DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2016.11.010

一个具有 Logistic 增长、恢复率和 CTL 免疫反应的乙肝病毒感染模型①

汪　洋，　刘贤宁

西南大学 数学与统计学院，重庆 400715

摘要：建立了一个具有 Logistic 增长、恢复率和 CTL 免疫反应的乙肝病毒感染模型. 得到了无免疫平衡点和正平衡点存在且唯一的充分条件以及两个基本再生数. 通过构造 Lyapunov 函数，得到了该模型无感染平衡点、无免疫平衡点及正平衡点的全局稳定性.

关　键　词：Logistic 增长；恢复率；CTL 免疫反应；全局稳定性

中图分类号：O175.13　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1673-9868(2016)11-0064-05

文献[1]借鉴仓室模型的建模思想提出一个三维乙肝病毒感染模型. 文献[2-3]根据病毒拟平衡态假设将三维模型降维以便于分析. 文献[4-5]引入 Logistic 增长机制使模型更加符合生物背景. 文献[6-7]考虑感染肝细胞通过特殊机制自我修复成为健康肝细胞这一特点在模型中加入返回项. 此外，CTL 免疫反应的加入也使得模型更加完善.

本文根据以上生物背景，建立以下乙肝病毒感染模型：

$$\begin{cases} \dot{x} = r_1 x\left(1 - \dfrac{x+y}{K}\right) - \beta x y + \delta y \\ \dot{y} = r_2 y\left(1 - \dfrac{x+y}{K}\right) + \beta x y - \delta y - a y - p y z \\ \dot{z} = c y z - b z \end{cases} \tag{1}$$

其中：x，y，z 分别是健康肝细胞、感染肝细胞和 CTL 免疫细胞的密度，健康肝细胞和感染肝细胞服从 Logistic 增长规律；r_1 和 r_2 分别是健康肝细胞和感染肝细胞的内禀增长率；K 是肝细胞的最大承载量；β 是感染率；δ 是感染细胞直接恢复成健康细胞的恢复率；a 是感染细胞的因病死亡率；p 是免疫细胞吞噬感染细胞的速率；c 是感染细胞激发免疫细胞的速率；b 是免疫细胞的死亡率. 所有参数为正.

1　平衡点和基本再生数

系统(1) 总是存在以下两个平衡点：肝坏死平衡点

$$E_0 = (0,\ 0,\ 0)$$

无感染平衡点

$$E_1 = (x_1,\ 0,\ 0) = (K,\ 0,\ 0)$$

定义：

① 收稿日期：2015-07-10
基金项目：国家自然科学基金资助项目(11271303)；重庆市研究生科研创新项目(CYS2015051).
作者简介：汪　洋(1990-)，男，江苏昆山人，硕士研究生，主要从事动力系统的研究.
通信作者：刘贤宁，教授，博士研究生导师.

$$\varphi_1=\frac{\beta K}{r_2}\qquad \varphi_2=\frac{r_2}{a+\delta}\qquad \varphi_3=\frac{r_2}{a+\delta+\frac{r_2}{K}\frac{b}{c}}$$

如果 $\varphi_1>1$，$\varphi_2>1$，那么存在一个无免疫平衡点

$$E_2=(x_2,\ y_2,\ 0)=\left(x_2,\ \frac{\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)x_2+(r_2-a-\delta)}{\frac{r_2}{K}},\ 0\right)$$

这里 x_2 是方程(2)的正根：

$$-\left[\frac{\beta}{r_2}(\beta K-r_2+r_1)\right]x_2^2+Bx_2+\frac{\delta(r_2-a-\delta)}{\frac{r_2}{K}}=0 \tag{2}$$

其中 B 是方程(2)的一次项系数，由二次函数知识易知方程(2)只有一个正根，即 E_2 是唯一的.

如果 $\varphi_1>1$，$\varphi_3>1$，那么存在一个正平衡点

$$E^*=(x^*,\ y^*,\ z^*)=\left(x^*,\ \frac{b}{c},\ \frac{\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)x^*+\left(r_2-a-\delta-\frac{r_2}{K}\frac{b}{c}\right)}{p}\right)$$

这里 x^* 是方程(3)的正根：

$$-\frac{r_1}{K}x^{*2}+B'x^*+\frac{\delta b}{c}=0 \tag{3}$$

其中 B' 是方程(3)的一次项系数，由二次函数知识易知方程(3)只有一个正根，即 E^* 是唯一的.

系统(1)的基本再生数定义为：

$$R_0=\frac{\beta K}{a+\delta}$$

系统(1)的免疫再生数定义为：

$$R_1=\frac{cy_2}{b}$$

2　稳定性分析

定理1　肝坏死平衡点 E_0 是不稳定的.

证　系统(1)在 E_0 的特征方程为：

$$(\lambda-r_1)(\lambda-r_2+a+\delta)(\lambda+b)=0$$

显然它有一个正根 $\lambda=r_1$，由 Routh-Hurwitz 判据可知 E_0 是不稳定的.

定理2　当 $R_0\leqslant 1$ 时，无感染平衡点 E_1 是全局渐近稳定的.

证　定义一个 Lyapunov 函数：

$$V_1=y+\frac{p}{c}z$$

沿着系统(1)轨线的全导数为：

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}V_1}{\mathrm{d}t}=&r_2y\left(1-\frac{x+y}{K}\right)+\beta xy-\delta y-ay-pyz+\frac{p}{c}(cyz-bz)=\\&(r_2-a-\delta)y-\frac{r_2}{K}y^2+\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)xy-\frac{pb}{c}z\leqslant\\&(r_2-a-\delta)y-\frac{r_2}{K}y^2+\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)Ky-\frac{pb}{c}z=\\&(\beta K-a-\delta)y-\frac{r_2}{K}y^2-\frac{pb}{c}z=\end{aligned}$$

$$(R_0-1)(a+\delta)y-\frac{r_2}{K}y^2-\frac{pb}{c}z$$

当 $R_0\leqslant 1$ 时可以确保$\frac{\mathrm{d}V_1}{\mathrm{d}t}\leqslant 0$ 对于所有的 $x>0$，$y\geqslant 0$，$z\geqslant 0$ 成立. $\frac{\mathrm{d}V_1}{\mathrm{d}t}=0$ 当且仅当 $y=0$，$z=0$，进一步得 $x=x_1=K$. 所以 $M=\{E_1\}$ 是$\left\{x,\ y,\ z\ \middle|\ \frac{\mathrm{d}V_1}{\mathrm{d}t}=0\right\}$中的最大不变集. 由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可知 E_1 是全局渐近稳定的.

定理 3　当 $\varphi_1>1$，$\varphi_2>1$，$R_1\leqslant 1$ 时，无免疫平衡点 E_2 是全局渐近稳定的.

证　定义一个 Lyapunov 函数：

$$V_2=\frac{\beta-\frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}}\left(x-x_2-x_2\ln\frac{x}{x_2}\right)+\left(y-y_2-y_2\ln\frac{y}{y_2}\right)+\frac{p}{c}z$$

由平衡点方程

$$r_1x_2\left(1-\frac{x_2+y_2}{K}\right)-\beta x_2y_2+\delta y_2=0$$

可得

$$\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}=\frac{r_1}{y_2}\left(1-\frac{x_2}{K}\right)>0$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为：

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}V_2}{\mathrm{d}t}=&\frac{\beta-\frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}}\ \frac{x-x_2}{x}\left[r_1x\left(1-\frac{x+y}{K}\right)-\beta xy+\delta y\right]+\\
&\frac{y-y_2}{y}\left[r_2y\left(1-\frac{x+y}{K}\right)+\beta xy-\delta y-ay-pyz\right]+\frac{p}{c}(cyz-bz)=\\
&\frac{\beta-\frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}}(x-x_2)\left[r_1-\frac{r_1}{K}x-\left(\frac{r_1}{K}+\beta\right)y+\delta\ \frac{y}{x}\right]+\\
&(y-y_2)\left[r_2-\frac{r_2}{K}y+\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)x-\delta-a-pz\right]+pyz-\frac{pb}{c}z=\\
&\frac{\beta-\frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}}(x-x_2)\left[\frac{r_1}{K}x_2+\left(\frac{r_1}{K}+\beta\right)y_2-\delta\ \frac{y_2}{x_2}-\frac{r_1}{K}x-\left(\frac{r_1}{K}+\beta\right)y+\delta\ \frac{y}{x}\right]+\\
&(y-y_2)\left[\frac{r_2}{K}y_2-\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)x_2-\frac{r_2}{K}y+\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)x\right]+py_2z-\frac{pb}{c}z=\\
&\frac{\beta-\frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}}(x-x_2)\left[\frac{r_1}{K}(x_2-x)+\delta y\left(\frac{1}{x}-\frac{1}{x_2}\right)+\left(\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}\right)(y_2-y)\right]+\\
&(y-y_2)\left[\frac{r_2}{K}(y_2-y)+\left(\beta-\frac{r_2}{K}\right)(x-x_2)\right]+\frac{pb}{c}z(R_1-1)=\\
&-\frac{\beta-\frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K}+\beta-\frac{\delta}{x_2}}\left(\frac{r_1}{K}+\frac{\delta y}{xx_2}\right)(x-x_2)^2-\frac{r_2}{K}(y-y_2)^2+\frac{pb}{c}z(R_1-1)
\end{aligned}$$

当 $R_1 \leqslant 1$ 时可以确保$\frac{dV_2}{dt} \leqslant 0$ 对于所有的 $x > 0$，$y > 0$，$z \geqslant 0$ 成立. $\frac{dV_2}{dt} = 0$ 当且仅当 $x = x_2$，$y = y_2$，$z = 0$. 所以 $M = \{E_2\}$ 是$\left\{x, y, z \mid \frac{dV_2}{dt} = 0\right\}$ 中的最大不变集. 由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可知 E_2 是全局渐近稳定的.

定理 4 当 $\varphi_1 > 1$，$\varphi_3 > 1$ 时，正平衡点 E^* 是全局渐近稳定的.

证 定义一个 Lyapunov 函数：

$$V^* = \frac{\beta - \frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}}\left(x - x^* - x^* \ln \frac{x}{x^*}\right) + \left(y - y^* - y^* \ln \frac{y}{y^*}\right) + \frac{p}{c}\left(z - z^* - z^* \ln \frac{z}{z^*}\right)$$

由平衡点方程

$$r_1 x^*\left(1 - \frac{x^* + y^*}{K}\right) - \beta x^* y^* + \delta y^* = 0$$

可得

$$\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*} = \frac{r_1}{y^*}\left(1 - \frac{x^*}{K}\right) > 0$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为：

$$\begin{aligned}
\frac{dV^*}{dt} = {} & \frac{\beta - \frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}} \frac{x - x^*}{x}\left[r_1 x\left(1 - \frac{x + y}{K}\right) - \beta x y + \delta y\right] + \\
& \frac{y - y^*}{y}\left[r_2 y\left(1 - \frac{x + y}{K}\right) + \beta x y - \delta y - a y - p y z\right] + \frac{p}{c} \frac{z - z^*}{z}(c y z - b z) = \\
& \frac{\beta - \frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}}(x - x^*)\left[r_1 - \frac{r_1}{K}x - \left(\frac{r_1}{K} + \beta\right)y + \delta \frac{y}{x}\right] + \\
& (y - y^*)\left[r_2 - \frac{r_2}{K}y + \left(\beta - \beta \frac{r_2}{K}\right)x - \delta - a - p z\right] + \frac{p}{c}(z - z^*)(c y - b) = \\
& \frac{\beta - \frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}}(x - x^*)\left[\frac{r_1}{K}x^* + \left(\frac{r_1}{K} + \beta\right)y^* - \delta \frac{y^*}{x^*} - \frac{r_1}{K}x - \left(\frac{r_1}{K} + \beta\right)y + \delta \frac{y}{x}\right] + \\
& (y - y^*)\left[\frac{r_2}{K}y^* - \left(\beta - \frac{r_2}{K}\right)x^* + p z^* - \frac{r_2}{K}y + \left(\beta - \frac{r_2}{K}\right)x - p z\right] + \frac{p}{c}(z - z^*)(c y - c y^*) = \\
& \frac{\beta - \frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}}(x - x^*)\left[\frac{r_1}{K}(x^* - x) + \delta y\left(\frac{1}{x} - \frac{1}{x^*}\right) + \left(\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}\right)(y^* - y)\right] + \\
& (y - y^*)\left[\frac{r_2}{K}(y^* - y) + \left(\beta - \frac{r_2}{K}\right)(x - x^*) + p(z^* - z)\right] + p(z - z^*)(y - y^*) = \\
& -\frac{\beta - \frac{r_2}{K}}{\frac{r_1}{K} + \beta - \frac{\delta}{x^*}}\left(\frac{r_1}{K} + \frac{\delta y}{x x^*}\right)(x - x^*)^2 - \frac{r_2}{K}(y - y^*)^2
\end{aligned}$$

$\frac{dV^*}{dt} \leqslant 0$ 对于所有的 $x > 0$，$y > 0$，$z > 0$ 成立. $\frac{dV^*}{dt} = 0$ 当且仅当 $x = x^*$，$y = y^*$，进一步得 $z = z^*$. 所

以 $M=\{E^*\}$ 是 $\left\{x, y, z \mid \frac{\mathrm{d}V^*}{\mathrm{d}t}=0\right\}$ 中的最大不变集. 由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可知 E^* 是全局渐近稳定的.

3　结　论

本文建立了一个具有 Logistic 增长、恢复率以及 CTL 免疫反应的乙肝病毒感染模型. 由 Routh-Hurwitz 判据得到肝坏死平衡点是不稳定的，通过构造 Lynapunov 函数分别得到了无感染平衡点、无免疫平衡点和正平衡点的全局稳定性. 本文模型在健康肝细胞和感染肝细胞这两个微分方程中引入 Logistic 增长项，使得模型更加符合生物背景. 通过对乙肝病毒的拟平衡态假设来降维从而简化了模型. CTL 免疫反应的引入使得模型的结果更加丰富.

时滞微分方程在乙肝模型的研究中也越来越受欢迎，因此如果在本文模型中引入各种时滞，则将使得模型更加合理但同时也更加复杂. 在接下来的工作中，我们将着手这方面的研究.

参考文献：

[1] NOWAK M A，BONHOEFFER S，HILL A M，et al. Viral Dynamics in Hepatitis B Virus Infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA，1996，93(9)：4398－4402.

[2] BARTHOLDY C，CHRISTENSEN J P，WODARZ D，et al. Persistent Virus Infection Despite Chronic Cytotoxic T-lymphocyte Activation in Gamma Interferon-Deficient Mice Infected with Lymphocytic Choriomeningitis Virus [J]. J Virol，2000，74(22)：10304－10311.

[3] WODARZ D，CHRISTENSEN J P，THOMSEN A R. The Importance of Lytic and Nonlytic Immune Responses in Viral Infections [J]. Trends Immunol，2000，23(4)：194－200.

[4] CIUPE S M，RIBEIRO R M，NELSON P W，et al. The Role of Cells Refractory to Productive Infection in Acute Hepatitis B Viral Dynamics [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2007，104(12)：5051－5055.

[5] CUIPE S M，RIBEIRO R M，NELSON P W，et al. Modeling the Mechanisms of Acute Hepatitis B Virus Infection [J]. J Theo Biol，2007，247：23－35.

[6] TIAN Y，LIU X. Global Dynamics of a Virus Dynamical Model with General Incidence Rate and Cure Rate [J]. Nonlinear Anal Real World Appl，2014，16：17－26.

[7] HATTAF K，YOUSFI N，TRIDANE A. Mathematical Analysis of a Virus Dynamics Model with General Incidence Rate and Cure Rate [J]. Nonlinear Anal Real World Appl，2012，13(4)：1866－1872.

An HBV Infection Model with Logistic Growth，Cure Rate and CTL Immune Response

WANG　Yang，　LIU Xian-ning

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

Abstract：In this paper，we propose an HBV infection model with logistic growth，cure rate and CTL immune response，prove the sufficient conditions of the existence and uniqueness of the immune-free equilibrium and positive equilibrium，obtain two basic reproduction numbers and，by constructing the Lyapunov function，get the global stability of the infection-free equilibrium，immune-free equilibrium and the positive equilibrium of the model.

Key words：logistic growth；cure rate；CTL immune response；global stability

责任编辑　张　枸