

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2021.05.011

考虑 DAAs 治疗的丙肝病毒 RNA 模型的全局稳定性分析

贾 璐, 张国洪

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 本文研究了一个考虑 DAAs 治疗的丙肝病毒 RNA 动力学模型. 通过理论分析和数值模拟发现模型的全局动力学性态主要取决于基本再生数 R_0 , 即当 $R_0 < 1$ 时, 边界平衡点全局渐近稳定, 病毒灭绝; 当 $R_0 > 1$ 时, 正平衡点全局渐近稳定, 病毒持续生存. 由 R_0 的表达式知 DAAs 治疗在一定条件下可以作为抑制丙肝病毒复制的有效手段.

关键词: 丙肝病毒 RNA; DAAs 治疗; 数值模拟; 全局稳定性

中图分类号: O175

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2021)05-0083-05

慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染在全球影响约 1.3 亿至 1.5 亿人, 是肝硬化和肝癌的主要原因^[1]. 干扰素和利巴韦林的治疗只能使不到 50% 的患者消除病毒^[2]. 为了提高 HCV 的治愈率, 新治疗方案集中在直接抗病毒药物(DAAs)的开发上. 为了研究 DAAs 治疗的效果, 科学家们开发并改进了区分和量化丙肝病毒 RNA 正链和负链的新方法. 一些考虑丙肝病毒 RNA 正链和负链的动力学模型被构建出来研究 DAAs 治疗下的丙肝病毒动力学性态. 特别地, 文献[3-5]考虑了 DAAs 治疗对丙肝病毒 RNA 正链动力学性态的影响; 文献[6]同时考虑了丙肝病毒 RNA 的正链和负链, 但其没有区分 RNA 正链分别用于翻译和复制的情况; 文献[7]中的模型同时考虑了丙肝病毒 RNA 的正链和负链, 并区分了用于翻译和复制的 RNA 正链, 但其常微分方程模型没有考虑 DAAs 治疗, 同时对相关模型的理论分析还非常不完整. 基于上述分析, 本文在文献[7]模型的基础上结合 DAAs 治疗得到如下动力学模型:

$$\begin{cases} \frac{dR_t}{dt} = \theta R_c - (\sigma + (1 - \epsilon_s)\rho + k_t \mu_t) R_t \\ \frac{dR_c}{dt} = (1 - \epsilon_a)\alpha R_m + \sigma R_t - (\theta + (1 - \epsilon_s)\rho + k_c \mu_c) R_c \\ \frac{dR_m}{dt} = (1 - \epsilon_r) r \left(1 - \frac{R_m}{R_{\max}}\right) R_c - k_c \mu_c R_m \end{cases} \quad (1)$$

其中: R_t 表示用于翻译的丙肝病毒 RNA 正链的数量; R_c, R_m 分别表示复制复合物中用于复制的丙肝病毒 RNA 正链、负链的数量; μ_t 是 R_t 的自然衰退率, R_c 与 R_m 的自然衰退率均是 μ_c ; R_c 可以从复制复合物和膜质网中穿出到细胞质中, 以 θ 速率变为 R_t ; R_t 从细胞质进入膜质网并与复制复合物的蛋白质相互作用, 并以 σ 的速率变为 R_c ; R_c 和 R_t 可以组装进入病毒粒子中, 并以 ρ 的速率分泌出病毒粒子; 在复制复合物中, R_m 可以通过最大速率 r 复制 R_c 形成, R_c 以速率 α 通过复制 R_m 形成; ϵ_s 表示药物治疗对病毒分泌的影响, ϵ_a 表示药物治疗对 R_c 的影响, ϵ_r 表示药物治疗对 R_m 的影响, $\epsilon_i = 1 (i = s, \alpha, r)$ 对应于 100% 有效的药物, $\epsilon_i = 0 (i = s, \alpha, r)$ 对应于完全无效的药物, 所以一般假设 $0 < \epsilon_i < 1 (i = s, \alpha, r)$; k_t 表示药物治疗改变

收稿日期: 2019-11-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(11701472, 11871403).

作者简介: 贾璐, 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.

R_i 降解速率的效果, k_c 表示药物治疗改变 R_c 与 R_m 降解速率的效果, 一般假设 $k_i \geq 1 (i = t, c)$. 假定宿主因子限制 RNA 负链的复制, 因此当达到最大数量 R_{\max} 时, 复制按照 logistic 生长定律减慢.

1 解的非负性与系统的耗散性

依据模型生物意义, 我们给定系统(1)非负初始条件:

$$R_t(0) \geq 0, R_c(0) \geq 0, R_m(0) \geq 0 \quad (2)$$

定理 1 对于给定的初始条件(2), 系统(1)的所有解都是非负的, 且在 \mathbb{R}_+^3 中最终有界.

证 首先证明系统(1)解的非负性. 假设在某一时刻 t_1 , 某个变量率先取到 0, 其余变量为正, 不妨设 $R_t(t_1) = 0, R_c(t_1) > 0, R_m(t_1) > 0$. 则由系统(1)的第 1 个方程可得:

$$\left. \frac{dR_t}{dt} \right|_{t=t_1} = \theta R_c > 0$$

知 R_t 将恢复正性.

假设在某一时刻 t_2 , 某 2 个变量率先取到 0, 其余变量为正, 不妨设 $R_t(t_2) = R_m(t_2) = 0, R_c(t_2) > 0$. 则由系统(1)的第 2 个方程可得:

$$\left. \frac{dR_c}{dt} \right|_{t=t_2} = -(\theta + (1 - \epsilon_s)\rho + k_t\mu_c)R_c < 0$$

假设在某一时刻 $t_3 > t_2$, 有 R_c 首次取到 0, 即 $R_c(t_3) = 0$. 则由系统(1)可得:

$$\left. \frac{dR_t}{dt} \right|_{t=t_3} = \theta R_c > 0 \quad \left. \frac{dR_m}{dt} \right|_{t=t_3} = (1 - \epsilon_r)rR_c > 0$$

从而 R_t, R_m 将恢复正性.

假设在某一时刻 t_4 , 3 个变量同时取到 0, 即 $R_t(t_4) = R_m(t_4) = R_c(t_4) = 0$, 此时有

$$\left. \frac{dR_t}{dt} \right|_{t=t_4} = 0 \quad \left. \frac{dR_m}{dt} \right|_{t=t_4} = 0 \quad \left. \frac{dR_c}{dt} \right|_{t=t_4} = 0$$

显然 R_t, R_m, R_c 将一直为 0. 重复上述证明过程, 可得系统(1)解的非负性.

下面证明系统的耗散性. 由解的非负性及系统(1)第 3 个方程易知:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} R_m(t) \leq R_{\max}$$

将系统(1)第 1 个方程和第 2 个方程相加可得:

$$\frac{d(R_t + R_c)}{dt} = (1 - \epsilon_a)\alpha R_m - ((1 - \epsilon_s)\rho + k_t\mu_t)R_t - ((1 - \epsilon_s)\rho + k_c\mu_c)R_c$$

进而由解的非负性可以得到:

$$\frac{d(R_t + R_c)}{dt} \leq (1 - \epsilon_a)\alpha R_{\max} - (d + (1 - \epsilon_s)\rho)(R_t + R_c)$$

其中 $d = \min\{k_t\mu_t, k_c\mu_c\}$. 再由比较原理可得:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} (R_t(t) + R_c(t)) \leq \frac{(1 - \epsilon_a)\alpha R_{\max}}{d + (1 - \epsilon_s)\rho} = W$$

从而系统的耗散性得证. 定理证毕.

由定理 1 的证明, 可以得到系统(1)存在如下不变区域:

$$\Gamma = \{(R_t, R_c, R_m) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq R_t + R_c \leq W, 0 \leq R_m \leq R_{\max}\}$$

2 平衡点的存在性及局部稳定性

易见系统(1)总是存在边界平衡点 $E_0(0, 0, 0)$. 计算可得基本再生数 $R_0 = \frac{b\theta\sigma + sm\omega}{bmn}$, 其中 $m = \sigma + (1 - \epsilon_s)\rho + k_t\mu_t$, $s = (1 - \epsilon_a)\alpha$, $n = \theta + (1 - \epsilon_s)\rho + k_c\mu_c$, $\omega = (1 - \epsilon_r)r$, $b = k_c\mu_c$. 则由简单计算可知当 $R_0 > 1$ 时, 系统(1)存在唯一的正平衡点 $E^*(R_t^*, R_c^*, R_m^*)$, 其中

$$R_c^* = \frac{bmnR_{\max}(R_0 - 1)}{\omega(mn - \theta\sigma)} \quad R_t^* = \frac{\theta}{m}R_c^* \quad R_m^* = \frac{\omega R_c^* R_{\max}}{\omega R_c^* + bR_{\max}} \quad (3)$$

对于相关平衡点的局部稳定性, 我们有如下定理:

- 定理 2** (i) 当 $R_0 < 1$ 时, 边界平衡点 $E_0(0, 0, 0)$ 局部渐近稳定;
 (ii) 当 $R_0 > 1$ 时, 正平衡点 $E^*(R_t^*, R_c^*, R_m^*)$ 局部渐近稳定.

证 (i) 系统(1) 在 E_0 处的特征方程为

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0 \tag{4}$$

其中

$$\begin{aligned} a_1 &= m + n + b \\ a_2 &= (mn - \theta\sigma) + (bn - \omega s) + bm \\ a_3 &= bmn(1 - R_0) \end{aligned}$$

注意到 $\theta < n, \sigma < m$, 可得 $mn - \theta\sigma > 0$. 同时当 $R_0 < 1$ 时, 有 $bn - \omega s > 0$. 从而易知 $a_i > 0, i = 1, 2, 3$. 进一步计算可得:

$$a_1a_2 - a_3 = (m + n)(mn - \theta\sigma) + (b + n)(bn - \omega s) + bm(m + 2n + b)$$

再次由 $mn - \theta\sigma > 0, bn - \omega s > 0$, 可得 $a_1a_2 - a_3 > 0$. 从而根据 Routh-Hurwitz 稳定性判据可知, 当 $R_0 < 1$ 时, 特征方程(4) 的所有根均具有负实部, 从而知边界平衡点 $E_0(0, 0, 0)$ 是局部渐近稳定的.

(ii) 系统(1) 在 E^* 处的特征方程为

$$\lambda^3 + b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3 = 0 \tag{5}$$

其中

$$\begin{aligned} b_1 &= m + n + b + \frac{\omega R_c^*}{R_{\max}} \\ b_2 &= (mn - \theta\sigma) + bm + \frac{\omega R_c^* (m + n)}{R_{\max}} + \frac{b\theta\sigma}{m} \\ b_3 &= \frac{\omega R_c^* (mn - \theta\sigma)}{R_{\max}} \end{aligned}$$

易知 $b_i > 0, i = 1, 2, 3$. 进一步计算可得:

$$\begin{aligned} b_1b_2 - b_3 &= (m + n)(mn - \theta\sigma) + bm(m + 2n + b) + \frac{b\omega R_c^* (2m^2 + mn + \theta\sigma)}{mR_{\max}} + \\ &\quad \frac{\omega R_c^* (m + n)(mR_{\max} + nR_{\max} + \omega R_c^*)}{R_{\max}^2} + \frac{b\theta\sigma(n + b)}{m} \end{aligned}$$

由 $mn - \theta\sigma > 0$, 可知 $b_1b_2 - b_3 > 0$. 从而根据 Routh-Hurwitz 稳定性判据可知, 当 $R_0 > 1$ 时, 特征方程(5) 的所有根均具有负实部, 从而知正平衡点 $E^*(R_t^*, R_c^*, R_m^*)$ 局部渐近稳定. 定理证毕.

3 平衡点的全局稳定性

- 定理 3** (i) 当 $R_0 < 1$ 时, 边界平衡点 $E_0(0, 0, 0)$ 全局渐近稳定;
 (ii) 当 $R_0 > 1$ 时, 正平衡点 $E^*(R_t^*, R_c^*, R_m^*)$ 全局渐近稳定.

证 (i) 根据上述定理 1 和定理 2, 只需证明平衡点的全局吸引力. 构造如下 Lyapunov 函数:

$$V_1(t) = R_t + \frac{m}{\sigma}R_c + \frac{ms}{b\sigma}R_m$$

对函数 $V_1(t)$ 沿系统(1) 的解求导可得

$$\begin{aligned} \frac{dV_1(t)}{dt} &= \frac{dR_t}{dt} + \frac{m}{\sigma} \frac{dR_c}{dt} + \frac{ms}{b\sigma} \frac{dR_m}{dt} = \\ &= \theta R_c - \frac{mn}{\sigma}R_c + \frac{ms\omega}{b\sigma}R_c - \frac{ms\omega R_c R_m}{b\sigma R_{\max}} = \\ &= \frac{mn(R_0 - 1)R_c}{\sigma} - \frac{ms\omega R_c R_m}{b\sigma R_{\max}} \end{aligned}$$

当 $R_0 < 1$ 时, 易见 $\frac{dV_1(t)}{dt} \leq 0$ 且 $\frac{dV_1(t)}{dt} = 0$ 仅当 $R_c = 0$ 时成立. 将 $R_c = 0$ 代入系统(1) 第 1 个方程和第 3 个

方程,可以得到 $R_t \rightarrow 0$ 及 $R_m \rightarrow 0$. 从而由 Lyapunov-LaSalle 不变原理可知,当 $R_0 < 1$ 时,无病平衡点 $E_0(0, 0, 0)$ 全局吸引,从而全局渐近稳定.

(ii) 令 $g(x) = x - 1 - \ln x (x > 0)$. 构造如下 Lyapunov 函数:

$$V_2(t) = R_t^* g\left(\frac{R_t}{R_t^*}\right) + \frac{m}{\sigma} R_c^* g\left(\frac{R_c}{R_c^*}\right) + \frac{ms}{b\sigma} R_m^* g\left(\frac{R_m}{R_m^*}\right)$$

对函数 $V_2(t)$ 沿系统(1)正解求导,并利用正平衡点 E^* 满足的等式可得:

$$\begin{aligned} \frac{dV_2(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{R_t^*}{R_t}\right) (\theta R_c - m R_t) + \frac{m}{\sigma} \left(1 - \frac{R_c^*}{R_c}\right) (s R_m + \sigma R_t - n R_c) + \\ &\frac{ms}{b\sigma} \left(1 - \frac{R_m^*}{R_m}\right) \left[\omega R_c \left(1 - \frac{R_m}{R_{\max}}\right) - b R_m\right] = \\ &\theta R_c^* \left(1 - \frac{R_t^*}{R_t}\right) \left(\frac{R_c}{R_c^*} - \frac{R_t}{R_t^*}\right) + \frac{m}{\sigma} \left(1 - \frac{R_c^*}{R_c}\right) \left[s R_m^* \left(\frac{R_m}{R_m^*} - \frac{R_c}{R_c^*}\right) + \sigma R_t^* \left(\frac{R_t}{R_t^*} - \frac{R_c}{R_c^*}\right)\right] + \\ &\frac{ms}{b\sigma} \left(1 - \frac{R_m^*}{R_m}\right) \left[\left(b R_m^* + \frac{\omega R_m^* R_c^*}{R_{\max}}\right) \frac{R_c}{R_c^*} - \frac{\omega R_c R_m}{R_{\max}} - b R_m\right] = \\ &\theta R_c^* \left[g\left(\frac{R_c}{R_c^*}\right) - g\left(\frac{R_t}{R_t^*}\right) - g\left(\frac{R_c R_t}{R_c^* R_t^*}\right)\right] + \frac{ms}{\sigma} R_m^* \left[g\left(\frac{R_m}{R_m^*}\right) - g\left(\frac{R_c}{R_c^*}\right) - g\left(\frac{R_m R_c}{R_m^* R_c^*}\right)\right] + \\ &m R_t^* \left[g\left(\frac{R_t}{R_t^*}\right) - g\left(\frac{R_c}{R_c^*}\right) - g\left(\frac{R_t R_c}{R_t^* R_c^*}\right)\right] - \frac{ms\omega R_c}{b\sigma R_m R_{\max}} (R_m - R_m^*)^2 + \\ &\frac{ms}{\sigma} R_m^* \left[g\left(\frac{R_c}{R_c^*}\right) - g\left(\frac{R_m}{R_m^*}\right) - g\left(\frac{R_m R_c}{R_m^* R_c^*}\right)\right] = \\ &\theta R_c^* \left[-g\left(\frac{R_c R_t}{R_c^* R_t^*}\right) - g\left(\frac{R_t R_c}{R_t^* R_c^*}\right)\right] + \frac{ms}{\sigma} R_m^* \left[-g\left(\frac{R_m R_c}{R_m^* R_c^*}\right) - g\left(\frac{R_m R_c}{R_m^* R_c^*}\right)\right] - \\ &\frac{ms\omega R_c}{b\sigma R_m R_{\max}} (R_m - R_m^*)^2 \end{aligned}$$

注意到当 $x > 0$ 时, $g(x) \geq g(1) = 0$. 由此可知当 $R_0 > 1$ 时 $\frac{dV_2(t)}{dt} \leq 0$, 且 $\frac{dV_2(t)}{dt} = 0$ 仅当 $R_t = R_t^*$, $R_m = R_m^*$ 及 $R_c = R_c^*$ 时成立. 从而根据 Lyapunov-LaSalle 不变原理,当 $R_0 > 1$ 时,正平衡点 $E^*(R_t^*, R_c^*, R_m^*)$ 是全局渐近稳定的.

理论研究表明,系统(1)的全局动力学性态完全由基本再生数 R_0 决定,从而为了研究 DAAs 治疗对疾病控制的影响,只需知道 DAAs 治疗各参数对 R_0 的影响. 特别地,由 R_0 的如下表达式

$$R_0 = \frac{\theta\sigma}{(\sigma + (1 - \epsilon_s)\rho + k_t\mu_t)(\theta + (1 - \epsilon_s)\rho + k_c\mu_c)} + \frac{ar(1 - \epsilon_a)(1 - \epsilon_r)}{k_c\mu_c(\theta + (1 - \epsilon_s)\rho + k_c\mu_c)}$$

可知当通过 DAAs 治疗使得治疗相关参数 ϵ_s 增大时,即减小分泌病毒的速率时,会使得 R_0 增大,此时可能会增加细胞内病毒 RNA 的浓度;当使得相关参数 $\epsilon_a, \epsilon_r, k_t, k_c$ 增大时,即减小 R_c 与 R_m 之间的复制速率以及增大 R_t, R_c 与 R_m 的降解速率时,会使得 R_0 减小,从而有利于疾病控制.

4 数值模拟

为了探究 DAAs 治疗对丙肝病毒 RNA 动力学性态的影响,取定一组参数 $\rho = 0.1, \theta = 1.2, \sigma = 0.1, \mu_t = 24, \mu_c = 1.05, \alpha = 30, r = 3.18, R_{\max} = 100, k_t = k_c = 1$, 使 $\epsilon_s, \epsilon_a, \epsilon_r$ 作为控制参数而变化. 当 $\epsilon_s = \epsilon_a = \epsilon_r = 0.01$ 时,可以计算出基本再生数 $R_0 = 37.9115$, 此时系统(1)存在平衡点 $R_t^* = 61.1773, R_c^* = 1233.6902, R_m^* = 97.3677$ 且是全局渐近稳定的(图 1(a)), 可见此时治疗效果不佳; 当 $\epsilon_s = 0.998, \epsilon_a = 0.99, \epsilon_r = 0.37$ 时,可以计算出基本再生数 $R_0 = 0.2566$, 知系统(1)的边界平衡点是全局渐近稳定的(图 1(b)), R_t, R_c, R_m 最终趋于零,说明此时采取的治疗十分有效. 由此可见,系统(1)可以用来研究 DAAs 治疗抑制丙肝病毒复制的效果.

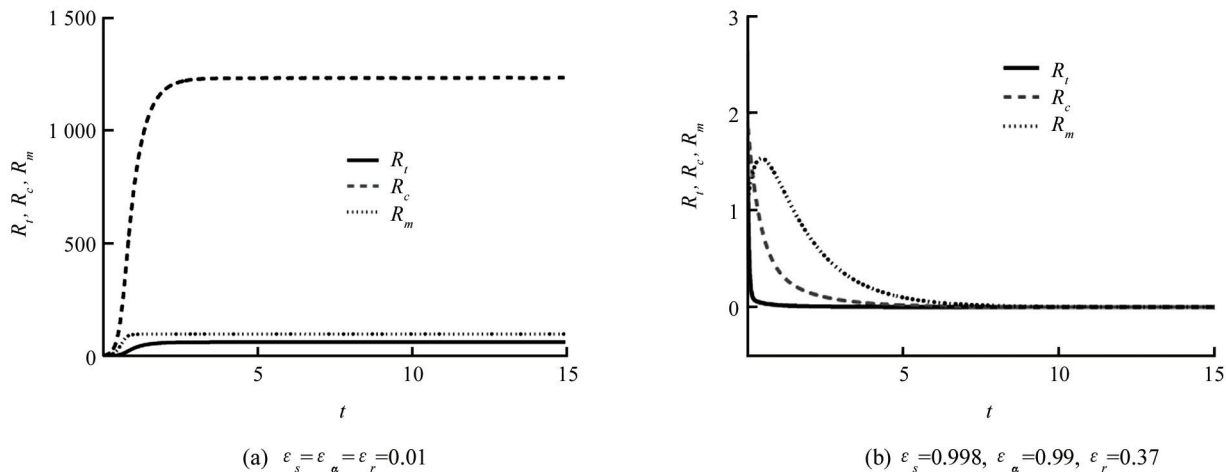


图 1 时间序列图

参考文献:

- [1] WHO. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection [EB/OL]. (2016-4) [2019-10-07]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205035>.
- [2] FOSTER G R. Past, Present, and Future Hepatitis C Treatments [J]. *Seminars in Liver Disease*, 2004, 24(Suppl 2): 97-104.
- [3] RONG L B, PERELSON A S. Mathematical Analysis of Multiscale Models for Hepatitis C Virus Dynamics under Therapy with Direct-Acting Antiviral Agents [J]. *Mathematical Biosciences*, 2013, 245(1): 22-30.
- [4] RONG L, GUEDJ J, DAHARI H, et al. Analysis of Hepatitis C Virus Decline During Treatment with the Protease Inhibitor Danoprevir Using a Multiscale Model [J]. *PLoS Comput Biol*, 2013, 9(3): e1002959.
- [5] GUEDJ J, DAHARI H, RONG L, et al. Modeling Shows that the NS5A Inhibitor Daclatasvir Has Two Modes of Action and Yields a Shorter Estimate of the Hepatitis C Virus Half-Life [J]. *PNAS*, 2013, 110(10): 3991-3996.
- [6] GUEDJ J, NEUMANN A U. Understanding Hepatitis C Viral Dynamics with Direct-Acting Antiviral Agents Due to the Interplay Between Intracellular Replication and Cellular Infection Dynamics [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2010, 267(3): 330-340.
- [7] QUINTELA B M, CONWAY J M, HYMAN J M, et al. A New Age-Structured Multiscale Model of the Hepatitis C Virus Life-Cycle During Infection and Therapy with Direct-Acting Antiviral Agents [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 601.

Global Stability Analysis of an HCV RNA Model Considering DAAs Treatment

JIA Lu, ZHANG Guo-hong

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

Abstract: In this paper, we study an HCV RNA dynamical model considering DAAs treatment. The results of theoretic analysis and numerical simulation show that the global dynamical stability of the model is basically dependent on the basic reproduction number R_0 . If $R_0 < 1$, the uninfected steady state is globally asymptotically stable and the virus dies out; if $R_0 > 1$, the infected steady state is globally asymptotically stable and the virus persists. By the definition of R_0 , it can be found that DAAs treatment can be used as an effective means to inhibit HCV virus replication under certain conditions.

Key words: RNA of HCV; direct-acting antivirals treatment; numerical simulation; global stability

责任编辑 张 桐