

具有免疫应答的 HIV 感染模型的稳定性

田海燕, 郭建敏, 郭彩霞

(大同大学数学与计算机科学学院, 山西 大同 037009)

摘要:建立具有 Holling II 感染率且考虑免疫应答的 HIV 模型, 讨论系统解的非负性和有界性, 得到确定模型动力学性态的基本再生数, 最后通过分析模型在平衡点处相应的特征方程, 利用微分方程基本理论, 证明模型在正平衡点处是局部渐近稳定的。即人类免疫缺陷病毒 HIV 将在个体体内持续存在, 并且免疫应答会持续起作用, 并用数值模拟验证结果。

关键词:病毒感染; 稳定性; 免疫应答; 正平衡点

中图分类号: O175

文献标志码: A

引言

目前, 传染病仍然是人类身体健康的一大公敌, 因为一些传染病传播速度快, 直接影响到人类的生存和发展。人类免疫缺陷病毒 HIV 是一种感染人类免疫系统细胞的慢性病毒, 属于反转录病毒的一种。1983 年, 人类免疫缺陷病毒在美国首次被发现。该病毒破坏人体的免疫能力, 导致免疫系统失去抵抗力, 从而导致人体感染各种疾病。HIV 主要攻击人体的 T 淋巴细胞系统, 一旦侵入机体细胞, 病毒将会和细胞整合在一起终生难以消除^[1-5]。因此, 建立传染病的动力学模型, 研究其发病原因, 流行规律, 尤其是找寻相应的防治措施和预防策略, 已成为当今世界需迫切解决的一个重大问题。国内外诸多学者在这方面也做了大量的研究^[6-17]。为了描述易感染细胞、感染细胞以及病毒颗粒之间的关系, 在 1996 年建立了基本的病毒动力学模型^[4]:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - ax - \beta xz \\ \frac{dy}{dt} = \beta xz - by \\ \frac{dz}{dt} = cy - dz \end{cases} \quad (1)$$

其中, x, y, z 分别表示健康细胞、感染细胞以及病毒颗粒的数量。健康细胞的产生速率是常数 λ , 死亡速率为 ax , 健康细胞被感染的速率为 βxz , 死亡率为 by , 病毒颗粒的产生速率为 cy , 死亡率为 dz 。

然而考虑到病毒产生时存在时滞, 并且对于细胞的感染率多考虑的是双线性函数, 因此, 文献[6]建立了时滞动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \lambda - mx - \frac{\beta xv}{1 + ax} \\ \frac{dy}{dt} = \frac{\beta x(t - \tau)v(t - \tau)}{1 + ax(t - \tau)} - cy \\ \frac{dv}{dt} = kcy - dv \end{cases} \quad (2)$$

其中, τ 表示受感染细胞释放出病毒的时间, 其他参数与模型(1)有相同的含义。

要为病毒感染提供更精确的模型, 必须考虑免疫应答。因为病毒感染后, 机体会产生控制或者消除疾病的免疫应答。当病毒进入易被感染的细胞后, 机体中的巨噬细胞等会首先起作用杀死病毒, 然后是 CTL 免疫细胞和抗体起作用, CTL 免疫细胞的作用至关重要。因此, 在研究病毒感染的模型中引入免疫应答项是非常必要的^[11-17]。文献[15]研究了一类具免疫应答和非线性感

收稿日期: 2016-03-07

基金项目: 国家青年科学基金项目(11301312); 山西大同大学青年科学基金项目(2014Q10; 2015K5)

作者简介: 田海燕(1984-), 女, 山西朔州人, 助教, 硕士, 主要从事微分方程方面的研究, (E-mail) tianhaiyan668@163.com

染函数的时滞 HIV 感染模型的全局稳定性,在模型中引入了概率。文献[16]建立了具有免疫反应的时滞 HIV 模型:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx - bxv \\ \frac{dy}{dt} = bxv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} = ky - mv \\ \frac{dz}{dt} = cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz \end{cases}$$

该模型得出免疫时滞能影响模型的动力学性态,随着时滞的增大,稳定性开关发生,周期解出现。随着时滞的进一步增大,出现一系列 Hopf 分支,最终使得正平衡点不稳定。文献[17]提出模型:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - dx - kvx \\ \frac{dy}{dt} = kvx - \delta y - pyz \\ \frac{dv}{dt} = N\delta e^{-\mu\tau}y(t - \tau) - \mu v \\ \frac{dz}{dt} = cyz - bz \end{cases}$$

说明了时滞对正平衡点稳定性的影响。本文在文献[6, 16-17]的启发下,研究具有 CTL 免疫应答的动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = s - ax - \frac{\beta xv}{1 + v} \\ \frac{dy}{dt} = \frac{\beta xv}{1 + v} - by - pyz \\ \frac{dv}{dt} = cy - \mu v \\ \frac{dz}{dt} = qyz - kz \end{cases} \quad (3)$$

其中, x, y, v 分别表示健康细胞、感染细胞以及病毒颗粒的数量。健康细胞的产生速率是常数 s , 死亡速率为 ax , 健康细胞被感染的速率为 $\frac{\beta xv}{1 + v}$, 死亡率为 by , 感染细胞经过 CTL 的免疫作用,被清除的速率为 pyz 。被感染细胞死亡后,以速率 cy 产生病毒颗粒,病毒颗粒的死亡率为 μv , z 表示免疫细胞 CTL 的数量,其产生的速率为 qyz , 死亡率为 kz , 所有系数为正。本文建立的模型中细胞的感染率考虑的是双线性函数 $\frac{\beta xv}{1 + v}$, 与文献[16-17]结论不同,这里得到正平衡点是局部渐近稳定的。

1 基本性质

假设系统(3)的初值为 $x_0 = x(0) > 0, y_0 = y(0) \geq 0, v_0 = v(0) \geq 0, z_0 = z(0) \geq 0$, 根据泛函微分方程的基本理论,系统(3)的所有解都是非负的,且是有界的。即有如下的结论:

定理 1 在上述初始条件下,系统(3)的所有解都是非负的,并且一致有界,即存在 $M > 0$ 使得 $x(t) < M, y(t) < M, z(t) < M, v(t) < M$ 成立。

证明 解由系统(3)的每一个方程得:

$$\begin{aligned} x(t) &= x(0)e^{-\int_0^t (a + \frac{\beta v(\varepsilon)}{1 + v(\varepsilon)}) d\varepsilon} + \int_0^t se^{-\int_\eta^t (a + \frac{\beta v(\varepsilon)}{1 + v(\varepsilon)}) d\varepsilon} d\eta \\ y(t) &= y(0)e^{-\int_0^t (b + \mu v(\varepsilon)) d\varepsilon} + \int_0^t \frac{\beta x(\eta)v(\eta)}{1 + v(\eta)} e^{-\int_0^t (b + \mu v(\varepsilon)) d\varepsilon} d\eta \\ v(t) &= x(0)e^{-\mu t} + \int_0^t cy(\eta)e^{-\mu(t-\eta)} d\eta \\ z(t) &= z(0)e^{\int_0^t (qy(\varepsilon) - k) d\varepsilon} \end{aligned}$$

显然 $x(t) > 0, z(t) \geq 0$, 若 $y(t) > 0$, 则有 $v(t) > 0$ 成立。

证明 $y(t) > 0$ 。设存在 $t = t_1 > 0$ 是第一个穿过 x 轴并使 $y(t) < 0$ 的点,则 $y(t_1) = 0$ 且 $y'(t_1) < 0$ 。由系统(3)的第二个方程可得 $y'(t_1) = \frac{\beta x(t_1)v(t_1)}{1 + v(t_1)}$ 。另一方面, $v(t_1) = x(0)e^{-\mu t_1} + \int_0^{t_1} cy(\eta)e^{-\mu(t_1-\eta)} d\eta$, 又 t_1 是第一个穿过 x 轴并使 $y(t) < 0$ 的点,也就是当 $t \in [0, t_1]$ 时, $y(t) \geq 0$, 所以 $v(t_1) \geq 0$ 。又 $x(t) > 0$ 恒成立,从而 $x(t_1) > 0$, 所以 $y'(t_1) \geq 0$, 矛盾。即得 $y(t) > 0$ 。

证明有界性。设 $e(t) = x(t) + y(t) + \frac{b}{2c}v(t) + \frac{p}{q}z(t)$, 且取 $d = \min\{a, \frac{b}{2}, \mu, k\}$, 由于系统(3)的所有解都是非负的,所以有

$$\begin{aligned} \frac{de(t)}{dt} &= s - ax - by - pyz + \frac{b}{2c}(cy - \mu v) + \frac{p}{q}(qyz - kz) \\ &= s - ax - \frac{b}{2}y - \frac{b\mu}{2c}v - \frac{pk}{q}z \leq \\ &= s - d[x(t) + y(t) + \frac{b}{2c}v(t) + \frac{p}{q}z(t)] = -de(t) \end{aligned}$$

因此,对任意的 $t > 0$, 有 $e(t) < \frac{s}{d} + \varepsilon$ (ε 为任意小的正常数)。所以存在 $M > 0$ 使得 $x(t) < M, y(t) < M, z(t) < M, v(t) < M$ 成立。

2 正平衡点的稳定性分析

基本再生数 R_0 定义为: $R_0 = \frac{sc\beta}{ab\mu}$ 。当基本再生数

$R_0 > 1 + \frac{ck(\beta + a)}{aqu}$ 时,系统(3)存在唯一的正平衡点

$E^* = (x^*, y^*, v^*, z^*)$, 其中,

$$x^* = \frac{s(\mu q + ck)}{\beta ck + a(\mu q + ck)}$$

$$y^* = \frac{k}{q}$$

$$v^* = \frac{ck}{\mu q}$$

$$z^* = \frac{b}{q} \left(\frac{\beta sqc}{\beta bck + ab(\mu q + ck)} - 1 \right)$$

定理2 当 $R_0 > 1 + \frac{ck(\beta + a)}{aqu}$ 时,系统(3)的正平

衡点 $E^* = (x^*, y^*, v^*, z^*)$ 局部渐近稳定。

证明 系统(3)在 E^* 处的线性化方程组为:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \left(-a - \frac{\beta v^*}{1+v^*}\right)x(t) - \frac{\beta x^*}{(1+v^*)^2}v(t) \\ \frac{dy}{dt} = \frac{\beta v^* x(t)}{1+v^*} - (b+pz^*)y(t) + \frac{\beta x^* v(t)}{(1+v^*)^2} - py^* z(t) \\ \frac{dv}{dt} = cy(t) - \mu v(t) \\ \frac{dz}{dt} = qz^* y + (qy^* - k)z(t) \end{cases}$$

因此,系统(3)在 E^* 处的特征方程为:

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0$$

其中,

$$a_1 = b + pz^* + \mu + a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} a_2 =$$

$$\mu(b + pz^*) + (b + pz^* + \mu) \left(a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) +$$

$$pqy^* z^* - \frac{c\beta x^*}{(1+v^*)^2}$$

$$a_3 = \mu(b + pz^*) \left(a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) +$$

$$pqy^* z^* \left(\mu + a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) - \frac{ac\beta x^*}{(1+v^*)^2}$$

$$a_4 = pqy^* z^* \mu \left(a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right)$$

显然有 $a_1 > 0, a_4 > 0$, 令 $b + pz^* = A, a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} = B,$

$pqy^* z^* = M, \frac{c\beta x^*}{(1+v^*)^2} = N$, 则有

$$a_1 a_2 - a_3 = \left(b + pz^* + \mu + a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) [\mu(b + pz^*) +$$

$$(b + pz^* + \mu) \left(a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) + pqy^* z^* - \frac{c\beta x^*}{(1+v^*)^2}] -$$

$$[\mu(b + pz^*) \left(a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) + pqy^* z^*$$

$$\left(\mu + a + \frac{\beta v^*}{1+v^*} \right) - \frac{ac\beta x^*}{(1+v^*)^2}] =$$

$$(A + B + \mu)(\mu A + \mu B + AB + M - N) -$$

$$\mu AB + aN - M(\mu + B) =$$

$$\mu A^2 + \mu B^2 + \mu^2 A + \mu^2 B + A^2 B + AB^2 +$$

$$2\mu AB + AM - (A + B + \mu)N + aN$$

又

$$\mu A - N =$$

$$\mu \frac{\beta skc}{\beta ck + a(\mu q + ck)} - \frac{\beta sc}{\beta ck + a(\mu q + ck)} \cdot \frac{\mu^2 q^2}{\mu q + ck} =$$

$$\frac{\mu \beta sqc(\mu q + ck) - \mu^2 q^2 \beta sc}{[\beta ck + a(\mu q + ck)](\mu q + ck)} =$$

$$\frac{\mu \beta sqc}{\beta ck + a(\mu q + ck)} \cdot \frac{ck}{\mu q + ck} > 0$$

于是有 $\mu^2 A - \mu N > 0, \mu A^2 - AN > 0, \mu AB - BN > 0$ 成立,所以 $a_1 a_2 - a_3 > 0$, 且

$$a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 =$$

$$(A + B + \mu) [\mu A + \mu B + AB + M - N] \cdot$$

$$[\mu AB - aN + (\mu + B)M] -$$

$$[\mu AB - aN + (\mu + B)M]^2 - (A + B + \mu)^2 \mu BM =$$

$$(A + B + \mu)AB(\mu AB - aN) +$$

$$\mu B(\mu AB - aN)(\mu + B) +$$

$$(\mu A - N)MB(A + B) + MAB^3 +$$

$$(\mu A - N)\mu M(A + \mu) +$$

$$(\mu A - N)(\mu AB - aN)(A + \mu) +$$

$$M\mu AN + (\mu A - N)\mu AB^2 + AM(\mu AB - aN) +$$

$$MA^2 B^2 + aBMN + \mu AM^2 + ABM^2 + (B - a)aN^2$$

由 $\mu A - N > 0, B > a$, 得 $\mu AB - aN > 0$, 所以

$a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0$ 。即当 $R_0 > 1 + \frac{ck(\beta + a)}{aqu}$ 时,有

$a_1 > 0, a_1 a_2 - a_3 > 0, a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0, a_4 > 0$ 成立。

所以由 Routh - Hurwitz 定理得,系统(3)在 E^* 处的特征方程的所有根都具有负实部,故平衡点 E^* 局部渐近稳定。

3 数值模拟

给定参数 $s = 25, a = 0.03, \beta = 0.001\ 445\ 3, b = 0.32, p = 0.05, c = 3.2, \mu = 1.8, q = 0.2, k = 0.3$ 。

设初始条件为 $(400, 30, 50, 20)$, 此时基本再生数 $R_0 = \frac{sc\beta}{ab\mu} \approx 6.69 > 1 + \frac{ck(\beta + a)}{aqu} \approx 3.79, E^* =$

$(805.12, 1.5, 2.67, 4.88)$ 。易得系统的正平衡点是局部渐近稳定的。如图 1 所示。

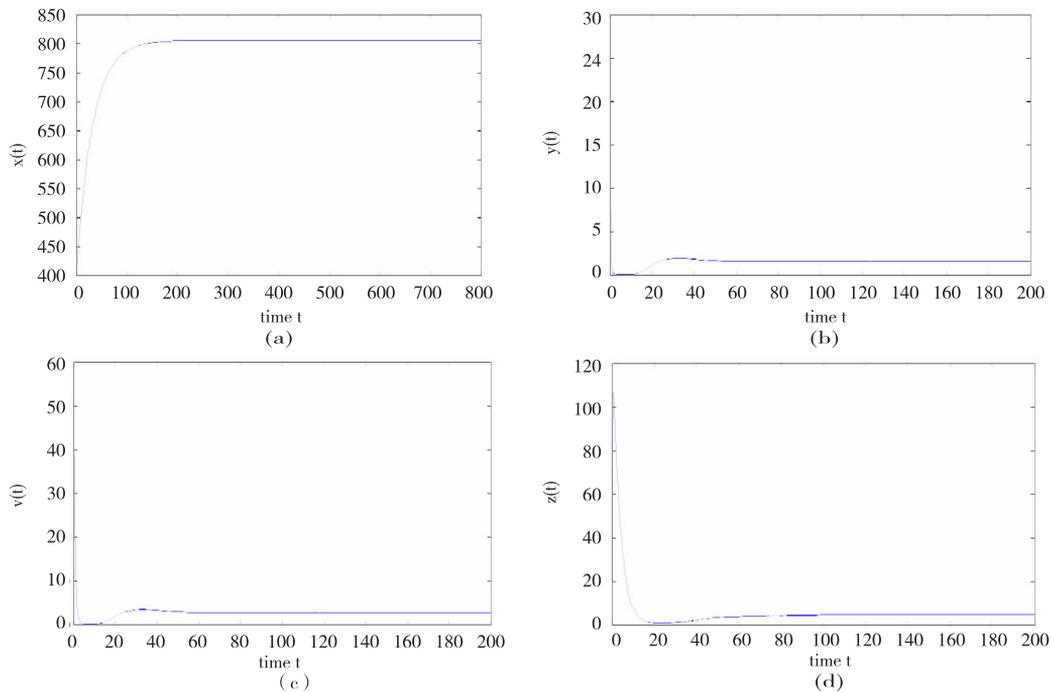


图 1 数值模拟图

从图 1 形可知,模拟结果与定理 2 的理论结果一致。该系统的轨迹倾向于感染免疫平衡点 $E^* = (805.12, 1.5, 2.67, 4.88)$, 也就是在这种情况下,病毒感染是慢性的,但同时免疫应答是持久的。

4 结束语

本文讨论了一类具有免疫反应的 Holling II 动力学模型,给出了在给定的初始条件下,模型解的非负性和有界性。应用 Routh - Hurwitz 定理,证明了当基本再生数 $R_0 > 1 + \frac{ck(\beta + a)}{aqu}$ 时,系统的正平衡点 $E^* = (x^*, y^*, z^*, v^*)$ 局部渐近稳定。最后通过数值模拟验证了理论结果的正确性。

参考文献:

[1] 李益群,李健全,李琳.一类具有 CTL 作用的 HIV 感染模型的全局稳定性[J].生物数学学报,2013,28(3): 467-472.
 [2] CUIFANG L V,LI Honghuang,ZHAO Huiyuan. Global stability for an HIV-1 infection model with Beddington-DeAngelis incidence rate and CTL immune response[J].Commun Nonlinear Sci Numer Simulat

2014,19(1):121-127.
 [3] HUANG Dongwei,ZHANG Xiao,GUO Yongfeng,et al.Analysis of an HIV infection model with treatments and delayed immune response[J].Applied Mathematical Modelling,2016,40(4):3081-3089.
 [4] NOWAK M A,BONHOEFFER S,HILL A M,et al. Viral Dynamics in hepatitis B virus infection[J].Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America,1996,93(9):4398-4402.
 [5] 睦鑫,刘贤宁,周林.具有潜伏细胞和 CTL 免疫反应的 HIV 模型的稳定性分析[J].西南大学学报:自然科学版,2012,34(5):23-27.
 [6] 郑重武,张凤琴.一类具有感染时滞的 HIV 模型的稳定性分析[J].数学的实践与认识,2010,40(13):247-252.
 [7] ELAIW A M,AZOZ S A.Global properties of a class of HIV infection models with Beddington-DeAngelis functional response [J].Mathematical Methods in the Applied Sciences,2013,36(4):779-794.
 [8] KOROBENIKOV A.Global properties of basic virus

- dynamics models[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2014, 66(4): 879-883.
- [9] 张少辉, 靳祯. 具有非线性发生率的传染病模型性态分析[J]. 中北大学学报: 自然科学版, 2012, 33(4): 353-357.
- [10] 马知恩, 周义仓, 王稳地, 等. 传染病动力学的数学建模与研究[M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [11] WANG Xia, AHMED E, SONG Xinyu. Global properties of a delayed HIV infection model with CTL immune response[J]. Applied Mathematics and Computation, 2012, 218(18): 9405-9414.
- [12] TIAN Xiaohong, XU Rui. Global stability and Hopf bifurcation of an HIV-1 infection model with saturation incidence and delayed CTL immune response [J]. Applied Mathematics and Computation, 2014, 237(15): 146-154.
- [13] 李素梅, 罗勇, 胡亦郑. 一类考虑 CTL 免疫反应的病毒动力学模型的定性分析[J]. 生物数学学报, 2013, 28(1): 164-168.
- [14] 陈利君, 胡志兴, 廖福成. 时滞和细胞免疫的 HIV-1 模型稳定性分析[J]. 扬州大学学报: 自然科学版, 2015, 18(4): 19-23.
- [15] 常侠, 袁朝晖. 一类具免疫应答和非线性感染函数的时滞 HIV-1 感染模型的全局稳定性[J]. 经济数学, 2011, 28(4): 1-5.
- [16] 陈美玲. 具免疫应答的时滞 HIV 感染模型动力学性质研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- [17] 曹艳红. 具有免疫应答和细胞内部时滞的 HIV 感染模型的稳定性分析[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.

Stability of a HIV Infection Model with Immune Response

TIAN Haiyan, GUO Jianmin, GUO Caixia

(School of Mathematics and Computer Science, Datong University, Datong 037009, China)

Abstract: A HIV model with Holling II infection rate and immune response is built. Then the nonnegativity and boundedness of the solution are discussed, and the basic reproduction number which determines the dynamical behaviors of the infection model is obtained. Finally, by analyzing corresponding characteristic equation at the positive equilibrium, it is proven that the positive equilibrium is locally asymptotically stable. That is, Human Immunodeficiency Virus (HIV) persists in body of the infected individuals, and numerical simulations are carried out to support the result.

Key words: virus infection; stability; immune response; positive equilibrium