 贾云锋 (1972 年生), 男; 研究方向: 偏微分方程理论及应用; E-mail: jiayf@snnu.edu.cn

$$\begin{cases} u_t = D_1 u_{xx} + ru \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \alpha_1 uv, & x \in (0, \pi), t \geq 0, \\ v_t = D_2 v_{xx} + \beta vu(x, t - \tau) - dv - \alpha_2 uv, & x \in (0, \pi), t \geq 0, \\ u_x(0, t) = u_x(\pi, t) = v_x(0, t) = v_x(\pi, t) = 0, & t \geq 0, \\ u(x, t) = u_0(x, t) \geq 0, \neq 0, v(x, t) = v_0(x, t) \geq 0, \neq 0, & x \in [0, \pi], t \in [-\tau, 0] \end{cases} \quad (1)$$

其中 u, v 分别表示肿瘤细胞数和免疫细胞的数量, D_1 和 D_2 分别为 u, v 的扩散率, τ 为时滞参数, r 为肿瘤细胞的自然生长率, K 表示环境最大承载能力, d 是免疫细胞的自然死亡率, α_1 表示受免疫细胞攻击而减少的肿瘤细胞的死亡率, α_2 表示与肿瘤细胞作用而消亡的免疫细胞的死亡率, β 为免疫细胞的活化率, 反应项 $\beta vu(x, t - \tau)$ 表示在肿瘤细胞的刺激下免疫细胞能够被激活、从而产生合适的免疫反应在时间上会有延迟。系统中所有参数均为正数。

1 边界平衡态解的稳定性

显然, $\forall (x, t) \in (0, \pi) \times (0, \infty)$, 系统 (1) 存在边界平衡态解 $(K, 0)$ 。

定理 1 当 $d > K\beta$ 时, 边界平衡态解 $(K, 0)$ 是全局渐近稳定的。

证明 设 $(u(x, t), v(x, t))^T$ 满足系统 (1)。由于 $u_0(x, t) \geq 0, \neq 0$, 于是, 由系统 (1) 的第一个方程与极值原理知 $u(x, t) > 0, \forall (x, t) \in (0, \pi) \times (0, \infty)$ 。设 w 是问题

$$\begin{cases} w'(t) = rw \left(1 - \frac{w}{K}\right), t > 0 \\ w(t) = \max \{K, \max_{x \in [0, \pi]} u_0(x, t)\}, (x, t) \in [0, \pi] \times [-\tau, 0] \end{cases}$$

的解, 则 w 满足 $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = K$ (注意: $w = K$ 是该问题中方程的唯一正常数解)。同时, $u(x, t)$ 满足

$$\begin{cases} u_t - D_1 u_{xx} \leq ru \left(1 - \frac{u}{K}\right), & x \in (0, \pi), t \geq 0, \\ u_x(0, t) = u_x(\pi, t) = 0, & t \geq 0, \\ u(x, t) = u_0(x, t) \geq 0, x \in [0, \pi], & t \in [-\tau, 0] \end{cases}$$

由比较原理知 $u(x, t) \leq w(t), \forall x \in [0, \pi], t \geq 0$ 。于是有

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} \max_{x \in [0, \pi]} u(x, t) \leq \lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = K, \quad x \in [0, \pi]$$

这样, 对充分小的正数 ε , 存在 $t_1 = t_1(\varepsilon) \geq 1$ 使得 $u(x, t) \leq K + \varepsilon, x \in [0, \pi], t \geq t_1$ 。于是, 当 $t \geq t_1$ 时, 有 $u(x, t) \leq \max \{K, \max_{x \in [0, \pi]} u_0(x, t)\}, (x, t) \in [0, \pi] \times [-\tau, 0]$ 。这样, 由系统 (1) 的第二个方程知 $v(x, t)$ 满足

$$\begin{cases} v_t - D_2 v_{xx} \leq (K\beta - d)v, & x \in (0, \pi), t > t_1, \\ v_x(0, t) = v_x(\pi, t) = 0, \quad t > t_1, & v(x, t) > 0, x \in [0, \pi], t = t_1 \end{cases}$$

这说明 $v(x, t)$ 是问题

$$\begin{cases} z_t - D_2 z_{xx} = (K\beta - d)z, & x \in (0, \pi), t > t_1, \\ z_x(0, t) = z_x(\pi, t) = 0, & \\ z = \max_{x \in [0, \pi]} v(x, t) > 0, & x \in [0, \pi], t = t_1 \end{cases}$$

的下解。易知函数 $Ce^{(K\beta-d)t}$ 是该问题的上解, 其中 C 满足 $C > \max_{x \in [0, \pi]} v(x, t_1)$ 。于是, $v(x, t) \leq Ce^{(K\beta-d)t}, x \in [0, \pi], t > t_1$ 。由于 $d > K\beta$, 因此有

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} \max_{x \in [0, \pi]} v(x, t) \leq \lim_{t \rightarrow +\infty} Ce^{(K\beta-d)t} = 0, \quad x \in [0, \pi]$$

现在说明 $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(x, t) = K, x \in [0, \pi]$ 。对某个充分大的 $t_2 > 0$, 设 $\varphi(t)$ 是问题

$$\begin{cases} \varphi'(t) = r\varphi \left(1 - \frac{\varphi}{K}\right) - \alpha_1 Ce^{(K\beta-d)t} \varphi, & t > t_2, \\ \varphi(t) = \min_{x \in [0, \pi]} u(x, t), & x \in [0, \pi], t = t_2 \end{cases}$$

的解。那么,对充分大的 t_2 , $\varphi(t) \equiv K$ 是满足该问题中方程的唯一正解,并且 $u(x,t)$ 满足

$$\begin{cases} u_t - D_1 u_{xx} \geq ru \left(1 - \frac{u}{K}\right) - \alpha_1 C e^{(K\beta-d)t} u, & x \in (0, \pi), t > t_2, \\ u_x(0,t) = u_x(\pi,t) = 0, & t > t_2, \\ u(x,t) > 0, \quad x \in [0, \pi], & t = t_2 \end{cases}$$

这样,由比较原理知 $\forall x \in [0, \pi], t \geq t_2, u(x,t) \geq \varphi(t)$ 。因此 $\liminf_{t \rightarrow +\infty} \min_{x \in [0, \pi]} u(x,t) \geq \lim_{t \rightarrow +\infty} \varphi(t) = K$ 。结合前面结果就有 $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(x,t) = K, x \in [0, \pi]$ 。于是,在定理条件下有

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (u(x,t), v(x,t))^T = (K, 0)^T, x \in [0, \pi]$$

即边界平衡态解 $(K, 0)$ 是全局渐近稳定的。证毕。

2 正平衡态解的稳定性及发自正平衡态解处的 Hopf 分支的存在性

本节研究时滞对系统 (1) 的正平衡态解的稳定性影响以及时滞诱导的分支情形。当 $d < K(\beta - \alpha_2)$ 成立时,系统 (1) 存在正平衡点 $E^* = (u^*, v^*)^T = \left(\frac{d}{\beta - \alpha_2}, \frac{r}{\alpha_1} \left(1 - \frac{d}{K(\beta - \alpha_2)}\right)\right)^T$ 。

设

$$U(x,t) = (u(x,t), v(x,t))^T \in X = \{(u,v)^T : u, v \in W^{2,2}(0, \pi), u_x = v_x = 0, x = 0, \pi\}$$

记 $C_\tau = C([- \tau, 0], X)$ ($\tau > 0$)。做变量替换 $\tilde{U}(x,t) = U(x,t) - E^*$ 。为方便起见,将 $\tilde{U}(x,t)$ 仍记作 $U(x,t)$,则系统 (1) 的前两个方程可写为

$$U_t = DU_{xx} + A_0 U + A_1 U(x, t - \tau) + G(U) \quad (2)$$

其中 $D = \text{diag}(D_1, D_2)$,

$$A_0 = \begin{pmatrix} -\frac{ru^*}{K} & -\alpha_1 u^* \\ -\frac{\alpha_2 r}{\alpha_1} \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) & 0 \end{pmatrix}, A_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ \frac{\beta r}{\alpha_1} \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) & 0 \end{pmatrix}, G(U) = \begin{pmatrix} -\frac{r}{K} u^2 - \alpha_1 uv \\ \beta v u(x, t - \tau) - \alpha_2 uv \end{pmatrix}$$

众所周知,一维 Laplace 算子在 X 上的特征值为 $-k^2, k = 0, 1, 2, \dots$, 相应的特征向量记为

$$\beta_k^1 = \begin{pmatrix} \cos kx \\ 0 \end{pmatrix}, \beta_k^2 = \begin{pmatrix} 0 \\ \cos kx \end{pmatrix}, k = 0, 1, 2, \dots$$

且 $\{\beta_k^1, \beta_k^2\}_{k=0}^\infty$ 构成空间 X 的基底。记 $L(U) = A_0 U + A_1 U(x, t - \tau)$, 则方程 (2) 相应的线性化方程为 $U_t = DU_{xx} + L(U)$, 线性方程所对应的特征方程为 $\lambda y - Dy_{xx} - L(e^{\lambda \cdot} y) = 0, y \in X, y \neq 0$ 。这样,对 $\forall y \in X$, 有

$$y = \sum_{k=0}^\infty Y_k^T \begin{pmatrix} \beta_k^1 \\ \beta_k^2 \end{pmatrix}, Y_k^T = ([y, \beta_k^1], [y, \beta_k^2])^T$$

对 $\varphi = (\varphi_1, \varphi_2)^T \in X$, 简单计算表明

$$L\left(\varphi^T \begin{pmatrix} \beta_k^1 \\ \beta_k^2 \end{pmatrix}\right) = L(\varphi)^T \begin{pmatrix} \beta_k^1 \\ \beta_k^2 \end{pmatrix}, k = 0, 1, 2, \dots$$

于是,特征方程可写成

$$\sum_{k=0}^\infty Y_k^T \left[(\lambda I + Dk^2) - \begin{pmatrix} -\frac{ru^*}{K} & -\alpha_1 u^* \\ -\alpha_2 v^* + \beta v^* e^{-\lambda \tau} & 0 \end{pmatrix} \right] \begin{pmatrix} \beta_k^1 \\ \beta_k^2 \end{pmatrix} = 0$$

从而,特征方程等价于方程:

$$\lambda^2 + A_k \lambda + B_k + C_k e^{-\lambda \tau} = 0, k = 0, 1, 2, \dots \quad (3)$$

其中

$$A_k = (D_1 + D_2)k^2 + \frac{ru^*}{K}, B_k = D_1 D_2 k^4 + \frac{ru^*}{K} D_2 k^2 - \alpha_2 r u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right), C_k = \beta r u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) \quad (4)$$

定理 2 当 $\tau = 0$ 时, 系统 (1) 的正平衡点 E^* 是局部渐近稳定的。

证明 当 $\tau = 0$ 时, 特征方程 (3) 变为 $\lambda^2 + A_k\lambda + B_k + C_k = 0$ 。这时,

$$A_k = (D_1 + D_2)k^2 + \frac{ru^*}{K} > 0, B_k + C_k = D_1D_2k^4 + \frac{ru^*}{K}D_2k^2 + r(\beta - \alpha_2)u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) > 0$$

设特征方程的两个根为 λ_1, λ_2 , 则 $\lambda_1 + \lambda_2 = -A_k, \lambda_1\lambda_2 = B_k + C_k$ 。此时, 方程的两个根都具有负实部, 所以系统 (1) 的正平衡点是局部渐近稳定的。证毕。

固定参数 $r, K, \alpha_1, \alpha_2, \beta, d$, 记

$$k^+ = \sqrt{\frac{-\frac{ru^*}{K}D_2 + \sqrt{\left(-\frac{ru^*}{K}D_2\right)^2 + 4rD_1D_2(\beta + \alpha_2)u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right)}}{2D_1D_2}} \quad (5)$$

$T = \{k^* \in [0, k^+] \mid \text{当 } k = k^* \text{ 时, 方程 } (A_k^2 - 2B_k)z + z^2 + B_k^2 - C_k^2 = 0 \text{ 有正根}\}$

由于 $k^+ \geq 0$, 因此集合 T 非空。再记

$$\omega_k^+ = \sqrt{\frac{-(A_k^2 - 2B_k) + \sqrt{(A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2)}}{2}}, \tau_{kj}^+ = \tau_{k0}^+ + \frac{2j\pi}{\omega_k^+}, k \in T, j = 0, 1, 2, \dots$$

$$\arccos\left(\frac{\omega_k^{+2} - B_k}{C_k}\right)$$

其中 $\tau_{k0}^+ = \frac{\arccos\left(\frac{\omega_k^{+2} - B_k}{C_k}\right)}{\omega_k^+}$ 。同时记 $\tau_* = \min\{\tau_{k0}^+ : k \in T\}$ 。

定理 3

(i) 若 $k > k^+$, 则对 $\forall \tau \geq 0$, 正平衡态 E^* 是局部渐近稳定的。

(ii) 若 $k \in T$, 则当 $\tau \in [0, \tau_*)$ 时, E^* 是局部渐近稳定的; 当 $\tau > \tau_*$ 时, E^* 是不稳定的。

(iii) 若 $k \in T$, 则当 $\tau = \tau_{kj}^+ (j = 0, 1, 2, \dots)$ 时, 系统 (1) 在正平衡态 E^* 处出现 Hopf 分支。

证明 根据 Hopf 分支产生的条件, 不妨设 $\pm i\omega (\omega > 0)$ 是特征方程 (3) 的一对纯虚根, 将其代入特征方程 (3) 中得

$$-\omega^2 + iA_k\omega + B_k + C_k e^{-i\omega\tau} = 0$$

分离实部和虚部可得

$$C_k \cos \omega\tau = \omega^2 - B_k, C_k \sin \omega\tau = A_k\omega \quad (6)$$

计算可得

$$\omega^4 + (A_k^2 - 2B_k)\omega^2 + B_k^2 - C_k^2 = 0 \quad (7)$$

令 $z = \omega^2$, 上式变为

$$z^2 + (A_k^2 - 2B_k)z + B_k^2 - C_k^2 = 0 \quad (8)$$

其中 $A_k, B_k, C_k (k = 0, 1, 2, \dots)$ 由 (4) 式给出。

显然, $B_k + C_k > 0$ 恒成立, $B_k - C_k = D_1D_2k^4 + \frac{ru^*}{K}D_2k^2 - r(\beta + \alpha_2)u^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) > 0$ 当且仅当 $k > k^+$ 。

设方程 (8) 的两个根为 z_1, z_2 , 由于对 $\forall k \geq 0$, 有

$$A_k^2 - 2B_k = (D_1^2 + D_2^2)k^4 + 2D_1\frac{ru^*}{K}k^2 + \left(\frac{ru^*}{K}\right)^2 + 2\alpha_2ru^* \left(1 - \frac{u^*}{K}\right) > 0$$

因此, $z_1 + z_2 = -(A_k^2 - 2B_k) < 0$ 。

当 $k > k^+$ 时, $z_1z_2 = B_k^2 - C_k^2 > 0$, 方程 (8) 没有正根。当 $0 \leq k < k^+$ 时, $z_1z_2 = B_k^2 - C_k^2 < 0$, 方程 (8) 有唯一的正根

$$z_k^+ = \frac{-(A_k^2 - 2B_k) + \sqrt{(A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2)}}{2}$$

此时, 方程 (7) 有唯一正根 $\omega_k^+ = \sqrt{z_k^+}$ 。由方程 (6) 解得 $\tau_{kj}^+ = \tau_{k0}^+ + \frac{2j\pi}{\omega_k^+}, k \in T, j = 0, 1, 2, \dots$ 。于是,

对 $k \in T, (\omega_k^+, \tau_{kj}^+)$ 是方程 (6) 的一个解, 即 $\pm i\omega_k^+$ 是方程 (3) 当 $\tau = \tau_{kj}^+$ 时的一对纯虚根。显然, 当 $\tau \neq$

τ_{kj}^+ 时方程 (3) 没有纯虚根, 结合定理 2 以及文献 [15] 中的结果知, 特征方程 (3) 的所有根都具有负实部。

令 $\lambda(\tau) = \alpha(\tau) + i\omega(\tau)$ 是方程 (8) 的一个根, 其中 $\alpha(\tau_{kj}^+) = 0, \omega(\tau_{kj}^+) = \omega_k^+$ 。将 $\lambda(\tau)$ 代入方程 (3) 且对 τ 求导可得 $\frac{d\lambda}{d\tau} = \frac{C_k \lambda e^{-\lambda\tau}}{2\lambda + A_k - C_k \tau e^{-\lambda\tau}}$, 进而 $\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} = \frac{2\lambda + A_k}{C_k \lambda e^{-\lambda\tau}} - \frac{\tau}{\lambda}$ 。由方程 (5) - (6) 得

$$\begin{aligned} \operatorname{Re}\left(\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} \Big|_{\tau = \tau_{kj}^+}\right) &= \operatorname{Re}\left(\frac{2\lambda + A_k}{C_k \lambda e^{-\lambda\tau}} - \frac{\tau}{\lambda}\right) = \operatorname{Re}\left(\frac{i\omega(2i\omega + A_k)(\cos \omega\tau + i\sin \omega\tau)}{-C_k \omega^2}\right)_{\tau = \tau_{kj}^+} \\ &= \left(\frac{-2\omega^2 \cos \omega\tau - \omega A_k \sin \omega\tau}{-C_k \omega^2}\right)_{\tau = \tau_{kj}^+} \left(\frac{2\cos \omega\tau + \frac{A_k}{\omega} \sin \omega\tau}{C_k}\right)_{\tau = \tau_{kj}^+} \\ &= \frac{2\omega_k^{+2} + A_k^2 - 2B_k}{C_k^2} = \frac{\sqrt{(A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2)}}{C_k^2} \end{aligned}$$

因此, 如果 $(A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2) = 0$, 则 $\operatorname{Re}\left(\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} \Big|_{\tau = \tau_{kj}^+}\right) = 0, k \in T, j = 0, 1, 2, \dots$; 如果 $(A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2) > 0$, 则 $\operatorname{Re}\left(\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} \Big|_{\tau = \tau_{kj}^+}\right) > 0, k \in T, j = 0, 1, 2, \dots$; 所以当 $\omega = \omega_k^+, \tau = \tau_{kj}^+$ 时出现 Hopf 分支。

综上所述可得, 当 $k > k^+$ 时, 对 $\forall \tau \geq 0$, 有 $A_k^2 - 2B_k > 0, B_k^2 - C_k^2 > 0$, 方程 (8) 所有的根都具有负实部, 这样, 正平衡态 E^* 是局部渐近稳定的。当 $k \in T$ 时, 有 $A_k^2 - 2B_k > 0, (A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2) > 0$ 。如果 $\tau \in [0, \tau_*)$, 则方程 (8) 所有的根都具有负实部, 这时 E^* 仍是局部渐近稳定的; 如果 $\tau > \tau_*$, 则方程 (8) 有一个实部为正的根。这时 E^* 是不稳定的。当 $k \in T$ 时, 对 $\tau = \tau_{kj}^+, A_k^2 - 2B_k > 0, (A_k^2 - 2B_k)^2 - 4(B_k^2 - C_k^2) > 0$, 方程 (8) 有一对纯虚根 $\pm i\omega_k^+$, 从而, 系统 (1) 在正平衡态 E^* 处出现 Hopf 分支。证毕。

3 结 论

本文研究了一类具有扩散和时滞的肿瘤免疫模型。研究结果显示, 时滞对正平衡点的稳定性有着重要的影响, 正平衡点的渐近稳定性或不稳定性取决于时滞 τ 的大小, 存在一个临界值 τ_* , 使得当 $\tau < \tau_*$ 时, 正平衡点是稳定的; 当 $\tau > \tau_*$ 时, 正平衡态是不稳定的, 在正平衡点不稳时系统可能产生 Hopf 分支解。

参考文献:

- [1] STEPANOVA N V. Course of the immune reaction during the development of a malignant tumour [J]. Biophysics, 1980, 24 (5): 917-923.
- [2] 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): 1850136.
- [3] BOCHAROV G, MEYERHANS A, BESSONOV N, et al. Interplay between reaction and diffusion processes in governing the dynamics of virus infections [J]. Journal of Theoretical Biology, 2018, 457: 221-236.
- [4] 沈海双, 卫雪梅, 刘成霞, 等. 具有第三边界坏死核肿瘤数学模型稳态解的唯一性[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2018, 57(5): 140-144.
SHEN H S, WEI X M, LIU C X, et al. Existence and uniqueness of the stationary solution of mathematical model of necrotic tumor with the third boundary [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2018, 57(5): 140-144.
- [5] LIU P, LIU X. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy [J]. Chaos, Solitons & Fractals, 2017, 98: 7-13.
- [6] 丛百利, 冯兆永, 卫雪梅. 一个免疫细胞抑制肿瘤免疫逃逸模型整体解的存在唯一性[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2015, 54(3): 36-43.
CONG B L, FENG Z Y, WEI X M. Existence and uniqueness of the global solution for a model of immune cells inhibiting tumor

- immune evasion [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2015, 54(3): 36–43.
- [7] BI P, RUAN S, ZHANG X. Periodic and chaotic oscillations in a tumor and immune system interaction model with three delays [J]. *Chaos*, 2014, 24(2): 023101.
- [8] CARAVAGNA G, GRAUDENZI A, D'ONOFRIO A. Distributed delays in a hybrid model of tumor-immune system interplay [J]. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 2013, 10(1): 37–57.
- [9] ROBERTSON-TESSI M, EL-KAREH A, GORIELY A. A mathematical model of tumor-immune interactions [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2012, 294: 56–73.
- [10] MALLET D G, DE PILLIS L G. A cellular automata model of tumor-immune system interactions [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 239(3): 334–350.
- [11] FORYS U, MARCINIAK-CZOCHRA A. Logistic equations in tumour growth modelling [J]. *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, 2003, 13(3): 317–325.
- [12] KIRCHNER D, PANETTA J C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction [J]. *Journal of Mathematical Biology*, 1998, 37(3): 235–252.
- [13] RAO F, CASTILLO-CHAVEZ C, KANG Y. Dynamics of a diffusion reaction prey-predator model with delay in prey: Effects of delay and spatial components [J]. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2018, 461(2): 1177–1214.
- [14] BANERJEE S, SARKAR R R. Delay-induced model for tumor-immune interactions and control of malignant tumor growth [J]. *Bio Systems*, 2008, 91(1): 268–288.
- [15] 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 and Biology*, 2001, 18(1): 41–52.

(责任编辑 冯兆永)