

文章编号: 1004-7220(2023)02-0248-07

肿瘤免疫系统的延迟对稳定性的影响

李阳娟¹, 段卫龙²

(1. 莆田学院 工程实训中心, 福建 莆田 351100; 2. 昆明理工大学 城市学院, 昆明 650051)

摘要: **目的** 应用线性稳定性分析方法研究延迟确定性肿瘤免疫系统的稳定性。 **方法** 在肿瘤免疫系统中, 由于免疫细胞识别肿瘤细胞到做出合适反应需要一定的时间, 在此过程中考虑时间延迟, 采用小延迟泰勒展开对模型进行化简, 求解出平衡点。利用线性稳定性分析方法, 研究平衡点的稳定性。再利用数值计算方法模拟系统及平衡点附近的轨线图, 用以验证理论分析的结果。 **结果** 在小延迟条件下, 系统共有4个有意义的平衡点, 分别是1个稳定焦点、1个稳定结点和2个鞍点, 并且这些平衡点的类型和稳定性都不受延迟影响, 数值模拟验证了理论分析的结论。 **结论** 在小延迟条件下, 系统平衡点的类型和稳定性不受延迟影响。研究结果有助于深入理解肿瘤免疫反应的动力学机制, 为肿瘤的生长及治疗提供参考。

关键词: 肿瘤免疫系统; 平衡态; 稳定性; 时间延迟

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.007

Effects of Delay in Tumor-Immune System on Stability

LI Yangjuan¹, DUAN Weilong²

(1. Engineering Training Center, Putian University, Putian 351100, Fujian, China; 2. City College, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650051, China)

Abstract: **Objective** To study stability of the deterministic tumor-immune system with time delay by means of linear stability analysis method. **Methods** In tumor-immune system, since it took some time for immune cells to recognize tumor cells and respond appropriately, time delay was considered in this process, then the model was simplified by using Taylor expansion of small delay, and the equilibrium points were solved out. By linear stability analysis method, the stability of these equilibrium points was studied. Finally, the trajectory of the system and that around each equilibrium point were simulated by numerical calculation method, so as to verify the result of theoretical analysis. **Results** The system had four meaningful equilibrium points with small delay, including a stable focus, a stable node, and two saddles. Moreover, the type and stability of these equilibrium points were not affected by the delay. Numerical simulation demonstrated the conclusion from theoretical analysis. **Conclusions** Under the condition of small delay, the type and stability of equilibrium points in the system are not affected by the delay. The results are helpful to further understand dynamic mechanisms of tumor immune response, and provide references for tumor growth and treatment.

Key words: tumor-immune system; equilibrium; stability; time delay

肿瘤是死亡率极高的一种疾病, 严重威胁着人类的健康和生命。一般情况下, 肿瘤的产生会激活

生物体内免疫机制产生免疫反应, 免疫细胞会识别并清除肿瘤细胞。但在某些情况下, 肿瘤细胞可以

收稿日期: 2022-04-26; 修回日期: 2022-06-07

基金项目: 福建省中青年教育科研项目(JAT200515)

通信作者: 李阳娟, 实验师, E-mail: toliyangjuan@163.com

通过降低自身抗原水平,从而逃避免疫细胞的监视,两者共存达到平衡,或者肿瘤细胞逐渐增殖导致肿瘤爆发^[1-2]。在肿瘤免疫系统中,肿瘤细胞与免疫效应细胞之间的竞争性相互作用是复杂的细胞动力学问题,且难以开展实验研究。利用微分方程模型模拟肿瘤免疫系统,可以深入了解肿瘤免疫反应的动力学机制,对肿瘤的预防与治疗有着重要的理论指导意义^[3-7]。

近年来,对肿瘤免疫系统模型的研究已取得丰硕成果^[8-12]。Kuznetsov 等^[13]提出一个经典的肿瘤免疫系统微分方程模型,通过模型理论分析和实验数据的对比,解释肿瘤休眠和肿瘤逃逸等现象。Bashkirtseva 等^[14]利用分岔理论研究该确定性模型中免疫细胞失活参数变化下的动力学特性。但由于免疫细胞识别肿瘤细胞并产生免疫反应的过程中存在一定的时间延迟,将延迟引入模型中完全必要。考虑延迟的系统可以更加真实地反映客观规律,对其进行更深入研究具有重要的科学意义^[15-19]。本文在 Kuznetsov 等^[13]创建的确定性肿瘤免疫系统中考虑时间延迟,深入研究延迟对系统稳定性的影响。

1 肿瘤免疫系统模型

1.1 确定性模型

肿瘤免疫系统中,不仅需要考虑到肿瘤细胞与免疫细胞自身的增殖和凋亡,还需要考虑它们之间的相互作用等因素。当机体出现肿瘤细胞时,肿瘤细胞符合 Logistic 增长规律,肿瘤细胞刺激免疫系统产生免疫反应,免疫效应细胞会消除肿瘤细胞,在此过程中也会有部分效应细胞消亡。据此, Kuznetsov 等^[13]创建了免疫效应细胞和肿瘤细胞间相互作用的确定性模型:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(x, y) = \sigma + \rho \frac{xy}{\eta + y} - \mu xy - \gamma x \\ \dot{y} &= f_2(x, y) = \alpha y(1 - \beta y) - xy\end{aligned}\quad (1)$$

式中: x 为免疫效应细胞数; σ 为免疫效应细胞的自然生长率; $\rho \frac{xy}{\eta + y}$ 表示受到肿瘤细胞刺激的免疫效应细胞增长率; μ 为效应细胞与肿瘤细胞结合过程中的减少率; γ 为效应细胞的自然死亡率; y 为肿瘤细胞数; α 为肿瘤细胞的自然增长率; β 为环境承载

容量的倒数。根据文献^[13],各参数取值如下: $\sigma = 0.1181$, $\rho = 1.131$, $\eta = 20.19$, $\mu = 0.00311$, $\gamma = 0.3743$, $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$ 。

1.2 具有延迟的肿瘤免疫系统及简化

生物体内的肿瘤免疫反应是复杂的动力学过程,当产生肿瘤时,免疫系统需要一定的时间识别和清除肿瘤细胞,在此过程中,免疫细胞对抗肿瘤细胞也会产生一定的消耗。因此,为了更加符合生物学规律,考虑在肿瘤细胞和免疫细胞的相互作用过程中增加时间延迟。此相互作用过程对应确定性模型(1)中的 $\rho \frac{xy}{\eta + y}$ 与 μxy , 将这两项包含延迟后改写为 $\rho \frac{x_\tau y_\tau}{\eta + y_\tau}$ 与 $\mu x_\tau y_\tau$, 其中 $x_\tau = x(t - \tau)$, $y_\tau = y(t - \tau)$ 。因此,考虑延迟的肿瘤免疫系统的确定性模型如下:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(x, x_\tau, y_\tau) = \sigma + \rho \frac{x_\tau y_\tau}{\eta + y_\tau} - \mu x_\tau y_\tau - \gamma x \\ \dot{y} &= f_2(x, y) = \alpha y(1 - \beta y) - xy\end{aligned}\quad (2)$$

对于延迟的肿瘤免疫系统模型,人们难以从理论上直接对其进行分析研究,需要用近似方法对其化简才能用解析方法进一步研究。若延迟时间 τ 很小,可利用小延迟泰勒展开方法对模型(2)进行化简,得到:

$$\begin{aligned}f_1(x, x_\tau, y_\tau) &= f_1(x, y) - \tau \left[\frac{\partial f_1(x, x_\tau, y_\tau)}{\partial x_\tau} \dot{x} + \frac{\partial f_1(x, x_\tau, y_\tau)}{\partial y_\tau} \dot{y} \right] \Bigg|_{\substack{x_\tau = x \\ y_\tau = y}} + O(\tau^2) \\ &= f_1(x, y) - \tau \left[\frac{\partial f_1(x, x_\tau, y_\tau)}{\partial x_\tau} f_1(x, y) + \frac{\partial f_1(x, x_\tau, y_\tau)}{\partial y_\tau} f_2(x, y) \right] \Bigg|_{\substack{x_\tau = x \\ y_\tau = y}} + O(\tau^2)\end{aligned}\quad (3)$$

式中: $O(\tau^2)$ 是关于 τ 的高阶无穷小。将式(2)代入式(3),忽略高阶项, $f_1(x, x_\tau, y_\tau)$ 取一阶近似得到

$$\begin{aligned}f_1(x, x_\tau, y_\tau) &\approx f_1(x, y) - \tau \cdot \left(\left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y \right) f_1(x, y) + \left(\frac{\rho x \eta}{(\eta + y)^2} - \mu x \right) f_2(x, y) \right)\end{aligned}$$

令

$$f(x, y) = f_1(x, y) - \tau \cdot \left(\left(\frac{\rho y}{\eta + y} - \mu y \right) f_1(x, y) + \left(\frac{\rho x \eta}{(\eta + y)^2} - \mu x \right) f_2(x, y) \right) \quad (4)$$

则模型(2)化简为:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= f_2(x, y) \end{aligned} \quad (5)$$

2 肿瘤免疫系统的稳定性分析

2.1 肿瘤免疫系统的平衡点

具有延迟的肿瘤免疫系统的平衡点满足如下方程:

$$\begin{aligned} f(x, y) &= 0 \\ f_2(x, y) &= 0 \end{aligned} \quad (6)$$

根据公式(1)、(4)和(6),可求出含有时间延迟的肿瘤免疫系统平衡点,共有5个解,记为 $P_i = (x_i, y_i)$ ($i=0, 1, 2, 3, 4$),具体如下:

$$\begin{aligned} P_0 &= (x_0, y_0) = (0.3155, 0) \\ P_1 &= (x_1, y_1) = (1.6092, 8.1897) \\ P_2 &= (x_2, y_2) = (0.7598, 267.7980) \\ P_3 &= (x_3, y_3) = (0.1730, 447.1342) \\ P_4 &= (x_4, y_4) \end{aligned}$$

平衡点 P_0 中,肿瘤细胞数为0,称为无瘤平衡态,表示无肿瘤细胞或肿瘤细胞被消除。平衡点 P_1 中含有相对少量的肿瘤细胞和较高水平的免疫效应细胞,表示肿瘤细胞与免疫细胞共存的肿瘤休眠平衡态。平衡点 P_2 、 P_3 中含有大量的肿瘤细胞,表示肿瘤细胞大幅增加,免疫系统逐渐失效的肿瘤爆发状态,可称为肿瘤爆发平衡态。这些平衡点中只有平衡点 P_4 含有时间延迟 τ 。 P_4 中的免疫效应细胞 x_4 为: $x_4 = 1.6360 - 0.0033y_4$,肿瘤细胞 y_4 是如下关于时间延迟 τ 二次方程的解:

$$201900000 + 31100\tau y_4^2 + (-10682091\tau + 10000000)y_4 = 0 \quad (7)$$

将式(7)的解记为 $y_{4,1}$ 和 $y_{4,2}$,求解方程得到:

$$y_{4,1} = [10682091\tau - 10000000 + (114107068132281\tau^2 - 238758180000000\tau + 100000000000000)^{1/2}] / 62200\tau$$

$$y_{4,2} = [10682091\tau - 10000000 - (114107068132281\tau^2 - 238758180000000\tau + 100000000000000)^{1/2}] / 62200\tau$$

图1表示了 $y_{4,1}$ 和 $y_{4,2}$ 随延迟时间 τ 的变化关系,可以看出 $y_{4,1}$ 和 $y_{4,2}$ 皆小于0,即肿瘤细胞数小于0,没有现实意义,实际的肿瘤细胞数大于或等于0。因此,平衡点 P_4 无意义。

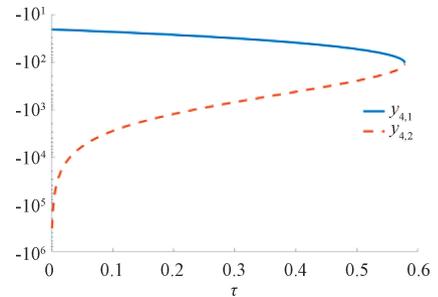


图1 $y_{4,1}$ 和 $y_{4,2}$ 随延迟时间 τ 变化情况

Fig. 1 Variation of $y_{4,1}$ and $y_{4,2}$ with time delay τ

2.2 平衡点的稳定性分析

利用线性稳定性方法来分析系统的稳定性。将非线性的肿瘤免疫系统展成线性系统,因为展成线性系统平衡点的稳定性就代表非线性系统平衡点的局部稳定性^[20]。采用非线性动力学中不动点类型及其稳定性的分类方法^[21],对肿瘤免疫系统中有意义的4个平衡点 P_0 、 P_1 、 P_2 和 P_3 进行稳定性分析。先求解系统的Jacobi矩阵记为 J ,再利用Jacobi矩阵的迹 $\text{tr}(J)$ 和行列式 Δ 来判断平衡点的类型和稳定性。

Jacobi矩阵公式如下:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x, y)}{\partial x} & \frac{\partial f(x, y)}{\partial y} \\ \frac{\partial f_2(x, y)}{\partial x} & \frac{\partial f_2(x, y)}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (8)$$

根据式(8)求得无瘤平衡点 P_0 的Jacobi矩阵:

$$J_0 =$$

$$\begin{bmatrix} -0.3743 & 0.01669360084 - 0.02204352751\tau \\ 0 & 1.320477692 \end{bmatrix}$$

P_0 的迹: $\text{tr}(J_0) = 0.946177692$

P_0 的行列式: $\Delta = -0.4942548001$

由 $\Delta < 0$ 可知 P_0 一直是鞍点,且平衡点 P_0 的类型及稳定性不受延迟影响。

根据公式(8)求得肿瘤休眠平衡点 P_1 的Jacobi

矩阵:

$$J_1 = \begin{bmatrix} -0.073\ 390\ 354\ 9 + 0.354\ 745\ 231\ 2\tau & & & \\ & -8.189\ 706\ 664 & & \\ & & 0.040\ 619\ 448\ 18 - 0.0111\ 343\ 157\ 6\tau & \\ & & & -0.026\ 796\ 720 \end{bmatrix}$$

P_1 的迹: $\text{tr}(J_1) = -0.100\ 187\ 074\ 9 + 0.354\ 745\ 231\ 2\tau$

P_1 的行列式: $\Delta = 0.334\ 627\ 986\ 2 - 0.100\ 692\ 788\ 6\tau$

由于 $\tau = 0.282\ 419\ 793\ 4$ 时, $\text{tr}(J_1) = 0$, 可判断 P_1 为中心。因此, 当延迟时间 τ 的取值范围在 $[0, 0.2]$ 时, $\text{tr}(J_1) < 0, \Delta > 0, [\text{tr}(J_1)]^2 - 4\Delta < 0$ 且, 可判断 P_1 为稳定焦点, 且平衡点 P_1 的类型及稳定性不受延迟影响。然而, 当延迟时间 $\tau > 0.282\ 4$ 时, 平衡点 P_1 的稳定性会随着延迟时间 τ 的增大而改变, 由稳定变成了不稳定。由于稳定的平衡态更有利于肿瘤的治疗, 故选择延迟时间 τ 的取值范围在 $[0, 0.2]$ 之间。

根据公式(8)求得肿瘤爆发平衡点 P_2 的 Jacobi 矩阵:

$$J_2 = \begin{bmatrix} -0.155\ 442\ 787\ 3 - 0.542\ 732\ 632\ 3\tau & & & \\ & -267.797\ 961\ 5 & & \\ & & -0.002\ 153\ 684\ 831 - 0.001\ 415\ 784\ 417\tau & \\ & & & -0.876\ 234\ 930\ 1 \end{bmatrix}$$

P_2 的迹: $\text{tr}(J_2) = -1.031\ 677\ 717 - 0.542\ 732\ 623\tau$

P_2 的行列式: $\Delta = -0.440\ 548\ 007\ 6 + 0.096\ 417\ 109\ 3\tau$

由 $\Delta < 0$ 可判断平衡点 P_2 一直是鞍点, 其类型及稳定性不受延迟影响。

根据公式(8)求得肿瘤爆发平衡点 P_3 的 Jacobi 矩阵:

$$J_3 = \begin{bmatrix} -0.682\ 750\ 508 - 0.443\ 047\ 100\ 2\tau & & & \\ & -447.134\ 229\ 0 & & \\ & & -0.000\ 519\ 871\ 537\ 4 - 0.000\ 920\ 938\ 759\ 0\tau & \\ & & & -1.463\ 023\ 198 \end{bmatrix}$$

P_3 的迹: $\text{tr}(J_3) = -2.145\ 773\ 706 - 0.443\ 047\ 100\ 2\tau$

P_3 的行列式: $\Delta = 0.766\ 427\ 472\ 6 +$

$0.236\ 404\ 943\ 4\tau$

由 $\text{tr}(J_3) < 0, \Delta > 0, [\text{tr}(J_3)]^2 - 4\Delta > 0$, 可判断 P_3 一直是稳定结点, 且延迟不影响 P_3 的类型及稳定性。

利用非线性动力学理论对肿瘤免疫系统的 4 个平衡点进行的研究分析, 可知延迟时间 τ 取值在 $[0, 0.2]$ 时, P_0 和 P_2 一直是鞍点, P_1 一直是稳定焦点, P_3 一直是稳定结点, 平衡点的类型及稳定性均不受延迟的影响。含有延迟的肿瘤免疫系统存在双稳态, 图 2 展示了双稳态 P_1 和 P_3 类型和稳定性随延迟时间的变化规律。当延迟时间 $\tau > 0.282\ 4$ 时, 平衡点 P_1 的类型和稳定性会随着 τ 的增大而改变, 由稳定变成了不稳定。而 P_3 的稳定性不变, 仍为稳定结点。

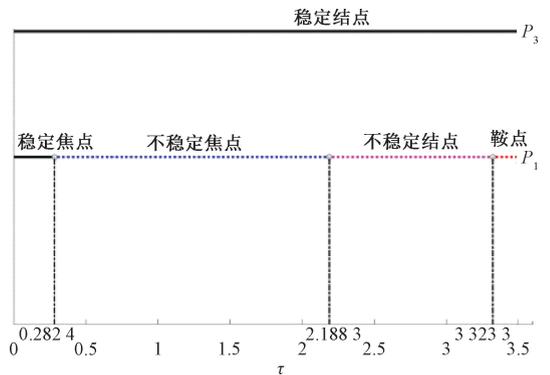


图 2 平衡点 P_1 和 P_3 稳定性随延迟时间 τ 变化情况
 Fig. 2 Variation of stability of equilibrium P_1 and P_3 points with time delay τ

3 动力学模拟结果

对延迟系统的数学模型(6)进行数值模拟, 先模拟小延迟 ($\tau = 0.1$) 各个平衡点周围的轨迹 (见图 3)。结果显示, 从鞍点 P_0 和焦点 P_1 邻域出发的轨迹最终都终结于稳定焦点 P_1 。此时肿瘤细胞较少, 免疫系统能有效地抑制肿瘤的生长, 肿瘤免疫系统趋于稳定的平衡态, 即肿瘤休眠平衡点 P_1 。从鞍点 P_2 邻域出发的轨迹终止于稳定焦点 P_1 , 可以看出, 当系统处于肿瘤爆发平衡点 P_2 时, 虽然具有较高水平的肿瘤细胞, 但还可以通过合理的治疗最终达到肿瘤休眠平衡点 P_1 。从稳定结点 P_3 邻域出发的轨迹终结于稳定结点 P_3 , 此时的肿瘤细胞无法控制, 一直是肿瘤爆发状态。

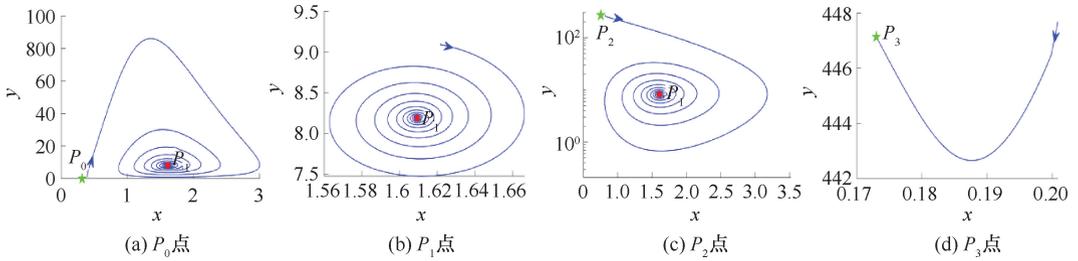


图 3 $\tau=0.1$ 时各个平衡点周围轨迹

Fig. 3 Trajectories around each equilibrium point with small time delay $\tau=0.1$ (a) Equilibrium P_0 point, (b) Equilibrium P_1 point, (c) Equilibrium P_2 point, (d) Equilibrium P_3 point

注:红色 * 代表 P_1 的位置,绿色 ☆ 代表 P_0, P_2 和 P_3 的位置。

图 4 展示了 4 个平衡点及其附近的多条相轨线。可以看出, P_1 和 P_3 附近的相轨线都趋向平衡点, 表现为吸引的状态, 进一步验证了系统的双稳

态现象。因此, 数值模拟证实了上述理论分析得出各个平衡点的稳定性结论。

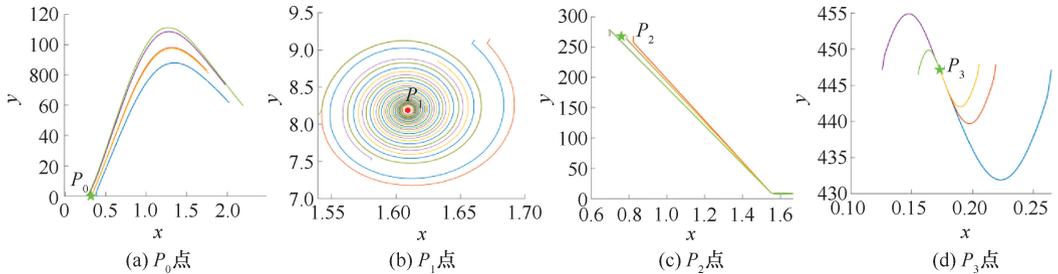


图 4 $\tau=0.1$ 时各个平衡点附近相轨线图

Fig. 4 Phase diagram near each equilibrium point at $\tau=0.1$ (a) Equilibrium P_0 point, (b) Equilibrium P_1 point, (c) Equilibrium P_2 point, (d) Equilibrium P_3 point

当延迟时间 $\tau=0.282\ 419\ 793\ 4$ 时, 画出各个平衡点周围的轨迹 (见图 5)。结果显示, 从 P_0, P_2, P_3 出发的轨迹与上述理论分析结果一致, 可是从 P_1 邻域出发的轨迹并不是理论分析的结果中心, 而依然是稳定焦点, 理论分析结果与数值模拟结果不同。本文推测原因如下: 根据非线性动力学理论,

将非线性系统在其不动点的邻域做线性化以判断该不动点的稳定性, 不适用于中心这种情形, 遇此临界情形, 还需要考虑泰勒展开的高阶项。根据图 3, 5 的数值模拟结果发现, 只要延迟时间 $\tau < 0.282\ 4$ 时, 数值模拟结果与用小延迟展开后理论分析结果一致, 故理论分析时 τ 的取值范围为 $[0, 0.2]$ 。

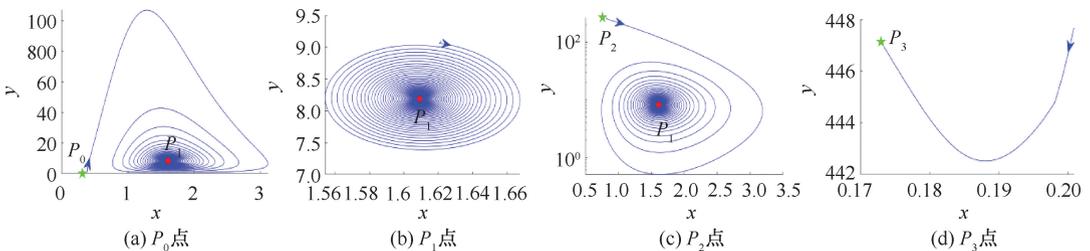


图 5 $\tau=0.282\ 419\ 793\ 4$ 时各个平衡点周围轨迹图

Fig. 5 Trajectories around each equilibrium point at $\tau=0.282\ 419\ 793\ 4$ (a) Equilibrium P_0 point, (b) Equilibrium P_1 point, (c) Equilibrium P_2 point, (d) Equilibrium P_3 point

注:红色 * 代表 P_1 的位置,绿色 ☆ 代表 P_0, P_2 和 P_3 的位置。

4 讨论

在 Kuznetsov 等^[13]提出的经典的肿瘤免疫系统模型中考虑了延迟作用,用小延迟泰勒展开来化简系统,求出系统有意义的平衡点有 4 个,分别为无瘤平衡点 P_0 、肿瘤休眠平衡点 P_1 和两个肿瘤爆发平衡点 P_2 和 P_3 。用线性稳定性分析方法来分析这些平衡点的稳定性,求出对应的 Jacobi 矩阵,得到如下结论:肿瘤免疫系统在小延迟情况下,延迟时间取值范围为 $[0, 0.2]$ 时, P_0 一直是鞍点, P_1 一直是稳定焦点, P_2 一直是鞍点, P_3 一直是稳定结点,它们的类型及稳定性均不受延迟的影响。

利用数值模拟方法验证了理论分析的结论。根据平衡点附近的轨迹图可知, P_0 、 P_1 和 P_2 邻域出发的轨迹最终会终止于稳定焦点 P_1 , 而从 P_3 邻域出发的轨迹最终会终止于稳定结点 P_3 。该结果说明了在低水平的肿瘤细胞时,免疫系统能有效抑制肿瘤细胞的生长,肿瘤免疫系统稳定在肿瘤休眠平衡态 P_1 ; 而肿瘤爆发平衡点 P_2 含有较高水平的肿瘤细胞,此时,也可以通过有效的干预手段使系统达到肿瘤休眠平衡态。但是,若肿瘤持续发展达到爆发态 P_3 , 则无法控制肿瘤爆发。

本文主要利用数学模型研究肿瘤免疫系统的动力学过程。与文献[14]相比较,发现考虑了延迟以后,系统的平衡点没有变化,依然只有 4 个,这些平衡点的类型及稳定性也没有变化。研究结果有助于深入理解肿瘤免疫反应的动力学机制,为肿瘤的发展及治疗提供参考。

参考文献:

[1] MITTAL D, GUBIN MM, SCHREIBER RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases: Elimination, equilibrium and escape [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27(1): 16-25.

[2] DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, et al. Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998.

[3] ARAUJO RP. A history of the study of solid tumour growth: The contribution of mathematical modelling [J]. *Bull Math Biol*, 2004, 66(5): 1039-1091.

[4] CHAMSEDDINE IM, REJNIAK KA. Hybrid modeling frameworks of tumor development and treatment [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2020, 12(1): e1461.

[5] 冯西桥. 肿瘤生物力学新进展[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(2): 115-120.

FENG XQ. Advances in tumor biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(2): 115-120.

[6] D'ONOFRIO A. A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: Mathematical analysis and biomedical inferences [J]. *Physica D*, 2005, 208(3-4): 220-235.

[7] SHARMA S, SAMANTA GP. Analysis of the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapy and immunotherapy and quadratic optimal control [J]. *Differ Equ Dyn Syst*, 2016, 24(2): 149-171.

[8] MALINZI J. Mathematical analysis of a mathematical model of chemovirotherapy: Effect of drug infusion method [J]. *Comput Math Method Med*, 2019, 2019: 7576591.

[9] OSOJNIK A, GAFFNEY EA, DAVIES M, et al. Identifying and characterising the impact of excitability in a mathematical model of tumour-immune interactions [J]. *J Theor Biol*, 2020, 501: 110250.

[10] LIU X, LI Q, PAN J. A deterministic and stochastic model for the system dynamics of tumor-immune responses to chemotherapy [J]. *Physica A*, 2018, 500: 162-176.

[11] LÓPEZ ÁG, SEOANE JM. Dynamics of the cell-mediated immune response to tumour growth [J]. *Philos T R Soc A*, 2017, 375(2096): 20160291.

[12] AL-TUWAIRQI SM, AL-JOHANI NO, SIMBAWA EA. Modeling dynamics of cancer radiotherapy [J]. *J Theor Biol*, 2020, 506: 110405.

[13] KUZNETSOV VA, MAKALKIN IA, TAYLOR MA, et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis [J]. *Bull Math Biol*, 1994, 56(2): 295-321.

[14] BASHKIRTSEVA I, RYASHKO L. Analysis of noise-induced phenomena in the nonlinear tumor-immune system [J]. *Physica A*, 2020, 549: 123923.

[15] RIHAN FA, ABDEL RAHMAN DH, LAKSHMANAN S, et al. A time delay model of tumour-immune system interactions: Global dynamics, parameter estimation, sensitivity analysis [J]. *Appl Math Comput*, 2014, 232(1): 606-623.

[16] KAYAN Ş, MERDAN H, YAFIA R, et al. Bifurcation analysis of a modified tumor-immune system interaction model involving time delay [J]. *Math Model Nat Pheno*, 2017, 12(5): 120-145.

[17] BODNAR M, PIOTROWSKA MJ. Stability analysis of the family of tumour angiogenesis models with distributed time delays [J]. *Commun Nonlinear Sci*, 2016, 31(1-3): 124-142.

[18] 解静辉, 赵同军, 郝芳芳, 等. 肿瘤生长过程中时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用 [J]. *医用生物力学*, 2017, 32(4):

319-324.

XIE JH, ZHAO TJ, HAO FF, *et al.* The effect of time delay on tumor-immune system during tumor growth [J]. J Med Biomech, 2017, 32(4): 319-324.

- [19] PING B, XIAO H. Hopf bifurcation for tumor-immune competition systems with delay [J]. Electron J Differ Eq,

2014, 27: 1-13.

- [20] DUAN W, LIN L. Noise and delay enhanced stability in tumor-immune responses to chemotherapy system [J]. Chaos Soliton Fract, 2021, 148: 111019.

- [21] 孙梅,汪小帆,等. 非线性动力学与混沌(翻译版)[M]. 北京:机械工业出版社,2018.

(上接第 241 页)

- [15] ŠARIĆ A, MICHAELS TC, ZACCONE A, *et al.* Kinetics of spontaneous filament nucleation via oligomers: Insights from theory and simulation [J]. J Chem Phys, 2016, 145(21): 211926.

- [16] KRAUSSER J, KNOWLES TP, ŠARIĆ A. Physical mechanisms of amyloid nucleation on fluid membranes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(52): 33090-33098.

- [17] MICHAELS TC, ŠARIĆ A, CURK S, *et al.* Dynamics of oligomer populations formed during the aggregation of Alzheimer's A β 42 peptide [J]. Nature chemistry, 2020,

12(5): 445-451.

- [18] AROSIO P, KNOWLES TP, LINSE S. On the lag phase in amyloid fibril formation [J]. Phys Chem Chem Phys, 2015, 17(12): 7606-7618.

- [19] TAHIRBEGI B, MAGNESS AJ, PIERSIMONI ME, *et al.* A novel A β 40 assembly at physiological concentration [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1-10.

- [20] JAYARAMAN M, KODALI R, SAHOO B, *et al.* Slow amyloid nucleation via α -helix-rich oligomeric intermediates in short polyglutamine-containing huntingtin fragments [J]. J Mol Biol, 2012, 415(5): 881-899.