

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.01.009

# 具有免疫治疗的 HIV 感染模型的最优控制

柳 玉<sup>1</sup>, 蔺小林<sup>1</sup>, 李建全<sup>1</sup>, 宋修朝<sup>2</sup>

1. 陕西科技大学 文理学院, 西安 710021; 2. 空军工程大学 基础部, 西安 710051

**摘要:** 对一类具有 IL-2 免疫治疗的 HIV 感染模型的最优控制问题进行了讨论. 该模型描述了血浆中 CD4+T 细胞、游离病毒和免疫治疗药物 IL-2 浓度之间的关系. 通过以 IL-2 的注射速度为控制变量, 以 CD4+T 细胞浓度尽可能大而 IL-2 注射速度尽可能小为目标函数, 得到了最优注射速度的表达式和相应的最优系统, 并且证明了当治疗末端时间充分小时最优系统的解唯一, 同时给出末端时间充分小的估计式. 最后利用四阶龙格库塔算法对所求最优控制下的治疗效果进行了数值模拟.

**关键词:** 免疫治疗; HIV 感染模型; 最优控制; 唯一性

**中图分类号:** O232

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-9868(2020)01-0059-10

据世界卫生组织统计, 至 2017 年底全球约有 3 690 万艾滋病病毒携带者, 同年有 94 万人死于艾滋病病毒相关病症, 艾滋病毒的传播仍是一项属于全球主要公共卫生问题<sup>[1]</sup>. 艾滋病毒(HIV) 主要攻击人体免疫系统从而导致免疫功能的丧失, 其中 CD4+T 细胞是重点攻击对象. 美国食品和药物管理局已认定 20 多种抗 HIV 药物, 这些药物主要分为两类, 逆转录酶抑制剂(RTIs) 和蛋白酶抑制剂(PIs)<sup>[2]</sup>. 如今, 抗逆转录病毒药物能够有效控制 HIV 感染者的病情, 但未提高感染者自身免疫力, 最终感染者可能由于自身免疫力较弱而死于其他类型疾病. 近年来, HIV 免疫治疗法的采用可有效增强 HIV 感染者的自身免疫力<sup>[2-3]</sup>.

文献[3] 首先提出一类考虑免疫治疗因素的 CD4+T 细胞和游离病毒相互作用的 HIV 进展模型, 文献[4] 再将抑制病毒输入的治疗因素引入该模型, 得到如下模型

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{b_1 + V(t)} - \mu_1 T(t) - kV(t)T(t) + u_1 T(t) \\ \frac{dV}{dt} = \frac{g(1-u_2)V(t)}{b_2 + V(t)} - cV(t)T(t) \end{cases} \quad (1)$$

其中:  $T = T(t)$  表示  $t$  时刻血浆中 CD4+T 细胞的浓度,  $V = V(t)$  表示  $t$  时刻血浆中游离病毒的浓度,  $s_1$  为 CD4+T 细胞的增殖率,  $\frac{s_2 V(t)}{b_1 + V(t)}$  为游离病毒对 CD4+T 细胞增殖的抑制率,  $\frac{gV(t)}{b_2 + V(t)}$  为血浆中来源于淋巴系统和 CD4+T 细胞的游离病毒输入率,  $\mu_1$  为 CD4+T 细胞的死亡率,  $k$  为游离病毒对 CD4+T 细胞的感染率,  $c$  为 CD4+T 细胞对游离病毒的杀伤率,  $u_1$  表示细胞因子(白细胞介素 Interleukin-2, 简称为 IL-2) 激活 CD4+T 细胞的速率系数,  $u_2$  表示抑制病毒的治疗策略.

由于 IL-2 具有激活和分化 T 淋巴细胞以获得增殖的作用<sup>[3]</sup>, 因此在免疫治疗过程中, IL-2 是通过皮下

收稿日期: 2018-11-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(11371031, 11371369); 陕西科技大学学术团队项目(2013XSD39).

作者简介: 柳 玉(1995-), 女, 硕士研究生, 主要从事生物数学研究.

通信作者: 李建全, 教授.

注射于 HIV 感染者体内,然后在体内激活、分化 CD4+T 细胞,促进其增殖.在文献[5]的免疫治疗模型中引入感染者体内免疫治疗药物 IL-2 浓度变化的微分方程

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_1 I + V_I(t) \quad (2)$$

其中:  $I = I(t)$  表示  $t$  时刻血浆中免疫治疗药物 IL-2 的浓度,  $\mu_1$  为免疫治疗药物 IL-2 的衰减率,  $V_I(t)$  为  $t$  时刻皮下注射 IL-2 的速度.注意到游离病毒存在自然死亡这一客观事实,本文将在模型(1)和模型(2)的基础上,考虑如下模型

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{b_1 + V(t)} - \mu_1 T(t) - kV(t)T(t) + aI(t)T(t) \\ \frac{dV}{dt} = \frac{gV(t)}{b_2 + V(t)} - cV(t)T(t) - \mu_2 V(t) \\ \frac{dI}{dt} = -\mu_1 I(t) + V_I(t) \end{cases} \quad (3)$$

其中:  $a$  为免疫治疗药物 IL-2 对 CD4+T 细胞的激活率,  $\mu_2$  为游离病毒的自然死亡率,其余参数的生物学意义同模型(1)和(2).系统(3)中参数  $s_1, s_2, b_1, b_2, \mu_1, \mu_2, k, a, g, c, \mu_1$  均为正数.

本文将以下注射 IL-2 的速度  $V_I(t)$  为控制变量,以实现 CD4+T 细胞浓度较大而 IL-2 注射速度较小为目标,建立治疗 HIV 的最优控制模型,进而使 IL-2 治疗过程的控制更易于临床实现.本文主要分析 IL-2 最优注射速度的特征和确定治疗末端时间  $t_f$  使所得最优系统解的唯一性成立.在文献[2, 4, 6-8]中,考虑最优系统解的唯一性均需要治疗末端时间  $t_f$  充分小.本文将给出保证最优系统解的唯一性时治疗末端时间  $t_f$  的估计式.利用数值模拟,说明在最优控制下加入 IL-2 的免疫治疗能够有效增加 HIV 感染者血浆中的 CD4+T 细胞浓度且减少游离病毒浓度.

## 1 最优控制问题的提出

对于模型(3),假设初始条件为

$$T(0) = T_0 \geq 0, V(0) = V_0 \geq 0, I(0) = I_0 \geq 0 \quad (4)$$

显然,模型(3)在初始条件(4)下的解均是非负的.于是对其解,由模型(3)的第2个方程有  $V' \leq \left(\frac{g}{b_2} - \mu_2\right)V(t)$ .这意味着当  $\frac{g}{b_2} \leq \mu_2$  时有  $\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$ ,所以当  $\frac{g}{b_2} \leq \mu_2$  时游离病毒将会自然清除,不需要介入治疗.因此,本文将仅讨论  $\frac{g}{b_2} > \mu_2$  的情形.

因为任何药物治疗均存在副作用,所以一般治疗周期时间均有限,同时 CD4+T 细胞的浓度代表感染者的免疫能力,于是本文以下注射 IL-2 的速度  $V_I$  为控制变量,记治疗末端时间为  $t_f$ ,定义目标函数

$$J(V_I) = \int_0^{t_f} \left(T - \frac{\beta}{2} V_I^2\right) dt \quad (5)$$

其中  $\beta$  表示权重,体现治疗的收益和代价.容许控制集为

$$U = \{V_I(t) \mid 0 \leq V_I(t) \leq V_{IM}, t \in [0, t_f]\}$$

$V_I$  为可测函数,  $V_{IM}$  为 IL-2 注射最大速度.这里最优控制的效果是在  $[0, t_f]$  内使得 CD4+T 细胞浓度较大,同时注射 IL-2 速度较小,从而减少药物带来的副作用.因此,本文的目标是寻找最优控制  $V_I^*$ ,使得

$$J(V_I^*) = \max_U J(V_I)$$

类似的目标函数和最优控制问题可参见文献[4, 8-13].关于该问题最优控制变量的存在性可用文献[4, 8-12, 14]的方法(或定理)证明.

## 2 最优控制的特征

由于满足模型(3)及初始条件(4)的解使得目标函数(5)取最大值时, 最优控制  $V_I^*$  存在, 因此可用 Pontryagin 最大值原理<sup>[15]</sup> 推得该问题最优控制的必要条件. 为了易于理解最优控制的确定过程, 本文借鉴文献[4, 9, 12]中引入惩罚乘子的方法.

**定理 1** 假设最优控制为  $V_I^*$ , 模型(3)满足初始条件(4)的相应解为  $T^*, V^*, I^*$ , 则存在协状态变量  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  满足

$$\begin{cases} \frac{d\lambda_1}{dt} = -1 + \lambda_1(\mu_1 + kV - aI) + \lambda_2 cV \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = \lambda_1 \left[ \frac{s_2 b_1}{(b_1 + V)^2} + kT \right] - \lambda_2 \left[ \frac{gb_2}{(b_2 + V)^2} - cT - \mu_2 \right] \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = -\lambda_1 aT + \lambda_3 \mu_I \end{cases}$$

横截条件为

$$\lambda_1(t_f) = 0, \lambda_2(t_f) = 0, \lambda_3(t_f) = 0$$

最优控制  $V_I^*$  的表达式为

$$V_I^*(t) = \max \left\{ 0, \min \left\{ V_{IM}, \frac{\lambda_3}{\beta} \right\} \right\}$$

**证** 构造 Hamilton 函数

$$H = T - \frac{\beta}{2} V_I^2(t) + \lambda_1 \left( s_1 - \frac{s_2 V}{b_1 + V} - \mu_1 T - kVT + aIT \right) + \lambda_2 \left( \frac{gV}{b_2 + V} - cVT - \mu_2 V \right) + \lambda_3 [-\mu_I I + V_I(t)] + \omega_1(t) V_I(t) + \omega_2(t) [V_{IM} - V_I(t)]$$

其中  $\omega_1(t), \omega_2(t) \geq 0$  均为惩罚乘子. 在容许控制集  $U$  的范围内, 当  $V_I = V_I^*$  时, 惩罚乘子  $\omega_1(t)$  和  $\omega_2(t)$  满足

$$\omega_1(t) V_I(t) = 0, \omega_2(t) [V_{IM} - V_I(t)] = 0 \quad (6)$$

由 Pontryagin 最大值原理,  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  满足的协状态方程为

$$\begin{cases} \frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial T} = -1 + \lambda_1(\mu_1 + kV - aI) + \lambda_2 cV \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial V} = \lambda_1 \left[ \frac{s_2 b_1}{(b_1 + V)^2} + kT \right] - \lambda_2 \left[ \frac{gb_2}{(b_2 + V)^2} - cT - \mu_2 \right] \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I} = -\lambda_1 aT + \lambda_3 \mu_I \end{cases}$$

由于  $V_I^*$  为系统(3)在目标函数(5)下的最优控制变量, 当  $V_I = V_I^*$  时,  $\frac{\partial H}{\partial V_I} = 0$ , 即

$$V_I^*(t) = \frac{\lambda_3 + \omega_1(t) - \omega_2(t)}{\beta} \quad (7)$$

由惩罚乘子  $\omega_1(t)$  和  $\omega_2(t)$  满足的条件(6)可知, 当  $0 < V_I^*(t) < V_{IM}$  时,  $\omega_1(t) = \omega_2(t) = 0$ ; 当  $V_I^*(t) = 0$  时,  $\omega_2(t) = 0$ ; 当  $V_I^*(t) = V_{IM}$  时,  $\omega_1(t) = 0$ . 于是由(7)式有, 当  $0 < V_I^*(t) < V_{IM}$  时,  $V_I^*(t) = \frac{\lambda_3}{\beta}$ ; 当

$\frac{\lambda_3}{\beta} \leq 0$  时,  $V_I^*(t) = 0$ ; 当  $\frac{\lambda_3}{\beta} \geq V_{IM}$  时,  $V_I^*(t) = V_{IM}$ . 因此, 最优控制  $V_I^*$  的表达式为

$$V_I^*(t) = \max \left\{ 0, \min \left\{ V_{IM}, \frac{\lambda_3}{\beta} \right\} \right\}$$

由文献[15]中横截条件, 得  $\lambda_1(t_f) = 0, \lambda_2(t_f) = 0, \lambda_3(t_f) = 0$ . 证毕.

根据定理 1, 所求的最优系统为

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V}{b_1 + V} - \mu_1 T - kVT + aIT \\ \frac{dV}{dt} = \frac{gV}{b_2 + V} - cVT - \mu_2 V \\ \frac{dI}{dt} = -\mu_1 I + \max\left\{0, \min\left\{V_{IM}, \frac{\lambda_3}{\beta}\right\}\right\} \\ \frac{d\lambda_1}{dt} = -1 + \lambda_1(\mu_1 + kV - aI) + \lambda_2 cV \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = \lambda_1 \left[ \frac{s_2 b_1}{(b_1 + V)^2} + kT \right] - \lambda_2 \left[ \frac{g b_2}{(b_2 + V)^2} - cT - \mu_2 \right] \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = -\lambda_1 aT + \lambda_3 \mu_1 \\ T(0) = T_0, V(0) = V_0, I(0) = I_0, \lambda_1(t_f) = 0, \lambda_2(t_f) = 0, \lambda_3(t_f) = 0 \end{cases} \quad (8)$$

### 3 最优系统解的唯一性

为了简化最优系统解的唯一性的证明过程, 下面给出一个关于函数  $u(\gamma)$  的引理, 其中  $u(\gamma) = \max\{\rho, \min\{\eta, \gamma\}\}$ , 这里  $\rho, \eta$  为常数.

**引理 1** 对于函数  $u(\gamma)$ , 当  $\rho < \eta$  时, 有  $|u(\gamma_1) - u(\gamma_2)| \leq |\gamma_1 - \gamma_2|$ , 其中  $\gamma_1, \gamma_2 \in \mathbb{R}$ .

**证** 引理 1 容易证得, 故证明略去.

**定理 2** 当  $t_f$  充分小时, 最优系统(8)的解是唯一的.

**证** 假设最优系统(8)存在两个解分别为  $(T, V, I, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$  和  $(\bar{T}, \bar{V}, \bar{I}, \bar{\lambda}_1, \bar{\lambda}_2, \bar{\lambda}_3)$ . 令

$$T = e^{mt} x, V = e^{mt} y, I = e^{mt} z, \lambda_1 = e^{-mt} p, \lambda_2 = e^{-mt} q, \lambda_3 = e^{-mt} r \quad (9)$$

和

$$\bar{T} = e^{mt} \bar{x}, \bar{V} = e^{mt} \bar{y}, \bar{I} = e^{mt} \bar{z}, \bar{\lambda}_1 = e^{-mt} \bar{p}, \bar{\lambda}_2 = e^{-mt} \bar{q}, \bar{\lambda}_3 = e^{-mt} \bar{r} \quad (10)$$

其中  $m > 0$ .

将式(9)分别代入系统(8)的 6 个方程, 得

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} + mx = s_1 e^{-mt} - \frac{s_2 y}{b_1 + e^{mt} y} - \mu_1 x - k e^{mt} xy + a e^{mt} xz \\ \frac{dy}{dt} + my = \frac{g y}{b_2 + e^{mt} y} - c e^{mt} xy - \mu_2 y \\ \frac{dz}{dt} + mz = -\mu_1 z + e^{-mt} \cdot \max\left\{0, \min\left\{V_{IM}, \frac{e^{-mt} r}{\beta}\right\}\right\} \\ -\frac{dp}{dt} + mp = e^{mt} - p(\mu_1 + k e^{mt} y - a e^{mt} z) - c e^{mt} yq \\ -\frac{dq}{dt} + mq = -p \left[ \frac{s_2 b_1}{(b_1 + e^{mt} y)^2} + k e^{mt} x \right] + q \left[ \frac{g b_2}{(b_2 + e^{mt} y)^2} - c e^{mt} x - \mu_2 \right] \\ -\frac{dr}{dt} + mr = a e^{mt} x p - \mu_1 r \end{cases} \quad (11)$$

再将式(10)分别代入系统(8)的 6 个方程, 得

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\bar{x}}{dt} + m\bar{x} = s_1 e^{-mt} - \frac{s_2 \bar{y}}{b_1 + e^{mt} \bar{y}} - \mu_1 \bar{x} - k e^{mt} \bar{x} \bar{y} + a e^{mt} \bar{x} \bar{z} \\ \frac{d\bar{y}}{dt} + m\bar{y} = \frac{g \bar{y}}{b_2 + e^{mt} \bar{y}} - c e^{mt} \bar{x} \bar{y} - \mu_2 \bar{y} \\ \frac{d\bar{z}}{dt} + m\bar{z} = -\mu_1 \bar{z} + e^{-mt} \cdot \max \left\{ 0, \min \left\{ V_{IM}, \frac{e^{-mt} \bar{r}}{\beta} \right\} \right\} \\ - \frac{d\bar{p}}{dt} + m\bar{p} = e^{mt} - \bar{p} (\mu_1 + k e^{mt} \bar{y} - a e^{mt} \bar{z}) - c e^{mt} \bar{y} \bar{q} \\ - \frac{d\bar{q}}{dt} + m\bar{q} = -\bar{p} \left[ \frac{s_2 b_1}{(b_1 + e^{mt} \bar{y})^2} + k e^{mt} \bar{x} \right] + \bar{q} \left[ \frac{g b_2}{(b_2 + e^{mt} \bar{y})^2} - c e^{mt} \bar{x} - \mu_2 \right] \\ - \frac{d\bar{r}}{dt} + m\bar{r} = a e^{mt} \bar{x} \bar{p} - \mu_1 \bar{r} \end{array} \right. \quad (12)$$

由系统(11)的第1个方程和系统(12)的第1个方程,得

$$\begin{aligned} & \left( \frac{dx}{dt} - \frac{d\bar{x}}{dt} \right) (x - \bar{x}) + m(x - \bar{x})^2 = \\ & - \frac{s_2 b_1 (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{(b_1 + e^{mt} y)(b_1 + e^{mt} \bar{y})} - \mu_1 (x - \bar{x})^2 - k e^{mt} (xy - \bar{x}\bar{y})(x - \bar{x}) + a e^{mt} (xz - \bar{x}\bar{z})(x - \bar{x}) \end{aligned} \quad (13)$$

由于系统(8)的状态变量( $T, V, I$ )和协状态变量( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ )在 $[0, t_f]$ 上均有界,因此存在正数 $x_s, y_s, z_s, p_s, q_s$ 和 $r_s$ ,使得 $0 \leq x \leq x_s$ 且 $0 \leq \bar{x} \leq x_s, 0 \leq y \leq y_s$ 且 $0 \leq \bar{y} \leq y_s, 0 \leq z \leq z_s$ 且 $0 \leq \bar{z} \leq z_s, |p| \leq p_s$ 且 $|\bar{p}| \leq p_s, |q| \leq q_s$ 且 $|\bar{q}| \leq q_s, |r| \leq r_s$ 且 $|\bar{r}| \leq r_s$ . 于是由式(13)可得

$$\begin{aligned} & \left( \frac{dx}{dt} - \frac{d\bar{x}}{dt} \right) (x - \bar{x}) + m(x - \bar{x})^2 = \\ & - \frac{s_2 b_1 (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{(b_1 + e^{mt} y)(b_1 + e^{mt} \bar{y})} - \mu_1 (x - \bar{x})^2 - k e^{mt} y (x - \bar{x})^2 - k e^{mt} \bar{x} (x - \bar{x})(y - \bar{y}) + \\ & a e^{mt} z (x - \bar{x})^2 + a e^{mt} \bar{x} (x - \bar{x})(z - \bar{z}) \leq \\ & \left| \frac{s_2 b_1 (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{(b_1 + e^{mt} y)(b_1 + e^{mt} \bar{y})} \right| - \mu_1 (x - \bar{x})^2 - k e^{mt} y (x - \bar{x})^2 + |k e^{mt} \bar{x} (x - \bar{x})(y - \bar{y})| + \\ & a e^{mt} z (x - \bar{x})^2 + |a e^{mt} \bar{x} (x - \bar{x})(z - \bar{z})| \leq \\ & \frac{s_2 |x - \bar{x}| |y - \bar{y}|}{b_1} - \mu_1 (x - \bar{x})^2 + k e^{mt} \bar{x} |x - \bar{x}| |y - \bar{y}| + a e^{mt} z (x - \bar{x})^2 + a e^{mt} \bar{x} |x - \bar{x}| |z - \bar{z}| \end{aligned} \quad (14)$$

进一步,根据 $\bar{x}$ 和 $z$ 的有界性,由(14)式可得

$$\begin{aligned} & \left( \frac{dx}{dt} - \frac{d\bar{x}}{dt} \right) (x - \bar{x}) + m(x - \bar{x})^2 \leq \\ & (a e^{mt} z_s - \mu_1) (x - \bar{x})^2 + \left( k e^{mt} x_s + \frac{s_2}{b_1} \right) |x - \bar{x}| |y - \bar{y}| + a e^{mt} x_s |x - \bar{x}| |z - \bar{z}| \end{aligned} \quad (15)$$

为后续表述简单,记

$$X = x - \bar{x}, Y = y - \bar{y}, Z = z - \bar{z}, P = p - \bar{p}, Q = q - \bar{q}, R = r - \bar{r} \quad (16)$$

则由不等式(15)可得

$$X \frac{dX}{dt} + mX^2 \leq \left[ (a z_s e^{mt} - \mu_1) |X| + \left( k x_s e^{mt} + \frac{s_2}{b_1} \right) |Y| + a x_s e^{mt} |Z| \right] |X| \quad (17)$$

由初始条件 $T(0) = T_0$ 有 $x(0) = \bar{x}(0)$ ,即 $X(0) = 0$ .将不等式(17)两端关于 $t$ 在 $[0, t_f]$ 上积分,得

$$\frac{1}{2}X^2(t_f) + m \int_0^{t_f} X^2 dt \leq \int_0^{t_f} F_1 dt \quad (18)$$

其中

$$F_1 = \left[ (az_s e^{mt} - \mu_1) |X| + \left( kx_s e^{mt} + \frac{s_2}{b_1} \right) |Y| + ax_s e^{mt} |Z| \right] |X|$$

同理, 根据系统(11)的第2个方程和系统(12)的第2个方程得

$$\frac{1}{2}Y^2(t_f) + m \int_0^{t_f} Y^2 dt \leq \int_0^{t_f} F_2 dt \quad (19)$$

其中

$$F_2 = \left[ cy_s e^{mt} |X| + \left( \frac{g}{b_2} - \mu_2 \right) |Y| \right] |Y|$$

令

$$V_I(t) = \max \left\{ 0, \min \left\{ V_{IM}, \frac{e^{-mt} r}{\beta} \right\} \right\}$$

$$\bar{V}_I(t) = \max \left\{ 0, \min \left\{ V_{IM}, \frac{e^{-mt} \bar{r}}{\beta} \right\} \right\}$$

由引理1可得

$$|V_I(t) - \bar{V}_I(t)| \leq \frac{e^{-mt}}{\beta} |r - \bar{r}|$$

同理, 根据系统(11)的第3个方程和系统(12)的第3个方程, 得

$$\frac{1}{2}Z^2(t_f) + m \int_0^{t_f} Z^2 dt \leq \int_0^{t_f} F_3 dt \quad (20)$$

其中

$$F_3 = \left( \frac{e^{-2mt}}{\beta} |R| - \mu_1 |Z| \right) |Z|$$

又根据系统(11)的第4个方程和系统(12)的第4个方程得

$$\begin{aligned} & - \left( \frac{dp}{dt} - \frac{d\bar{p}}{dt} \right) (p - \bar{p}) + m(p - \bar{p})^2 = \\ & a e^{mt} (zp - \bar{z}\bar{p}) (p - \bar{p}) - \mu_1 (p - \bar{p})^2 - k e^{mt} (yp - \bar{y}\bar{p}) (p - \bar{p}) - c e^{mt} (yq - \bar{y}\bar{q}) (p - \bar{p}) \end{aligned} \quad (21)$$

类似于不等式(14)和(15)的推导, 并应用式(16)中引入的记号, 由式(21)可得

$$-P \frac{dP}{dt} + mP^2 \leq [(az_s e^{mt} - \mu_1) |P| + (kp_s + cq_s) e^{mt} |Y| + ap_s e^{mt} |Z| + cy_s e^{mt} |Q|] |P| \quad (22)$$

由横截条件  $\lambda_1(t_f) = 0$  有  $p(t_f) = \bar{p}(t_f)$ , 即  $P(t_f) = 0$ . 将不等式(22)两端关于  $t$  在  $[0, t_f]$  上积分, 得

$$\frac{1}{2}P^2(0) + m \int_0^{t_f} P^2 dt \leq \int_0^{t_f} F_4 dt \quad (23)$$

其中

$$F_4 = [(az_s e^{mt} - \mu_1) |P| + (kp_s + cq_s) e^{mt} |Y| + ap_s e^{mt} |Z| + cy_s e^{mt} |Q|] |P|$$

同理, 由系统(11)的后两个方程和系统(12)的后两个方程可得

$$\frac{1}{2}Q^2(0) + m \int_0^{t_f} Q^2 dt \leq \int_0^{t_f} F_5 dt, \quad \frac{1}{2}R^2(0) + m \int_0^{t_f} R^2 dt \leq \int_0^{t_f} F_6 dt \quad (24)$$

其中

$$\begin{aligned} F_5 = & \left( (kp_s + cq_s) e^{mt} |X| + 2 \left[ \left( \frac{s_2 p_s}{b_1^2} + \frac{gq_s}{b_2} \right) e^{mt} + \left( \frac{s_2 p_s}{b_1^3} + \frac{gq_s}{b_2^3} \right) y_s e^{2mt} \right] |Y| + \right. \\ & \left. \left[ \frac{s_2}{b_1} + \left( \frac{2s_2 y_s}{b_1^2} + kx_s \right) e^{mt} + \frac{s_2 y_s^2}{b_1^3} e^{2mt} \right] |P| + \left( \frac{g}{b_2} - \mu_2 + \frac{2gy_s}{b_2} e^{mt} + \frac{gy_s^2}{b_2^3} e^{2mt} \right) |Q| \right) |Q| \end{aligned}$$

$$F_6 = (ap_s e^{mt} |X| + ax_s e^{mt} |P| - \mu_1 |R|) |R|$$

于是, 由不等式(18), (19), (20), (23) 和(24) 可得,

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} [X^2(t_f) + Y^2(t_f) + Z^2(t_f) + P^2(0) + Q^2(0) + R^2(0)] + \\ & m \int_0^{t_f} (X^2 + Y^2 + Z^2 + P^2 + Q^2 + R^2) dt \leq \int_0^{t_f} (F_1 + F_2 + F_3 + F_4 + F_5 + F_6) dt \end{aligned} \quad (25)$$

由于不等式(25) 的第一项是非负的, 所以有

$$\int_0^{t_f} [m(X^2 + Y^2 + Z^2 + P^2 + Q^2 + R^2) - (F_1 + F_2 + F_3 + F_4 + F_5 + F_6)] dt \leq 0 \quad (26)$$

进一步利用不等式  $M^2 + N^2 \geq 2MN$ , 由式(26) 可得

$$\int_0^{t_f} G_1(X, Y, Z, P, Q, R) dt \leq 0 \quad (27)$$

其中

$$\begin{aligned} G_1 = & [(m - C_1) - A_1 e^{mt}] X^2 + [(m - C_2) - A_2 e^{mt} - B_1 e^{2mt}] Y^2 + [(m - C_1) - A_4 e^{mt} - B_2 e^{2mt}] P^2 + \\ & [(m - C_2) - A_5 e^{mt} - B_3 e^{2mt}] Q^2 + \left[ (m - C_3) - A_3 e^{mt} - \frac{e^{-2mt}}{2\beta} \right] (Z^2 + R^2) \end{aligned}$$

这里

$$A_1 = \frac{1}{2} [(a + k)x_s + cy_s + 2az_s + (a + k)p_s + cq_s]$$

$$A_2 = \frac{1}{2} (kx_s + cy_s) + \left( \frac{k}{2} + \frac{s_2}{b_1^2} \right) p_s + \left( \frac{c}{2} + \frac{g}{b_2^2} \right) q_s, \quad A_3 = \frac{a}{2} (x_s + p_s)$$

$$A_4 = \frac{1}{2} \left[ (a + k)x_s + \left( c + \frac{2s_2}{b_1^2} \right) y_s + 2az_s + (a + k)p_s + cq_s \right]$$

$$A_5 = \frac{1}{2} kx_s + \left( \frac{2g}{b_2^2} + \frac{c}{2} + \frac{s_2}{b_1^2} \right) y_s + \left( \frac{k}{2} + \frac{s_2}{b_1^2} \right) p_s + \left( \frac{c}{2} + \frac{g}{b_2^2} \right) q_s$$

$$C_1 = \frac{s_2}{2b_1} - \mu_1, \quad C_2 = \frac{s_2}{2b_1} + \frac{g}{b_2} - \mu_2, \quad C_3 = -\mu_1$$

$$B_1 = \left( \frac{s_2 p_s}{b_1^3} + \frac{g q_s}{b_2^3} \right) y_s, \quad B_2 = \frac{s_2 y_s^2}{2b_1^3}, \quad B_3 = \left( \frac{s_2}{2b_1^3} + \frac{g}{b_2^3} \right) y_s^2 + \left( \frac{s_2 p_s}{b_1^3} + \frac{g q_s}{b_2^3} \right) y_s$$

再由于区间  $[0, t_f]$  上  $e^{-2mt} \leq 1$  恒成立, 将函数  $G_1$  进一步缩小, 有

$$G_1 \geq G_2 = \Theta_1(m, t) X^2 + \Theta_2(m, t) Y^2 + \Theta_3(m, t) P^2 + \Theta_4(m, t) Q^2 + \Theta_5(m, t) (Z^2 + R^2)$$

其中

$$\Theta_1(m, t) = m - C_1 - A_1 e^{mt}$$

$$\Theta_2(m, t) = m - C_2 - A_2 e^{mt} - B_1 e^{2mt}$$

$$\Theta_3(m, t) = m - C_1 - A_4 e^{mt} - B_2 e^{2mt}$$

$$\Theta_4(m, t) = m - C_2 - A_5 e^{mt} - B_3 e^{2mt}$$

$$\Theta_5(m, t) = m - C_3 - \frac{1}{2\beta} - A_3 e^{mt}$$

因此, 由式(27) 有  $\int_0^{t_f} G_2 dt \leq 0$ .

由于  $A_i (i = 1, 2, \dots, 5)$  和  $B_j (j = 1, 2, 3)$  均为不依赖于  $m$  和  $t$  的正常数, 所以有

$$\begin{aligned} & \Theta_1(m, t_f) \int_0^{t_f} X^2 dt + \Theta_2(m, t_f) \int_0^{t_f} Y^2 dt + \Theta_3(m, t_f) \int_0^{t_f} P^2 dt + \\ & \Theta_4(m, t_f) \int_0^{t_f} Q^2 dt + \Theta_5(m, t_f) \int_0^{t_f} (Z^2 + R^2) dt \leq \int_0^{t_f} G_2 dt \leq 0 \end{aligned} \quad (28)$$

若  $m_1 = C_1 + A_1$ ,  $m_2 = C_2 + A_2 + B_1$ ,  $m_3 = C_1 + A_4 + B_2$ ,  $m_4 = C_2 + A_5 + B_3$ ,  $m_5 = \frac{1}{2\beta} + C_3 + A_3$ , 则当  $m > \max\{m_1, m_2, m_3, m_4, m_5\}$  时,  $\Theta_l(m, 0) > 0 (l=1, 2, \dots, 5)$ . 所以, 对应足够大的正数  $m$ , 存在充分小的正数  $t_f$ , 使得  $\Theta_l(m, t_f) > 0 (l=1, 2, \dots, 5)$ . 于是, 由式(28), 对应  $t \in [0, t_f]$  有

$$X(t) = Y(t) = Z(t) = P(t) = Q(t) = R(t) = 0$$

因此  $T(t) = \bar{T}(t)$ ,  $V(t) = \bar{V}(t)$ ,  $I(t) = \bar{I}(t)$ ,  $\lambda_1(t) = \bar{\lambda}_1(t)$ ,  $\lambda_2(t) = \bar{\lambda}_2(t)$ ,  $\lambda_3(t) = \bar{\lambda}_3(t)$ . 证毕.

结合临床实际情况, 通常期望保证最优系统解唯一的治疗末端时间  $t_f$  能够尽可能较大. 当  $m > \max\{m_1, m_2, m_3, m_4, m_5\}$  且  $t_f$  满足下列条件时, 不等式(28)中  $\Theta_l(m, t_f) > 0 (l=1, 2, \dots, 5)$  成立:

- 1)  $1 \leq e^{mt_f} < \frac{m - C_1}{A_1}$ , 即  $0 \leq t_f < \frac{1}{m} \ln \frac{m - C_1}{A_1}$ .
- 2)  $1 \leq e^{mt_f} < \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 + 4B_1(m - C_2)}}{2B_1}$ , 即  $0 \leq t_f < \frac{1}{m} \ln \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 + 4B_1(m - C_2)}}{2B_1}$ .
- 3)  $1 \leq e^{mt_f} < \frac{-A_4 + \sqrt{A_4^2 + 4B_2(m - C_1)}}{2B_2}$ , 即  $0 \leq t_f < \frac{1}{m} \ln \frac{-A_4 + \sqrt{A_4^2 + 4B_2(m - C_1)}}{2B_2}$ .
- 4)  $1 \leq e^{mt_f} < \frac{-A_5 + \sqrt{A_5^2 + 4B_3(m - C_2)}}{2B_3}$ , 即  $0 \leq t_f < \frac{1}{m} \ln \frac{-A_5 + \sqrt{A_5^2 + 4B_3(m - C_2)}}{2B_3}$ .
- 5)  $1 \leq e^{mt_f} < \frac{1}{A_3} \left( m - C_3 - \frac{1}{2\beta} \right)$ , 即  $0 \leq t_f < \frac{1}{m} \ln \left[ \frac{1}{A_3} \left( m - C_3 - \frac{1}{2\beta} \right) \right]$ .

因此, 当  $m > \max\{m_1, m_2, m_3, m_4, m_5\}$  时, 若  $0 \leq t_f < T_f = \min\{t_1, t_2, t_3, t_4, t_5\}$ , 则最优系统(8)在区间  $[0, t_f]$  上的解唯一, 其中

$$t_1 = \frac{1}{m} \ln \frac{m - C_1}{A_1}$$

$$t_2 = \frac{1}{m} \ln \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 + 4B_1(m - C_2)}}{2B_1}$$

$$t_3 = \frac{1}{m} \ln \frac{-A_4 + \sqrt{A_4^2 + 4B_2(m - C_1)}}{2B_2}$$

$$t_4 = \frac{1}{m} \ln \frac{-A_5 + \sqrt{A_5^2 + 4B_3(m - C_2)}}{2B_3}$$

$$t_5 = \frac{1}{m} \ln \left[ \frac{1}{A_3} \left( m - C_3 - \frac{1}{2\beta} \right) \right]$$

## 4 数值模拟

下面利用数值模拟分析在最优控制下免疫治疗药物 IL-2 对 HIV 感染者的治疗效果. 本文取治疗周期为 100 d (即  $t_f = 100$  d), 初始值为  $T_0 = 200 \text{ mm}^{-3}$ ,  $V_0 = 5000 \text{ mm}^{-3}$ ,  $I_0 = 0 \text{ IU} \cdot \text{mm}^{-2}$ . 由文献 [3, 5], 取  $s_1 = 2.0 \text{ mm}^{-3} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $s_2 = 1.5 \text{ mm}^{-3} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $b_1 = 14 \text{ mm}^{-3}$ ,  $b_2 = 1 \text{ mm}^{-3}$ ,  $\mu_1 = 0.002 \text{ d}^{-1}$ ,  $\mu_I = 10 \text{ d}^{-1}$ ,  $k = 2.5 \times 10^{-4} \text{ mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $g =$

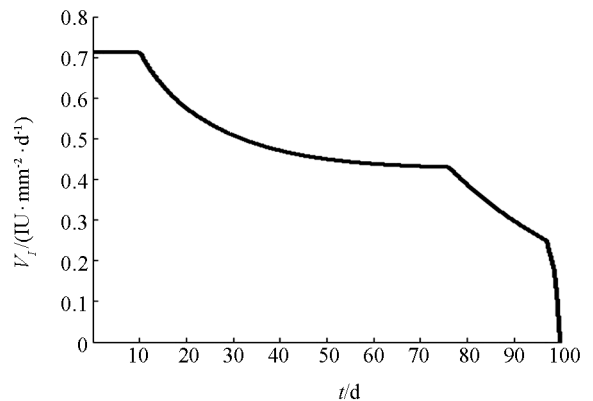


图 1 最优注射速度随时间变化曲线图



$30 \text{ mm}^{-3} \cdot \text{d}^{-1}$ . 对其余参数进行估计, 令  $\beta = 50$ ,  $\mu_2 = 0.0002 \text{ d}^{-1}$ ,  $c = 0.0068 \text{ mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $a = 0.8 \text{ mm}^2 \cdot \text{IU}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $V_{\text{IM}} = 1 \text{ IU} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ . 数值模拟结果见图 1—3. 由图 1 知, 最优注射速度  $V_i^*$  在前 10 d 左右持续为  $0.7112 \text{ IU} \cdot \text{mm}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 之后开始减少. 由图 2 和图 3 知, 在最优控制下, 加入 IL-2 的治疗能够增加 CD4+T 细胞浓度且减少游离病毒浓度, 但并不能彻底清除病毒.

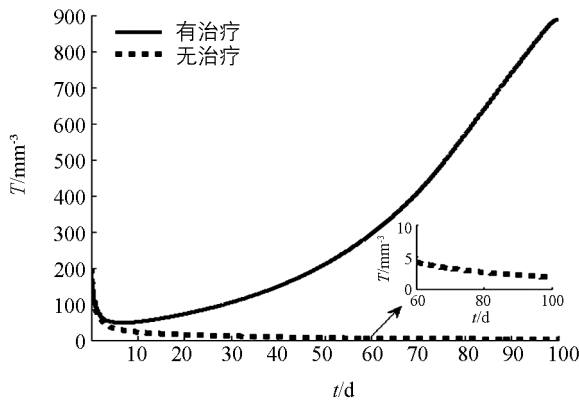


图 2 有无 IL-2 治疗对  $T(t)$  的影响

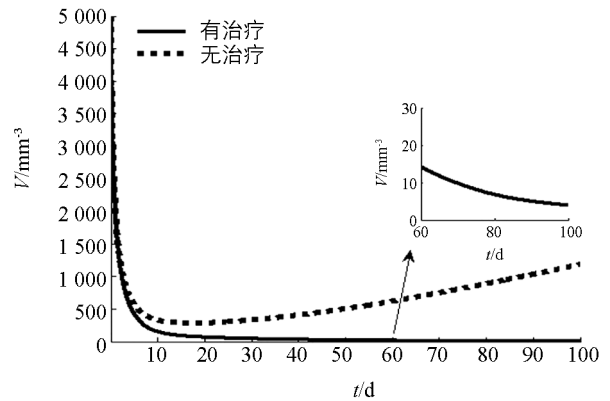


图 3 有无 IL-2 治疗对  $V(t)$  的影响

## 参考文献:

- [1] WHO. 艾滋病毒/艾滋病 [EB/OL]. (2018-07-19) [2018-11-21]. <http://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [2] CHATTERJEE A N, ROY P K. Anti-Viral Drug Treatment Along with Immune Activator IL-2; A Control-Based Mathematical Approach for HIV Infection [J]. International Journal of Control, 2012, 85(2): 220-237.
- [3] KIRSCHNER D E, WEBB G F. Immunotherapy of HIV-1 Infection [J]. Journal of Biological Systems, 1998, 6(1): 71-83.
- [4] JOSHI H R. Optimal Control of an HIV Immunology Model [J]. Optimal Control Application and Methods, 2002, 23(4): 199-213.
- [5] PILLIS L G D, GU W, RADUNSKAYA A E. Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations [J]. Journal of Theoretical Biology, 2006, 238(4): 841-862.
- [6] GAO D P, HUANG N J. Optimal Control Analysis of a Tuberculosis Model [J]. Applied Mathematical Modelling, 2018, 58: 47-64.
- [7] KHAJANCHI S, GHOSH D. The Combined Effects of Optimal Control in Cancer Remission [J]. Applied Mathematics and Computation, 2015, 271: 375-388.
- [8] ZHOU Y G, LIANG Y T, WU J H. An Optimal Strategy for HIV Multitherapy [J]. Journal of Computational and Applied Mathematics, 2014, 263: 326-337.
- [9] FISTER K R, LENHART S, MCNALLY J S. Optimizing Chemotherapy in an HIV Model [J]. Electronic Journal of Differential Equations, 1998, 32: 1-12.
- [10] PILLIS L G D, GU W, FISTER K R, et al. Chemotherapy for Tumors; An Analysis of the dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Controls [J]. Mathematical Biosciences, 2007, 209(1): 293-315.
- [11] HATTAF K, YOUSFI N. Two Optimal Treatments of HIV Infection Model [J]. World Journal of Modelling and Simulation, 2012, 8(1): 27-35.
- [12] GARIRA W, MUSEKWA S D, SHIRI T. Optimal Control of Combined Therapy in a Single Strain HIV-1 Model [J]. Electronic Journal of Differential Equations, 2005, 52: 357-370.
- [13] 廖 书, 杨炜明. 一类含有预防接种的 SVIR 最优控制模型 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2015, 37(1): 72-78.

- [14] FLEMING W H, RISHEL R W. *Deterministic and Stochastic Optimal Control* [M]. New York: Springer Verlag, 1975: 60-65.
- [15] KOT M. *Elements of Mathematical Ecology* [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 239-243.

## Optimal Control of an HIV Infection Model with Immunotherapy

LIU Yu<sup>1</sup>, LIN Xiao-lin<sup>1</sup>, LI Jian-quan<sup>1</sup>, SONG Xiu-chao<sup>2</sup>

1. School of Arts and Science, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, China;

2. Basic Department, Air Force Engineering University, Xi'an 710051, China

**Abstract:** In this paper, the optimal control model of an HIV infection model with immunotherapy of IL-2 is considered. The model describes the interaction between uninfected CD4+T cells, the free virus and IL-2 in the plasma. By using the injection rate of IL-2 as the control variable, the uninfected T cells concentration as large as possible and the injection rate of IL-2 as small as possible as the objective function, the expression of the optimal injection rate of IL-2 and its corresponding optimal system are obtained. The uniqueness of solution of the optimal system is proved as the treatment final time is small enough, and the corresponding formula estimating the final time is given. At last, the effect of the IL-2 therapy under the found optimum control strategy is simulated.

**Key words:** immunotherapy; HIV infection model; optimal control; uniqueness

责任编辑 张 桢