第 37 卷第 9 期 西 南 大 学 学 报 (自然科学版) 2015 年 9 月
Vol. 37 No. 9 Journal of Southwest University (Natural Science Edition) Sep. 2015

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2015.09.014

具有 Beddington-DeAngelis 功能反应的疟疾模型的稳定性分析[①]

陈虹燕， 王稳地

西南大学 数学与统计学院，重庆 400715

摘要：建立了一个在红细胞内期具有 Beddington-DeAngelis 功能反应的疟疾传播数学模型. 利用下一代矩阵得到基本再生数 R_0，并通过构造 Lyapunov 函数，证明了当 $R_0 \leqslant 1$ 时，该模型无病平衡点全局渐近稳定；当 $R_0 > 1$ 时，正平衡点全局渐近稳定.

关 键 词：Beddington-DeAngelis 功能反应；Lyapunov 函数；全局稳定性

中图分类号：**O175** **文献标志码**：**A** **文章编号**：1673-9868(2015)09-0094-06

疟疾是一种严重危害人体健康的媒介传播疾病，全世界约二分之一人口受疟疾威胁. 疟原虫寄生于人及多种哺乳动物，少数寄生于鸟类和爬行类动物. 疟原虫的已知种类有 130 余种. 寄生于人类的疟原虫有 5 种. 在人体内疟原虫先后寄生于肝细胞和红细胞内，进行裂体增殖. 在红细胞内，除进行裂体增殖外，部分裂殖子形成配子体，开始有性生殖的初期发育，而其余裂殖子继续感染红细胞进行裂体增殖. 在红细胞内期，疟疾的感染模型[1-3] 只考虑了线性发生率. 实际上，被感染的红细胞并不会无限制地增长. 在感染的过程中，红细胞与裂殖子的浓度都会影响发病率. 因此，我们将发生率考虑为更为一般的 Beddington-DeAngelis[4-5] 形式功能反应

$$\frac{kM(t)X(t)}{1+k_1X(t)+k_2M(t)}$$

其中：$k_1, k_2 \geqslant 0$；$k_1=0, k_2=0$ 时为最为普遍的双线性发生率；$k_1>0$，$k_2=0$ 时为 Holling II 型功能反应；$k_1=0$，$k_2>0$ 时为饱和发生率.

基于以上的生物背景，我们设 $X(t)$，$Y(t)$，$J(t)$ 和 $M(t)$ 分别表示 t 时刻宿主体内健康的红细胞、感染的红细胞、未成熟的裂殖子和成熟的裂殖子. 建立在红细胞内期具有 Beddington-DeAngelis 功能反应的疟疾传播模型：

$$\begin{cases}\dot{X}(t)=\lambda-\dfrac{kM(t)X(t)}{1+k_1X(t)+k_2M(t)}-aX(t)\\ \dot{Y}(t)=\dfrac{kM(t)X(t)}{1+k_1X(t)+k_2M(t)}-bY(t)\\ \dot{J}(t)=rbY(t)-(d_1+d_2)J(t)\\ \dot{M}(t)=\varepsilon d_2J(t)-d_1M(t)\end{cases} \tag{1}$$

① 收稿日期：2014-07-12
基金项目：国家自然科学基金项目(11171276).
作者简介：陈虹燕(1989-)，女，四川大竹人，硕士研究生，主要从事生物数学的研究.
通信作者：王稳地，教授，博士研究生导师.

其中：λ 表示健康红细胞的生成率；a，b 和 d_1 分别表示健康的红细胞、感染的红细胞、裂殖子的死亡率；d_2 表示裂殖子的成熟率；ε 表示无性繁殖的概率($0<\varepsilon<1$). 这里所有的参数都是非负的.

引理 1 在初始条件 $X(0)>0$，$Y(0)\geqslant 0$，$J(0)\geqslant 0$ 和 $M(0)\geqslant 0$ 下，系统(1) 的解是非负的，并且最终有界.

证 反证法. 假设存在最小的时间 $t_1>0$ 使得 $X(t_1)=0$. 代入系统(1) 的第一个方程可得 $\dot{X}(t_1)=\lambda>0$. 则存在一个充分小的 $\varepsilon>0$，当 $t\in(t_1-\varepsilon, t_1)$ 时 $X(t)<0$，与 $t\in[0, t_1)$ 时 $X(t)>0$ 相矛盾. 所以对所有的 $t>0$，$X(t)>0$. 现在进一步证明对所有的 $t>0$ 有 $Y(t)>0$，$J(t)>0$ 和 $M(t)>0$. 现假设存在最小的时间 $t_2>0$，使得 $M(t_2)=0$，由系统(1) 的第 4 个方程，可以得到：

$$\dot{M}(t_2)=\varepsilon d_2 J(t_2)$$

求解系统(1) 第 3 个方程可得：

$$J(t_2)=\mathrm{e}^{\int_0^{t_2}-(d_1+d_2)\mathrm{d}\xi}\left[Y(0)+\int_0^{t_2} rbY(\theta)\mathrm{e}^{\int_0^{\theta}(d_1+d_2)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\theta\right]$$

求解系统(1) 第 2 个方程可得：

$$Y(t_2)=\mathrm{e}^{\int_0^{t_2}-b\mathrm{d}\xi}\left[Y(0)+\int_0^{t_2}\frac{kM(\theta)X(\theta)}{1+k_1X(\theta)+k_2M(\theta)}\mathrm{e}^{\int_0^{\theta}b\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\theta\right]>0$$

则 $J(t_2)>0$，所以 $\dot{M}(t_2)>0$，进而 $M(t)>0$，由此可得：

$$Y(t)=\mathrm{e}^{\int_0^{t}-b\mathrm{d}\xi}\left[Y(0)+\int_0^{t}\frac{kM(\theta)X(\theta)}{1+k_1X(\theta)+k_2M(\theta)}\mathrm{e}^{\int_0^{\theta}b\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\theta\right]>0$$

$$J(t)=\mathrm{e}^{\int_0^{t}-(d_1+d_2)\mathrm{d}\xi}\left[Y(0)+\int_0^{t} rbY(\theta)\mathrm{e}^{\int_0^{\theta}(d_1+d_2)\mathrm{d}\xi}\mathrm{d}\theta\right]>0$$

故系统(1) 的解是非负的. 特别地，在初始条件 $X(0)>0$，$Y(0)>0$，$J(0)>0$ 和 $M(0)>0$ 下，系统(1) 的解是正的.

下面证明解是最终有界的. 令

$$L(t)=X(t)+Y(t)+\frac{1}{2r}J(t)+\frac{d_1+d_2}{4r\varepsilon d_2}M(t)$$

沿着系统(1) 轨线求导得：

$$\begin{aligned}\dot{L}(t)=&\lambda-aX(t)-\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}+\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}-bY(t)+\\&\frac{1}{2}bY(t)-\frac{d_1+d_2}{2r}J(t)+\frac{d_1+d_2}{4r}J(t)-\frac{d_1+d_2}{4r\varepsilon d_2}d_1M(t)=\\&\lambda-aX(t)-\frac{1}{2}bY(t)-\frac{d_1+d_2}{4r}J(t)-\frac{d_1+d_2}{4r\varepsilon d_2}d_1M(t)\leqslant\\&\lambda-mL(t)\end{aligned}\tag{2}$$

其中

$$m=\min\left(a,\ \frac{b}{2},\ \frac{d_1+d_2}{2},\ d_1\right)$$

因此非负解的存在区间为$[0, \infty)$ 并最终有界. 进而得到：

$$\limsup_{t\to\infty} L(t)\leqslant\frac{\lambda}{m}\tag{3}$$

由系统(1) 第一个方程可得：

$$\dot{X}(t)\leqslant\lambda-aX(t)$$

所以

$$\limsup_{t\to\infty} X(t)\leqslant\frac{\lambda}{a}$$

通过系统(1) 以及不等式(3) 可得：

$$\limsup_{t\to\infty} J(t) \leqslant \frac{\lambda rb}{m(d_1+d_2)}$$

$$\limsup_{t\to\infty} M(t) \leqslant \frac{\varepsilon d_2\lambda}{md_1}$$

故引理得证.

由引理可得系统(1) 的可行域为：

$$\Gamma=\left\{(X,Y,J,M) \mid 0<X\leqslant\frac{\lambda}{a}+1,\ 0<Y\leqslant\frac{\lambda}{m}+1,\right.$$
$$\left.0<J\leqslant\frac{\lambda rb}{m(d_1+d_2)}+1,\ 0<M\leqslant\frac{\varepsilon d_2\lambda}{md_1}+1\right\}$$

1　平衡点和基本再生数

令系统(1) 右边的所有方程都等于零，从而可得到它的唯一无病平衡点，记作：

$$E_0=(X_0,Y_0,J_0,M_0)=\left(\frac{\lambda}{a},0,0,0\right)$$

我们对系统(1) 利用下一代矩阵的方法[6-7] 来获得 E_0 的稳定性. 本文采用文献[7] 中的记号. 因为我们的感染变量为 Y,J 和 M，所以，新感染项所对应的矩阵 $\boldsymbol{F}$ 和依然传染项所对应的矩阵 $\mathbf{V}$ 如下：

$$\boldsymbol{F}=\begin{pmatrix} 0 & 0 & \dfrac{kX_0}{1+k_1X_0} \\ rb & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon d_2 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{V}=\begin{pmatrix} b & 0 & 0 \\ 0 & d_1+d_2 & 0 \\ 0 & 0 & d_1 \end{pmatrix}$$

所以基本再生数

$$R_0=\rho(\boldsymbol{F}\mathbf{V}^{-1})=\sqrt[3]{\frac{\lambda\varepsilon d_2rk}{d_1(d_1+d_2)(a+k_1\lambda)}}$$

当 $R_0>1$ 时，系统(1) 存在唯一的正平衡点 $E_1=(X_1,Y_1,J_1,M_1)$，其中

$$X_1=\frac{d_1(d_1+d_2)(1+k_2M_1)}{\varepsilon d_2rk-d_1k_1(d_1+d_2)},\ Y_1=\frac{d_1+d_2}{rb}J_1,\ J_1=\frac{d_1}{\varepsilon d_2}M_1$$

$$M_1=\frac{\lambda\varepsilon^2d_2^2r^2k}{d_1(d_1+d_2)(\varepsilon d_2rk-k_1d_1^2-k_1d_1d_2+\varepsilon d_2rak_2)}\left(1-\frac{1}{R_0^3}\right)$$

2　稳定性分析

定理 1　当 $R_0\leqslant 1$ 时，无感染平衡点 E_0 是全局渐近稳定的.

证　定义 Lyapunov 函数

$$V_0=\frac{1}{1+k_1X_0}\left(X-X_0-X_0\ln\frac{X}{X_0}\right)+Y+\frac{1}{r}J+\frac{d_1+d_2}{\varepsilon d_2r}M$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为：

$$\dot{V}_0=\frac{1}{1+k_1X_0}\left(\lambda-aX-\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\right)-\frac{X_0}{X(1+k_1X_0)}\left(\lambda-aX-\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\right)+$$
$$\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}-\frac{d_1(d_1+d_2)}{\varepsilon d_2r}M$$

又因为 $\lambda = aX_0$，代入整理得：

$$\dot{V}_0 = \frac{1}{1+k_1X_0}\left(aX_0 - aX - aX_0\frac{X_0}{X} + aX_0\right) - \frac{kMX}{(1+k_1X_0)(1+k_1X+k_2M)} +$$
$$\frac{kMX_0}{(1+k_1X_0)(1+k_1X+k_2M)} + \frac{kMX}{1+k_1X+k_2M} - \frac{d_1(d_1+d_2)}{\varepsilon d_2 r}M =$$
$$\frac{aX_0}{1+k_1X_0}\left(2 - \frac{X_0}{X} - \frac{X}{X_0}\right) + \frac{d_1(d_1+d_2)(1+k_1X)M}{\varepsilon d_2 r(1+k_1X+k_2M)}(R_0^3 - 1) - \frac{d_1k_2(d_1+d_2)(1+k_1X)}{\varepsilon d_2 r(1+k_1X+k_2M)}M^2$$

因为 $2 - \frac{X_0}{X} - \frac{X}{X_0} \leqslant 0$，所以，当 $R_0 \leqslant 1$ 时，$\dot{V}_0 \leqslant 0$. 设

$$D_0 = \{(X, Y, J, M) \mid \dot{V}_0 = 0\}$$

当 $\dot{V}_0 = 0$ 时，由 $2 - \frac{X_0}{X} - \frac{X}{X_0} = 0$，可得 $X(t) = X_0 = \frac{\lambda}{a}$. 因此

$$\dot{X}(t) = \lambda - aX_0 - \frac{kMX_0}{1+k_1X_0+k_2M} = 0$$

由此可得 $M(t)=0$. 根据

$$\dot{M}(t) = \varepsilon d_2 J(t) = 0$$

得到 $J(t)=0$. 又根据

$$\dot{J}(t) = rbY(t) = 0$$

可得 $Y(t)=0$. 容易看出在 D_0 里的最大不变集为：

$$\left\{(X, Y, J, M) \mid X = \frac{\lambda}{a}, Y=0, J=0, M=0\right\}$$

由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理[8] 可以得到：当 $R_0 \leqslant 1$ 时，无病平衡点是全局渐近稳定的.

定理 2 当 $R_0 > 1$ 时，正平衡点 E_1 是全局渐近稳定的.

证 定义 Lyapunov 函数

$$V_1 = \frac{1+k_2M_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}\left(X - X_1 - X_1\ln\frac{X}{X_1}\right) + \left(Y - Y_1 - Y_1\ln\frac{Y}{Y_1}\right) + \frac{1}{r}\left(J - J_1 - J_1\ln\frac{J}{J_1}\right) +$$
$$\frac{d_1+d_2}{\varepsilon d_2 r}\left(M - M_1 - M_1\ln\frac{M}{M_1}\right)$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为：

$$\dot{V}_1 = \frac{1+k_2M_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}\left(\lambda - aX - \frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\right) -$$
$$\frac{1+k_2M_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}\frac{X_1}{X}\left(\lambda - aX - \frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\right) + \frac{kMX}{1+k_1X+k_2M} -$$
$$\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\frac{Y_1}{Y} + bY_1 - bY\frac{J_1}{J} + \frac{d_1+d_2}{r}J_1 - \frac{d_1(d_1+d_2)}{\varepsilon d_2 r}M -$$
$$\frac{d_1+d_2}{r}\frac{M_1}{M}J + \frac{d_1(d_1+d_2)}{\varepsilon d_2 r}M_1 \tag{4}$$

又因为

$$\lambda = aX_1 + \frac{kM_1X_1}{1+k_1X_1+k_2M_1},\quad bY_1 = \frac{d_1+d_2}{r}J_1 = \frac{d_1(d_1+d_2)}{\varepsilon d_2 r}M_1 = \frac{kM_1X_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}$$

代入(4) 式整理可得：

$$\dot{V}_1 = \frac{1+k_1X_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}\left(aX_1 - aX - aX_1\frac{X_1}{X} + aX_1\right) + bY_1\frac{1+k_2M_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}\left(1 - \frac{X_1}{X}\right) -$$

$$\frac{1+k_2M_1}{1+k_1X_1+k_2M_1}\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\left(1-\frac{X_1}{X}\right)+\frac{kMX}{1+k_1X+k_2M}\left(1-\frac{Y_1}{Y}\right)+bY_1-bY\frac{J_1}{J}-$$
$$\frac{d_1(d_1+d_2)}{\varepsilon d_2r}M-\frac{d_1+d_2}{r}\frac{M_1}{M}J+bY_1=$$
$$\frac{aX_1(1+k_1X_1)}{1+k_1X_1+k_2M_1}\left(2-\frac{X_1}{X}-\frac{X}{X_1}\right)+bY_1\left(5-\frac{X_1(1+k_1X+k_2M_1)}{X(1+k_1X_1+k_2M_1)}-\frac{MXY_1(1+k_1X_1+k_2M_1)}{M_1X_1Y(1+k_1X+k_2M)}-\right.$$
$$\left.\frac{YJ_1}{Y_1J}-\frac{JM_1}{J_1M}-\frac{1+k_1X+k_2M}{1+k_1X+k_2M_1}\right)-\frac{bY_1k_2(1+k_1X)(M-M_1)^2}{M_1(1+k_1X+k_2M_1)(1+k_1X+k_2M)}$$

因为

$$2-\frac{X_1}{X}-\frac{X}{X_1}\leqslant 0$$

$$5-\frac{X_1(1+k_1X+k_2M_1)}{X(1+k_1X_1+k_2M_1)}-\frac{MXY_1(1+k_1X_1+k_2M_1)}{M_1X_1Y(1+k_1X+k_2M)}-\frac{YJ_1}{Y_1J}-\frac{JM_1}{J_1M}-\frac{1+k_1X+k_2M}{1+k_1X+k_2M_1}\leqslant 0$$

所以 $\dot{V}_1\leqslant 0$. 设

$$D_1=\{(X,Y,J,M)\mid \dot{V}_1=0\}$$

当 $\dot{V}_1=0$ 时，由 $2-\frac{X_1}{X}-\frac{X}{X_1}=0$，可得 $X(t)=X_1$. 因此

$$\dot{X}(t)=\lambda-aX_1-\frac{kMX_1}{1+k_1X_1+k_2M}=0$$

由此可得 $M(t)=M_1$. 根据

$$\dot{M}(t)=\varepsilon d_2J(t)-d_1M_1=0$$

得到 $J(t)=J_1$. 又根据

$$\dot{J}(t)=rbY(t)-(d_1+d_2)J_1=0$$

可得 $Y(t)=Y_1$，容易看出在 D_1 里的最大不变集为：

$$\{(X,Y,J,M)\mid X=X_1,Y=Y_1,J=J_1,M=M_1\}$$

由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理[8] 可以得到：当 $R_0>1$ 时，正平衡点是全局渐近稳定的.

3　结　论

本文建立了一个具有 Beddington-DeAngelis 功能反应的常微分模型，并利用下一代矩阵法计算得到基本再生数. 当 $R_0\leqslant 1$ 时，无病平衡点全局渐近稳定；当 $R_0>1$ 时，正平衡点全局渐近稳定. 在本文中，我们没有考虑宿主体内的免疫反应，今后我们可以进一步研究具有免疫反应的疟疾模型的动力学行为.

参考文献：

[1] GRAVENOR M B, MCLEAN A R, KWIATKOWSKI D. The Regulation of Malaria Parasitaemia: Parameter Estimates for a Population Model [J]. Parasitology, 1995, 110(2): 115-122.

[2] HETZEL C, ANDERSON R M. The Within-Host Cellular Dynamics of Bloodstage Malaria: Theoretical and Experimental Studies [J]. Parasitology, 1996, 113(1): 25-38.

[3] XIAO Y, ZOU X. Can Multiple Malaria Species Co-Persist [J]. SIAM Journal on Applied Mathematics, 2013, 73(1): 351-373.

[4] BEDDINGTON J. Mutual Interference Between Parasites or Predators and Its Effect on Searching Efficiency [J]. Journal of Animal Ecology, 1975, 44(1): 331-340.

[5] DEANGELIS D, GOLDSTEIN R, ONEILL R. Model for Trophic Interaction [J]. Ecology, 1975, 56(4): 881-892.

[6] DIEKMANN O, HEESTERBEEK J, METZ J. On the Definition and the Computation of the Basic Reproduction Ratio

R_0 in Models for Infectious Diseases in Heterogeneous Populations [J]. Journal of Mathematical Biology, 1990, 28(4): 365－382.

[7] VAN DEN DRIESSCHE P, WATMOUGH J. Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission [J]. Mathematical Biosciences, 2002, 180: 29－48.

[8] HALE J, LUNEL S. Introduction to Functional Differential Equations [M]. New York: Springer-Verlag, 1993: 130－166.

Stability Analysis of a Mathematical Model on Malaria with Beddington-DeAngelis Functional Response

CHEN Hong-yan, WANG Wen-di

School of Mathematics and Statistics, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: In this paper, a malaria dynamic model with Beddington-DeAngelis functional response is proposed. With the next-generation matrix method, the basic reproduction number R_0 is obtained. By constructing Lyapunov functions, it is shown that the infection-free equilibrium is globally asymptotically stable when $R_0 \leqslant 1$ and the positive equilibrium is globally asymptotically stable when $R_0 > 1$.

Key words: Beddington-DeAngelis functional response; Lyapunov function; global stability

责任编辑 张 枸