

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2017.03.016

# 具有饱和免疫作用的病毒动力学模型稳定性分析<sup>①</sup>

舒梦诗, 王稳地, 姚苗然, 张金金

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

**摘要:** 建立了一个考虑 CD8+细胞饱和和免疫作用的四维 HIV 病毒感染的动力学模型. 证明了解的正当性和有界性, 得到了感染再生数  $R_0$  和免疫再生数  $R_E$ . 通过构造 Lyapunov 函数得到了无感染平衡点、感染平衡点及免疫平衡点的全局稳定性, 且不同的 CD8+细胞激活率对于 HIV 病毒感染的进程有着不一样的影响.

**关键词:** 饱和免疫; 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(2017)03-0102-06

人类免疫缺陷病毒(HIV)是一种攻击人体免疫系统的病毒, 主要攻击对象是细胞免疫中较为重要的 T 淋巴细胞. T 淋巴细胞中较重要的是 T 辅助淋巴细胞 CD4 和 T 抑制细胞 CD8, 其中 T 辅助淋巴细胞(CD4)带有大量 CD4+分子, 当有病毒入侵时, CD4+对免疫系统发出对抗信息, 起到免疫应答的枢纽作用. 但 CD4+本身不杀病毒, 主要是 CD8+细胞接到对抗信息后抑制和抗击病毒, 因为 HIV 病毒对 CD4+分子有亲嗜性, 凡带有 CD4 分子的细胞都会成为它侵害的靶子, 所以在 HIV 病毒感染的同时 CD4+细胞也会受到攻击. 人体感染了 HIV 后, 免疫系统就会受到损伤, 主要表现为 CD4 数量的大量减少, CD8 数量刚开始会相对增多, 但随着病情发展, CD8 细胞也会开始下降, 直到 T 细胞几乎完全消失<sup>[1-2]</sup>.

在研究 HIV 感染和人体免疫时, 真正起免疫杀伤作用的是 CD8+细胞, 但免疫作用却离不开 CD4+细胞的信息处理和传递<sup>[3-4]</sup>, CD8+细胞中的穿孔蛋白酶和颗粒酶是参与 CTL 免疫反应的主要物质, 能杀死感染的 T 细胞, CD8+细胞还有部分细胞结构不引起细胞毒溶素反应, 但能使得感染的细胞内 HIV 病毒粒子的繁殖减慢, 如抗 HIV 因子(CAF); 或者减少病毒粒子的感染, 如 MIP-1 $\beta$ (RANTES)作用于 HIV 病毒感染健康 CD4+细胞的黏附点位上, 进而能有效地降低病毒粒子的释放和健康 CD4+细胞的感染<sup>[4-7]</sup>. 文献[5]从 CD8+细胞这 3 个方面的免疫作用重点研究对比了 CD8+细胞这 3 种免疫作用的重要性. 在其基础上我们将 CD8+细胞数量考虑为变量, 且将 CTL 免疫反应的线性项进一步合理地考虑为饱和形式, 重点研究了 CD8+细胞对于解动力学性态的影响.

设  $T(t), I(t), V(t), E(t)$  分别是健康的 CD4+细胞、感染的 CD4+细胞、HIV 病毒粒子和激活的 CD8+细胞浓度, 建立下面的数学模型:

$$\begin{cases} T'(t) = \lambda_1 - \mu_1 T(t) - \beta \left( 1 - \frac{ef_e E(t)}{mf_e E(t) + M_{\frac{1}{2}}} \right) T(t)V(t) \\ I'(t) = \beta \left( 1 - \frac{ef_e E(t)}{mf_e E(t) + M_{\frac{1}{2}}} \right) T(t)V(t) - \delta I(t) - k \frac{mf_k E(t)}{mf_k E(t) + H_{\frac{1}{2}}} I(t) \\ V'(t) = \rho \left( 1 - \frac{rf_r E(t)}{rf_r E(t) + G_{\frac{1}{2}}} \right) I(t) - cV(t) \\ E'(t) = \frac{\gamma I(t)E(t)}{h + I(t) + E(t)} - \mu_2 E(t) \end{cases} \quad (1)$$

① 收稿日期: 2016-04-08  
基金项目: 国家自然科学基金项目(11571284).  
作者简介: 舒梦诗(1992-), 女, 四川雅安人, 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:  $\mu_1, \delta, c, \mu_2$  分别是  $T, I, V, E$  对应的死亡率; 健康的 CD4 + 细胞以常量  $\lambda_1$  进入; CD8 + 细胞的激活项采用的是文献[7]中由 Deboer 提出的饱和发生率函数  $\frac{\gamma E(t)I(t)}{h + I(t) + E(t)}$ ,  $\gamma, h$  分别表示的是 CTL 免疫反应激活率和饱和常数; 参数  $f_k$  表示的是 CD8 + 细胞免疫中 CTL 反应的免疫速率;  $f_r, f_e$  表示的是 CNAR 反应的两个免疫速率, 参数  $e, M_{\frac{1}{2}}, m, H_{\frac{1}{2}}, r, G_{\frac{1}{2}}$  是免疫蛋白酶在激活的 CD8 + 细胞中所占的比例和在最大免疫速率一半时对应的 CD8 + 细胞浓度(具体意义详见文献[5]), 对于 CTL 免疫作用进一步要求  $H_{\frac{1}{2}} \leq m f_k h$  [7]. 这里所有的参数都是非负的.

**引理 1** 在初始条件  $T(0) > 0, I(0) \geq 0, V(0) \geq 0, E(0) \geq 0$  的情况下, 系统(1)的解都是非负的, 且最终有界.

**证** 反证法. 假设存在某个时刻系统(1)的解出现负值, 不妨记  $t_1$  是第一个使得  $T(t), I(t), V(t)$  至少有一个为零的时刻, 不妨假定  $T(t_1) = 0$ , 则在  $0 < t < t_1$  时,  $T(t) > 0, I(t) > 0, V(t) > 0$ , 在  $t_1$  时刻由系统的第一个方程可得  $T'(t_1) = \lambda > 0$ , 取充分小的  $\epsilon$ , 在  $(t_1 - \epsilon, t_1)$  上有  $T(t) < 0$ , 与假设  $0 < t < t_1$  时  $T(t) > 0$  矛盾, 所以对所有的时间  $t > 0$ , 都有  $T(t) > 0$ . 同理可得  $I(t), V(t)$  的非负性. 通过求解系统(1)的第 4 个方程, 可得:

$$E(t) = E(0)e^{\int_0^t \left[ \frac{\gamma I(\theta)}{h + I(\theta) + E(\theta)} - \mu_2 \right] d\theta} \geq 0$$

故系统(1)的解都是非负的. 特别的, 在初始条件  $T(0) > 0, I(0) > 0, V(0) > 0, E(0) > 0$  下, 系统(1)的解都是正的.

下面证明解是最终有界的, 记

$$L(t) = T(t) + I(t) + \frac{\delta}{\rho} V(t) + E(t)$$

沿着系统(1)的轨道求导, 得到:

$$\begin{aligned} L'(t) &= \lambda_1 - \mu_1 T(t) - \delta I(t) - c V(t) - \mu_2 E(t) - \\ &\quad k \tau_k I - \delta \tau_r I + \frac{\gamma I(t) E(t)}{h + I(t) + E(t)} \leq \\ &\quad \lambda_1 - a L(t) + M \end{aligned}$$

其中:  $a = \max\{\mu_1, \delta, c, \mu_2\}$ ,  $M = \max f(I, E)$  是饱和函数  $f(I, E)$  的最大值, 且记

$$F_e(E) = \frac{e f_e E}{e f_e E + M_{\frac{1}{2}}}$$

$$F_k(E) = \frac{m f_k E}{m f_k E + H_{\frac{1}{2}}}$$

$$F_r(E) = \frac{r f_r E}{r f_r E + G_{\frac{1}{2}}}$$

因此可以得到解的存在区间为  $[0, \infty)$ , 解是最终有界的, 引理得证.

由引理 1 进一步有

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} L(t) \leq \frac{M + \lambda_1}{a}$$

由系统(1)的第一个方程得到:

$$T'(t) \leq \lambda_1 - \mu_1 T(t)$$

求解得到:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq \frac{\lambda_1}{\mu_1}$$

对系统(1)的第四个方程, 可以得到  $E'(t) \leq M - \mu_2 E(t)$ , 求解可得:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} E(t) \leq \frac{M}{\mu_2}$$

由此, 可得到系统(1) 的可行域为:

$$D = \left\{ (T, I, V, E) \mid 0 < T(t) < \frac{\lambda_1}{\mu_1} + 1, 0 < I(t) < \frac{\lambda_1}{\mu_1 + \delta} + 1, 0 < V(t) < \frac{\lambda_1}{c} + 1, 0 < E(t) < \frac{M}{\mu_2} + 1 \right\}$$

下面就在  $D$  里进一步研究系统(1) 的动力学性态.

## 1 基本再生数和平衡点

由模型(1), 令变量各自的导数为零, 解方程组得到系统的 3 个平衡点: 无感染平衡点  $E_0 = \left( \frac{\lambda}{\mu_1}, 0, 0, 0 \right)$ 、感染平衡点  $E_1 = (T_1, I_1, V_1, 0)$ 、免疫平衡点  $E^* = (T_2, I_2, V_2, E_2)$ . 在无感染平衡点  $E_0$  处用下一代矩阵<sup>[8]</sup> 求解得到模型的感染基本再生数  $R_0$ ,

$$R_0 = \beta \frac{\lambda}{\mu_1} \frac{1}{\delta} \frac{\rho}{c}$$

该基本再生数  $R_0$  表示一个 HIV 病毒粒子在生命周期中无感染状态下所能感染的正常细胞数释放子代病毒粒子的个数. 当  $R_0 > 1$  时, 无免疫感染平衡点  $E_1$  是唯一存在的, 其中

$$T_1 = \frac{\delta c}{\beta \rho} \quad V_1 = \frac{\lambda - \mu_1 T_1}{\beta T_1} = \frac{\mu_1}{\beta} (R_0 - 1) \quad I_1 = \frac{c}{\rho} V_1 = \frac{\mu_1 c}{\beta \rho} (R_0 - 1)$$

对于免疫平衡点  $E^*$  的存在性, 我们下面的引理.

**引理 2** 当  $\gamma > \mu_2$  和免疫再生数  $R_E = \beta \frac{1}{\mu_1} \frac{\rho}{c} \left( \frac{\lambda}{\delta} - \frac{\mu_2 h}{\gamma - \mu_2} \right) > 1$  时, 存在唯一的免疫正平衡点  $E^*$ .

**证** 当  $E \neq 0$  时, 求解模型(1) 的方程组有:

$$T_2 = \frac{1}{\mu_1} [\lambda - (\delta + k F_k(E_2)) I_2] \quad V_2 = \frac{\rho}{c} (1 - F_r(E_2)) I_2 \quad I_2 = \frac{\mu_2 (h + E_2)}{\gamma - \mu_2}$$

其中  $E_2$  是下面三次方程的根,

$$F(E) = \frac{\mu_1 c}{\beta \rho} \left( \frac{e f_e E + 1}{M_{\frac{1}{2}}} \right) \left( \frac{r f_r E + 1}{G_{\frac{1}{2}}} \right) - \left( \frac{\lambda}{\delta + k F_k(E_2)} - \frac{\mu_2 (h + E_2)}{\gamma - \mu_2} \right) = 0$$

分析可知:  $f_1(E)$  是开口向上的二次函数,  $f_2(E)$  是严格单调减的反比例函数, 在  $[0, \infty)$  上当  $f_2(0) > f_1(0)$  时有且仅有一个交点  $E_2$ , 当  $\gamma > \mu_2$  时  $I_2$  非负且当免疫再生数  $R_E = \frac{f_2(0)}{f_1(0)} > 1$  时, 存在唯一的免疫正平衡点  $E^*$ . 故引理可证. 该免疫再生数  $R_E$  表示一个 HIV 病毒粒子在生命周期中无感染状态下所能感染的正常细胞数释放子代病毒粒子减去被激活的 CD8 + 细胞免疫作用后所剩的个数.

## 2 稳定性分析

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

**证** 定义 Layunov 函数

$$L_0 = T - T_0 - T_0 \frac{T}{T_0} + I + \frac{\delta}{\rho} V + \frac{k}{\gamma} E$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为:

$$L'_0 = \lambda_1 - \mu_1 T(t) - \left[ \frac{\lambda}{T} - \mu_1 - \beta(1 - F_e(E)) V \right] T_0 - k F_k(E) I - \delta F_r(E) I - \frac{\delta c}{\rho} V + \frac{k I E}{h + I + E} - \frac{k \mu_2}{\gamma} E$$

又因为  $\lambda = \mu_1 T_0$ , 代入整理得:

$$L'_0 = \mu_1 T_0 \left( 2 - \frac{T_0}{T} - \frac{T}{T_0} \right) + \frac{\rho c}{\delta} (R_0 - 1) - \frac{k \mu_2}{\gamma} E - \beta F_e(E) \frac{\lambda}{\mu_1} V - \delta F_r(E) I -$$

$$kF_k(E) I \left( 1 - \frac{mf_k E + H_{\frac{1}{2}}}{mf_k(h + I + E)} \right)$$

因为  $I \geq 0, E \geq 0, mf_k h \geq H_{\frac{1}{2}}$ , 所以

$$1 - \frac{mf_k E + H_{\frac{1}{2}}}{mf_k(h + I + E)} > 0$$

因此, 当  $R_0 < 1$  时,  $L'_0 \leq 0$ . 设

$$D_0 = \{(T, I, V, E) \mid L'_0 = 0\}$$

计算  $L'_0 = 0$ , 得到  $D_0$  的最大不变集为:

$$\{(T, I, V, E) \mid T = \frac{\lambda}{\mu_1}, I = 0, V = 0, E = 0\}$$

由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可以得到: 当  $R_0 < 1$  时, 无感染平衡点  $E_0$  是全局渐近稳定的.

**定理 2** 当  $\frac{\mu_2 h}{\gamma - \mu_2} < 1, R_0 > 1, R_E < 1$  时, 感染平衡点  $E_1$  是全局渐近稳定的.

**证** 同上面的证明一样, 定义 Layunov 函数

$$L_1 = 2 \left( T - T_1 - T_1 \frac{T}{T_1} \right) + 2 \left( I - I_1 - I_1 \frac{I}{I_1} \right) + 2 \frac{\delta}{\rho} \left( V - V_1 - V_1 \frac{V}{V_1} \right) + \frac{k}{\gamma} E$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为:

$$\begin{aligned} L'_1 = & 2(\lambda_1 - \mu_1 T(t)) - 2 \left[ \frac{\lambda}{T} - \mu_1 - \beta(1 - F_e(E))V \right] T_1 - \\ & 2kF_k(E) I - 2\delta F_r(E) I - 2 \frac{\delta c}{\rho} V + \frac{kIE}{h + I + E} - \\ & \frac{k\mu_2}{\gamma} E - 2(\beta(1 - F_e(E))TV \frac{1}{I} - \delta - kF_k(E))I_1 - \\ & 2 \left( \delta(1 - F_r(E)) \frac{I}{V} - \frac{\delta c}{\rho} \right) V_1 \end{aligned}$$

又因为  $\lambda = \mu_1 T_1 + \beta T_1 V_1, \rho I_1 = c V_1, \beta T_1 V_1 = \delta I_1$ , 代入整理得:

$$\begin{aligned} L'_1 = & 2\mu_1 T_1 \left( 2 - \frac{T_1}{T} - \frac{T}{T_1} \right) + 2\beta T_1 V_1 \left( 3 - \frac{T_1}{T} - (1 - F_e(E)) \frac{I_1 VT}{IT_1 V_1} - (1 - F_r(E)) \frac{V_1 I}{VI_1} \right) - \\ & \frac{k\mu_2}{\gamma} E - 2\delta F_r(E) I + kF_k(E) \frac{\mu_1 c}{\beta \rho} (R_E - 1) - \\ & kF_k(E) I \left( 1 - 2 \frac{\mu_2 h}{(\gamma - \mu_2)} \frac{1}{I} \right) - kF_k(E) I \left( 1 - \frac{mf_k E + H_{\frac{1}{2}}}{mf_k(h + I + E)} \right) \end{aligned}$$

又  $I \geq 0, E \geq 0, mf_k h \geq H_{\frac{1}{2}}, 0 \leq I < \frac{\lambda_1}{\mu_1 + \delta} + 1, \frac{\mu_2 h}{\gamma - \mu_2} < 1$ , 进而

$$\begin{aligned} 1 - \frac{mf_k E + H_{\frac{1}{2}}}{mf_k(h + I + E)} & > 0 \\ 1 - 2 \frac{\mu_2 h}{(\gamma - \mu_2)} \frac{1}{I} & > 0 \end{aligned}$$

因此, 当  $R_E < 1$  时,  $L'_1 \leq 0$ . 设

$$D_1 = \{(T, I, V, E) \mid L'_1 = 0\}$$

计算  $L'_1 = 0$ , 得到  $D_1$  的最大不变集为:

$$\{(T, I, V, E) \mid T = T_1, I = I_1, V = V_1, E = 0\}$$

由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可以得到: 当  $R_E < 1$  时, 无感染平衡点  $E_1$  是全局渐近稳定的.

**定理 3** 当  $\beta T_2 - \frac{\delta c}{\rho} < 0, R_E > 1$  时, 免疫平衡点  $E^*$  是全局渐近稳定的.

证 同上面的证明一样, 构造 Layunov 函数

$$L_2 = T - T_2 - T_2 \frac{T}{T_2} + I - I_2 - I_2 \frac{I}{I_2} + \frac{\delta}{\rho} \left( V - V_2 - V_2 \frac{V}{V_2} \right) + E - E_2 - E_2 \frac{E}{E_2}$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为:

$$\begin{aligned} L_2' = & \lambda_1 - \mu_1 T(t) - \left[ \frac{\lambda}{T} - \mu_1 - \beta(1 - F_e(E))V \right] T_2 - kF_k(E) I - \\ & \delta F_r(E) I - \frac{\delta c}{\rho} V + \frac{\gamma IE}{h + I + E} - \mu_2 E - \\ & (\beta(1 - F_e(E))TV \frac{1}{I} - \delta - kF_k(E))I_2 - \\ & \left( \delta(1 - F_r(E)) \frac{I}{V} - \frac{\delta c}{\rho} \right) V_2 - \frac{\gamma IE_2}{h + I + E} + \mu_2 E_2 \end{aligned}$$

又因为  $\lambda = \mu_1 T_2 + \beta(1 - F_e(E_2))T_2 V_2$ ,  $\rho(1 - F_r(E_2))I_2 = cV_2$ ,  $\beta T_2 V_2 = (\delta + kF_k(E_2))I_2$ , 代入整理得:

$$\begin{aligned} L_2' = & \mu_1 T_2 \left( 2 - \frac{T_2}{T} - \frac{T}{T_2} \right) + \beta(1 - F_e(E_2)) T_2 V_2 \left( 3 - \frac{T_2}{T} - \frac{I_2 VT}{IT_2 V_2} - \frac{\delta}{\delta + kF_k(E_2)} (1 - F_r(E)) \frac{V_2 I}{VI_2} \right) + \\ & \left( \beta T_2 - \frac{\delta c}{\rho} \right) V + N \left( 2 - \frac{E_2}{E} - \frac{E}{E_2} \right) - kF_k(E) I - \delta F_r(E) I \end{aligned}$$

其中  $N = \max \left\{ \frac{\gamma IE}{h + I + E}, \frac{\gamma I_2 E_2}{h + I_2 + E_2} \right\}$ ,  $I, E$  在闭可行域  $D$  中保证了  $N$  的存在性, 所以当  $\beta T_2 - \frac{\delta c}{\rho} < 0$  时,  $L_2' \leq 0$ . 同理记

$$D_2 = \{(T, I, V, E) \mid L_2' = 0\}$$

计算  $L_2' = 0$ , 得到  $D_2$  的最大不变集为:

$$\{(T, I, V, E) \mid T = T_2, I = I_2, V = V_2, E = E_2\}$$

由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可以得到: 当  $\beta T_2 - \frac{\delta c}{\rho} < 0$  时, 免疫平衡点  $E^*$  是全局渐近稳定的.

### 3 结 论

本文建立了一个考虑 CD8+ 细胞饱和免疫作用的微分模型, 研究了 CD8+ 细胞免疫作用对于 HIV 病毒感染的影响, 结合感染再生数  $R_0$  和免疫再生数  $R_E$  的表达式, 分析可知 CD8+ 的免疫作用并不能直接影响 HIV 病毒感染的发生, 但会影响 HIV 感染的发病时长, 而且若将 CD8+ 细胞的数量考虑为常量, 感染再生数  $R_0$  的值会相对减少, 进而破坏解的稳定性态; 另一方面若将 CD8+ 细胞的激活项考虑为双线性的, 则会过高估计免疫再生数<sup>[9-10]</sup>, 两种情形下对 HIV 病毒感染的治疗都会造成错误的估计, 且注意到只有当 CD8+ 细胞的激活率大于其死亡率时, 细胞免疫才有可能发挥其作用. 通过 Lyapunov 函数和 LaSalle 不变原理分析了平衡点的稳定性, 我们得到当  $\gamma > \mu_2$  时, 呈现出 HIV 感染的三个阶段: 当  $R_0 < 1$  时, 无感染平衡点  $E_0$  全局渐近稳定, HIV 病毒被控制下来; 而当  $R_0 > 1$ ,  $R_E < 1$  时, 感染平衡点  $E_1$  是全局渐近稳定的, HIV 病毒感染成功, 免疫激活失败; 当  $R_E > 1$ ,  $\beta T_2 - \frac{\delta c}{\rho} < 0$  时, 免疫平衡点  $E^*$  全局渐近稳定, 免疫激活成功, HIV 感染进入较长的潜伏期. 而当  $\gamma \leq \mu_2$  时只会呈现出 HIV 感染的前两个阶段, 因为激活的 CD8+ 细胞会始终趋向于零, 免疫平衡点  $E^*$  不存在, 即病情得到快速发展, 不会进入 HIV 感染的潜伏期. 此时若  $R_0 < 1$ , 无感染平衡点  $E_0$  是全局渐近稳定的, 而当  $R_0 > 1$  时, 感染平衡点  $E_2$  是全局渐近稳定的<sup>[11]</sup>. 今后可进一步研究感染平衡点  $E_2$  和免疫平衡点  $E^*$  全局渐近稳定的充要条件.

### 参考文献:

- [1] LEVY J A, MACKEWICZ C E, BARKER E. Controlling HIV Pathogenesis: the Role of the Noncytotoxic Anti-HIV Response of CD8+ T Cells [J]. Immunology Today, 1996, 17(5): 217-224.

- [2] MACKEWICZ C E, LEVY J A. CD8+ Cell Anti-HIV Activity Nonlytic Suppression of Virus Replication [J]. AIDS Research And Human Retroviruses, 1992, 8(6): 1039–1050.
- [3] MACKEWICZ C E, BLACKBOURN D J, LEVY J A. CD8+ T Cells Suppress Human Immunodeficiency Virus Replication by Inhibiting Viral Transcription [J]. Proceedings of The National Academy of Sciences, 1995, 92(6): 2308–2312.
- [4] LOU J, MA Z, LI J. The Impact of the CD8+ Cell Non-Cytotoxic Antiviral Response (CNAR) and Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) Activity in a Cell-to-Cell Spread Model for HIV-1 with a Time Delay [J]. Journal of Biological Systems, 2004, 12(01): 73–90.
- [5] GRAW F, REGOES R R. Predicting the Impact of CD8+ T Cell Polyfunctionality on HIV Disease Progression [J]. Journal of Virology, 2014, 88(17): 10134–10145.
- [6] TINAGO W, COGHLAN E, MACKEN A. Clinical, Immunological and Treatment-Related Factors Associated with Normalised CD4+/CD8+ T-Cell Ratio: Effect of Naive and Memory T-Cell Subsets [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97011.
- [7] ALTHAUS C L, DE BOER R J. Implications of CTL-Mediated Killing of HIV-Infected Cells During the Non-Productive Stage of Infection [J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16468.
- [8] DIEKMANN O, HEESTERBEEK J A P, METZ J A 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.
- [9] 姜翠翠, 王稳地, 付恩骏. 考虑饱和和免疫的病毒动力学模型的稳定性分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2014, 36(1): 59–67.
- [10] DE B R J. Which of Our Modeling Predictions Are Robust [J]. PLoS Comput Biology, 2012, 8(7): 495–512.
- [11] 闫银翠, 王稳地, 付恩骏. 考虑 CTL 免疫作用的 HIV 感染模型的全局动力学性态 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2011, 33(5): 22–27.

## Stability Analysis of a Viral Dynamic Model with Saturated Immune Responses

SHU Meng-shi, WANG Wen-di, YAO Miao-ran, ZHANG Jin-Jin

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

**Abstract:** In this paper, a 4-D viral dynamic model with immune saturation is studied. We prove the positivity and boundedness of the solutions and obtain the infection basic reproductive number  $R_0$  and immune basic reproductive number  $R_E$ . By constructing Lyapunov function, the disease-free equilibrium, disease equilibrium and the immune equilibrium are shown to be globally asymptotically stable under certain conditions respectively, the different active values of CD8+ cell have different impression on viral infection.

**Key words:** saturated immune response; Lyapunov function; global stability

责任编辑 张 构

