

# 凝血动力系统中周期解的存在性\*

唐 云 王 红

(清华大学数学科学系, 北京 100084)

孟大志

(北京工业大学应用数学系, 北京 100022)

**摘 要** 本文对于凝血系统中蛋白 C 抑制作用的数学模型进行动力学分析, 应用 Poincaré 截面及 Brouwer 不动点定理等工具严格的证明了这一高维动力系统存在周期解.

**关键词** 凝血系统, 高维系统, 周期解

## 1 引言与结果

周期轨与极限环的存在性是常微分方程及其应用的一个重要课题. 在这一领域中二维情形的结果较多, 而对高维情形的研究还远未成熟. 所谓高维系统是指维数大于二的动力系统. 关于高维系统的周期解存在性问题, 虽然近一二十年来已有许多成果问世, 但其理论并不完善, 有些较好的理论结果如 Smith 定理<sup>[1]</sup>, Sell 定理<sup>[2]</sup>等也很难应用于实际问题中. 早期的研究可参见 [3-5]. 近期的有 [6,7] 等. 目前在求证高维系统极限环与周期解存在性方面 Hopf 分岔理论与环区定理是最常用的工具, 但 Hopf 分岔理论有其局限性, 它只适合研究系统在平衡点附近且小振幅情形的动力学行为, 在远离平衡点时的情形则不适用. 对于从生物、化学等领域的实际问题中得到的动力系统, 比较可行的方法是寻找正向不变环区并利用 Brouwer 不动点定理证明周期解的存在性, 而寻找正向不变环区的过程有时也是很困难的.

本文应用环区定理证明了一类凝血动力系统中周期解的存在性. 研究凝血系统在医学中具有重要意义. 在正常情况下, 当血管受到损伤时, 凝血系统开始启动, 最后在伤口处形成血痂, 堵住伤口以防止血液外流. 如果凝血系统不能正常启动或者当适当的血痂形成后凝血系统中的抑制机制不能有效发挥作用, 则会产生严重的后果. 现代医学的发展揭示出凝血过程是由酶之间的一系列复杂的级联反应所组成的, 其中心环节是凝血酶的生成. 另一方面在凝血系统中存在抑制机制, 其中蛋白 C 起了重要作用. 通过蛋白 C 的参与可抑制凝血酶的形成. [8] 中提出的蛋白 C 抑制模型就是一个高维动力系统, 在对这一模型的研究中, 通过数值模拟发现其解在所有二维平面的投影均趋于周期解或平衡态, 由此猜测该系统存在周期解, 而这说明了凝血系统具有生理节律这种重要特征. 这对于诊断与治疗将提供新的思路, 在医学上具有深远的意义, 因此从理论上严格论证这一高维系统存在周期解是很必要的.

蛋白 C 抑制模型是一本质三维的四维动力系统. 本文通过构造正向不变环区及 Poincaré 截面的方法严格证明了该系统周期解的存在性. 通常环区定理应用于只有一个非零平衡点且流的走向比较容易确定的系统, 而本文所研究的模型有两个平衡点, 与以

本文 1999 年 11 月 2 日收到. 2000 年 5 月 16 日收到修改稿.

\* 国家自然科学基金和北京市自然科学基金资助项目.

往应用环区定理的模型相比, 这一模型更为复杂. 我们通过寻找正向不变长方体, 给出适当的参数假设来构造 Poincaré 截面, 从而严格证明了当满足适当条件时这一高维系统存在周期解.

第二节我们介绍蛋白 C 抑制作用的数学模型并分析其平衡点的稳定性; 第三节介绍本文的主要结论; 第四节详述如何构造正向不变环区及 Poincaré 截面从而证明周期解的存在性; 在第五节中, 作为例子我们给出一组数值结果.

## 2 模型及系统的平衡点

蛋白 C 对于凝血系统中心正反馈的抑制作用的非线性数学模型如方程 (2.1)–(2.4) 所示<sup>[8]</sup>:

$$\dot{x}_1 = K_1\beta - H_1x_1, \quad (2.1)$$

$$\dot{x}_2 = K_2x_3 - \frac{K_{\text{cat}}x_2x_4}{K_m + x_2} - H_2x_2, \quad (2.2)$$

$$\dot{x}_3 = \frac{K_3x_1x_2}{K_v + x_2} - H_3x_3, \quad (2.3)$$

$$\dot{x}_4 = K_4x_3 - H_4x_4, \quad (2.4)$$

其中  $\beta$  是刺激强度,  $K_i$  为第  $i$  步的反应速率常数,  $H_i$  为消散常数,  $K_v, K_{\text{cat}}, K_m$  为反馈强度, 这里的参数都大于 0.

### (1) 系统的平衡点

令方程 (2.1)–(2.4) 的右边为零, 可得平衡点如下:

$$(v_1, \beta, 0, 0, 0) \quad (2.5)$$

与

$$\left(v_1\beta, x_2^0, \frac{v_3v_1x_2^0\beta}{K_v + x_2^0}, \frac{v_4v_3v_1x_2^0\beta}{K_v + x_2^0}\right), \quad (2.6)$$

其中  $v_i = \frac{K_i}{H_i}$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$ ,  $x_2^0$  是如下方程的正根:

$$x^2 + (K_v + K_m + \omega - \alpha)x + K_m(K_v - \alpha) = 0, \quad (2.7)$$

这里  $\alpha = v_3v_2v_1\beta$ ,  $\omega = v_4v_3v_1v_0\beta$ ,  $v_0 = \frac{K_{\text{cat}}}{H_2}$ .

### (2) 平衡点的稳定性

现在我们给出关于参数的第一个假设:

(H1)  $K_v < \alpha = v_3v_2v_1\beta$ . 易知在上述假设下 (2.7) 有唯一的正根:

$$x_2 = \frac{-P + \sqrt{P^2 + 4Q}}{2},$$

其中  $P = K_v + K_m + \omega - \alpha$ ,  $Q = K_m(\alpha - K_v)$ , 此时系统有且只有两个非负平衡点 (2.5) 与 (2.6).

系统 (2.1)–(2.4) 在平衡点处的 Jacobi 矩阵为:

$$A = \begin{pmatrix} -H_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -H_2 - \frac{K_{\text{cat}}K_m x_4}{(K_m + x_2)^2} & K_2 & -\frac{K_{\text{cat}}x_2}{K_m + x_2} \\ \frac{K_3 x_2}{K_v + x_2} & \frac{K_3 K_v x_1}{(K_v + x_2)^2} & -H_3 & 0 \\ 0 & 0 & K_4 & -H_4 \end{pmatrix}$$

(i) 在平衡点  $(x_1^0, x_2^0, x_3^0, x_4^0) = (v_1, \beta, 0, 0)$  处:

设矩阵  $A$  的特征值为  $\lambda_j, j = 1, 2, 3, 4$ , 则有  $\lambda_1 = -H_1 < 0, \lambda_4 = -H_4 < 0, \lambda_2$  与  $\lambda_3$  是方程  $x^2 + mx - n = 0$  的根, 这里  $m = H_2 + H_3, n = \frac{K_3 K_2 v_1 \beta}{K_v} - H_2 H_3$ .

引理 1 若系统 (2.1)-(2.4) 的参数满足 (H1), 则平衡点 (2.5) 是不稳定的.

证 事实上, 若  $K_v < \alpha = v_3 v_2 v_1 \beta$ , 则显然有

$$n = \frac{H_2 H_3 (\alpha - K_v)}{K_v} > 0.$$

因此方程  $x^2 + mx - n = 0$  必有两符号相反实根, 也即矩阵  $A$  有一正的实特征值, 所以平衡点不稳定.

(ii) 在平衡点 (2.6),  $(x_1^0, x_2^0, x_3^0, x_4^0) = (v_1 \beta, x_2^0, \frac{v_3 v_1 x_2^0 \beta}{K_v + x_2^0}, \frac{v_4 v_3 v_1 x_2^0 \beta}{K_v + x_2^0})$  处:

矩阵  $A$  的特征多项式为:

$$\lambda^3 + \beta_1 \lambda^2 + \beta_2 \lambda + \beta_3 = 0,$$

其中

$$\begin{aligned} \beta_1 &= \sum_{i=2}^4 H_i + \frac{K_{\text{cat}} K_m x_4^0}{(K_m + x_2^0)^2}, \\ \beta_2 &= \sum_{i \neq j} H_i H_j + (H_3 + H_4) \frac{K_{\text{cat}} K_m x_4^0}{(K_m + x_2^0)^2} - \frac{K_3 K_2 K_v x_1^0}{(K_v + x_2^0)^2}, \\ \beta_3 &= H_2 H_3 H_4 + \frac{H_3 H_4 K_{\text{cat}} K_m x_4^0}{(K_m + x_2^0)^2} + \frac{K_3 K_4 K_{\text{cat}} K_v x_2^0 x_1^0}{(K_m + x_2^0)(K_v + x_2^0)^2} - \frac{K_3 H_4 K_2 K_v x_1^0}{(K_v + x_2^0)^2}. \end{aligned}$$

我们给出关于参数的第二个假设:

(H2)  $\beta_1 \beta_2 < \beta_3, \beta_3 > 0$ .

引理 2 若系统 (2.1)-(2.4) 的参数满足 (H2), 则平衡点 (2.6) 是不稳定的.

证 事实上我们只需判断 Hurwitz 行列式<sup>[9]</sup>的符号即可得此结论.

### 3 主要结果

注意到方程 (2.1) 可直接解出, 其解为:

$$x_1 = v_1 \beta + (x_* - v_1 \beta) e^{-H_1 t}$$

( $x_*$  为初值), 它具有渐近性质:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_1 = v_1 \beta.$$

从上式易知对于任意  $\varepsilon > 0$ , 存在  $T > 0$  使得当  $t > T$  时,  $|x_1 - v_1\beta| < \varepsilon$ . 将  $x_1 = v_1\beta$  代入方程 (2.2)–(2.4), 并命  $x = x_2$ ,  $y = x_3$ ,  $z = x_4$ , 得到如下三维系统:

$$\dot{x} = -H_2x + K_2y - \frac{K_{cat}xz}{K_m + x}, \quad (3.1)$$

$$\dot{y} = -H_3y + \frac{K_3v_1\beta x}{K_v + x}, \quad (3.2)$$

$$\dot{z} = K_4y - H_4z. \quad (3.3)$$

下面主要考虑系统 (3.1)–(3.3). 该系统有两个非负平衡点:

$$(x_0, y_0, z_0) = (0, 0, 0)$$

和

$$(x_0, y_0, z_0) = \left( x_2^0, \frac{v_3v_1x_2^0\beta}{K_v + x_2^0}, \frac{v_4v_3v_1x_2^0\beta}{K_v + x_2^0} \right). \quad (3.4)$$

现在我们给出关于参数的第三个假设:

$$(H3) \quad H_3 > H_4, \quad K_3(K_v - K_m) > H_4v_3^0v_2v_1\beta.$$

我们有结论:

**定理 1** 若系统 (3.1)–(3.3) 满足假设 (H1)–(H3), 则存在周期解.

注意到  $v_1\beta$  是方程 (2.1) 的稳定的平衡点, 而四维系统在第一分量取值为  $v_1\beta$  时在另外三维方向上存在周期解, 因此我们有如下结论:

**定理 2** 系统 (2.1)–(2.4) 当满足假设 (H1)–(H3) 时存在周期解.

#### 4 定理 1 的证明

我们将应用 Poincaré 映射及 Brouwer 不动点定理等工具证明系统 (4.1)–(4.3) 存在周期解. 容易得到如下结论:

**引理 3** 考虑系统:

$$\frac{dx_i}{dt} = F^i(x), \quad i = 1, \dots, n,$$

及  $n-1$  维超平面  $\pi: a_1x_1 + \dots + a_nx_n = 0$ . 若  $(a_1F_1 + \dots + a_nF_n)|_\pi > 0$ , 则该系统的流沿法线方向  $(a_1, \dots, a_n)$  横截穿过超平面  $\pi$ ; 若  $(a_1F_1 + \dots + a_nF_n)|_\pi < 0$ , 则该系统的流沿与法线方向  $(a_1, \dots, a_n)$  相反的方向横截穿过超平面  $\pi$ .

下面分两步证明定理 1.

##### (1) 构造长方体

首先在空间  $\mathbb{R}^3$  的第一象限中建立一个长方体:

$$G = \{0 \leq x \leq A, 0 \leq y \leq B, 0 \leq z \leq C\},$$

使得系统的流在这个长方体的六个表面均为进入方向. 欲满足这一条件只需  $A, B$  及  $C$  满足:

$$\begin{cases} B > v_3v_1\beta - K_vv_2^{-1}, \\ A > v_2B, \\ C > v_4B. \end{cases} \quad (4.1)$$

事实上判断  $\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}$  的符号易知流在平面  $x=0, y=0, z=0$  均为进入方向. 为使流在平面  $x=A$  为进入方向, 由引理 3 知需不等式  $K_2y - H_2A - \frac{K_{cat}Az}{K_m+A} < 0$  成立, 即

$$y < \frac{H_2}{K_2}A. \tag{4.2}$$

同样, 对于平面  $y=B$ , 需有不等式  $-H_3B + \frac{K_3x_1x}{K_v+x} < 0$ , 即

$$x < \frac{H_3K_vB}{K_3v_1\beta - H_3B}. \tag{4.3}$$

对于平面  $z=C$ , 只需

$$y < v_4^{-1}C. \tag{4.4}$$

由 (4.2) 可推出  $B < \frac{H_2}{K_2}A$ , 由 (4.3) 知  $A < \frac{H_3K_vB}{K_3v_1\beta - H_3B}$ , 综合分析即可得到 (4.1). 为方便起见我们固定长方体的大小. 由假设 (H3),  $K_3(K_v - K_m) > H_4v_3^2v_2v_1\beta$ , 可知  $K_3v_1\beta(K_v - K_m) > H_4v_2(v_3v_1\beta)^2$ , 因此存在常数  $\delta < 0$  使得

$$K_3v_1\beta(K_v - K_m) > H_4v_2(v_3v_1\beta + \delta)^2.$$

令

$$B = v_3v_1\beta - K_vv_2^{-1} + \delta', \quad A = v_3v_2v_1\beta - K_v + v_2\delta, \tag{4.5}$$

这里  $\delta'$  是一个常数满足  $0 < \delta' < \delta$ . 显然这样选取的 A 和 B 满足条件 (4.1).

(2) 构造 Poincaré 截面

以非零平衡点  $(x_0, y_0, z_0)$ , 即平衡点 (3.4), 为中心作三个平行于坐标面的平面, 将长方体分为八部分, 如图 1 所示:

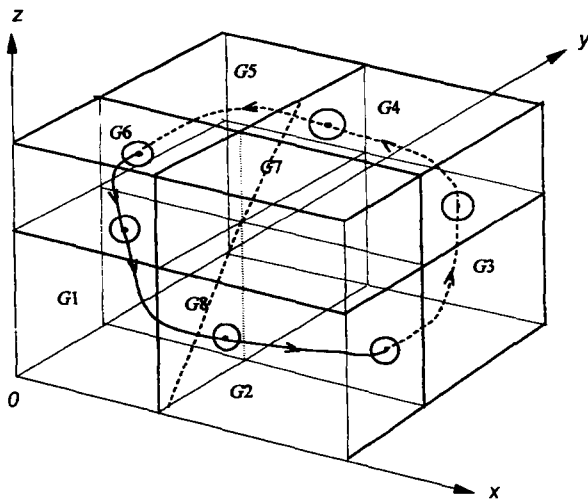


图 1 Poincaré 截面的构造

这里

$$G1 = \{x \leq x_0, y \leq y_0, z \leq z_0\}, \quad G2 = \{x \geq x_0, y \leq y_0, z \leq z_0\},$$

$$\begin{aligned} G3 &= \{x \geq x_0, y \geq y_0, z \leq z_0\}, & G4 &= \{x \geq x_0, y \geq y_0, z \geq z_0\}, \\ G5 &= \{x \leq x_0, y \geq y_0, z \geq z_0\}, & G6 &= \{x \leq x_0, y \leq y_0, z \geq z_0\}, \\ G7 &= \{x \geq x_0, y \leq y_0, z \geq z_0\}, & G8 &= \{x \leq x_0, y \geq y_0, z \leq z_0\}. \end{aligned}$$

(i) 流在长方体内的走向

应用引理 3 判断流在长方体内的走向. 以  $G1 = \{x \leq x_0, y \leq y_0, z \leq z_0\}$  为例, 在平面  $y = y_0$  处有  $\frac{dy}{dt} = -H_3y_0 + \frac{K_4v_1\beta x}{K_v+x}$ . 我们知道在  $G1$  内  $x < x_0$ , 即  $\frac{dy}{dt} < 0$ , 因此流在此平面为进入  $G1$  方向. 同样地, 因为  $\frac{dz}{dt} = K_4y - H_4z_0 < 0$ , 所以流在平面  $z = z_0$  也为进入  $G1$  方向. 依此类推分析  $G1-G8$ , 可知方程 (3.1)-(3.3) 的流在长方体内有如下走向:

$$G2 \Rightarrow G3 \Rightarrow G4, \quad G5 \Rightarrow G6 \Rightarrow G1.$$

另外容易验证流在  $G7$  与  $G8$  的六个内表面均为向外方向, 因此我们只需考虑  $G1$  与  $G2$  的分界面以及  $G4$  与  $G5$  的分界面.

(ii) 分析  $G1$  与  $G2$  的分界面, 设为  $F$ .

在平面  $x = x_0$  处, 当  $y \leq y_0, z \leq z_0$  时,

$$\frac{dx}{dt} = -H_2x_0 + K_2y - \frac{K_{cat}x_0z}{K_m + x_0}.$$

此时无法判断  $\dot{x}$  的符号. 注意到直线

$$-H_0x_0 + K_2y - \frac{K_{cat}x_0z}{K_m + x_0} = 0$$

将分界面  $F$  分成两部分, 如图 2 所示:

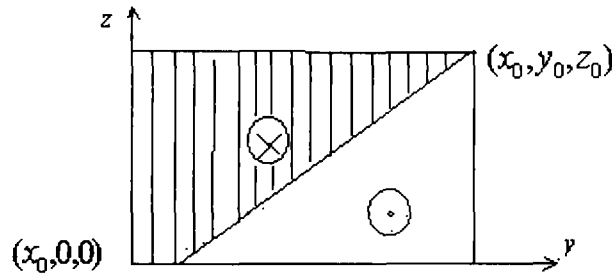


图 2  $G1$  与  $G2$  的分界面

图中  $\otimes$  表示向下方向即流由  $G2$  走向  $G1$ ,  $\odot$  则表示相反方向. 设阴影部分为  $F1$ , 流由  $G2$  走向  $G1$ , 空白部分设为  $F2$ , 方向相反. 这里我们指出  $G1$  中的流只有唯一的出口, 即  $F2$ , 为使由  $G1$  走出的流不再由  $F1$  回头进入  $G1$ , 需要下面的引理:

**引理 4** 若系统的参数满足假设 (H3), 则  $G1$  中穿过  $F$  进入  $G2$  的流不会再回头返回  $G1$ .

证 考虑当  $\dot{x} = 0$  时  $\ddot{x}$  在  $G2$  中的符号. 易知此时

$$\ddot{x} = K_2\dot{y} - \frac{K_{cat}x\dot{z}}{K_m + x}.$$

将  $\dot{y}, \dot{x}$  代入上式, 可得  $\ddot{x} = m(x) - n(x)y$ , 其中

$$m(x) = \frac{K_3 K_2 v_1 \beta x}{K + x} - H_4 H_2 x, \quad n(x) = \frac{K_{\text{cat}} K_4 x}{K_m + x} + K_2 (H_3 - H_4).$$

令  $I(x) = \frac{m(x)}{n(x)}$ . 直接计算可知  $I(x_0) = y_0$ , 因此只要证明  $I(x)$  为单调上升函数即可. 这时对于  $x \in (x_0, A)$ , 有不等式  $I(x) > y_0$  成立, 又因为在  $G_2$  中有  $y < y_0$ , 此即在  $G_2$  中  $\ddot{x} > 0$ , 引理即可得证. 下面证明  $I(x)$  为单调上升函数. 令

$$\begin{aligned} a &= K_3 K_2 v_1 \beta, & b &= K_v, & c &= H_2 H_4, \\ d &= K_{\text{cat}} K_4, & e &= K_m, & f &= K_2 (H_3 - H_4), \end{aligned}$$

则  $I'(x) = \frac{m'(x)n(x) - m(x)n'(x)}{n^2(x)}$ . 令  $m'(x)n(x) - m(x)n'(x) = \frac{P(x)}{Q(x)}$ , 其中

$$\begin{aligned} Q(x) &= (b+x)^2(e+x)^2, \\ P(x) &= dx^2[a(b-e) - c(b+x)^2] + f(e+x)^2[ab - c(b+x)^2]. \end{aligned}$$

显然, 若  $a(b-e) > c(b+x)^2$ , 则  $P(x) > 0$ , 此即说明  $I(x)$  为单调增函数. 注意到  $x \in (x_0, A)$  并应用假设 (H3) 及 (4.5) 中对  $A$  的限制即可得出上述不等式, 从而引理得证.

(iii) 对于  $G_4$  与  $G_5$  的分界面作同样分析, 类似于引理 4, 我们有

**引理 5** 若系统参数满足假设 (H3), 则由  $G_4$  中走出进入  $G_5$  的流不会再回头进入  $G_4$ .

(iv) 构造小柱体.

以平衡点 (3.4) 为轴的中心作一含于  $G_7$  与  $G_8$  的小柱体, 使得它的轴的中点为平衡点, 记为  $S$ . 令  $T = G/(G_7 \cup G_8 \cup S)$ , 则  $T$  即为我们需要的区域. 考虑  $G_3$  与  $G_4$  分界面含在  $T$  内的部分, 设其为所需的 Poincaré 截面. 综上所述可知从此截面上的点  $(x, y, z)$  出发的流终会回到截面上的点  $(x', y', z')$ , 此即 Poincaré 映射:

$$(x, y, z) \rightarrow (x', y', z').$$

根据 Brouwer 不动点定理, 此截面上存在一不动点, 即对应于系统的一个周期解, 从而定理 1 得证.

以上我们证明了周期解的存在性, 那么它的稳定性如何呢? 数值模拟的结果预示这是一个稳定的极限环, 关于这方面的工作我们将在后续文章中进一步讨论.

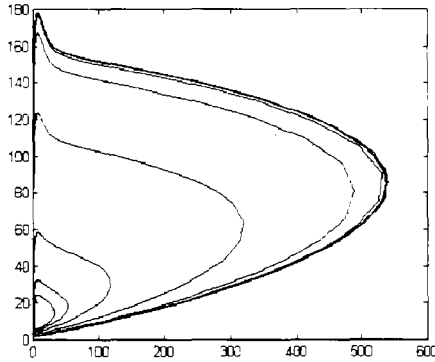
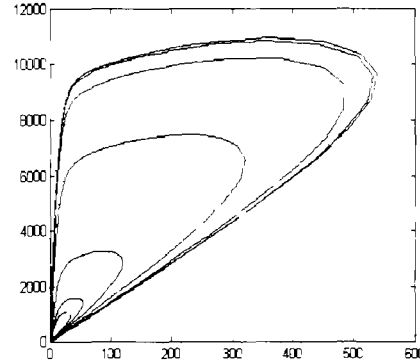
## 5 数值特例

通过数值计算可知系统参数满足假设 (H1)–(H3) 的范围是相当宽的, 这里我们给出一组使得系统存在周期解的参数取值, 它们满足定理 2 的假设:

表 1 参数及文献

参数	文献	参数	文献	参数	文献
$K_1 = 0.3 \text{ min}^{-1}$	[10]	$H_1 = 0.25 \text{ min}^{-1}$	[11]	$K_v = 1100nM$	
$K_2 = 0.5 \text{ min}^{-1}$	[11–13]	$K_{\text{cat}} = 48 \text{ min}^{-1}$	[14]	$\beta = 23.5$	
$H_2 = 1.5 \text{ min}^{-1}$		$K_m = 20nM$		$K_4 = 0.014 \text{ min}^{-1}$	[11–13]
$K_3 = 2000 \text{ min}^{-1}$	[11–13]	$H_3 = 1.3 \text{ min}^{-1}$	[15]	$H_4 = 0.35 \text{ min}^{-1}$	[11]

此时系统的正平衡点为 (6.333, 248.359, 9.934), 其解在二维平面的投影如图 3 所示, 这里  $x_* = (30, 5, 180, 6)$  是初值.

图 3  $x_2 - x_3$  平面图 4  $x_2 - x_3$  平面,  $k_4 = 30.014$ 

不仅如此, 当参数变化很大时, 例如当  $k_4$  从 0.014 变为 30.014 时, 周期轨仍然存在, 如图 4 所示, 其中初值仍取为  $x_* = (30, 5, 180, 6)$ . 这一事实解释了凝血系统中周期现象的本质特征.

### 参 考 文 献

- 1 Smith R A. Existence of Periodic Orbits of Autonomous Ordinary Differential Equations. *Proc. R. Soc. Edinb.*, 1980, 85A: 153-172
- 2 Sell G R. Periodic Solutions and Asymptotic Stability. *J. Diff. Equs.*, 1966, 2: 143-157
- 3 Sansone G, Conti R. *Nonlinear Differential Equations*. New York: Pergamon Press, 1964
- 4 Cesari L. *Asymptotic Behaviour and Stability Problems in Ordinary Differential Equations*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1971
- 5 Hale J K. *Ordinary Differential Equations*. New York: Wiley-Interscience, 1969
- 6 Amann H. *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Berlin: De Gruyter, 1983
- 7 李炳熙. 高维动力系统的周期轨道: 理论和应用. 上海科学技术出版社, 1984  
(Li Bingxi. *Periodic Orbits of High Dimensional Dynamical Systems: Theory and Applications*. Shanghai: Shanghai Sci. Tech. Press, 1984)
- 8 XU Dashun, Meng Dazhi. The Model and Simulation of Inhibition in the Extrinsic path of Blood Coagulation (1): The Dynamic Effects of Protein C. *Acta. Biophysica. Sinica*, 1998, 14: 657-665
- 9 陆启韶. 常微分方程的定性方法和分叉. 北京航空航天大学出版社, 1989  
(Lu Qishao. *Qualitative Method and Bifurcation of Ordinary Differential Equations*. Beijing: BUAA Press, 1989)
- 10 Mackey M C. Unified Hypothesis for the Origin of a Plastic Anemia and Periodic Hematopoiesis. *Blood*, 1978, 51: 941-956
- 11 Levine. Enzyme Amplifier Kinetics. *Science*, 1966, 152: 651-653
- 12 Schoen P, Lindhout T, Willems G. Antithrombin II-dependent Antithrombinase Activity of Heparin and Fragments. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264: 10002-10007
- 13 Nakagaki T, Sueyoshi T, Kisiel W. Inactivation of Factor  $V_a$  by Activated Protein C on Selected Human Tumor Cell Line. *Haemostasis*, 1992, 22: 165-172



- 14 Broekmans A W, Conard J. Hereditary Protein C deficiency. In: Protein C and Related proteins, Bertina R M, Eds., Edinburgh: Churchill Living Stone, 1988
- 15 Mackey M C. Dynamic Haematological Disorders of Stem Cell Origin. In: Biophysical and Biochemical Information Transfer in Recognition, J. Vassilova-Popova and Jensen E V, Eds., New York: Plenum, 1979, 373-409

## THE EXISTENCE OF PERIODIC SOLUTION TO THE BLOOD COAGULATION SYSTEM

TANG YUN      WANG HONG

*(Department of Mathematical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084)*

MENG DAZHI

*(Department of Applied Mathematics, Beijing Polytechnic University, Beijing 100022)*

**Abstract** In this article the mathematical model of the inhibition of protein C in blood coagulation system is discussed. Applying Poincaré section and Brouwer fixed point theorem the existence of periodic solution to the high dimensional system is strictly proved.

**Key words** Blood coagulation system, high dimensional system, periodic solution