一类调节性 T 细胞抑制肿瘤免疫反应的数学模型研究

杨中涛　徐晴晴　周洁　陈梦蕾

淮南师范学院　安徽淮南　232038

【摘　要】本文基于肿瘤细胞对免疫效应细胞是线性刺激且带有饱和抑制项的条件下，建立了含有肿瘤细胞，效应细胞和调节性 T 细胞（Tregs）的三维数学模型。利用微分方程稳定性理论讨论分析了模型解的非负性、有界性以及平衡点的存在性的条件。通过分析模型在平衡点处的特征方程，利 Hurwitz 判别法给出了模型在平衡点处稳定性的条件。最后由 Hopf 分支定理，证明了横截性条件成立，得到了 Hopf 分支的存在性。

【关键词】肿瘤免疫，调节性 T 细胞，数学模型，动力学分析

Mathematical modeling of tumor immune response suppression by a class of regulatory T cells

Zhongtao Yang, Qingqing Xu, Jie Zhou, Menglei Chen

Huainan Normal University, Huainan, Anhui, 232038

Abstract: In this paper, a three-dimensional mathematical model containing tumor cells, effector cells and regulatory T cells (Tregs) was established based on the condition that tumor cells are linear stimulation to immune effector cells with saturation inhibition term. We use the stability theory of differential equations to discuss the existence of the equilibrium point. By analyzing the characteristic equations of the model at equilibrium, the Li Hurwitz discrimination method gives the conditions for the stability of the model at equilibrium. Finally, from the Hopf branch theorem, we prove that the transversal condition holds and obtain the existence of the Hopf branch.

Keyword: Tumor-immune ; Regulatory T cells; Mathematical model; Dynamics analysis;

一、引言

关于肿瘤免疫相互作用的模型已有许多学者研究，1994 年，Kuznetsov 等[4]提出了肿瘤免疫反应的数学模型,该模型展示了丰富的动力学行为；Adam[5]用 Michaelis - Menten 型抑制函数来表示效应细胞对肿瘤细胞的抑制作用，研究结果均显示一定范围内，效应细胞的增长会增大肿瘤细胞的存活率；Qomlaci 等[6]考虑了 Tregs 对效应细胞的抑制作用；Yang 等[7]提出一个具有 Tregs 的肿瘤免疫微分方程模型，该模型主要研究了肿瘤细胞与免疫系统的相互作用。

因此，本文在文献［6–7］的基础上，假设肿瘤细胞对免疫效应细胞具有线性刺激率和 Michaelis - Menten 型抑制函数，Tregs 对效应细胞具有线性抑制激率，建立了三维数学模型，主要包括：肿瘤细胞，效应细胞和 Tregs：

$$\begin{cases}\dfrac{dT}{dt}=aT(1-bT)-nET\\ \dfrac{dE}{dt}=s+cT-\dfrac{pET}{g+T}-qRE-d_1E\\ \dfrac{dR}{dt}=rE-d_2R\end{cases}\tag{2.1}$$

其中 $T(t),E(t)$ 和 $R(t)$ 分别个体内肿瘤细胞，免疫细胞和 Tregs 的数量，$aT(1-bT)$ 为肿瘤细胞的增长项，n 为免疫细胞对肿瘤细胞的抑制率，s 为免疫细胞的流入率，c 为免疫细胞对肿瘤抗原的识别率的刺激率，q 是 Tregs 对免疫细胞的抑制率，d_1 是效应细胞的自然衰减率，$\dfrac{pET}{g+T}$ 是肿瘤细胞对免疫细胞的饱和抑制项，r 为免疫细胞对 Tregs 的刺激率，d_2 是 Tregs 的死亡率。系统（2.1）的参数就是正实数。

对（2.1）进行如下尺度变换：

$$x=\frac{T}{T_0},\ y=\frac{E}{E_0},\ z=\frac{R}{R_0},\ \alpha=\frac{a}{nT_0},\ \beta=bT_0,\ \sigma=\frac{s}{nE_0T_0},\ \omega=\frac{c}{nE_0},$$

$\tau=nT_0t$

$$\rho=\frac{p}{nT_0},\mu=\frac{g}{T_0},\theta=\frac{qR_0}{nT_0},\delta_1=\frac{d_1}{nT_0},\delta_2=\frac{d_2}{nT_0},\gamma=\frac{E_0}{nT_0E_0},y=\frac{E}{E_0},$$

选择 $T_0=E_0=R_0$，τ 用 t 来表示，得到无量纲系统模型：

$$\begin{cases}\dfrac{dx}{dt}=\alpha x(1-\beta x)-xy\\ \dfrac{dy}{dt}=\sigma+\omega x-\dfrac{\rho xy}{\mu+x}-\theta yz-\delta_1 y\\ \dfrac{dz}{dt}=\gamma y-\delta_2 z\end{cases}$$

（2.2)考虑系统模型生物学意义，假设初始条件为: $x(0)=x_0\ge 0,y(0)=y_0\ge 0,z(0)=z_0\ge 0.$　（2.3）

二、模型分析

2.1 解的非负有界性

定理 2.1　系统（2.1）在初始条件（2.3）下的解是非负有界的。

证明：由条件知

$$x(t)=x_0e^{\int_0^t[\alpha(1-\beta x(s))-y(s)]ds},$$

$$z(t)=z_0e^{-\delta_2t}+\int_0^t\gamma y(s)e^{-\delta_2(t-s)}ds$$

$$y(t)=y_0e^{-\int_0^t(\frac{\rho x(s)}{\mu+x(s)}+\theta z(s)+\delta_1)ds}$$
$$+e^{-\int_0^t(\frac{\rho x(s)}{\mu+x(s)}+\theta z(s)+\delta_1)ds}\left(\int_0^t(\sigma+\omega x(s))e^{\int_0^s(\frac{\rho x(\varepsilon)}{\mu+x(\varepsilon)}+\theta z(\varepsilon)+\delta_1)d\varepsilon}ds\right),$$

当$t\in(0,+\infty)$时，若 $x_0\ge 0,y_0\ge 0,z_0\ge 0$，则 $x(t)\ge 0$，$y(t)\ge 0$，$z(t)\ge 0$ 成立。

由解得非负性可知：

$\frac{dx}{dt}=\alpha x(1-\beta x)-xy\le \alpha x(1-\beta x)$，则有 $\lim_{t\to\infty}\sup x(t)\le\frac{1}{\beta}$，即 $\forall\varepsilon>0,\exists t_0>0,$当$t>t_0,$有$x\le\frac{1}{\beta}+\varepsilon$，

当$t>t_0$时，$\frac{dy}{dt}=\sigma+\omega x-\frac{\rho xy}{\eta+x}-\theta yz-\delta_1 y<\sigma+\omega x-\delta_1 y\le\sigma+\omega(\frac{1}{\beta}+\varepsilon)-\delta_1 y$

因此$\lim_{t\to\infty}\sup y(t)=\frac{\sigma+\omega(\frac{1}{\beta}+\varepsilon)}{\delta_1}\le\frac{\beta\sigma+\omega}{\beta\delta_1}$。

当 $t>t_0$ 时，$\frac{dz}{dt}=\gamma y-\delta_2 z\le\gamma\frac{\beta\sigma+\omega}{\beta\delta_1}-\delta_2 z$，因此 $\lim_{t\to\infty}\sup z(t)\le\frac{\gamma(\beta\sigma+\omega)}{\beta\delta_1\delta_2}$

并由此可确定模型（2.2）的一个正不变集：$\Omega=\{(x,y,z)\in R_3^+:0\le x\le\frac{1}{\beta},0\le y\le\frac{\beta\sigma+\omega}{\beta\delta_1},0\le z\le\frac{\gamma(\beta\sigma+\omega)}{\beta\delta_1\delta_2}\}$

2.2 平衡点的存在性

在模型（2.2）中，令 $\frac{dx}{dt}=0,\frac{dy}{dt}=0,\frac{dz}{dt}=0$，

即:
$$\begin{cases}\alpha x(1-\beta x)-xy=0\\ \sigma+\omega x-\frac{\rho xy}{\mu+x}-\theta yz-\delta_1 y=0\\ \gamma y-\delta_2 z=0\end{cases}\quad(2.4)$$

令 $x=0$，得到一个无瘤平衡点 $p_0(0,\frac{-\delta_1\delta_2+\sqrt{\delta_1^2\delta_2^2+4\theta\gamma\sigma\delta_2}}{2\theta\gamma},\frac{\gamma(-\delta_1\delta_2+\sqrt{\delta_1^2\delta_2^2+4\theta\gamma\sigma\delta_2})}{2\theta\gamma\delta_2})$

当$x\in A=\{x|0<x<\frac{1}{\beta}\}$时，得：

$$F(x)\triangleq\sigma+\omega x-\delta_1\alpha(1-\beta x)-\frac{\rho\alpha x(1-\beta x)}{\mu+x}-\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}(1-\beta x)^2=0$$

下面讨论$F(x)=0$的解的存在情况;对$F(x)$求导得：

$$F'(x)=\omega+\alpha\beta(\delta_1+\frac{\rho x}{\mu+x})-\frac{\mu\rho\alpha(1-\beta x)}{(\mu+x)^2}+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}(1-\beta x),$$

$$F''(x)=\frac{2\mu\rho\alpha(1+\beta\mu)}{(\mu+x)^3}-\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta^2}{\delta_2},$$

$$F'''(x)=-\frac{6\mu\rho\alpha(1+\beta\mu)}{(\mu+x)^4}<0$$.令 $A=(0,\frac{1}{\beta})$

情况 1：$F'(0)<0$，即 $\omega+\alpha\beta\delta_1+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}<\frac{\rho\alpha}{\mu}$。因为 $F'(\frac{1}{\beta})>0$，所以 $F'(\frac{1}{\beta})F'(0)<0$。即$F(x)=0$在$A$内存在唯一的根，记为$\tilde{x}$。所以当$x\in(0,\tilde{x})$时，$F'(x)<0$，即$F(x)$在$(0,\tilde{x})$内递减。当$x\in(\tilde{x},\frac{1}{\beta})$时，$F'(x)>0$，即$F(x)$在$(\tilde{x},\frac{1}{\beta})$内递增。因此$\tilde{x}$为$F(x)$的极小值点。由$F(\frac{1}{\beta})>0$知：若$F(0)\le0$，即 $\sigma\le\alpha\delta_1+\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}$,$F(x)=0$在$A$内有且仅有一个根，记为$x^*$。

若$F(0)>0$，即$\sigma>\alpha\delta_1+\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}$。因为$F(\tilde{x})$为极小值，所以当$F(\tilde{x})=0$时，$F(x)=0$在$A$内有且仅有一个根$\tilde{x}$。当$F(\tilde{x})<0$时，$F(x)=0$在$A$内有两个根，分别记为$x_*$，$x^*$，其中$x_*<\tilde{x}<x^*$

情况 2：$F'(0)\ge0$，即$\omega+\alpha\beta\delta_1+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}\ge\frac{\rho\alpha}{\mu}$。

由$F'(\frac{1}{\beta})>0$知，在A内$F'(x)>0$，即$F(x)$在A内递增。因为 $F(\frac{1}{\beta})>0$，所以当$F(0)<0$时，即$\omega+\alpha\beta\delta_1+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}<\frac{\rho\alpha}{\mu}$。此时，$F(x)=0$在$A$内有且仅有一个根，记为$x^*$。由以上分析，得到：

性质 2.1 当$F(x)=0$在A内存在一个单根x^*时，有$F'(x^*)>0$；当$F(x)=0$在A内存在一个重根$\tilde{x}$时，有$F'(\tilde{x})=0$；当$F(x)=0$在A内存在两个根x^*,x_*时，有$x_*<\tilde{x}<x^*$，$F'(x_*)<0<F'(x^*)$。

定理 2.2 当 $\sigma<\alpha\delta_1+\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}$ 或 $\sigma=\alpha\delta_1+\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}$ 且 $\omega+\alpha\beta\delta_1+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}<\frac{\rho\alpha}{\mu}$，系统在$\Omega$存在唯一正平衡点$P^*(x^*,y^*,z^*)$。当$\sigma>\alpha\delta_1+\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}$，$\omega+\alpha\beta\delta_1+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}<\frac{\rho\alpha}{\mu}$，且$F(\tilde{x})=0$时，系统在$\Omega$存在唯一正平衡点$\tilde{P}(\tilde{x},\tilde{y},\tilde{z})$。当$\sigma>\alpha\delta_1+\frac{\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}$，$\omega+\alpha\beta\delta_1+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta}{\delta_2}<\frac{\rho\alpha}{\mu}$，且$F(\tilde{x})<0$时，系统在$\Omega$存在两个正平衡点$P^*(x^*,y^*,z^*)$，$P_*(x_*,y_*,z_*)$，其中$x_*<\tilde{x}<x^*$，$F'(\tilde{x})=0$。

2.3 平衡点的稳定性

系统（2.2）在平衡点P_0处的特征方程为：$(\lambda+y_0-\alpha)[\lambda^2+(\delta_1+\delta_2+\frac{\theta\gamma y_0}{\delta_2})\lambda+\theta\gamma y_0]=0$,其特征值是$y_0-\alpha$以及$\lambda^2+(\delta_1+\delta_2+\frac{\theta\gamma y_0}{\delta_2})\lambda+\theta\gamma y_0=0$的两个根。因为$\delta_1+\delta_2+\frac{\theta\gamma y_0}{\delta_2}>0$，$\theta\gamma y_0>0$，所以$\lambda^2+(\delta_1+\delta_2+\frac{\theta\gamma y_0}{\delta_2})\lambda+\theta\gamma y_0=0$的根具有负实部。因此$p_0$是渐近稳定当且仅当$\frac{\alpha\delta_1\delta_2+\theta\gamma\alpha^2}{\delta_2}<\sigma$。

系统（2.2）在任意$\bar{P}(\bar{x},\bar{y},\bar{z})$处的特征方程为：

$$\lambda^3+B_1\lambda^2+B_2\lambda+B_3=0,\quad(2.5)$$

其中：$B_1=\alpha\beta\bar{x}+\frac{\rho\bar{x}}{\mu+\bar{x}}+\frac{\theta\gamma\bar{y}}{\delta_2}+\delta_1+\delta_2>0$，

$$B_2=\bar{x}F'(\bar{x})+\delta_2(\frac{\rho\bar{x}}{\mu+\bar{x}}+\alpha\beta\bar{x}+\delta_1)+2\theta\gamma\bar{y}-\frac{\alpha\beta\theta\gamma\bar{y}}{\delta_2}$$

$$B_3=\delta_2\bar{x}[\omega+\alpha\beta(\delta_1+\frac{\rho\bar{x}}{\mu+\bar{x}})-\frac{\mu\rho\bar{y}}{(\mu+\bar{x})^2}+\frac{2\theta\gamma\alpha^2\beta(1-\beta\bar{x})}{\delta_2}]=\delta_2\bar{x}F'(\bar{x})$$

由 *Hurwitz* 判据法知，当$B_2>0,B_3>0$且$B_1B_2-B_3>0$时，方程（2.5）的根均有负实部。

根据性质 2.1，对于系统的正平衡点$P^*(x^*,y^*,z^*)$，有$F'(x^*)>0$。即在P^*

处，$B_3>0$。因此 P^* 局部渐近稳定的条件为 $B_2 = x^*F'(x^*) + \delta_2(\frac{\rho x^*}{\mu + x^*} + \alpha\beta x^* + \delta_1) + 2\theta\gamma y^* - \frac{\alpha\beta\theta\gamma y^*}{\delta_2} > 0$，$B_1B_2 - B_3 > 0$。

对于系统(2.2)的正平衡点 $\tilde{P}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$，有 $F'(\tilde{x}) = 0$。即在 $\tilde{P}$ 处，$B_3 = 0$，因此 P^* 是高阶奇点。

对于系统(2.2)的正平衡点 $P_*(x_*, y_*, z_*)$，有 $F'(x_*)<0$。即在 P_* 处，$B_3 < 0$,因此 P_* 是不稳定的。

综上，可以得到如下定理：

定理 2.3 关于系统平衡点的稳定性有：

（1）无瘤平衡**点** $P_0(0, y_0, \frac{\gamma y_0}{\delta_2})$ 总是存在，当 $\frac{\alpha\delta_1\delta_2 + \theta\gamma\alpha^2}{\delta_2} < \sigma$ 时，P_0 是局部渐近稳定。

（2）正平衡**点** $P^*(x^*, y^*, z^*)$ 存在时，当 $B_2 = x^*F'(x^*) + \delta_2(\frac{\rho x^*}{\mu + x^*} + \alpha\beta x^* + \delta_1) + 2\theta\gamma y^* - \frac{\alpha\beta\theta\gamma y^*}{\delta_2} > 0$，$B_1B_2 - B_3 > 0$ 时，P^* 是局部渐近稳定。

（3）正平衡**点** $\tilde{P}(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{z})$ 存在时，$\tilde{P}$ 是高阶奇点。

（4）正平衡**点** $P_*(x_*, y_*, z_*)$ 存在时，P_* 是不稳定的。

2.4 *Hopf* 分支的存在**性**

下面以 θ 为参数分析系统(2.2)在正平衡点 $P^*(x^*, y^*, z^*)$ 处 *Hopf* 分支的存在性。

系统在正平衡点 $P^*(x^*, y^*, z^*)$ 处的特征方程为

$$\lambda^3 + B_1(\theta)\lambda^2 + B_2(\theta)\lambda + B_3(\theta) = 0 \qquad (2.6)$$

其中：$B_1(\theta) = \alpha\beta x^* + \frac{\rho x^*}{\mu + x^*} + \frac{\theta\gamma y^*}{\delta_2} + \delta_1 + \delta_2 > 0$，

$$B_2(\theta) = x^*F'(x^*) + \delta_2(\frac{\rho x^*}{\mu + x^*} + \alpha\beta x^* + \delta_1) + 2\theta\gamma y^* - \frac{\alpha\beta\theta\gamma y^*}{\delta_2}$$

$$B_3(\theta) = \alpha\beta x^*[\delta_2(\frac{\rho x^*}{\mu + x^*} + \frac{2\theta\gamma y^*}{\delta_2} + \delta_1)]) + \delta_2(\omega x^* - \frac{\mu\rho x^* y^*}{(\mu + x^*)^2}) = \delta_2 x^* F'(x^*)$$

令 $\phi(\theta) = B_1(\theta)B_2(\theta) - B_3(\theta)$，则有如下定理。

定理 2.4 若存在 $\theta^* > 0$，使得 $\phi(\theta^*) = 0$ 且 $\frac{d\phi(\theta^*)}{d\theta}|_{\theta=\theta^*} \neq 0$，当 θ 穿过 θ^* 时，系统会在 P^* 处出现 Hopf 分支。

证明：若存在 $\theta^* > 0$，使得 $\phi(\theta^*) = 0$，则方程（2.6）有一对纯虚根，记为 $\lambda_{1,2} = \pm vi$，其中 $v = \sqrt{B_2(\theta)}$,和一个实根 $\lambda_3 = -B_1(\theta) < 0$。当 $0 < |\theta - \theta^*| \ll 1$，假设方程（2.6）有 3 个根记为 $\lambda_{1,2}(\theta) = u(\theta) \pm v(\theta)i$，$\lambda_3(\theta)$，其中 $u(\theta^*) = 0$, $v(\theta^*) = v$, $\lambda_3(\theta) = \lambda_3$。将 $\lambda_1(\theta) = u(\theta) + v(\theta)i$ 代入方程（3.3）中得：

$$[u(\theta) + v(\theta)i]^3 + B_1(\theta)[u(\theta) + v(\theta)i]^2 + B_2(\theta)[u(\theta) + v(\theta)i] + B_3(\theta) = 0$$

方程两边同时对求导，并分离实部虚部得：

$$\begin{cases} m_1u'(\theta) - m_2v'(\theta) + m_3 = 0 \\ m_2u'(\theta) + m_1v'(\theta) + m_4 = 0 \end{cases} \qquad (3.5)$$

其中：$m_1 = 3[u^2(\theta) - v^2(\theta)] + 2B_1(\theta)u(\theta) + B_2(\theta)$，$m_2 = 6u(\theta)v(\theta) - 2B_1(\theta)v(\theta)$

$m_3 = [u^2(\theta) - v^2(\theta)]B_1'(\theta) + B_2'(\theta)u(\theta) + B_3'(\theta)$，$m_4 = 2B_1'(\theta)u(\theta)v(\theta) + B_2'(\theta)v(\theta)$

解的 $u'(\theta) = -\frac{m_1(\theta)m_3(\theta) + m_2(\theta)m_4(\theta)}{m_1^2(\theta) + m_2^2(\theta)}$，将 $u(\theta^*) = 0$，$v(\theta^*) = v = \sqrt{B_2(\theta^*)}$ 代入得

$$u'(\theta^*) = -\frac{B_1'(\theta^*)B_2(\theta^*) + B_1(\theta^*)B_2'(\theta^*) - B_3(\theta^*)}{2[B_1^2(\theta^*) + B_2^2(\theta^*)]}$$，即

$$\frac{du(\theta)}{d\theta}|_{\theta=\theta^*} = -\frac{1}{2[B_1^2(\theta^*) + B_2^2(\theta^*)]}\frac{d\phi(\theta)}{d\theta}|_{\theta=\theta^*}$$

由 $\frac{d\phi(\theta^*)}{d\theta}|_{\theta=\theta^*} \neq 0$ 知 $\frac{du(\theta)}{d\theta}|_{\theta=\theta^*} \neq 0$，因此，横截条件成立，定理得证。

三、总结

本文建立了一类含有肿瘤细胞，免疫效应细胞和 Tregs 的三维肿瘤免疫反应系统，利用微分方程稳定性理论研究了系统的动力学性质。文章分析了系统解的非负性和有界性，给出了系统平衡点的存在条件；然后，通过利用系统模型在平衡点处的特征方程，给出了系统在平衡点处稳定的条件；最后，通过验证横截性条件成立，证明了 Hopf 分支的存在性。

由于系统存在 Hopf 分支，即模型存在稳定的极限环，意味着在人体内肿瘤细胞与免疫细胞呈现周期性变化。这种情况下肿瘤细胞虽然没有被人体免疫细胞杀死，但可以与人体免疫系统共存，根据肿瘤免疫编辑理论，这种情况称为“平衡期”。但这种“平衡”状态不具有稳定性，一旦平衡被打破，人体免疫系统就无法抑制肿瘤细胞进入发展、扩散的阶段，根据肿瘤免疫编辑理论，该阶段又称为“逃逸期”，即肿瘤会进入复发阶段。因此，在使用免疫方法治疗肿瘤的过程中，可以采取一些方法阻止 Tregs 进入肿瘤免疫微环境，如使用 Tregs 阻断剂等方法，降低 Tregs 的活性和数量，从而可以提高肿瘤治疗效率。

参考文献：

[1]李哲轩，张阳，周彤等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2):14.

[2]Smyth M J，Godfrey D I，Trapani J A．Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JAA fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. Nat Immunol 2: 293−299[J]. Nature Immunology, 2001, 2(4):293−299.

[3]于益芝，曹雪涛. 调节性 T 细胞在肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2010,17(1):6.

[4]Kuznestov V A，Makalkin I A，Taylor M A，et al. Nonlinear dynamics of immunogentic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis［J］. Bulletin of Mathematical Biology，1994，56(2):295−321

[5]Adam J A. Effects of vascularization on lympho−cyte /tumor cell dynamics: qualitative features[J].Mathematical and Computer Modelling，1996，23(6):1−10.

基金项目：淮南师范学院校级自然科学类研究项目—2021XJYB035