

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2017.05.017

结核分枝杆菌动力学模型的稳定性分析^①

姚苗然, 王稳地, 张金金, 舒梦诗

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 研究了一个同时考虑结核分枝杆菌胞内和胞外两种增殖方式的动力学模型. 分析了此模型的结核菌基本再生数和免疫基本再生数, 并借助基本再生数探究了无免疫平衡点的存在性及稳定性, 得到了在无病平衡点处出现后向分支的充要条件, 且该条件和发生率函数及胞内增殖所产生的裂解释放量紧密相关.

关键词: 结核分枝杆菌; 平衡点; 后向分支; 稳定性; 持续性

中图分类号: O175 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-9868(2017)05-0113-07

肺结核是由结核分枝杆菌(结核菌)引起的, 对该疾病的研究多集中于它在个体间的传播, 而其在体内的发展状况十分重要但研究较少. 文献[1]针对体内结核病动态提出如下动力学模型:

$$\begin{aligned}\frac{dM_u}{dt} &= \Lambda - \mu_1 M_u - \beta B M_u \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_u - \sigma M_I - \alpha T M_I \\ \frac{dB}{dt} &= v B \left(1 - \frac{B}{K}\right) - \delta M_u B - \mu_2 B \\ \frac{dT}{dt} &= \rho M_I \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) - \mu_3 T\end{aligned}\tag{1}$$

其中: $M_u(t), M_I(t), B(t), T(t)$ 分别表示 t 时刻体内正常的巨噬细胞的浓度、被感染巨噬细胞的浓度、游离结核菌的浓度和效应 T 细胞的浓度; Λ 表示正常巨噬细胞的生成率; v 表示胞外游离结核菌的增殖速率; K 表示外部环境对胞外结核菌的最大容纳量; ρ 表示效应 T 细胞的增殖率; $T_{\max}$ 表示外部环境对效应 T 细胞的最大容纳量; $\beta B M_u$ 表示正常巨噬细胞的感染发生率函数; $\delta M_u B$ 表示巨噬细胞杀死结核菌的发生率函数; α 表示效应 T 细胞清除感染细胞的速率; $\mu_i (i=1, 2, 3)$ 分别表示正常巨噬细胞、结核菌和效应 T 细胞的自然死亡率; σ 表示被感染巨噬细胞的裂解死亡率, 参考生物背景有 $\mu_1 < \sigma$.

文献[1-2]研究了平衡点的局部稳定性且出现了后向分支, 但它们只考虑结核菌的胞外增殖. 实际上, 结核菌有两种增殖方式, 一种是胞外增殖; 另一种是胞内增殖, 它可以对吞噬它的巨噬细胞产生慢性感染并在其内部进行增殖, 导致细胞裂解, 释放出大量的结核菌, 引起炎症, 形成原始病灶. 研究发现胞内增殖是结核菌逃离清除机制得以大量繁殖并在体内保持自身持续的重要方式^[3]. 为了更好地了解结核菌在体内的动态, 本文同时考虑结核菌胞内和胞外两种增殖方式, 并研究它们对体内结核病进程的影响. 此外, 研究发现当结核菌对巨噬细胞产生慢性感染时, 非线性发生率比双线性发生率更合理^[4-5]. 因此, 本文考虑一般

① 收稿日期: 2016-07-07
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11571284).
作者简介: 姚苗然(1994-), 女, 河南濮阳人, 硕士研究生, 主要从事生物数学研究.
通信作者: 王稳地, 教授, 博士研究生导师.

发生率函数, 推广得到了一个结核病动力学模型, 无量纲化为:

$$\begin{aligned}\frac{dM_u}{dt} &= \mu_1 - \mu_1 M_u - f(M_u, B) \\ \frac{dM_I}{dt} &= f(M_u, B) - \sigma M_I - \alpha T M_I \\ \frac{dB}{dt} &= N \sigma M_I + v B (1 - B) - \delta B M_u - \mu_2 B \\ \frac{dT}{dt} &= \rho \frac{T M_I}{T + c} - \mu_3 T\end{aligned}\quad (2)$$

其中: N 表示被感染的巨噬细胞裂解所释放出结核菌的平均数量, $f(M_u, B)$ 是感染发生率函数. 此外, T 细胞需受抗原 M_I 的刺激才能增殖, 而系统(1)中免疫增加项只和 M_I 有关, 不太合理. 根据文献[6]将免疫细胞的增殖发生率表示为 $\rho \frac{T(t)M_I(t)}{T(t)+c}$, c 表示饱和常数. 显然, 若不改变免疫增加项, 当 $N=0$ 且 $f(M_u, B)=\beta B M_u$ 时, 系统(2)就退化到系统(1).

对于系统(2), 参照生物背景, 我们考虑其发生率函数 $f(M_u, B)$ 满足下列假设:

(H₁) $f(M_u, B)$ 连续可微; 对 $B \geq 0$, 有 $f(0, B) \equiv 0$; 对 $M_u \geq 0$, 有 $f(M_u, 0) \equiv 0$.

(H₂) 对任意的 $M_u > 0, B > 0$, 均有 $\frac{\partial f(M_u, B)}{\partial M_u} > 0$; 对任意的 $M_u \geq 0, B \geq 0$, 有 $\frac{\partial f(M_u, B)}{\partial B} \geq 0$ 和 $B \frac{\partial f(M_u, B)}{\partial B} - f(M_u, B) \leq 0$.

设:

$$\Omega = \left\{ (M_u, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq M_u(t) + M_I(t) \leq 1, 0 \leq B \leq \Gamma, 0 \leq T(t) \leq \frac{\rho}{\mu_3} \right\}$$

$$\Gamma = \frac{v - \mu_2 + \sqrt{(v - \mu_2)^2 + 4vN\sigma}}{2v}$$

易证集合 Ω 是系统(2)的可行域. 本文在可行域 Ω 内研究系统(2)的全局动力学性态.

1 平衡点和基本再生数

系统(2)的无病平衡点为 $E_0(1, 0, 0, 0)$. 应用下一代矩阵的方法^[7]得到系统(2)中结核菌基本再生数为:

$$R_0 = \frac{1}{2} \left[\frac{v}{\delta + \mu_2} + \sqrt{\left(2 - \frac{v}{\delta + \mu_2} \right)^2 + 4 \left(\frac{N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) + v}{\delta + \mu_2} - 1 \right)} \right]$$

令

$$\tau_0 = \frac{N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) + v}{\delta + \mu_2} \quad (3)$$

容易证得: $R_0 > 1 \Leftrightarrow \tau_0 > 1$; $R_0 = 1 \Leftrightarrow \tau_0 = 1$.

定理 1 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 时, 系统(2)存在唯一的无免疫平衡点 $E_1(M_u^1, M_I^1, B^1, 0)$; 当 $R_0 > 1$ 且 $v < \delta + \mu_2$ 时, 系统(2)至少存在一个无免疫平衡点 $\bar{E}_1(\bar{M}_u^1, \bar{M}_I^1, \bar{B}^1, 0)$.

证 对于系统(2), 无免疫平衡点满足:

$$\begin{aligned}\mu_1 - \mu_1 M_u - f(M_u, B) &= 0 \\ f(M_u, B) - \sigma M_I &= 0 \\ N \sigma M_I + v B (1 - B) - \delta B M_u - \mu_2 B &= 0\end{aligned}\quad (4)$$

对方程(4) 求解可得:

$$\begin{aligned} M_u &= 1 - \frac{(\mu_2 + \delta) B - vB(1 - B)}{N\mu_1 + \delta B} & M_I &= \frac{\mu_1 [(\mu_2 + \delta) B - vB(1 - B)]}{\sigma(N\mu_1 + \delta B)} \\ f\left(1 - \frac{(\mu_2 + \delta) B - vB(1 - B)}{N\mu_1 + \delta B}, B\right) &= g(B) & g(B) &:= \frac{\mu_1 [(\mu_2 + \delta) B - vB(1 - B)]}{N\mu_1 + \delta B} \end{aligned} \quad (5)$$

其中 B 是满足 $g(B) > 0$ 的正解.

为了满足 $g(B) > 0$, 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 时, 则 $B > 1 - \frac{\delta + \mu_2}{v} = B_1^*$; 当 $v < \delta + \mu_2$ 时, 任意正数 B 均可保证 $g(B) > 0$. 又因为 $M_u > 0$, 所以

$$B < B_2^* = \frac{v - \mu_2 + \sqrt{\Delta}}{2v}$$

其中

$$\Delta = (v - \mu_2)^2 + 4vN\mu_1 > 0$$

代入可得

$$f(1, B_1^*) - g(B_1^*) > 0 \quad f(0, B_2^*) - g(B_2^*) = -\mu_1 < 0$$

因此系统(2) 在 (B_1^*, B_2^*) 内至少存在一个无免疫平衡点 $E_1(M_u^1, M_I^1, B^1, 0)$.

下面用反证法证明当 $v \geq \delta + \mu_2$ 时, E_1 是系统(2) 唯一的无免疫平衡点. 假设除 E_1 外仍存在无免疫平衡点 $E_2(M_u^2, M_I^2, B^2, 0)$, 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 时, 由假设条件(H₂) 得

$$g'(B^2) < -\frac{Nf(M_u^2, B^2)}{(N\mu_1 + \delta B^2)B^2} \frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^2, B^2) + \frac{\partial f}{\partial B}(M_u^2, B^2) - \frac{f(M_u^2, B^2)}{B^2} < 0$$

若至少存在两个无免疫平衡点, 则有 $g'(B^2) \geq 0$, 由此产生矛盾. 因此, 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 时, 系统(2) 存在唯一的无免疫平衡点 E_1 .

类似地, 当 $R_0 > 1$ 且 $v < \delta + \mu_2$ 时, 代入可得: $f(1, 0) - g(0) = 0$ 且 $f(0, B_2^*) - g(B_2^*) = -\mu_1 < 0$. 当 $R_0 > 1$ 时,

$$\frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) - g'(0) = \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) - \frac{\delta + \mu_2 - v}{N} > 0$$

则在 $(0, B_2^*)$ 内至少存在一个无免疫平衡点 $\bar{E}_1(\bar{M}_u^1, \bar{M}_I^1, \bar{B}^1, 0)$. 定理得证.

根据基本再生数的定义, 可得系统(2) 相应无免疫平衡点 E_1 处的免疫基本再生数 $R_1 = \frac{\rho M_I^1}{c\mu_3}$.

2 稳定性分析

定理 2 当 $R_0 < 1$ 时, 无病平衡点 E_0 是局部渐近稳定的.

证 考虑系统(2) 在 E_0 处的雅可比矩阵, 易得其对应的特征方程为:

$$(\lambda + \mu_1)(\lambda + \mu_3)[\lambda^2 + (\sigma + \delta + \mu_2 - v)\lambda + \sigma(\delta + \mu_2)(1 - \tau_0)] = 0 \quad (6)$$

则当 $R_0 < 1$ 时, 特征方程(6) 的根均有负实部, 无病平衡点 E_0 是局部渐近稳定的. 定理得证.

下面研究系统(2) 在无病平衡点 E_0 处的分支方向. 令

$$a_4 = \left(\frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) - \mu_1 \right) \delta - \mu_1 \mu_2 \quad a_5 = \frac{\partial^2 f}{\partial M_u \partial B}(1, 0) - \mu_1 \quad N^* = \frac{a_4}{a_5 \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0)} \quad (7)$$

有如下定理 3.

定理 3

(i) 当 $a_4 \geq 0$ 且 $a_5 < 0$ 时, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现后向分支;

(ii) 当 $a_4 \leq 0$ 且 $a_5 > 0$ 时, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现前向分支;

(iii) 当 $a_4 > 0$ 且 $a_5 > 0$ 时, 若 $N^* > N$, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现后向分支; 若 $N^* < N$, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现前向分支;

(iv) 当 $a_4 < 0$ 且 $a_5 < 0$ 时, 若 $N^* < N$, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现后向分支; 若 $N^* > N$, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现前向分支.

证 设 $x_1 = M_u$, $x_2 = M_l$, $x_3 = B$, $x_4 = T$, 则系统(2) 化为:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \mu_1 - \mu_1 x_1 - f(x_1, x_3) = F_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= f(x_1, x_3) - \sigma x_2 - \alpha x_2 x_4 = F_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= N\sigma x_2 + vx_3(1 - x_3) - \delta x_1 x_3 - \mu_2 x_3 = F_3 \\ \frac{dx_4}{dt} &= \rho \frac{x_2 x_4}{x_4 + c} - \mu_3 x_4 = F_4\end{aligned}\quad (8)$$

显然 $R_0 = 1$ 等价于

$$v = \delta + \mu_2 - N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) = v^*$$

考虑系统(8) 在 E_0 处的雅可比矩阵 $J(E_0)$,

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_1 & 0 & -\frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) & 0 \\ 0 & -\sigma & \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) & 0 \\ 0 & N\sigma & v - \delta - \mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_3 \end{pmatrix}$$

当 $R_0 = 1$ 时, $J(E_0)$ 的特征方程有一个单重 0 特征根, 且其余特征根均具有负实部. 求得对应 0 特征根的右特征向量 ω 以及满足 $\omega l = 1$ 的左特征向量 l 如下:

$$\begin{aligned}\omega &= \left[-\frac{\frac{\partial f}{\partial B}(1, 0)}{\mu_1} \omega_3, \frac{\frac{\partial f}{\partial B}(1, 0)}{\sigma} \omega_3, \omega_3, 0 \right]^T, \omega_3 > 0 \\ l &= [0, Nl_3, l_3, 0], l_3 > 0\end{aligned}$$

通过计算可得:

$$\begin{aligned}a &= \frac{1}{2} \sum_{i,j,k=1}^4 l_k \omega_i \omega_j \frac{\partial^2 F_k}{\partial^2 x_i x_j}(1, 0, 0, 0) = \frac{1}{\mu_1} \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) (N^* - N) a_5 l_3 \omega_3^2 \\ b &= l_3 \omega_3 \frac{\partial^2 F_3}{\partial x_3 \partial v}(1, 0, 0, 0) = l_3 \omega_3 > 0\end{aligned}$$

应用参考文献[7] 的定理 4, 当 $a_4 > 0$ 且 $a_5 > 0$ 时, 若 $N^* > N$, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现后向分支, 即在 $R_0 = 1$ 的附近会出现一个不稳定的感染平衡点; 若 $N^* < N$, 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现前向分支. 当 $a_4 \leq 0$ 且 $a_5 > 0$ 时, 显然 $N^* \leq 0$, 则 $N^* < N$ 一定成立, 所以系统(2) 在无病平衡点 E_0 处出现前向分支. 类似可证其他情况. 定理得证.

定理 4 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 且 $R_1 < 1$ 时, 无免疫平衡点 E_1 是局部渐近稳定的.

证 考虑系统(2) 在 $E_1(M_u^1, M_l^1, B^1, 0)$ 处的雅可比矩阵 $J(E_1)$,

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\mu_1 - \frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1) & 0 & -\frac{\partial f}{\partial B}(M_u^1, B^1) & 0 \\ \frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1) & -\sigma & \frac{\partial f}{\partial B}(M_u^1, B^1) & -\alpha M_I^1 \\ -\delta B^1 & N\sigma & v(1-2B^1) - \delta M_u^1 - \mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\rho M_I^1}{c} - \mu_3 \end{pmatrix}$$

其对应特征方程为:

$$\left(\lambda + \mu_3 - \frac{\rho M_I^1}{c} \right) (\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3) = 0$$

其中,

$$a_1 = \mu_1 + \frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1) + \sigma + \phi_1 + vB^1$$

$$a_2 = \sigma(\mu_1 + \frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1) + \phi_1 + \phi_2 + vB^1) + (\mu_1 + \frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1))(\phi_1 + vB^1) - \delta B^1 \frac{\partial f}{\partial B}(M_u^1, B^1)$$

$$a_3 = \sigma \left[\frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1)(\phi_1 + vB^1) + \mu_1(\phi_1 + \phi_2) + v\mu_1 B^1 - \delta B^1 \frac{\partial f}{\partial B}(M_u^1, B^1) \right]$$

$$\phi_1 = v(B^1 - 1) + \delta M_u^1 + \mu_2, \phi_2 = -N \frac{\partial f}{\partial B}(M_u^1, B^1)$$

由系统(2)的第三个方程知:

$$v(B^1 - 1) + \delta M_u^1 + \mu_2 = \frac{Nf(M_u^1, B^1)}{B^1} > -\phi_2$$

因此, $\phi_1 > 0, \phi_1 + \phi_2 > 0$. 由定理 1 的证明知: 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 时,

$$v\mu_1 B^1 - \delta B^1 \frac{\partial f}{\partial B}(M_u^1, B^1) > 0$$

由此可得 $a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0$. 又因为:

$$a_1 a_2 - a_3 > \sigma^2 \left(\frac{\partial f}{\partial M_u}(M_u^1, B^1) + \phi_1 + \phi_2 \right) > 0$$

所以, 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 且 $R_1 < 1$ 时, 无免疫平衡点 E_1 是局部渐近稳定的. 定理得证.

引理 1 若定义在开集 D 内的广义系统 $x' = Q(x)$ 满足下面 $(A_1) - (A_4)$ 4 个条件, 则这个系统唯一的平衡点 $\bar{x}$ 在 D 内全局渐近稳定^[8-9].

(A_1) 开集 D 内存在一个紧的吸收集 K 且 K 内只存在一个平衡点 $\bar{x}$;

(A_2) 平衡点 $\bar{x}$ 是局部渐近稳定的;

(A_3) 系统满足 Poincaré-Bendixson 特性;

(A_4) 开集 D 内的每个周期解都是轨道渐近稳定的.

定理 5 当 $R_1 > 1, v \geq \delta + \mu_2$ 且 $\mu_1 > \delta$ 时, 则一定存在正常数 ϵ , 使得系统(2)的所有解满足:

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} T(t) > \epsilon$$

此外, 系统(2)至少存在一个正平衡点 $E_3(M_u^3, M_I^3, B^3, T^3)$.

证 令 $X_0 = \{(M_u(t), M_I(t), B(t), T(t)) \in \mathbb{R}_+^4 : T(0) > 0\}$, $\partial X_0 = \mathbb{R}_+^4 \setminus X_0$. 易知 X_0 是系统的一个正向不变集, ∂X_0 是一个闭集. 考虑系统(2)的子系统:

$$\frac{dM_u}{dt} = \mu_1 - \mu_1 M_u - f(M_u, B)$$

$$\frac{dM_I}{dt} = f(M_u, B) - \sigma M_I$$

$$\frac{dB}{dt} = N\sigma M_I + vB(1-B) - \delta BM_u - \mu_2 B \quad (9)$$

由定理 1 及定理 4 可知, 当 $v \geq \delta + \mu_2$ 且 $R_1 < 1$ 时, 系统(9) 只存在一个局部渐近稳定的平衡点 $E_1^*(M_u^1, M_I^1, B^1)$, 因此系统(9) 满足引理 1 的条件 $(A_1), (A_2)$. 由存在使系统(9) 变为竞争系统的矩阵 A 可得系统(9) 满足条件 (A_3) , 其中,

$$A = \text{diag}(1, -1, 1)$$

利用参考文献[8] 的方法可得到对应的 $g_1(t), g_2(t)$, 其中,

$$g_1(t) = -\left(\mu_1 + \frac{\partial f}{\partial M_u} + \sigma\right) + \frac{B}{M_I} \frac{\partial f}{\partial B} \leq \frac{M'_I}{M_I} - \mu_1 + \delta$$

$$g_2(t) = \frac{M_I}{B}(N\sigma + \delta B) + \frac{M'_I}{M_I} - \frac{B'}{B} - \mu_1 - [\mu_2 + \delta M_u + v(2B - 1)] \leq \frac{M'_I}{M_I} - \mu_1 + \delta$$

当 $\mu_1 > \delta$ 时, 系统(9) 满足条件 (A_4) . 因此, 当 $R_1 < 1, v \geq \delta + \mu_2$ 且 $\mu_1 > \delta$ 时, 系统(9) 的平衡点 E_1^* 是全局渐近稳定的.

下面用反证法证明 $T(t)$ 的持续性. 假设系统(2) 存在一组解使得 $\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = 0$, 则该解一定会趋向 E_1^* , 所以存在 $t_1 > 0$ 和正常数 ϵ , 使得当 $t > t_1$ 时:

$$M_I(t) > M_{I1} - \epsilon, T(t) < \epsilon$$

则系统(2) 的最后一个方程有:

$$\frac{dT}{dt} > \left(\rho \frac{M_{I1} - \epsilon}{\epsilon + c} - \mu_3\right) T \quad (10)$$

当 $R_1 > 1$ 时, 存在 $\epsilon > 0$, 使得 $\rho \frac{(M_{I1} - \epsilon)}{\epsilon + c} - \mu_3 > 0$, 由式(9) 知当 $t \rightarrow \infty$ 时 $T(t) \rightarrow \infty$, 与假设矛盾. 所以 $T(t)$ 关于 $(X_0, \partial X_0)$ 一致持续, 系统(2) 至少存在一个正平衡点 $E_3(M_u^3, M_I^3, B^3, T^3)$.

此外, 若感染发生率函数 $\frac{f(M_u, B)}{M_u}$ 关于 M_u 不减, 我们还可推出如下定理.

定理 6 当 $R_0 \leq 1$ 且 $N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) \geq \delta$ 时, 无病平衡点 E_0 是全局渐近稳定的.

证 令 $V = NM_I + B + \frac{NacT}{\rho}$, 当 $R_0 \leq 1$ 且 $N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) \geq \delta$ 时, 由假设条件 (H_2) 可知:

$$V' = \left[\left(N \frac{f(M_u, B)}{M_u B} - \delta \right) M_u + v - \mu_2 \right] B + N\alpha \left(\frac{c}{T+c} - 1 \right) TM_I - \frac{Nac\mu_3}{\rho} T - vB^2 \leq$$

$$\left[\left(N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) - \delta \right) M_u + v - \mu_2 \right] B - \frac{Nac\mu_3}{\rho} T - vB^2 \leq 0$$

根据 LaSalle 不变原理, 当 $t \rightarrow \infty$ 时, $(M_I(t), B(t), T(t)) \rightarrow (0, 0, 0)$, 显然 $M_u(t) \rightarrow 1$. 定理得证.

3 讨 论

本文同时考虑结核菌胞内和胞外两种增殖方式, 研究了带有一般发生率函数的结核病动力学模型, 得到结核菌基本再生数 R_0 和免疫基本再生数 R_1 . 在对模型的探究中, 发现分支方向和发生率函数 $f(M_u, B)$ 及裂解释放量 N 紧密相关. 当结核菌基本再生数 R_0 小于 1 时, 当发生率函数满足 $a_4 \geq 0$ 且 $a_5 < 0$ 时, 即使结核菌胞外繁殖率 v 不大于其死亡率 μ_2 , 系统(2) 在无病平衡点 E_0 处一定会出现后向分支, 在 $R_0 = 1$ 附近会出现不稳定的感染平衡点. 此外, 只要 R_0 大于 1, 即使 $v \leq \mu_2$, 正平衡点依旧存在, 结核菌可以持续生存. 若只考虑胞外增殖和双线性发生率^[1-2], 只有当 $v > \mu_2$ 时, 才有可能出现正平衡点和后向分支. 我们还得到当 $v \geq \delta + \mu_2, \mu_1 > \delta$ 时, 若 R_1 大于 1, 则系统(2) 至少存在一个细胞免疫为正的感染平衡点, 验证了饱和和免疫的主要作用是控制被感染的巨噬细胞以及结核菌的数量, 达不到完全清除病菌的效果. 此外,

若感染发生率函数 $\frac{f(M_u, B)}{M_u}$ 关于 M_u 不减, 当 $R_0 \leq 1$ 且 $N \frac{\partial f}{\partial B}(1, 0) \geq \delta$ 时, 无病平衡点是全局渐近稳定的. 今后可以进一步研究 $R_0 < 1$ 且 $R_1 > 1$ 时正平衡点的存在性和稳定性.

参考文献:

[1] IBRGÜEN-MONDRAGÓN E, ESTEVA L. A Mathematical Model on Mycobacterium Tuberculosis Dynamics into the Granuloma [J]. Revista Colombiana de Áticas, 2012, 46(1): 39—65.

[2] IBRGÜEN-MONDRAGÓN E, ESTEVA L. On the Interactions of Sensitive and Resistant Mycobacterium Tuberculosis to Antibiotics [J]. Mathematical Biosciences, 2013, 246(1): 84—93.

[3] WIGGINTON J E, KIRSCHNER D. A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with Mycobacterium Tuberculosis [J]. The Journal of Immunology, 2001, 166(3): 1951—1967.

[4] 陈虹燕, 王稳地. 具有 Beddington-DeAngelis 功能反应的疟疾模型的稳定性分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2015, 37(9): 94—99.

[5] 付瑞, 王稳地, 陈虹燕, 等. 一类考虑饱和发生率的 HIV 感染模型的稳定性分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2015, 37(3): 76—81.

[6] DE BOER R J. Which of Our Modeling Predictions Are Robust? [J]. Plos Computational Biology, 2012, 8(7): 495—512.

[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(2): 29—48.

[8] LI M Y, WANG L. Global Stability in Some SEIR Epidemic Models [M]. New York: Springer, 2002: 295—311.

[9] TIAN Y, LIU X. Global Dynamics of a Virus Dynamical Model with General Incidence Rate and Cure Rate [J]. Nonlinear Analysis: Real World Applications, 2014, 16(4): 17—26.

Stability Analysis of a Dynamical Model
of Mycobacterium tuberculosis

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

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

Abstract: In this paper, we study a model about Mycobacterium tuberculosis, in which both intracellular proliferation and extracellular proliferation are considered. For the model, we obtain the basic reproductive numbers of the bacterium and the immune system. Then we use the reproductive numbers to study the existence and stability of the non-immune equilibrium point. Besides, we obtain the sufficient and necessary conditions of the backward bifurcation at disease-free equilibrium point, which are closely related to the incidence function and the burst-size of Mtb produced by intracellular proliferation.

Key words: Mycobacterium tuberculosis; equilibrium point; backward bifurcation; stability; persistence

