

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.05.015

考虑分阶段细胞免疫生成机制的 HIV 病毒感染模型

孔 欢, 张国洪

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 讨论了一个具有两个阶段细胞免疫生成机制的 HIV 病毒感染模型. 首先证明了无感染平衡点的局部稳定性和全局稳定性, 接着得到了免疫未激发平衡点的局部稳定性, 最后讨论了免疫激发平衡点的局部稳定的条件. 研究表明分阶段免疫生成机制的引入可能导致系统变量产生周期震荡现象, 并通过数值模拟证实了上述相关理论结果.

关 键 词: 分阶段细胞免疫生成机制; 稳定性; 周期震荡

中图分类号: O175 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-9868(2020)05-0115-06

关于 HIV 病毒感染问题已有大量研究^[1-10]. 本文在 HIV 病毒基本动力学模型的基础上考虑分阶段细胞免疫生成机制, 得到如下动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = s - \alpha XV - d_1 X \\ \frac{dY}{dt} = \alpha XV - pYZ - d_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = kY - dV \\ \frac{dW}{dt} = \eta YZ - d_3 W \\ \frac{dZ}{dt} = \delta W - d_4 Z \end{cases} \quad (1)$$

其中: $X(t), Y(t), V(t), W(t), Z(t)$ 分别表示 t 时刻健康细胞、感染细胞、游离病毒、免疫初期细胞、成熟免疫细胞的数量; s 为健康细胞的出生率, α 为感染率, k 为病毒的产生率, η 为免疫细胞激发率, p 为免疫率; d 表示病毒死亡率, $d_i (i=1, 2, 3, 4)$ 分别表示健康细胞、感染细胞、免疫初期细胞、成熟免疫细胞的死亡率, $\delta = \mu d_3$ 为免疫初期到成熟免疫细胞的转化率, μ 是由免疫初期细胞转化为成熟免疫细胞的存活率. 借助拟平衡态的方法^[10], 假设病毒已经处于平衡态, 将系统(1)转化成下面的系统:

收稿日期: 2019-01-23
基金项目: 国家自然科学基金项目(11701472); 教育部基本科研业务费项目(XDJK2017C055).
作者简介: 孔 欢(1996—), 女, 硕士研究生, 主要从事生物数学及动力系统理论及其应用研究.
通信作者: 张国洪, 副教授.

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = s - \beta XY - d_1 X \\ \frac{dY}{dt} = \beta XY - pYZ - d_2 Y \\ \frac{dW}{dt} = \eta YZ - d_3 W \\ \frac{dZ}{dt} = \delta W - d_4 Z \end{cases} \quad (2)$$

其中 $\beta = \frac{\alpha k}{d}$. 假设非负初始条件: $X(0) \geq 0, Y(0) \geq 0, W(0) \geq 0, Z(0) \geq 0$.

1 解的非负性和有界性

定理 1 存在正常数 $M = \frac{s}{\min\{d_1, d_2, d_3\}}$, 系统(2) 的正不变集为:

$$\Gamma = \left\{ (X, Y, W, Z) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq X, Y, W \leq M, 0 \leq Z \leq \frac{\delta M}{d_4} \right\}$$

证 对任意 $(X, Y, W, Z) \in \Gamma$, 有

$$\left. \frac{dX}{dt} \right|_{X=0} > 0, \left. \frac{dY}{dt} \right|_{Y=0} = 0$$

故对于给定的非负初始条件, $X(t)$ 和 $Y(t)$ 均是非负的.

下面证明 W 和 Z 的非负性. 假设存在最小的 t_w 使得 $W(t_w) = 0, Z(t_w) > 0$. 此时有 $\left. \frac{dW}{dt} \right|_{t_w} = \eta YZ \geq 0$, 即当 W 到达 0, 导数会大于等于零, 也即非负; 假设当 $t = t_z > t_w$ 时, $Z = 0$, 此时注意到 $\left. \frac{dZ}{dt} \right|_{t_z} = \delta W \geq 0$, 故 Z 非负; 假设 W 与 Z 同时到达 0, 此时有 $\left. \frac{dW}{dt} \right| = 0, \left. \frac{dZ}{dt} \right| = 0$, 故说明了 W 与 Z 的非负性, 至此证明了解的的非负性.

为了证明系统的有界性, 我们引入新的变量 $Q = X + Y + \frac{p}{\eta}W$, 则由解的非负性可得

$$\frac{dQ}{dt} = s - d_1 X - d_2 Y - \frac{pd_3}{\eta}W \leq s - \min\{d_1, d_2, d_3\}Q \quad (3)$$

根据(3) 式和比较原理可得

$$Q \leq \frac{s}{\min\{d_1, d_2, d_3\}} = M$$

再由系统(2) 的第 4 个方程可得:

$$\frac{dZ}{dt} = \delta W - d_4 Z \leq \delta M - d_4 Z \quad (4)$$

由根据(4) 式和比较原理可得

$$Z \leq \frac{\delta M}{d_4}$$

定理证毕.

2 平衡点的存在性及稳定性

系统(2) 总是存在无感染平衡点 $E_0 = \left(\frac{s}{d_1}, 0, 0, 0 \right)$. 计算基本再生数可得

$$R_0 = \frac{s\beta}{d_1 d_2}$$

定义

$$R_1 = \frac{\eta\delta d_1(R_0 - 1)}{\beta d_3 d_4}$$

$$X_2 = \frac{s\eta\delta}{\beta d_3 d_4 + d_1 \eta\delta} \quad Y_2 = \frac{d_3 d_4}{\eta\delta}$$

$$W_2 = \frac{d_4 Z_2}{\delta} \quad Z_2 = \frac{\beta d_1^2 d_2 d_3 d_4}{p(\eta\delta d_1 + \beta d_3 d_4)}(R_1 - 1)$$

故

$$R_1 > 1 \Leftrightarrow R_0 > 1 + \frac{\beta d_3 d_4}{\eta\delta d_1}$$

易得如下定理 2.

定理 2 (i) 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(2) 存在唯一的免疫未激发平衡点 $E_1 = \left(\frac{d_2}{\beta}, \frac{s\beta - d_1 d_2}{d_2 \beta}, 0, 0\right)$;

(ii) 当 $R_1 > 1$ 时, 系统(2) 存在唯一的免疫激发平衡点 $E_2 = (X_2, Y_2, W_2, Z_2)$.

下面为了研究平衡点的局部稳定性, 先给出系统(2) 的雅可比矩阵为:

$$J = \begin{pmatrix} -\beta Y - d_1 & -\beta X & 0 & 0 \\ \beta Y & \beta X - d_2 - pZ & 0 & -pY \\ 0 & \eta Z & -d_3 & \eta Y \\ 0 & 0 & \delta & -d_4 \end{pmatrix}$$

定理 3 当 $R_0 < 1$ 时, 系统(2) 的无感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的; 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(2) 的无感染平衡点 E_0 是不稳定的.

证 系统(2) 在 E_0 处的特征方程为

$$(\lambda + d_1)(\lambda + d_3)(\lambda + d_4)\left(\lambda + d_2 - \frac{\beta s}{d_1}\right) = 0 \quad (5)$$

所以当 $d_2 - \frac{\beta s}{d_1} > 0$, 即 $R_0 < 1$ 时, 特征方程(5) 的所有根均是负的, 从而知 E_0 是局部渐近稳定的; 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(2) 的无感染平衡点 E_0 是不稳定的.

定理 4 当 $R_0 < 1$ 时, 系统(2) 的无感染平衡点 E_0 是全局渐近稳定的.

证 构造如下 Lyapunov 函数

$$U = X - X_0 - X_0 \ln \frac{X}{X_0} + Y + \frac{p}{\eta} W + \frac{pd_3}{\eta\delta} Z$$

对函数 U 求导并带入系统(2) 可得

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= \left(1 - \frac{X}{X_0}\right)(s - \beta XY - d_1 X) + \beta XY - d_2 Y - pYZ + \frac{p}{\eta}(\eta YZ - d_3 W) + \frac{pd_3}{\eta\delta}(\delta W - d_4 Z) = \\ &= -\frac{d_1(X - X_0)^2}{X} + \beta X_0 Y - d_2 Y - \frac{pd_3 d_4}{\eta\delta} Z = \\ &= -\frac{d_1(X - X_0)^2}{X} + d_2 Y(R_0 - 1) - \frac{pd_3 d_4}{\eta\delta} Z \end{aligned}$$

当 $R_0 < 1$ 时, $\frac{dU}{dt} \leq 0$, 同时注意 $\frac{dU}{dt} = 0$ 仅包含系统的无感染平衡点 E_0 , 再由 Lassa 不变原理可知, 系统

(1) 的无感染平衡点 E_0 是全局渐近稳定的.

定理 5 假设 $R_0 > 1$. 当 $R_1 < 1$ 时, 免疫未激发平衡点 E_1 局部渐近稳定; 当 $R_1 > 1$ 时, 免疫未激发平衡点 E_1 是不稳定的.

证 系统(2) 在 E_1 处的特征方程为

$$\left(\lambda^2 + (d_3 + d_4)\lambda + d_3 d_4 - \frac{\eta\delta d_1(R_0 - 1)}{\beta}\right)(\lambda^2 + d_1 R_0 \lambda + d_1 d_2(R_0 - 1)) = 0 \quad (6)$$

所以当 $d_3 d_4 - \frac{\eta \delta d_1 (R_0 - 1)}{\beta} > 0$, 即 $R_1 < 1$ 时, 特征方程(6)的所有根均是负的, 知免疫未激发平衡点 E_1 是局部渐近稳定的.

定理 6 假设 $R_1 > 1$. 则当 $\frac{\eta \delta}{\beta} < d_1 + \frac{\beta d_3 d_4}{\eta \delta} < d_3 + d_4$ 时, 系统(2)的免疫激发平衡点 $E_2 = (X_2, Y_2, W_2, Z_2)$ 是局部渐近稳定的.

证 系统(2)在 E_2 处的特征方程为

$$\lambda^4 + A_1 \lambda^3 + A_2 \lambda^2 + A_3 \lambda + A_4 = 0 \quad (7)$$

其中:

$$A_1 = d_1 + d_3 + d_4 + \beta Y_2 \quad A_2 = (d_3 + d_4)(d_1 + \beta Y_2) + \beta^2 X_2 Y_2$$

$$A_3 = \eta \delta p Y_2 Z_2 + \beta^2 X_2 Y_2 (d_3 + d_4) \quad A_4 = (d_1 + \beta Y_2) \eta \delta p Y_2 Z_2$$

显然 $A_i > 0, i=1, 2, 3, 4$. 根据特征方程(7)和 Routh-Hurwitz 稳定性判据可知, E_2 是局部渐近稳定的当且仅当 $(A_1 A_2 - A_3) A_3 - A_1^2 A_4 > 0$, 即

$$\begin{aligned} (A_1 A_2 - A_3) A_3 - A_1^2 A_4 &= p Z_2 d_3 d_4 \left(\frac{\beta}{\eta \delta} (d_1 + \beta Y_2) - 1 \right) (d_3 d_4 p Z_2 + \beta Y_2 (d_3 + d_4) (d_2 + p Z_2)) + \\ &\quad (d_1 + \beta Y_2) (d_3 + d_4)^2 (d_2 + p Z_2) \beta Y_2 (d_1 + \beta Y_2 + d_3 + d_4) + \\ &\quad \beta Y_2 d_2 (d_1 + \beta Y_2) (d_3 d_4 p Z_2 + \beta Y_2 (d_3 + d_4) (d_2 + p Z_2)) + \\ &\quad (d_1 + \beta Y_2)^2 d_3 d_4 p Z_2 ((d_3 + d_4) - (d_1 + \beta Y_2)) > 0 \end{aligned}$$

当 $\frac{\eta \delta}{\beta} < d_1 + \beta Y_2 < d_3 + d_4$ 时, 可得

$$(d_3 + d_4) - (d_1 + \beta Y_2) > 0$$

$$\frac{\beta}{\eta \delta} (d_1 + \beta Y_2) - 1 > 0$$

从而知 $(A_1 A_2 - A_3) A_3 - A_1^2 A_4 > 0$, 即知系统(2)的免疫激发平衡点 $E_2 = (X_2, Y_2, W_2, Z_2)$ 是局部渐近稳定的.

3 数值模拟

取一组参数 $s=10, \beta=0.02, d_1=0.03, d_2=0.5, d_3=0.99, \eta=0.4, p=0.004, \delta=0.1, d_4=0.5$, 则可以计算出基本再生数 $R_0=13.3333$, 平衡点 $X_2=36.0360, Y_2=12.3750, W_2=275.9009, Z_2=55.1802$. 同时通过计算可知此时 $(A_1 A_2 - A_3) A_3 - A_1^2 A_4 > 0$, 知免疫激发平衡点 E_2 是局部渐近稳定的(图 1).

取定另一组参数 $s=10, \beta=0.02, d_1=0.03, d_2=0.5, d_3=0.99, \eta=0.4, p=0.004, \delta=0.2, d_4=0.5$, 则可以计算出基本再生数 $R_0=13.3333$, 平衡点 $X_2=65.0407, Y_2=6.1875, W_2=500.5081, Z_2=200.2033$. 此时计算得出 $(A_1 A_2 - A_3) A_3 - A_1^2 A_4 < 0$, 所以系统(2)的免疫激发平衡点 E_2 是不稳定的, 存在周期震荡现象(图 2).

4 结论和讨论

通过建立考虑分阶段免疫细胞生成机制的 HIV 病毒感染模型, 研究了无感染平衡点和免疫未激发平衡点以及免疫激发平衡点的局部和全局稳定性. 通过以往的相关研究, 知道如果免疫细胞的生成不分阶段, 免疫激发平衡点是全局稳定的. 本文研究发现, 如果免疫细胞分阶段生成, 则免疫激发平衡点是条件局部稳定的, 也就是说系统可能会通过 Hopf 分支而产生周期解. 研究表明免疫细胞的生成机制对病毒动力学性态具有关键的影响. 接下来的研究工作是希望进一步从理论上证明相关 Hopf 分支的方向、稳定性等问题.

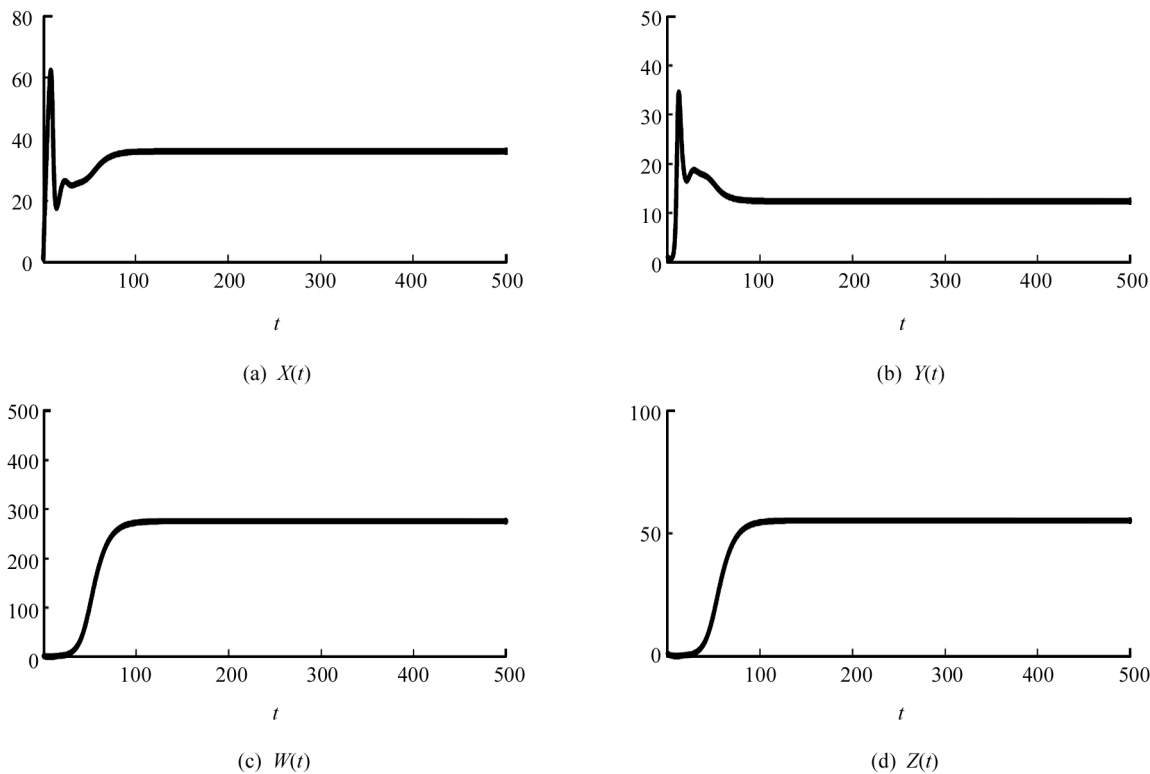


图 1 局部渐近稳定现象

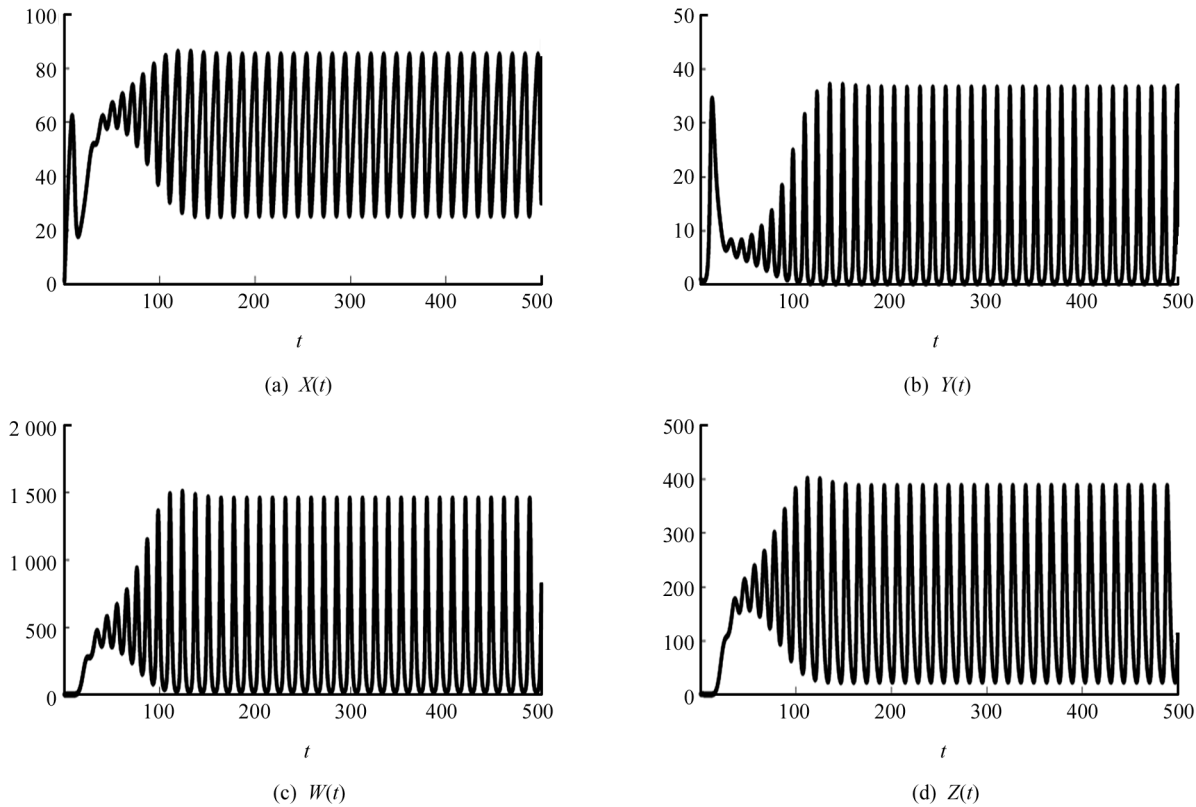


图 2 周期震荡现象

参考文献:

[1] CULSHAW R V, RUANGSIRAKUL W, WEBB G. A Mathematical Model of Cell-to-Cell Spread of HIV-1 that Includes a Time De-

- lay [J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2003, 46(5): 425-444.
- [2] BONHOEFFER S, MAY R M, SHAW G M, et al. *Virus Dynamics and Drug Therapy* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94(13): 6971-6976.
- [3] WANG J L, GUO M, LIUX N, et al. *Threshold Dynamics of HIV-1 Virus Model with Cell-to-Cell Transmission, Cell-mediated Immune Responses and Distributed Delay* [J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2016, 291: 149-161.
- [4] MAHESWARI M C, KRISHNAPRIYA P, KRISHNAN K, et al. *A Mathematical Model of HIV-1 Infection within Host Cell to Cell Viral Transmissions with RTI and Discrete Delays* [J]. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 2018, 56(1-2): 151-178.
- [5] MIAO H, KANG C J. *Stability and Hopf Bifurcation Analysis for an HIV Infection Model with Beddington-De Angelis Incidence and Two Delays* [J]. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 2019, 60(1-2): 265-290.
- [6] 汪 洋, 刘贤宁. 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 [J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2016, 38(11): 64-68.
- [7] WANGSF, ZOU D Y. *Global Stability of In-Host Viral Models with Humoral Immunity and Intracellular Delays* [J]. *Applied Mathematical Modelling*, 2012, 36(3): 1313-1322.
- [8] LEEJ, ADLERF R, KIMPS. *A Mathematical Model for the Macrophage Response to Respiratory Viral Infection in Normal and Asthmatic Conditions* [J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2017, 79(9): 1979-1998.
- [9] WANGTL, HU Z X, LIAOF C. *Stability and Hopf Bifurcation for a Virus Infection Model with Delayed Humoral Immunity Response* [J]. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2014, 411(1): 63-74.
- [10] KOROBEINIKOV A. *Immune Response and Within-Host Viral Evolution: Immune Response Can Accelerate Evolution* [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2018, 456: 74-83.

An HIV Infection Model Concerning the Mechanism of Two-Stage Immunogenesis

KONG Huan, ZHANG Guo-hong

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

Abstract: In this paper, we discuss an HIV infection model concerning the mechanism of two-stage immunogenesis. First, we prove the local stability and global stability of the non-infectious equilibrium point, then we obtain the local stability of the immune non-activated equilibrium point and, finally, we discuss the conditions for the local stability of the immune-activated equilibrium point. The results show that the introduction of the staged immune generation mechanism may lead to the occurrence of periodic oscillation. At last, the theoretical results are verified by numerical simulation.

Key words: staged immunogenesis mechanism; stability; periodic oscillation

责任编辑 张 枸