

文章编号:1004-7220(2017)04-0319-06

# 肿瘤生长过程中时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用

解静辉, 赵同军, 郝芳芳, 封贺

(河北工业大学理学院,生物物理研究所,天津 300401)

**摘要:**目的 通过理论方法研究肿瘤生长过程中时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用。方法 建立肿瘤与免疫系统相互作用的数学模型,在肿瘤 Logistic 生长函数中引入时间延迟,通过解析和数值的方法研究免疫系统与肿瘤细胞相互作用的过程。分析肿瘤状态与时间延迟的关系,并与肿瘤免疫编辑过程各阶段相对应。结果 理论分析和数值模拟表明,当时间延迟量很小时,肿瘤免疫系统处于稳定状态。当时间延迟量变大时,肿瘤免疫系统进入肿瘤免疫编辑过程中的平衡和逃逸阶段,进而描述了肿瘤的状态从休眠发展为恶性的过程。结论 在肿瘤免疫系统相互作用过程中,时间延迟起到关键的作用,不同的时间延迟能够导致不同的肿瘤状态。研究结果有助于加深临床上对肿瘤免疫系统相互作用的理解,为分析肿瘤的状态和治疗提供参考。

**关键词:** 肿瘤免疫系统; 肿瘤免疫编辑; 数学模型; 时间延迟

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2017.04.004

## The effect of time delay on tumor-immune system during tumor growth

XIE Jing-hui, ZHAO Tong-jun, HAO Fang-fang, FENG He (*Institute of Biophysics, School of Science, Hebei University of Technology, Tianjin 300401, China*)

**Abstract:** **Objective** To study the effect of time delay on tumor-immune system during tumor growth through theoretical approaches. **Methods** A mathematical model of the tumor-immune system interaction was established, and a time delay in the logistic growth term was introduced to investigate the processes of the interaction between immune system and tumor cells through qualitative analysis and numerical simulations. The relationship between the states of tumor and time delay was analyzed and the results were compared with the stages of the cancer immunoediting. **Results** Qualitative analysis and numerical simulations indicated that the tumor-immune system was a stable equilibrium state if the time delay was small. With the time delay increasing, the tumor-immune system entered equilibrium and escape stages of the cancer immunoediting, which described the alteration from dormant state to malignant state. **Conclusions** The time delay plays a key role in the interaction between immune system and tumor cells. The different time delays can result in different behaviors of tumor. The results will help to deepen clinical understanding of the tumor-immune system and provide references for the analysis and treatment of tumor.

**Key words:** Tumor-immune system; Cancer immunoediting; Mathematical model; Time delay

肿瘤免疫系统一直受到广泛关注。根据“肿瘤免疫编辑”理论<sup>[1]</sup>,免疫系统不但具有清除肿瘤细胞的能力,而且还具有促进肿瘤生长的作用。肿瘤在机体内发生和发展是免疫系统与肿瘤细胞发生相

互作用的动态过程。在这个过程中,免疫系统除了识别并清除肿瘤细胞外,同时还具有免疫重塑功能。肿瘤发展过程中免疫系统依次呈现清除、平衡和逃逸3种不同的状态<sup>[1]</sup>。“清除期”也就是传统意义

收稿日期:2016-09-07; 修回日期:2016-10-25

基金项目:国家自然科学基金项目(11475053),河北省自然科学基金项目(A2015202268)。

通信作者:赵同军,教授,E-mail: zhaotj66@126.com。

上的肿瘤免疫监视过程;“平衡期”是指肿瘤细胞经过清除期未被免疫系统清除,此时,肿瘤细胞与免疫系统呈平衡状态;如果免疫系统仍然不能清除肿瘤细胞,会导致某些变异的肿瘤细胞发生变化,打破平稳状态,进入逃逸期。“逃逸期”的肿瘤生长不受免疫系统的控制,变为恶性肿瘤并广泛转移。由于肿瘤微环境的复杂性,肿瘤与免疫系统在体内的相互作用十分复杂,不仅需要考虑肿瘤细胞之间的相互作用、免疫细胞之间的相互作用,也需要考虑肿瘤细胞和免疫细胞自身的增殖和凋亡等因素。通过生物学实验探究肿瘤免疫系统相互作用较为复杂,采用理论模型有助于实验上的探究。因此,为了更好地理解肿瘤细胞与免疫系统之间的关系,有必要采用理论模型研究肿瘤与免疫系统的相互作用<sup>[2-6]</sup>。

近年来,有关肿瘤免疫系统相互作用的研究取得了很大进展<sup>[7-10]</sup>。最经典的理论模型由 Kuznetsov 等<sup>[2]</sup>提出。随着对免疫系统和肿瘤细胞认识的加强, Galach<sup>[3]</sup>提出了肿瘤与免疫系统相互作用的简化模型。该模型是由两个微分方程组成,分别表示免疫效应细胞和肿瘤细胞;考虑到免疫系统需要一段时间识别肿瘤细胞并产生合适的免疫响应,在肿瘤与免疫系统相互作用过程中引入时间延迟,发现了肿瘤细胞的振荡行为和休眠状态。

随着研究的不断深入,肿瘤免疫系统相互作用过程中时间延迟受到越来越多的关注<sup>[11-15]</sup>。在肿瘤免疫系统中,存在许多的时间延迟,例如:肿瘤细胞与免疫细胞发生免疫响应的延迟,肿瘤细胞激活免疫细胞的延迟,肿瘤细胞自身增殖过程中的延迟等。目前,有关肿瘤细胞与免疫细胞之间延迟的研究较多,还鲜有涉及肿瘤细胞自身增殖过程中时间延迟的报道。由于肿瘤细胞的增殖过程需要一段生长时间,从分裂初期发展生长为成熟细胞,故本文尝试研究肿瘤生长过程中存在的时间延迟,探究该延迟对肿瘤免疫系统的影响。在肿瘤 Logistic 生长函数中引入时间延迟,认为肿瘤细胞  $t$  时刻的平均增殖率与  $t - \tau$  时刻肿瘤细胞的数量相关。通过建立数学模型,引入 Hill 系数,分析时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用。结果表明,肿瘤 Logistic 生长函数中的时间延迟对系统具有重要的作用,能够反映肿瘤免疫编辑过程中的平衡和逃逸阶段,进而描述肿瘤的状态从休眠发展为恶性的过程。

## 1 数学模型

### 1.1 肿瘤免疫系统模型

在肿瘤免疫系统中,需要考虑肿瘤细胞和免疫效应细胞。所谓效应细胞指的是激活的免疫系统细胞,例如细胞毒性 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和吞噬细胞,这些细胞对肿瘤细胞都具有清除作用<sup>[7]</sup>。在肿瘤 Logistic 生长函数中,引入时间延迟,肿瘤免疫系统相互作用过程可用下列方程表示:

$$\frac{dE(t)}{dt} = s + wE(t)T(t) - dE(t) \quad (1)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - b(T(t - \tau))^n) - rE(t)T(t) \quad (2)$$

式中: $E(t)$ 和 $T(t)$ 分别为免疫效应细胞和肿瘤细胞的数量; $s$ 为固定值,表示成熟的效应细胞流入到肿瘤区域的流入率; $w = \theta - m$ , $\theta$ 为受到肿瘤刺激的效应细胞流入到肿瘤区域的流入率, $m$ 为肿瘤细胞对效应细胞的杀死率, $w$ 的正负取决于 $\theta$ 与 $m$ 之间的关系,如果受到肿瘤细胞刺激的效应细胞流入到肿瘤区域的流入率大于效应细胞被肿瘤细胞的杀死率,则 $w > 0$ ; $d$ 为效应细胞的自身凋亡率,肿瘤细胞的生长函数为 Logistic 生长函数; $a$ 为肿瘤细胞的净生长率; $b$ 为肿瘤细胞的环境承载能力; $r$ 为效应细胞对肿瘤细胞的杀死率; $n$ 为 Hill 系数。

图 1 所示为肿瘤细胞与效应细胞相互作用关系。

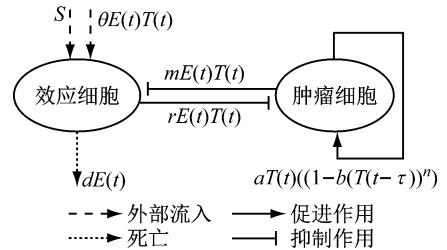


图 1 肿瘤细胞与效应细胞相互作用关系示意图

Fig. 1 Schematic of the interaction between tumor cells and effector cells

对肿瘤免疫系统模型进行无量纲化,令  $x = E/E_0$ ,  $y = T/T_0$ ,  $\sigma = s/(rE_0T_0)$ ,  $\omega = w/(rT_0)$ ,  $\delta = d/(rT_0)$ ,  $\alpha = a/(rT_0)$ ,  $\beta = bT_0$ 。则

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy - \delta x \quad (3)$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta(y(t - \tau))^n) - xy \quad (4)$$

由于目前实验数据有限,精确确定模型中的参数还需要进一步的实验支持,故参考文献[2-3,8]中的数据确定上述模型的参数(见表1),其中取 $n=4.6$ 。

表1 肿瘤免疫系统模型参数值<sup>[2,3,8]</sup>

Tab.1 Parameter values of the tumor-immune system

生物学意义	生物学参数	模型参数	模型参数值
成熟的效应细胞流入到肿瘤区域的流入率	13 000/d	$\sigma$	0.118 1
肿瘤细胞与免疫细胞的中和率	—	$\omega$	0.04
效应细胞的自身凋亡率	0.041 2/d	$\delta$	0.374 3
肿瘤细胞的净生长率	0.18/d	$\alpha$	1.636
肿瘤细胞的环境承载能力	$2 \times 10^{-9}/s$	$\beta$	0.011 2
效应细胞对肿瘤细胞的杀死率	$1.101 \times 10^{-7}/d$	$\gamma$	1

## 1.2 解析分析

当肿瘤免疫系统处于稳定状态时,设系统的平衡点为 $E^*(x^*, y^*)$ ,则平衡点满足:

$$\sigma + \omega x^* y^* - \delta x^* = 0 \quad (5)$$

$$\alpha y^* (1 - \beta(y^*)^n) - x^* y^* = 0 \quad (6)$$

当体内不存在肿瘤细胞时,即 $y=0$ 时,得到系统的平衡点为 $E_0^*\left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right)$ ;当体内存在肿瘤细胞时,即 $y \neq 0$ 时, $y^*$ 满足:

$$\begin{aligned} \alpha\beta\omega(y^*)^{n+1} - \alpha\beta\delta(y^*)^n - \alpha\omega y^* + \\ \alpha\delta - \sigma = 0 \end{aligned} \quad (7)$$

令 $x_i = x(t) - x^*, y_i = y(t) - y^*$ ,则系统的线性化方程为:

$$\frac{dx_i}{dt} = \omega x_i y^* - \delta x_i + \omega x^* y_i \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dy_i}{dt} = -x_i y^* + \alpha y_i - x^* y_i - \\ (n+1)\alpha\beta(y^*)^n y_i(t - \tau) \end{aligned} \quad (9)$$

其雅可比矩阵为:

$$J^* = \begin{pmatrix} \omega y^* - \delta & \omega x^* \\ -y^* & \alpha - (n+1)\alpha\beta(y^*)^n e^{-\lambda\tau} - x^* \end{pmatrix} \quad (10)$$

当 $y=0$ 时,分析得到当 $\alpha < \sigma/\delta$ 时, $E_0^*$ 为局部渐近

稳定的。否则, $\alpha > \sigma/\delta$ 时, $E_0^*$ 为不稳定的。当体内存在肿瘤细胞即 $y \neq 0$ 时,如果 $\tau > 0$ ,其特征方程为:

$$\lambda^2 + A\lambda + B + (C\lambda + D)e^{-\lambda\tau} = 0 \quad (11)$$

式中:

$$A = -\alpha + \delta + x^* - \omega y^*$$

$$B = -\alpha\delta + \delta x^* + \alpha\omega y^*$$

$$C = (n+1)\alpha\beta(y^*)^n$$

$$D = (n+1)\alpha\beta(y^*)^n(\delta - \omega y^*)$$

式(11)是一个超越方程,有无限多的解,本文只求对模型有意义的解。假设 $\tau \neq 0$ ,将 $\lambda = i\theta(\theta > 0)$ 代入,得到:

$$-\theta^2 + iA\theta + B + (iC\theta + D)e^{-i\theta\tau} = 0 \quad (12)$$

分开实部和虚部,平方相加得

$$\theta^4 + (A^2 - 2B - C^2)\theta^2 + (B^2 - D^2) = 0$$

如果 $B^2 - D^2 < 0$ ,可以得到一个正解:

$$\theta_0 = \sqrt{\frac{-(A^2 - 2B - C^2) + \sqrt{(A^2 - 2B - C^2)^2 + 4(D^2 - B^2)}}{2}} \quad (13)$$

由此可得:

$$\tau^* = \frac{1}{\theta_0} \arcsin\left(\frac{C\theta^2 + (AD - BC)\theta}{C^2\theta^2 + D^2}\right) + \frac{2k\pi}{\theta_0} \quad (14)$$

$$k = 0, 1, \dots$$

使用Butler's引理<sup>[14]</sup>,当 $\tau \in [0, \tau^*)$ 时, $E^*$ 是稳定的。当 $\tau > \tau^*$ 时, $E^*$ 是不稳定的。当 $k=0, \tau = \tau_0^*$ 时, $E^*$ 是稳定的。

当 $\tau > 0$ 时,系统存在Hopf分岔需要满足横截性条件 $\left.\frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau}\right|_{\tau=\tau^*} > 0$ 。将 $\lambda = i\theta_0$ 代入式(11),可以得到 $|P(i\theta_0)| = |Q(i\theta_0)|$ ,考虑 $\lambda$ 的方向随着 $\tau$ 变化,确定

$$\begin{aligned} \Phi = \text{sign}\left[\frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau}\right]_{\lambda=i\theta_0} = \\ \text{sign}\left[\text{Re}\left(\frac{d\lambda}{dt}\right)^{-1}\right]_{\lambda=i\theta_0} \end{aligned} \quad (15)$$

由式(11)可得:

$$(2\lambda + A + Ce^{-\lambda\tau} - C\lambda\tau e^{-\lambda\tau} - D\tau e^{-\lambda\tau}) \frac{d\lambda}{d\tau} =$$

$$(C\lambda^2 e^{-\lambda\tau} + D\lambda e^{-\lambda\tau})$$

代入上式可得

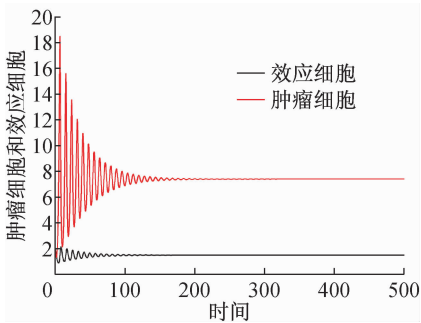
$$\Phi = \frac{1}{\theta_0^2} \text{sign}\left\{\text{Re}\left[\frac{B + \theta_0^2}{\theta_0^2 - iA\theta_0 - B} + \frac{D}{iC\theta_0 + D}\right]\right\} > 0 \quad (16)$$

因此,  $\left. \frac{d(\operatorname{Re}\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau^*, \theta=\theta_0} > 0$ 。  $\theta = \theta_0, \tau = \tau^*$  时, Hopf 分岔发生, 肿瘤免疫系统的状态发生改变。

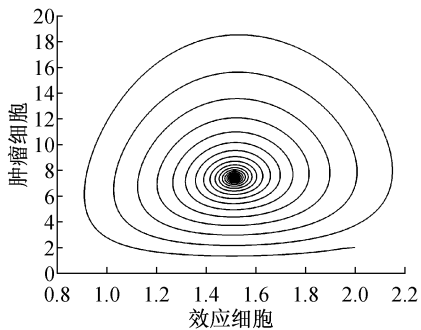
## 2 动力学模拟结果

理论分析表明, 时间延迟量值的不同会导致肿瘤免疫系统不同的状态。同时, 本文进行了数值模拟, 计算时间延迟由小变大时所反映的系统动力学行为。在整个动态系统中, 改变肿瘤生长过程中时间延迟量, 肿瘤免疫系统能够表现出不同的动力学行为。

图2(a)所示为时间延迟  $\tau = 0.1$  时肿瘤细胞与效应细胞之间相互作用的关系。可以看出, 效应细胞和肿瘤细胞都以阻尼振荡的形式最后趋于固定的平衡点, 其轨线如图2(b)所示。此时肿瘤免疫系统处于稳定状态, 免疫系统能够控制肿瘤细胞的生长, 肿瘤是良性的。



(a) 时间变化图



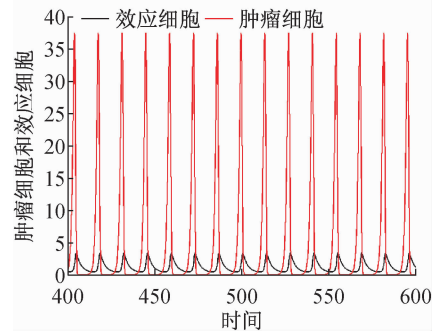
(b) 轨线图

图2 当  $\tau = 0.1$  时, 肿瘤细胞与效应细胞随时间的变化情况和相平面上的轨线

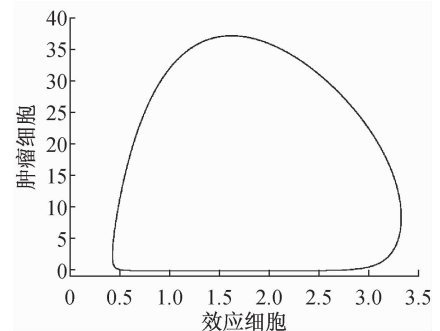
Fig. 2 Time evolution and phase portrait of tumor cells and effector cells for  $\tau = 0.1$

(a) Time evolution, (b) Phase portrait

当肿瘤生长过程中存在的时间延迟增大到  $\tau = 0.434$  时, 一个稳定的周期解出现, 系统经历 Hopf 分岔, 肿瘤细胞与效应细胞都呈现稳定的规则周期振荡, 此时的时间延迟量值是引起 Hopf 分岔的临界点。在这种状态下, 肿瘤免疫系统之间相互作用已经发生变化。图3所示为  $\tau = 0.5$  时肿瘤与效应细胞随时间变化的关系曲线, 其中存在稳定的极限环, 说明免疫系统和肿瘤细胞之间存在着一种平衡, 即肿瘤免疫编辑的平衡阶段。在这种状态下, 肿瘤细胞抗原性减弱, 因而不会轻易被免疫系统识别和清除。但是又处于免疫系统的压力下, 故不能过度地生长, 并且能够持续一段时间<sup>[1]</sup>, 即生物医学上所说的带瘤生长。这种平衡阶段是动态的, 一旦平衡被打破, 免疫系统与肿瘤细胞的关系就会进入逃逸阶段。



(a) 时间变化图



(b) 轨线图

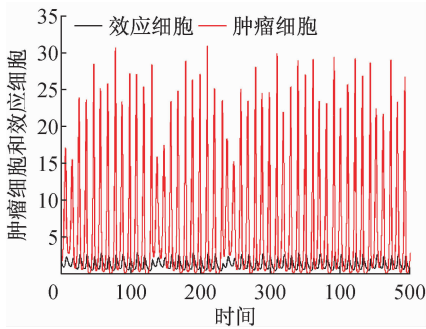
图3 当  $\tau = 0.5$  时, 肿瘤细胞与效应细胞随时间的变化情况和相平面上的轨线

Fig. 3 Time evolution and phase portrait of tumor cells and effector cells for  $\tau = 0.5$

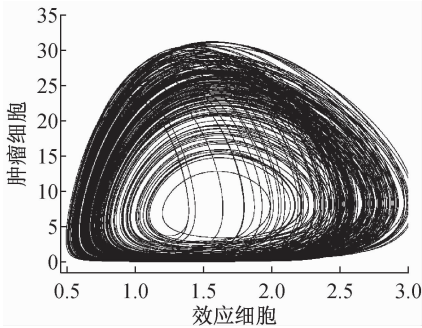
(a) Time evolution, (b) Phase portrait

当  $\tau = 5.915$  时, 系统再一次趋于平衡点。如果时间延迟继续增加, 系统将出现稳定的周期解, 在

$\tau = 8.564$ 时,系统又一次经历 Hopf 分岔,动力学行为表现为稳定的规则周期振荡,肿瘤免疫系统仍然处于平衡阶段。随着时间延迟量的增加,当  $\tau = 9.817$ 时,系统的动力学行为变为不规则的振荡。图 4 所示为  $\tau = 11$  时肿瘤细胞与免疫细胞的动力学行为,表现为不规则的振荡,即混沌状态。此阶段免疫系统不能控制和清除肿瘤细胞,肿瘤以一种不受控制的方式继续生长最终变为恶性肿瘤,当然此阶段也可以看作肿瘤的复发,肿瘤生长完全失控并广泛转移,发展为临床上可见肿瘤,即进入逃逸阶段。



(a) 时间变化图



(b) 轨线图

图 4 当  $\tau = 11$  时,肿瘤细胞与效应细胞随时间的变化情况和相平面上的轨线

Fig. 4 Time evolution and phase portrait of tumor cells and effector cells for  $\tau = 11$

(a) Time evolution, (b) Phase portrait

为了更加直观说明肿瘤生长过程中时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用,描绘肿瘤细胞数量随时间延迟变化的关系图。如图 5 所示,在  $0 < \tau < 0.434$  之间,系统趋于一个固定的平衡点,说明时间延迟不影响肿瘤与免疫系统之间的相互作用。当  $\tau = 0.434$ 时,系统经历 Hopf 分岔。在  $0.434 < \tau < 5.914$  之间,系统的动力学行为为稳定的规则周期振荡。

当  $\tau = 5.915$  时,系统再一次趋于平衡点。在  $\tau = 8.564$ 时,系统又一次经历 Hopf 分岔。在  $8.564 < \tau < 9.817$  之间,系统的动力学行为为稳定的规则周期振荡。当  $\tau > 9.817$  时,系统的动力学为不规则的振荡(混沌)。

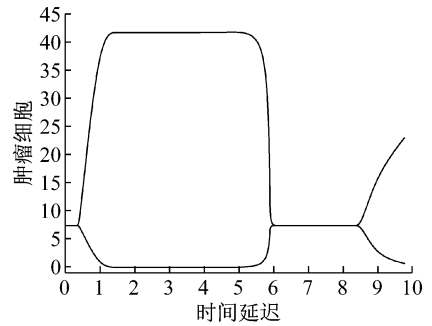


图 5 肿瘤细胞随时间延迟  $\tau$  的变化情况

Fig. 5 Changes of tumor cells with time delay  $\tau$

作为对照,同时计算无延迟时肿瘤免疫系统的动力学行为。如图 6 所示,当取相同的参数时,可以看到无延迟影响时,系统处于稳定状态,和时间延迟很小的情况相同,这也进一步说明时间延迟越大对肿瘤免疫系统的影响作用越明显。

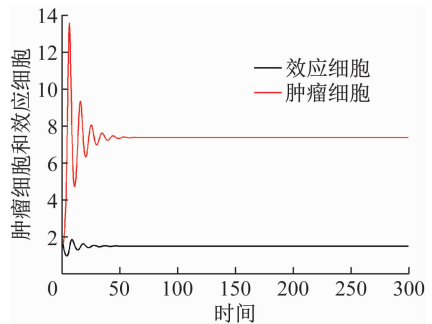


图 6 无延迟时肿瘤细胞与效应细胞随时间的变化情况

Fig. 6 Time evolution of tumor cells and effector cells in the absence of time delay

### 3 讨论

本文基于一个简单的肿瘤免疫系统模型,通过解析分析和数值模拟方法研究了肿瘤生长 Logistic 函数中时间延迟在肿瘤免疫系统中的作用。结果显示,肿瘤生长过程中的时间延迟能够影响肿瘤免疫系统的相互作用。随着时间延迟量的增加,系统的动力

学行为由平衡点变为极限环直至混沌状态。与其他模型相比,本文模型能够描述系统在肿瘤免疫编辑过程的平衡阶段和逃逸阶段,进而描述肿瘤的状态从休眠发展为恶性的过程。肿瘤细胞无论是高负荷状态还是低负荷状态都具有振荡行为;此外,高负荷的肿瘤能够发展为恶性肿瘤。

当体内出现肿瘤细胞时,免疫系统就会对肿瘤细胞进行清除。当免疫系统能够控制肿瘤细胞的生长时,肿瘤免疫系统处于稳定状态,即系统模型表现的平衡点。当肿瘤与免疫系统进入到肿瘤免疫编辑的平衡阶段时,肿瘤细胞受制于免疫系统的控制,不能过度地生长。在这种控制下,肿瘤细胞与免疫细胞在系统中呈现稳定的周期振荡行为。当肿瘤细胞进入到逃逸阶段时,其生长和分裂失去控制,具有浸润性和扩散性,发展为恶性肿瘤。它的生长规律呈现混沌状态,为不规则的振荡行为。因此,在肿瘤治疗中,可以考虑通过控制肿瘤生长周期中时间延迟来达到控制肿瘤生长的目的。

本文主要研究肿瘤免疫系统相互作用的一般过程。利用该数学模型,可以模拟不同时间延迟下肿瘤的状态。研究结果有助于临床上对肿瘤免疫系统的理解,为分析肿瘤的状态和预测肿瘤的生长提供参考。然而,由于肿瘤微环境的复杂性以及不同肿瘤微环境的差异性,使得数学模型对于描述肿瘤免疫系统真实的相互作用还存在一定差距。因此,在后续工作中可以考虑具体肿瘤细胞微环境以及肿瘤生长过程中参数的不同,使模型更加符合实际。

## 参考文献:

[1] 周毅波, 龚辉成, 于锋. 肿瘤免疫编辑研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2009, 32(4): 320-323.

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

[3] GALACH M. Dynamics of the tumor-immune system competition: The effect of time delay [J]. Int J Appl Math

Comput Sci, 2003, 13(3): 395-406.

[4] 李莉, 熊妮妮, 张婧, 等. 肿瘤细胞间相互作用: Notch-1 信号转导与调控机制 [J]. 医用生物力学, 2016, 31(3): 284-290.

LI L, XIAONG NY, ZHANG J, *et al.* Cancer cell-cell interaction: Notch-1 signaling pathway and its regulation mechanisms [J]. J Med Biomech, 2016, 31(3): 284-290.

[5] EFTIME R, BRAMSON JL, EAM D JD. Interactions between the immune system and cancer: A brief review of non-spatial mathematical model [J]. Bull Math Biol, 2011, 73(1): 2-32.

[6] JING Y, ZHAO TJ, YUAN CQ, *et al.* A nonlinear competitive model of the prostate tumor growth under intermittent androgen suppression [J]. J Theor Biol, 2016, 404: 66-72.

[7] DONG Y, HUANG G, MIYAZAKI R, *et al.* Dynamics in a tumor immune system with time delays [J]. Appl Math Comput, 2015, 252(C): 99-113.

[8] RIHAN FA, RAHM DHA, LAKSHMANAN S, *et al.* A time delay model of tumor-immune system interactions: Global dynamics, parameter estimation, sensitivity analysis [J]. Appl Math Comput, 2014, 232(6): 606-623.

[9] 吕杰, 曹金凤, 吴洁. 放射治疗下实体肿瘤演变的数学模型和数值模拟 [J]. 医用生物力学, 2015, 30(4): 311-317.

LV J, CAO JF, WU J. A mathematical model and numerical simulation of tumor growth under radiotherapy [J]. J Med Biomech, 2015, 30(4): 311-317.

[10] ROBERTSON-TESSI M, EL-KAREH A, GORIELYA. A mathematical model of tumor-immune interactions [J]. J Thero Biol, 2012, 294(2): 56-73.

[11] 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.

[12] PIOTROWSKA MJ. An immune system-tumor interactions model with discrete time delay: Model analysis and validation [J]. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 2016, 34: 185-198.

[13] KHAJANCHI S, BANERJEE S. Stability and bifurcation analysis of delay induced tumor immune interaction model [J]. Appl Math Comput, 2014, 248: 652-671.

[14] FREEDMAN HI, RAO VSH. The trade-off between mutual interference and time lags in predator-prey systems [J]. Bull Math Biol, 1983, 45(6): 991-1004.