DOI:10.13718/j.cnki.xdzk.2016.05.015

具有脉冲加药的双菌株模型的动力学分析①

闫 超, 王稳地, 曾 豪, 药知学

西南大学 数学与统计学院,重庆 400715

摘要:建立了一个考虑脉冲注射抗生素药物的四维双菌株动力学模型,得到了脉冲加药的双菌株模型的基本再生数,证明了无菌平衡点的局部渐近稳定和全局吸引,得到无菌平衡点是全局渐近稳定的.此外,还得到了菌株1、菌株2的一致持续生存条件.

关 键 词:基本再生数;周期系统;全局稳定性;入侵再生数;一致持续生存

中图分类号:O175 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-9868(2016)05-0086-08

一直以来,抗生素类药物对于抑制细菌再生起到良好的效果.但由于近些年抗生素药物的滥用导致细菌对于抗生素类药物产生耐药性的突变,从而在临床上对于病菌的控制提出极大挑战.本文根据最近一篇发表在Nature上的一个有关抗药性菌株产生吲哚物质有助于保护野生型菌株的实验[1],在文献[2]的模型(2.1)的基础上建立模型.由于抗生素注射到体内的药物浓度会逐渐衰减,药效也会随着浓度的降低而减弱,因此自治系统并不能完美地刻画出注射抗生素药物的真实情况,而文献[3-5]运用时间脉冲来刻画实验中的药物注射过程并得到了很好的结果.所以本文考虑基于时间脉冲注射抗生素药物来建立四维双菌株恒化器模型能够更加贴近真实的实验过程,定义在非自治周期系统下的基本再生数与入侵再生数,并对双菌株的稳定性和一致持续生存进行分析.

设$S(t)$,$B_1(t)$,$B_2(t)$,$I(t)$,$C(t)$分别表示t时刻恒化器内营养物质浓度,两种菌株各自的浓度、吲哚浓度以及注射的抗生素药物浓度.建立如下的数学模型:

$$
\begin{cases}
\dot{S}=A-\mathrm{d}S-\dfrac{\mu_1 S}{\gamma_1(m_1+S)}B_1-\dfrac{\mu_2 S}{\gamma_2(m_2+S)}B_2\\
\dot{B}_1=\dfrac{\mu_1 S}{m_1+S}B_1-\mathrm{d}B_1-\dfrac{\varepsilon_1(C(t))}{1+hI}B_1\\
\dot{B}_2=\dfrac{\mu_2 S}{m_2+S}B_2-(\mathrm{d}+\varepsilon_3)B_2-\varepsilon_2(C(t))B_2\\
\dot{I}=\alpha B_2-(\mathrm{d}+\varepsilon_4)I-\dfrac{\eta I B_1}{1+hI}\\
\dot{C}=-gC,\ t\neq n\tau,\ n=0,1,2,\cdots\\
\Delta C=C^i,\ t=n\tau,\ n=0,1,2,\cdots\\
\varepsilon_i(C(t))=\dfrac{k_i C(t)}{a_i+C(t)},\ i=1,2
\end{cases}
\tag{1}
$$

① 收稿日期:2015-06-29

基金项目:国家自然科学基金项目(11171276).

作者简介:闫 超(1990-),男,内蒙古包头人,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：A 表示营养物质的输入率，d 表示恒化器内营养物质以及菌株的清除率，m_i 是米氏常数，γ_i 是一个恒定常数表示营养对机体的生物转化效率，μ_i 表示菌株的最大增殖率，ε_1 和 ε_2 表示由于抗生素的注射导致两类菌株各自的死亡率，ε_3 表示由于第二类菌株(耐药型菌株)分泌出吲哚的消耗而导致自身额外的死亡率，ε_4 表示吲哚的衰减率. αB_2 为吲哚的分泌项，$\dfrac{hI}{(1+hI)}$ 表示吲哚对第一类菌株(野生型菌株)起到保护作用的概率，$\dfrac{1}{(1+hI)}$ 则表示未起到保护的概率，$\dfrac{\varepsilon_1(C(t))}{(1+hI)}$ 表示抗生素治疗与吲哚保护的综合项.

在本模型中，ε_1 和 ε_2 是随时间变化而变化的参数，依赖于不同时刻抗生素浓度，k_i，a_i 是常数，而 C^i 表示一次注射抗生素的剂量. 则抗生素的浓度 $C(t)$ 渐近趋于下面以 τ 为周期的周期函数：

$$\widetilde{C}(t)=\mathrm{e}^{-gt(\mathrm{mod}\tau)}\ \frac{C^i}{1-\mathrm{e}^{-g\tau}}$$

由 $\lim\limits_{t\to\infty}(C(t)-\widetilde{C}(t))=0$. 考虑脉冲注射抗生素的模型(1)渐近趋于下面周期系统：

$$\begin{cases}\dot{S}=A-\mathrm{d}S-\dfrac{\mu_1 S}{\gamma_1(m_1+S)}B_1-\dfrac{\mu_2 S}{\gamma_2(m_2+S)}B_2\\[2ex]\dot{B}_1=\dfrac{\mu_1 S}{m_1+S}B_1-\mathrm{d}B_1-\dfrac{\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))}{1+hI}B_1\\[2ex]\dot{B}_2=\dfrac{\mu_2 S}{m_2+S}B_2-(\mathrm{d}+\varepsilon_3)B_2-\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))B_2\\[2ex]\dot{I}=\alpha B_2-(\mathrm{d}+\varepsilon_4)I-\dfrac{\eta IB_1}{1+hI}\end{cases}\tag{2}$$

其中 $\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))$ 和 $\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))$ 是以 τ 为周期的周期系数.

引理1　在初始条件 $S(0)>0$，$B_1(0)\geqslant 0$，$B_2(0)\geqslant 0$，$I(0)\geqslant 0$ 的情况下，系统(2)的解是非负的，并且是一致最终有界的.

证　当初始条件 $S(0)>0$，$B_1(0)\geqslant 0$，$B_2(0)\geqslant 0$，$I(0)\geqslant 0$，不难证明系统(2)的解是非负的.

下面证明解是最终有界的，令

$$L=S+\frac{B_1}{\gamma_1}+\frac{B_2}{\gamma_2}$$

沿着系统(2)轨线求导得

$$\frac{\mathrm{d}L}{\mathrm{d}t}\leqslant A-\mathrm{d}L$$

求解得到：

$$\lim_{t\to\infty}\sup L(t)\leqslant\frac{A}{d}$$

所以系统(2)的 $S(t)$，$B_1(t)$，$B_2(t)$ 是一致最终有界的. 对于 I 则有

$$\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t}\leqslant\alpha B_2-(d+\varepsilon_4)I\leqslant\alpha\ \frac{A}{d}-(d+\varepsilon_4)I$$

由此得到 I 也是一致最终有界的，则系统(2)的解是非负的，并且是一致最终有界的.

1　基本再生数

模型(2)存在无菌平衡点 $E_0=\left(\dfrac{A}{d},0,0,0\right)$，并且根据文献[6-7]对于周期系统基本再生数的定义，

模型（2）在无菌平衡点 E_0 处进行线性化得到：

$$
\boldsymbol{F}(t)=\begin{pmatrix} \dfrac{\mu_1\dfrac{A}{d}}{m_1+\dfrac{A}{d}} & 0 \\ 0 & \dfrac{\mu_2\dfrac{A}{d}}{m_2+\dfrac{A}{d}} \end{pmatrix}=\begin{pmatrix} F_1 & 0 \\ 0 & F_2 \end{pmatrix}
$$

$$
\boldsymbol{J}(t)=\begin{pmatrix} d+\varepsilon_1(\widetilde{C}(t)) & 0 \\ 0 & d+\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))+\varepsilon_3 \end{pmatrix}=\begin{pmatrix} J_1(t) & 0 \\ 0 & J_2(t) \end{pmatrix}
$$

并且对于每一个 $s\in\mathbb{R}$，矩阵 $\boldsymbol{Y}(t,s)$ 满足

$$
\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\boldsymbol{Y}(t,s)=-\boldsymbol{J}(t)\boldsymbol{Y}(t,s)\qquad \forall\, t\geqslant s\qquad \boldsymbol{Y}(s,s)=\boldsymbol{E}
$$

根据文献[7]，定义下一代双菌株再生算子 $L: C_\tau\longrightarrow C_\tau$ 为

$$
(L\phi)(t)=\int_0^\infty \boldsymbol{Y}(t,t-a)\boldsymbol{F}(t,t-a)\phi(t,t-a)\mathrm{d}a\qquad \forall\, t\in\mathbb{R},\ \phi\in C_\tau
$$

其中 ϕ 是两类菌株在巴拿赫空间 C_τ 中的初始分布，C_τ 是从 $\mathbb{R}\longrightarrow\mathbb{R}^2$ 的所有 τ 周期函数组成的有序的巴拿赫空间. 基本再生数定义为算子 L 的谱半径，即 $\widetilde{R}_0:=\rho(L)$. 由此易得菌株 B_1 的基本再生数为

$$
(L_1\phi_1)(t)=\int_0^\infty \frac{\mu_1\dfrac{A}{d}}{m_1+\dfrac{A}{d}}\mathrm{e}^{-d(t-a)-\varepsilon_1(t-a)}\phi_1(t-a)\mathrm{d}a
$$

其中 ϕ_1 是菌株 B_1 的初始分布. 菌株 B_2 的基本再生数为

$$
(L_2\phi_2)(t)=\int_0^\infty \frac{\mu_2\dfrac{A}{d}}{m_2+\dfrac{A}{d}}\mathrm{e}^{-d(t-a)-\varepsilon_3(t-a)-\varepsilon_2(t-a)}\phi_2(t-a)\mathrm{d}a
$$

其中 ϕ_2 是菌株 B_2 的初始分布，则 $\widetilde{R}_0^1:=\rho(L_1)$，$\widetilde{R}_0^2:=\rho(L_2)$ 且 $\widetilde{R}_0=\max\{\widetilde{R}_0^1,\widetilde{R}_0^2\}$.

引用文献[7] 的定理 2.2 作为本文的引理 2：

引理 2　(i) $\widetilde{R}_0=1$ 等价于 $\rho(\boldsymbol{\Phi}_{F-V}(\tau))=1$.

(ii) $\widetilde{R}_0>1$ 等价于 $\rho(\boldsymbol{\Phi}_{F-V}(\tau))>1$.

(iii) $\widetilde{R}_0<1$ 等价于 $\rho(\boldsymbol{\Phi}_{F-V}(\tau))<1$.

其中：$\boldsymbol{\Phi}_{\boldsymbol{M}}(t)$ 表示微分方程 $\dfrac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t}=\boldsymbol{M}(t)z$ 的基解矩阵，$\rho(\Phi_{\boldsymbol{M}}(t))$ 表示 $\Phi_{\boldsymbol{M}}(t)$ 的谱半径.

因此，当 $\widetilde{R}_0<1$ 时，E_0 是局部渐近稳定的；当 $\widetilde{R}_0>1$ 时，E_0 是不稳定的.

2　动力学分析

定理 1　当 $\widetilde{R}_0<1$ 时，系统(2) 的无菌平衡态 E_0 是全局渐近稳定的.

证　由引理 2，我们可以得到当 $\widetilde{R}_0<1$ 时，系统(2) 的无菌平衡态 E_0 是局部渐近稳定的. 下面则需要证明 E_0 在 $\widetilde{R}_0<1$ 情况下的全局吸引. 由引理 2 可知 $\widetilde{R}_0<1$ 则 $\rho(\Phi_{F-J}(\tau))<1$. 所以我们可以选取一个充分小的 δ 使得 $\rho(\Phi_{G(\delta)}(\tau))<1$，其中

$$
\boldsymbol{G}(\delta)(t)=\begin{pmatrix} \dfrac{\mu_1\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}{m_1+\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}-d-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t)) & 0 \\ 0 & \dfrac{\mu_2\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}{m_2+\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}-d-\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))-\varepsilon_3 \end{pmatrix}
$$

并且存在 N_1，使得对于 $t\geqslant N_1\tau$ 有 $S(t)\leqslant\dfrac{A}{d}+\delta$，所以对于 $t\geqslant N_1\tau$，满足：

$$
\begin{cases} \dot{B}_1\leqslant\dfrac{\mu_1\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}{m_1+\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}B_1-dB_1-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))\ B_1 \\ \dot{B}_2\leqslant\dfrac{\mu_2\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}{m_2+\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}B_2-(d+\varepsilon_3)B_2-\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))B_2 \end{cases} \tag{3}
$$

根据文献[8]的引理 2.1 可知，针对下面的系统(4)：

$$
\begin{cases} \dot{B}_1=\dfrac{\mu_1\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}{m_1+\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}B_1-\mathrm{d}B_1-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))\ B_1 \\ \dot{B}_2=\dfrac{\mu_2\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}{m_2+\left(\dfrac{A}{d}+\delta\right)}B_2-(d+\varepsilon_3)B_2-\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))B_2 \end{cases} \tag{4}
$$

存在形如 $\mathrm{e}^{\frac{1}{\tau}\ln(\rho(\Phi_{\boldsymbol{G}(\delta)}(\tau)))t}h(t)$ 的解，其中 $h(t)$ 是以 τ 为周期的周期函数. 由 $\rho(\Phi_{\boldsymbol{G}(\delta)}(\tau))<1$，可知当 $t\to\infty$ 时，$\mathrm{e}^{\frac{1}{\tau}\ln(\rho(\Phi_{\boldsymbol{G}(\delta)}(\tau)))t}h(t)\to 0$，所以对于任意的非负初值 x^0，总会存在一个充分大的 M 使得

$$
(B_1(N_1\tau,\ x^0),\ B_2(N_1\tau,\ x^0))\leqslant Mh(0)
$$

由比较原理，对于所有的 $t\geqslant N_1\tau$ 同样满足

$$
(B_1(t,\ x^0),\ B_2(t,\ x^0))\leqslant M\mathrm{e}^{\frac{1}{\tau}\ln(\rho(\Phi_{\boldsymbol{G}(\delta)}(\tau)))(t-N_1\tau)}h(t)
$$

因此

$$
\lim_{t\to\infty}(B_1(t,\ x^0),\ B_2(t,\ x^0))=(0,\ 0)\ \forall\, x\in\mathbb{R}_+^5
$$

由此易证当 $t\to\infty$ 时，有

$$
S(t,\ x^0)\to\frac{A}{d}\qquad I(t,\ x^0)\to 0
$$

无菌平衡点 E_0 的全局吸引证毕.

定理 2 如果基本再生数 $\widetilde{R}_0^1>1$，$\widetilde{R}_0^2<1$，系统(2)中的菌株 1 是一致持续生存的.

证 关于菌株 1 的一致持续性的证明，我们应用文献[9-10]的相关知识. 假设

$$
X=\mathbb{R}_+^4,\ X_0=\{x\in\mathbb{R}_+^4:\ x_2>0\},\ \partial X_0:=X\backslash X_0=\{x\in\mathbb{R}_+^4:\ x_2=0\}
$$

设 $P:\mathbb{R}_+^4\longrightarrow\mathbb{R}_+^4$ 是系统(2)的庞加莱映射，即

$$
P(x^0)=(S(\tau,\ x^0),\ B_1(\tau,\ x^0),\ B_2(\tau,\ x^0),\ I(\tau,\ x^0))\ \forall\, x^0\in\mathbb{R}_+^4
$$

由于 X_0 和 ∂X_0 都是正不变集，并且由前面引理 1 证明了系统(2)是耗散系统. 设集合 $M_\partial=\{x\in\mathbb{R}_+^4:P^m(x)\in\partial X_0,\ \forall m>0\}$，因为 $\widetilde{R}_0^2<1$，由定理 1 的证明过程可知，当 $t\to\infty$，在集合 ∂X_0 中，

$$(S(t,y^0),B_2(t,y^0),I(t,y^0))\to\left(\frac{A}{d},0,0\right)$$

则

$$M_\partial=\{(x_1,0,0,0)\in\mathbb{R}_+^4:x_1\geqslant 0\}$$

并且因为 $\widetilde{R}_0^1>1$，有 $\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}_1-\boldsymbol{J}_1}(\tau))>1$，则存在充分小的 δ_1 使得 $\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}_1(\delta_1)-\boldsymbol{J}_1}(\tau))>1$. 因为对于 $t\in[0,\tau]$ 有

$$\lim_{x^0\to\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)}(S(t,x^0),B_1(t,x^0),B_2(t,x^0),I(t,x^0))=\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)$$

那么存在 $\delta_2>0$ 满足 $\forall t\in[0,\tau]$，$\left\|y^0-\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)\right\|\leqslant\delta_2$，使得

$$\left\|(S(t,y^0),B_1(t,y^0),B_2(t,y^0),I(t,y^0))-\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)\right\|\leqslant\delta_1$$

接下来我们只需证明 E_0 在集合 X_0 是弱排斥的就可以了，即证对于每个 $x^0\in X_0$，都有

$$\limsup_{n\to\infty}\left\|P^n(x^0)-\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)\right\|\geqslant\delta_2$$

为此我们采用反证法，假设：对于某个 $y^0\in X_0$，有

$$\limsup_{n\to\infty}\left\|P^n(y^0)-\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)\right\|\leqslant\delta_2$$

则存在 $N_2>0$ 对于所有 $t\geqslant N_2\tau$ 使得

$$\left\|(S(t,y^0),B_1(t,y^0),B_2(t,y^0),I(t,y^0))-\left(\frac{A}{d},0,0,0\right)\right\|\leqslant\delta_1$$

在 $t\geqslant N_2\tau$ 的情况下满足下列不等关系：

$$\dot{B}_1\geqslant\frac{\mu_1\left(\frac{A}{d}-\delta_1\right)}{m_1+\left(\frac{A}{d}-\delta_1\right)}B_1-dB_1-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))B_1$$

根据文献[8]的引理 2.1 可知，对于

$$\dot{B}_1=\frac{\mu_1\left(\frac{A}{d}-\delta_1\right)}{m_1+\left(\frac{A}{d}-\delta_1\right)}B_1-\mathrm{d}B_1-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))B_1$$

存在形如 $\mathrm{e}^{\frac{1}{\tau}\ln(\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}1(\delta1)-\boldsymbol{J}1}(\tau)))t}\widetilde{h}(t)$ 的解，其中 $\widetilde{h}(t)$ 是以 τ 为周期的周期函数. 由 $\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}_1(\delta_1)-\boldsymbol{J}_1}(\tau))>1$，可知当 $t\to\infty$ 时，$\mathrm{e}^{\frac{1}{\tau}\ln(\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}1(\delta1)-\boldsymbol{J}1}(\tau)))t}\widetilde{h}(t)\to\infty$. 所以对于任意的非负初值 y^0，总会存在一个充分小的 $\widetilde{M}$ 使得

$$B_1(N_2\tau,y^0)\geqslant\widetilde{M}h(0)$$

由比较原理，对于 $t\geqslant N_2\tau$，同样满足

$$B_1(t,x^0)\geqslant\widetilde{M}\mathrm{e}^{\frac{1}{\tau}\ln(\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}1(\delta1)-\boldsymbol{J}1}(\tau)))(t-N_2\tau)}\widetilde{h}(t)$$

所以当 $t\to\infty$ 时，$B_1(t,x^0)\to\infty$，与前面假设矛盾，因此无菌平衡点 E_0 在集合 X_0 中是弱排斥. 那么，当 $\widetilde{R}_0^1>1$，$\widetilde{R}_0^2<1$ 时，系统(2)的菌株 1 是一致持续生存的.

进一步地，结合文献[10]的定理 1.3.1，定理 1.3.6 以及定理 3.1.1，最终可以证明当 $\widetilde{R}_0^1>1$，$\widetilde{R}_0^2<1$，

系统(2)存在周期解. 证毕.

下面在给出菌株2是一致持续生存的定理之前，我们需要引入菌株2的入侵再生数. 由于实际应用中细菌的增长比营养输入要慢得多，假设营养S以快时间尺度变化，从而达到拟平衡态，则系统(2)化简为下面系统(5)，即由B_1, B_2, I组成的系统：

$$\begin{cases} \dot{B}_1 = \dfrac{\mu_1 \overline{S}}{m_1 + \overline{S}} B_1 - \mathrm{d}B_1 - \dfrac{\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))}{1+hI} B_1 \\ \dot{B}_2 = \dfrac{\mu_2 \overline{S}}{m_2 + \overline{S}} B_2 - (d+\varepsilon_3) B_2 - \varepsilon_2(\widetilde{C}(t)) B_2 \\ \dot{I} = \alpha B_2 - (d+\varepsilon_4) I - \dfrac{\eta I B_1}{1+hI} \end{cases} \tag{5}$$

其中$\overline{S}$表示由营养S达到拟平衡态解得的表达式. 假设

$$X = \mathbb{R}_+^4,\ X_0 = \{x \in \mathbb{R}_+^4: x_i > 0,\ i=3,4\},\ \partial X_0 := X \backslash X_0 = \{x \in \mathbb{R}_+^4: x_3 = 0 \text{ 或 } x_4 = 0\}$$

下面证明在∂X_0中边界周期解$\widetilde{E}_1 = (\widetilde{S}, \widetilde{B}_1, 0, 0)$的唯一性. 即证明

$$\dot{B}_1 = B_1 \left(\frac{\mu_1 f(B_1)}{m_1 + f(B_1)} - d - \varepsilon_1(\widetilde{C}(t)) \right) \tag{6}$$

存在唯一的周期解. 解得

$$\overline{S} = f(B_1) = \frac{\gamma_1 A - \gamma_1 d m_1 - \mu_1 B_1 + \sqrt{(\gamma_1 A - \gamma_1 d m_1 - \mu_1 B_1)^2 + 4\gamma_1{}^2 A m_1 d}}{2d\gamma_1}$$

进一步关于B_1求导得$\dfrac{\partial f}{\partial B_1} < 0$. 为了后面表达形式简单，令$g(B_1) = \dfrac{\mu_1 f(B_1)}{m_1 + f(B_1)}$.

然后作(6)式的庞加莱映射$P: \mathbb{R}_+ \longrightarrow \mathbb{R}_+$. 当$B_1(0) = B_{10}$，则

$$P(B_{10}) = B_1(\tau, B_{10})$$

其中$B_1(t, B_{10})$是方程(6)初值为B_{10}的解. 令：

$$v(t) = \frac{\partial B_1}{\partial B_{10}}(t, B_{10})$$

则

$$P'(B_{10}) = \frac{\partial B_1}{\partial B_{10}}(\tau, B_{10}) = v(\tau)$$

由

$$v'(t) = v(t)\left[g(B_1(t, B_{10})) - d - \varepsilon_1(\widetilde{C}(t)) + \frac{\partial g(B_1(t, B_{10}))}{\partial B_{10}} B_1(t, B_{10})\right]$$

求解$v(t)$可得

$$P'(B_{10}) = \mathrm{e}^{\int_0^\tau \left[g(B_1(t, B_{10})) - d - \varepsilon_1(\widetilde{C}(t)) + \frac{\partial g(B_1(t, B_{10}))}{\partial B_{10}} B_1(t, B_{10})\right] \mathrm{d}t}$$

假设存在两个不相同的周期解使得

$$P(B_{11}) = B_{11} \qquad P(B_{12}) = B_{12}$$

不失一般性我们假设$B_{11} < B_{12}$. 由庞加莱映射的连续可微性存在B_{1m}满足$B_{11} < B_{1m} < B_{12}$，使得：

$$|B_{11} - B_{12}| = |P(B_{11}) - P(B_{12})| = |P'(B_{1m})|\,|B_{11} - B_{12}| \tag{7}$$

且$B_1(t, B_{11}) < B_1(t, B_{1m}) < B_1(t, B_{12})$.

如果$B_1(t, B_{11})$是满足(6)式的一个周期解，则有

$$\int_0^\tau [g(B_1(t, B_{11})) - d - \varepsilon_1(\widetilde{C}(t))]\mathrm{d}t = 0$$

由前面得到的$\dfrac{\partial f}{\partial B_1}<0$知

$$\frac{\partial g}{\partial B_1}=\frac{\mu_1 m_1 \dfrac{\partial f}{\partial B_1}}{(m_1+f)^2}<0$$

所以

$$\begin{aligned} P'(B_{1m}) &= e^{\int_0^\tau \left[g(B_1(t, B_{1m}))-d-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))+\frac{\partial g(B_1(t, B_{1m}))}{\partial B_{1m}}B_1(t, B_{1m})\right]dt} < \\ & e^{\int_0^\tau \left[g(B_1(t, B_{11}))-d-\varepsilon_1(\widetilde{C}(t))+\frac{\partial g(B_1(t, B_{1m}))}{\partial B_{1m}}B_1(t, B_{1m})\right]dt} = \\ & e^{\int_0^\tau \frac{\partial g(B_1(t, B_{1m}))}{\partial B_{1m}}B_1(t, B_{1m})dt} < 1 \end{aligned} \tag{8}$$

与(7)式矛盾，所以在 ∂X_0 中存在唯一的边界周期解 $\widetilde{E}_1=(\widetilde{S}, \widetilde{B}_1, 0, 0)$. 下面定义在边界周期解 $\widetilde{E}_1$ 上的入侵再生数 $\widetilde{R}_0^{21}$，

$$\boldsymbol{F}_3(t)=\begin{pmatrix} \dfrac{\mu_1 \widetilde{S}(t)}{m_1+\widetilde{S}(t)} & 0 \\ 0 & \dfrac{\mu_2 \widetilde{S}(t)}{m_2+\widetilde{S}(t)} \end{pmatrix}$$

$$\boldsymbol{J}_3(t)=\begin{pmatrix} d+\varepsilon_1(\widetilde{C}(t)) & 0 \\ 0 & d+\varepsilon_2(\widetilde{C}(t))+\varepsilon_3 \end{pmatrix}$$

$$(L_3\phi_3)(t)=\int_0^\infty \boldsymbol{Y}_3(t, t-a)\boldsymbol{F}_3(t, t-a)\phi_3(t, t-a)da\ \forall t\in\mathbb{R},\ \phi\in C_\tau$$

则 $\widetilde{R}_0^{21}:=\rho(L_3)$，且 $\widetilde{R}_0^{21}:=\rho(L_3)>1$ 等价于 $\rho(\Phi_{\boldsymbol{F}_3-\boldsymbol{J}_3}(\tau))>1$.

下面证明当 $\widetilde{R}_0^2>1$，$\widetilde{R}_0^{21}>1$ 时，$\widetilde{E}_1$ 在集合 X_0 是弱排斥的，类似定理 2 采用反证法，这里省略证明过程. 由此，得到下面定理 3.

定理 3　如果基本再生数 $\widetilde{R}_0^2>1$，$\widetilde{R}_0^{21}>1$，系统(5) 中的菌株 2 是一致持续生存的.

参考文献：

[1] LEE H H, MOLLA M N, CANTOR C R, et al. Bacterial Charitywork Leads to Population-Wide Resistance [J]. Nature, 2010, 467: 82-86.

[2] WANG W D, ZOU X F. Modeling the Role of Altruism of Antibiotic-Resistant Bacteria [J]. J Math Biol, 2014, 68: 1317-1339.

[3] GAO T, WANG W D, LIU X N. Mathematical Analysis of an HIV Model with Impulsive Antiretroviral Drug Doses [J]. Math Comput Simulat, 2011, 82: 653-665.

[4] SMITH R, WAHL L. Distinct Effects of Protease and Reverse Transcriptase Inhibition in an Immunological Model of HIV-1 Infection with Impulsive Drug Effects [J]. B Math Biol, 2004, 66: 1259-1283.

[5] SMITH R, WAHL L. Drug Resistance in an Immunological Model of HIV-1 Infection with Impulsive Drug Effects [J]. B Math Biol, 2005, 67: 783-813.

[6] BACAËR N, GUERNAOUI S. The Epidemic Threshold of Vector-Borne Diseases with Seasonality [J]. J Math Biol, 2006, 53: 421-436.

[7] WANG W D, ZHAO X Q. Threshold Dynamics for Compartmental Epidemic Models in Periodic Environments [J]. J Dyn Diff Equat, 2008, 20: 699-717.

[8] ZHANG F, ZHAO X Q. A Periodic Epidemic Model in a Patchy Environment [J]. J Math Anal Appl, 2007, 325: 496-516.

[9] LOU J, LOU Y J, WU J H. Threshold Virus Dynamics with Impulsive Antiretroviral Drug Effects [J]. J Math Biol, 2012, 65: 623-652.

[10] ZHAO X Q. Dynamical Systems in Population Biology [M]. Berlin: Springer, 2003.

Dynamical Analysis of a Two-Strain Bacteria Model with Impulsive Antibiotic Effect

YAN Chao, WANG Wen-di, ZENG Hao, GOU Zhi-xue

Department of Mathematics and Statistics, Northwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: In this paper, a 4-dimensional chemostat model of two-strain bacteria with impulsive antibiotic effect is proposed. By defining the spectral radius of a next infection operator in the periodic system to describe the basic reproduction number, the bacteria-free equilibrium is shown to be globally asymptotically stable by proving that the equilibrium is globally attractive and locally asymptotically stable. Moreover, the conditions of uniform persistence of Bacteria 1 and Bacteria 2 are given.

Key words: basic reproduction number; periodic system; global stability; invasion reproduction number; uniform persistence

责任编辑 张 枸