

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2021.03.016

# 具有非溶解免疫抑制及免疫时滞的病毒动力学模型<sup>①</sup>

王 颖, 刘贤宁

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

**摘要:** 为了研究非溶解免疫活动在病毒感染中的影响, 提出了包含非溶解效应机制的体液免疫反应的病毒动力学模型, 同时也考虑了体液免疫时滞对平衡点稳定性的影响. 通过构建 Lyapunov 函数以及应用 LaSalle 不变原理证明了: 当  $R_0 < 1$  时, 无病平衡点  $E_0$  是全局渐近稳定的; 当  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$  时, 正平衡点  $E^*$  是全局渐近稳定的. 通过理论分析及数值模拟表明体液免疫时滞会改变正平衡点的稳定性, 当免疫时滞超过某个临界值时,  $E^*$  变得不稳定并且产生了 Hopf 分支. 最后, 通过数值模拟表明非溶解体液免疫抑制机制在病毒感染中发挥着重要的作用.

**关键词:** 体液免疫; 时滞; 稳定性; Lyapunov 函数; Hopf 分支

**中图分类号:** O175

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-5471(2021)03-0101-10

免疫系统在抗病毒活动中发挥着非常重要的作用. 在病毒感染期间, 宿主免疫系统可大致分为溶解机制和非溶解机制, 溶解机制杀死感染细胞, 非溶解机制通过可溶性介质抑制病毒复制<sup>[1]</sup>. 目前大量把 CTL 细胞免疫与溶解和非溶解效应机制相结合的病毒模型被研究<sup>[2-6]</sup>, 也有许多文章结合了体液免疫反应中和游离病毒的抗病毒作用<sup>[7-12]</sup>, 但很少有包含非溶解效应机制的体液免疫反应的病毒动力学模型的研究. 同时文献<sup>[13]</sup>体现了体液免疫时滞对病毒动力学有很大的影响. 基于上述讨论, 本文在考虑非溶解体液免疫效应机制的同时也考虑了体液免疫时滞, 构建了如下病毒动力学模型:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= A - dT(t) - \frac{\beta T(t)V(t)}{1 + qW(t)} \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta T(t)V(t)}{1 + qW(t)} - aI(t) \\ \frac{dV}{dt} &= kI(t) - \mu V(t) - pV(t)W(t) \\ \frac{dW}{dt} &= gV(t - \tau) - hW(t) \end{aligned} \quad (1)$$

其中:  $T(t), I(t), V(t), W(t)$  分别表示在  $t$  时刻未感染的靶细胞、感染的靶细胞、自由病毒、体液免疫细胞的数量;  $A$  表示  $T$  细胞产生的速率;  $\beta$  表示感染率;  $k$  表示自由病毒产生的速率;  $p$  是体液免疫反应中和和自由病毒的速率;  $g$  代表免疫细胞产生的速率.  $d, a, \mu, h$  分别代表  $T(t), I(t), V(t), W(t)$  的死亡率; 体液免疫应答以  $1 + qW(t)$  的速率抑制病毒复制,  $q$  为抑制强度;  $\tau$  表示自由病毒激发免疫反应所需的时间.

## 1 解的正性和有界性

令  $C = C([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^4)$  是把区间  $[-\tau, 0]$  映射到  $\mathbb{R}_+^4$  的连续函数的巴拿赫空间, 且对于任意的  $\phi \in$

① 收稿日期: 2020-07-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(11671327).

作者简介: 王 颖, 硕士研究生, 主要从事动力系统的研究.

通信作者: 刘贤宁, 教授, 博士研究生导师.

$C[-\tau, 0], \mathbb{R}^4$ ) 有范数  $\|\phi\| = \sup_{-\tau \leq t \leq 0} \{|\phi(t)|\}$ . 系统(1)的初始条件如下:

$$T(\theta) = \varphi_1(\theta), I(\theta) = \varphi_2(\theta), V(\theta) = \varphi_3(\theta), W(\theta) = \varphi_4(\theta), \theta \in [-\tau, 0] \quad (2)$$

其中:  $\phi = (\varphi_1(\theta), \varphi_2(\theta), \varphi_3(\theta), \varphi_4(\theta)) \in C[-\tau, 0], \mathbb{R}^4$ ,  $\varphi_i(\theta) \geq 0, \theta \in [-\tau, 0]$ , 且  $\varphi_i(0) > 0 (i = 1, 2, 3, 4)$ . 根据泛函微分方程的基本理论, 易知满足初始条件(2)的系统(1)有唯一解  $(T(t), I(t), V(t), W(t))$ .

**定理 1** 令  $(T(t), I(t), V(t), W(t))$  是满足初始条件(2)的系统(1)的解, 那么  $T(t), I(t), V(t)$  和  $W(t)$  都是正的 ( $t > 0$ ).

**证** 首先证明对于  $t > 0$ ,  $T(t)$  是正的. 假设  $T(t)$  不总是正的, 则存在一个  $t_0 > 0$  且  $t_0 = \inf\{t \mid T(t) = 0, t > 0\}$ . 由系统(1)的第一个方程可得  $T'(t_0) = A > 0$ , 意味着对于充分小的  $\epsilon > 0$ ,  $T(t) < 0, t \in (t_0 - \epsilon, t_0)$ . 矛盾. 所以对于任意的  $t > 0, T(t) > 0$ .

下面证明  $I(t), V(t), W(t)$  是正的. 假如  $W(t)$  在  $t_0$  时刻第一次到达 0 (此时  $I(t), V(t)$  还保持为正), 由系统(1)的第四个方程可知, 当  $t \in [0, t_0]$  时,  $W(t) \geq e^{-ht} W(0) > 0$ , 矛盾, 因此  $W(t)$  不能先到达 0. 假如  $I(t)$  在  $t_1$  时刻第一次到达 0 (此时  $V(t), W(t)$  还保持为正), 那么  $I'(t_1) > 0$ . 这与  $I(t) > 0 (t < t_1)$  矛盾. 当  $V(t)$  在第一次到达 0 时 (此时  $I(t), W(t)$  还保持为正), 推得相似的矛盾. 因此  $I(t), V(t)$  必须同时第一次先到达 0, 并且会一直保持在 0, 从而意味着  $I(t), V(t)$  是非负的. 然后从系统(1)的后三个方程可知, 对于任意的  $t > 0$ ,

$$W(t) = e^{-ht} W(0) + \int_0^t g V(\gamma - \tau) e^{-h(t-\gamma)} d\gamma \geq e^{-ht} W(0) > 0$$

$$I(t) = e^{-at} I(0) + \int_0^t \frac{\beta I(\gamma) V(\gamma)}{1 + qW(\gamma)} e^{-a(t-\gamma)} d\gamma \geq e^{-at} I(0) > 0$$

$$V(t) = e^{-\int_0^t (\mu + pW(\xi)) d\xi} V(0) + \int_0^t k I(\gamma) e^{-\int_\gamma^t (\mu + pW(\xi)) d\xi} d\gamma \geq e^{-\int_0^t (\mu + pW(\xi)) d\xi} V(0) > 0$$

因此, 对于  $t > 0$ , 满足初始条件(2)的系统(1)的解为正.

**定理 2** 让  $(T(t), I(t), V(t), W(t))$  是满足初始条件(2)的系统(1)的解, 那么  $T(t), I(t), V(t)$  和  $W(t)$  最终一致有界, 即存在  $M > 0$ , 使得对于充分大的  $t$  满足  $T(t) < M, I(t) < M, V(t) < M, W(t) < M$ .

**证** 让  $N(t) = T(t) + I(t)$ , 那么  $N(t)$  沿着系统(1)的解的导数为

$$N'(t) = T'(t) + I'(t) = A - dT(t) - \frac{\beta T(t)V(t)}{1 + qW(t)} + \frac{\beta T(t)V(t)}{1 + qW(t)} - aI(t) =$$

$$A - dT(t) - aI(t) \leq A - mN(t)$$

其中  $m = \min\{d, a\}$ . 因此,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} N(t) \leq \frac{A}{m}$ . 其次, 由系统(1)的第三个方程可知

$$V'(t) = kI(t) - \mu V(t) - pV(t)W(t) \leq kI(t) - \mu V(t) \leq \frac{Ak}{m} - \mu V(t)$$

因此,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq \frac{Ak}{\mu m}$ . 然后, 由系统(1)的最后一个方程可知,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} W(t) \leq \frac{Akg}{\mu mh}$ .

综上所述,  $T(t), I(t), V(t)$  和  $W(t)$  最终一致有界, 且对于充分大的  $t$  有  $T(t) < M, I(t) < M, V(t) < M, W(t) < M, M = \min\left\{\frac{A}{m}, \frac{Ak}{\mu m}, \frac{Akg}{\mu mh}\right\}$ .

## 2 稳定性分析

首先, 讨论系统(1)的平衡点的存在性. 显然系统(1)总含有一个无病平衡点  $E_0 = (T_0, 0, 0, 0)$ , 其中  $T_0 = \frac{A}{d}$ . 定义

$$R_0 = \frac{k\beta T_0}{a\mu} = \frac{Ak\beta}{a\mu d}$$

其中  $R_0$  表示在感染初期一个感染细胞在其生命周期内感染的未感染细胞的数量. 当  $R_0 > 1$ , 系统(1)有唯一一个正平衡点  $E^* = (T^*, I^*, V^*, W^*)$ , 其中

$$T^* = \frac{Ag(1+qW^*)}{dg(1+qW^*) + \beta h W^*} > 0 \quad I^* = \frac{hW^*}{kg}(\mu + pW^*) > 0$$

$$V^* = \frac{hW^*}{g} > 0 \quad W^* = \frac{-m_2 + \sqrt{m_2^2 - 4m_1 m_3}}{2m_1} > 0$$

$$m_1 = ap(dgq + \beta h) \quad m_2 = a\mu(dgq + \beta h) + adgp \quad m_3 = a\mu dg - k\beta Ag = a\mu dg(1 - R_0) < 0$$

为了研究系统(1)的平衡点  $\bar{E} = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V}, \bar{W})$  的稳态, 对系统(1)进行线性化, 让  $T(t) = T(t) - \bar{T}$ ,  $I(t) = I(t) - \bar{I}$ ,  $V(t) = V(t) - \bar{V}$ ,  $W(t) = W(t) - \bar{W}$ , 得到线性化后的特征方程为

$$\begin{vmatrix} \lambda + d + \frac{\beta\bar{V}}{1+q\bar{W}} & 0 & \frac{\beta\bar{T}}{1+q\bar{W}} & -\frac{q\beta\bar{T}\bar{V}}{(1+q\bar{W})^2} \\ -\frac{\beta\bar{V}}{1+q\bar{W}} & \lambda + a & -\frac{\beta\bar{T}}{1+q\bar{W}} & \frac{q\beta\bar{V}\bar{T}}{(1+q\bar{W})^2} \\ 0 & -k & \lambda + \mu + p\bar{W} & p\bar{V} \\ 0 & 0 & -ge^{-\lambda\tau} & \lambda + h \end{vmatrix} = 0 \quad (3)$$

**定理 3** 当  $R_0 < 1$  时, 无病平衡点  $E_0$  是局部渐近稳定的; 当  $R_0 > 1$  时, 无病平衡点  $E_0$  是不稳定的.

**证** 由(3)式可得, 系统(1)线性化后在  $E_0$  处的特征方程为

$$(\lambda + d)(\lambda + h)(\lambda^2 + (a + \mu)\lambda + a\mu(1 - R_0)) = 0 \quad (4)$$

易知, 当  $R_0 < 1$  时, 方程(4)的所有特征根均有负实部, 因此  $E_0$  是局部渐近稳定的; 当  $R_0 > 1$  时, 方程(4)有一个正实根, 因此,  $E_0$  是不稳定的.

**定理 4** 当  $R_0 < 1$  时, 无病平衡点  $E_0$  是全局渐近稳定的.

**证** 定义一个 Lyapunov 函数

$$V_1(t) = \left( T(t) - T_0 - T_0 \ln \frac{T(t)}{T_0} \right) + I(t) + \frac{a}{k} V(t)$$

$V_1(t)$  沿着系统(1)的解的导数为

$$\begin{aligned} \frac{dV_1(t)}{dt} &= \left( 1 - \frac{T_0}{T(t)} \right) \left( A - dT(t) - \frac{\beta T(t)V(t)}{1+qW(t)} \right) + \\ &\quad \frac{\beta T(t)V(t)}{1+qW(t)} - aI(t) + \frac{a}{k} (kI(t) - \mu V(t) - pV(t)W(t)) = \\ &\quad dT_0 \left( 1 - \frac{T_0}{T(t)} \right) \left( 1 - \frac{T(t)}{T_0} \right) + \frac{\beta T_0 V(t)}{1+qW(t)} - \frac{a\mu}{k} V(t) - \frac{ap}{k} V(t)W(t) = \\ &\quad - \frac{d}{T(t)} (T(t) - T_0)^2 + \frac{V(t)}{1+qW(t)} \left( \beta T_0 - \frac{a\mu}{k} (1+qW(t)) \right) - \frac{ap}{k} V(t)W(t) = \\ &\quad - \frac{d}{T(t)} (T(t) - T_0)^2 + \frac{V(t)}{1+qW(t)} \left( \beta T_0 - \frac{a\mu}{k} \right) - \frac{a\mu q V(t)W(t)}{1+qW(t)} - \frac{ap}{k} V(t)W(t) = \\ &\quad - \frac{d}{T(t)} (T(t) - T_0)^2 + \frac{a\mu V(t)}{k(1+qW(t))} (R_0 - 1) - \frac{a\mu q V(t)W(t)}{1+qW(t)} - \frac{ap}{k} V(t)W(t) \end{aligned}$$

因此, 如果  $R_0 < 1$  则  $\frac{dV_1(t)}{dt} \leq 0$ , 并且  $\frac{dV_1(t)}{dt} = 0$  当且仅当  $T(t) = T_0$ ,  $V(t) = 0$ . 将  $V(t) = 0$  带入系统(1)的第二个方程和第四个方程, 可以得到  $I(t) \rightarrow 0$  及  $W(t) \rightarrow 0$ , 由 LaSalle 不变原理可知, 当  $R_0 < 1$  时,  $E_0$  是全局渐近稳定的.

下面讨论正平衡点  $E^*$  的稳定性. 由(3)式可得, 系统(1)线性化后在  $E^*$  处的特征方程为

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 + (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)e^{-\lambda\tau} = 0 \quad (5)$$

其中

$$\begin{aligned} a_1 &= a + h + \mu + pW^* + \frac{A}{T^*} > 0 \\ a_2 &= h(a + \mu + pW^*) + \frac{A(a + h + \mu + pW^*)}{T^*} > 0 \\ a_3 &= \frac{Ah(a + \mu + pW^*)}{T^*} + \frac{(A - dT^*)a(\mu + pW^*)}{T^*} > 0 \\ a_4 &= \frac{(A - dT^*)ah(\mu + pW^*)}{T^*} > 0 \\ b_1 &= phW^* > 0 \\ b_2 &= aphW^* + \frac{AphW^*}{T^*} + \frac{qW^*}{1 + qW^*}ah(\mu + pW^*) > 0 \\ b_3 &= \frac{AaphW^*}{T^*} + \frac{qW^*}{1 + qW^*}ahd(\mu + pW^*) > 0 \end{aligned}$$

**定理 5** 当  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$  时, 正平衡点  $E^*$  是局部渐近稳定的.

**证** 当  $\tau = 0$  时, 特征方程(5)变为

$$\lambda^4 + A_1\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_3\lambda + A_4 = 0 \quad (6)$$

其中

$$\begin{aligned} A_1 &= a_1 = a + h + \mu + pW^* + \frac{A}{T^*} > 0 \\ A_2 &= a_2 + b_1 = phW^* + h(a + \mu + pW^*) + \frac{A(a + h + \mu + pW^*)}{T^*} > 0 \\ A_3 &= a_3 + b_2 = \frac{Ah(a + \mu + pW^*)}{T^*} + \frac{(A - dT^*)a(\mu + pW^*)}{T^*} + \\ &\quad aphW^* + \frac{AphW^*}{T^*} + \frac{qW^*}{1 + qW^*}ah(\mu + pW^*) > 0 \\ A_4 &= a_4 + b_3 = \frac{AaphW^*}{T^*} + \frac{(A - dT^*)ah(\mu + pW^*)}{T^*} + \frac{qW^*}{1 + qW^*}ahd(\mu + pW^*) > 0 \end{aligned}$$

进一步得

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= A_1 > 0 \\ \Delta_2 &= \begin{vmatrix} A_1 & 1 \\ A_3 & A_2 \end{vmatrix} = A_1A_2 - A_3 \\ \Delta_3 &= \begin{vmatrix} A_1 & 1 & 0 \\ A_3 & A_2 & A_1 \\ 0 & A_4 & A_3 \end{vmatrix} = A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1^2A_4 \\ \Delta_4 &= \Delta_3A_4 \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} A_1A_2 - A_3 &= \frac{Aa(a + h)}{T^*} + (h + \mu + pW^*) \left( phW^* + h(a + \mu + pW^*) + \frac{A(a + h + \mu + pW^*)}{T^*} \right) + \\ &\quad \frac{A^2(a + h + \mu + pW^*)}{T^*} + a^2h + ad(\mu + pW^*) + \frac{1}{1 + qW^*}ah(\mu + pW^*) > 0 \\ A_3(A_1A_2 - A_3) - A_1^2A_4 &= aphW^*(ah(a + h + \mu + pW^*) + h(\mu + 2pW^*)(h + \mu + pW^*) + \\ &\quad ad(\mu + pW^*)) + \frac{Ah}{T^*}(a(a + pW^*)(h(a + h + \mu + pW^*) + d(\mu + pW^*)) + (\mu + pW^*)A_3\Delta_2 + \\ &\quad phW^*(h + \mu + pW^*)(a + \mu + 2pW^*)) + \frac{A^2h}{T^{*2}}(ah(a + h + \mu + pW^*) + pW^*(h + \mu + pW^*)^2 + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& a^2(a+h) + \frac{A^3 h}{T^{*3}}(a(a+h) + pW^*(h+\mu+pW^*)) + \frac{qahW^*(\mu+pW^*)}{T^*(1+qW^*)}(T^*(h(\mu+2pW^*) \\
& (h+\mu+pW^*)ah(a+h+\mu+pW^*)) + (A-dT^*)(a(a+h) + (u+pW^*)(h+\mu+pW^*)) + \\
& Ah(h+\mu+pW^*) + (A-dT^*)A(a+h+\mu+pW^*) + \frac{(A-dT^*)Aa(\mu+pW^*)}{T^{*3}}(T^*(h+ \\
& \mu+pW^*)(phT^*W^* + A(\mu+pW^*)) + A(a+h+\mu+pW^*)(aT^*+A) + adT^{*2}(\mu+pW^*)) + \\
& \frac{A^2aph^2W^{*2}(1+qW^*)^2 + aph^2T^*W^*(\mu+pW^*)(A+a)(1+qW^*) + qa^2h^2T^{*2}W^*(\mu+pW^*)^2}{T^{*2}(1+qW^*)^2} > 0
\end{aligned}$$

由 Hurwitz 判别法可知, 特征方程(6)的所有根均有负实部, 因此当  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$  时, 正平衡点  $E^*$  是局部渐近稳定的.

**定理 6** 当  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$  时, 正平衡点  $E^*$  是全局渐近稳定的.

**证** 定义一个 Lyapunov 函数

$$\begin{aligned}
V_2(t) = & T(t) - T^* - T^* \ln \frac{T(t)}{T^*} + I(t) - I^* - I^* \ln \frac{I(t)}{I^*} + \frac{a}{k} \left( V(t) - V^* - V^* \ln \frac{V(t)}{V^*} \right) + \\
& \frac{W^*}{g} \left( \frac{ap}{k} + \frac{q\beta T^*}{(1+qW^*)^2} \right) \left( W(t) - W^* - W^* \ln \frac{W(t)}{W^*} \right)
\end{aligned}$$

$V_2(t)$  沿着系统(1)的解的导数为

$$\begin{aligned}
\frac{dV_2(t)}{dt} = & \left( 1 - \frac{T^*}{T(t)} \right) \frac{dT(t)}{dt} + \left( 1 - \frac{I^*}{I(t)} \right) \frac{dI(t)}{dt} + \frac{a}{k} \left( 1 - \frac{V^*}{V(t)} \right) \frac{dV(t)}{dt} + \\
& \frac{W^*}{g} \left( \frac{ap}{k} + \frac{q\beta T^*}{(1+qW^*)^2} \right) \left( 1 - \frac{W^*}{W(t)} \right) \frac{dW(t)}{dt} = \\
& dT^* \left( 2 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{T(t)}{T^*} \right) - \frac{a}{k} (V(t) - V^*) \left( \frac{kI^*}{V^*} - pW^* + pW(t) \right) + \\
& \beta T^* \left( \frac{V(t)}{1+qW(t)} - \frac{V^*}{1+qW^*} \right) + \frac{\beta T^* V^*}{1+qW^*} \left( \frac{1+qW(t)}{1+qW^*} - 1 \right) + \\
& \left( \frac{ap}{k} + \frac{q\beta T^*}{(1+qW^*)^2} \right) (W(t) - W^*) \left( (V(t) - V^*) - \frac{V(t)}{W(t)} (W(t) - W^*) \right) + \\
& \frac{\beta T^* V^*}{1+qW^*} \left( 4 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{I^* T(t) V(t) (1+qW^*)}{I(t) T^* V^* (1+qW(t))} - \frac{IV^*}{I^* V} - \frac{1+qW(t)}{1+qW^*} \right) = \\
& dT^* \left( 2 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{T(t)}{T^*} \right) - \left( \frac{ap}{k} + \frac{q\beta T^*}{(1+qW^*)^2} \right) \frac{V(t)}{W(t)} (W(t) - W^*)^2 + \\
& (W(t) - W^*) \left( \frac{q\beta T^*}{1+qW^*} \left( \frac{V^*}{1+qW^*} - \frac{V(t)}{1+qW(t)} \right) + \frac{q\beta T^*}{(1+qW^*)^2} (V(t) - V^*) \right) + \\
& \frac{\beta T^* V^*}{1+qW^*} \left( 4 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{I^* T(t) V(t) (1+qW^*)}{I(t) T^* V^* (1+qW(t))} - \frac{IV^*}{I^* V} - \frac{1+qW(t)}{1+qW^*} \right) = \\
& dT^* \left( 2 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{T(t)}{T^*} \right) - \left( \frac{ap}{k} + \frac{q\beta T^*}{(1+qW(t))(1+qW^*)^2} \right) \frac{V(t)}{W(t)} (W(t) - W^*)^2 + \\
& \frac{\beta T^* V^*}{1+qW^*} \left( 4 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{I^* T(t) V(t) (1+qW^*)}{I(t) T^* V^* (1+qW(t))} - \frac{IV^*}{I^* V} - \frac{1+qW(t)}{1+qW^*} \right)
\end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned}
\frac{V(t)}{1+qW(t)} - \frac{V^*}{1+qW^*} &= \frac{V(t) - V^*}{1+qW^*} - \frac{qV(t)(W(t) - W^*)}{(1+qW(t))(1+qW^*)} \\
\frac{1+qW(t)}{1+qW^*} - 1 &= \frac{q(W(t) - W^*)}{1+qW^*}
\end{aligned}$$

根据算术平均数大于等于几何平均数可知,

$$2 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{T(t)}{T^*} \leq 0, \quad 4 - \frac{T^*}{T(t)} - \frac{I^* T(t) V(t) (1 + qW^*)}{I(t) T^* V^* (1 + qW(t))} - \frac{IV^*}{I^* V} - \frac{1 + qW(t)}{1 + qW^*} \leq 0$$

因此  $\frac{dV_2(t)}{dt} \leq 0$ , 并且  $\frac{dV_2(t)}{dt} = 0$ , 当且仅当  $T(t) = T^*$ ,  $\frac{T^*}{T(t)} = \frac{I^* T(t) V(t) (1 + qW^*)}{I(t) T^* V^* (1 + qW(t))} = \frac{IV^*}{I^* V} =$

$\frac{1 + qW(t)}{1 + qW^*} = 1$ ,  $W(t) = W^*$ , 即  $T(t) = T^*$ ,  $I(t) = I^*$ ,  $V(t) = V^*$ ,  $W(t) = W^*$ . 由 LaSalle 不变原理

可知, 当  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$  时,  $E^*$  是全局渐近稳定的.

当  $\tau > 0$  时, 特征方程如(5)所示. 假设方程(5)有一个纯虚根  $\lambda = i\omega (\omega > 0)$ . 把  $\lambda = i\omega$  代入(5)并进行实虚部分离可得

$$\begin{aligned} \omega^4 - a_2 \omega^2 + a_4 &= (b_1 \omega^2 - b_3) \cos \omega \tau - b_2 \omega \sin \omega \tau \\ a_1 \omega^3 - a_3 \omega &= b_2 \omega \cos \omega \tau + (b_1 \omega^2 - b_3) \sin \omega \tau \end{aligned} \quad (7)$$

把(7)中两个方程分别平方并相加可得

$$\omega^8 + k_1 \omega^6 + k_2 \omega^4 + k_3 \omega^2 + k_4 = 0 \quad (8)$$

其中

$$\begin{aligned} k_1 &= a_1^2 - 2a_2 > 0 & k_2 &= a_2^2 + 2a_4 - 2a_1 a_3 - b_1^2 \\ k_3 &= a_3^2 - 2a_2 a_4 + 2b_1 b_3 - b_2^2 & k_4 &= a_4^2 - b_3^2 \end{aligned}$$

让  $s = \omega^2$ , 得到如下方程

$$H(s) = s^4 + k_1 s^3 + k_2 s^2 + k_3 s + k_4 = 0 \quad (9)$$

定义

$$k_1^* = \frac{k_2}{2} - \frac{3}{16} k_1^2 \quad k_2^* = \frac{k_1^3}{32} - \frac{k_1 k_2}{8} + k_3 \quad D = \left(\frac{k_2^*}{2}\right)^2 + \left(\frac{k_1^*}{3}\right)^3$$

根据文献[14]中四次多项式根的分布结果得到以下结论.

**引理 1** 对于方程(9), 有以下结论成立:

(i) 如果  $k_4 < 0$ , 那么方程(9)至少有一个正根;

(ii) 如果  $k_4 > 0$ ; 若  $D \geq 0$ , 那么方程(9)有正根当且仅当  $s_1 > 0$  和  $H(s_1) < 0$ ; 若  $D < 0$ , 那么方程(9)有正根当且仅当至少存在一个  $s^* \in \{s_1, s_2, s_3\}$  使得  $s^* > 0$  和  $H(s^*) \leq 0$ .

其中

$$\begin{aligned} y_1 &= \sqrt[3]{-\frac{k_2^*}{2} + \sqrt{D}} + \sqrt[3]{-\frac{k_2^*}{2} - \sqrt{D}} & y_2 &= \sqrt[3]{-\frac{k_2^*}{2} + \sqrt{D}\sigma} + \sqrt[3]{-\frac{k_2^*}{2} - \sqrt{D}\sigma^2} \\ y_3 &= \sqrt[3]{-\frac{k_2^*}{2} + \sqrt{D}\sigma^2} + \sqrt[3]{-\frac{k_2^*}{2} - \sqrt{D}\sigma} & \sigma &= \frac{-1 + \sqrt{3}i}{2} & s_i &= y_i - \frac{3}{4} k_1 (i = 1, 2, 3) \end{aligned}$$

不失一般性, 假设方程(9)有  $n (n \in \{1, 2, 3, 4\})$  个正根, 定义为  $s_k^* (k = 1, 2, \dots, n)$ . 那么方程(8)也有  $n$  个正根  $\omega_k = \sqrt{s_k^*} (k = 1, 2, \dots, n)$ . 由方程(7)的两个方程可以得到

$$\sin \omega \tau = \frac{(b_1 \omega^2 - b_3)(a_1 \omega^3 - a_3 \omega) - b_2 \omega (\omega^4 - a_2 \omega^2 + a_4)}{(b_1 \omega^2 - b_3)^2 + (b_2 \omega)^2} \quad (10)$$

如果  $\omega = \omega_k (k = 1, 2, \dots, n)$ , 从(10)式解得

$$\tau_k^{(j)} = \frac{1}{\omega_k} \arcsin \left( \frac{(b_1 \omega_k^2 - b_3)(a_1 \omega_k^3 - a_3 \omega_k) - b_2 \omega_k (\omega_k^4 - a_2 \omega_k^2 + a_4)}{(b_1 \omega_k^2 - b_3)^2 + (b_2 \omega_k)^2} \right) + \frac{2\pi j}{\omega_k} \quad (11)$$

当  $\tau = \tau_k^{(j)}$ ,  $k = 1, 2, \dots, n$ ,  $j = 0, 1, 2, \dots$ ,  $\pm i\omega_k$  为方程(5)的一对纯虚根. 显然, 对于任意的  $k = 1, 2, \dots, n$ ,  $j = 0, 1, 2, \dots$ ,  $\{\tau_k^{(j)}\}$  是单调递增的并且  $\lim_{j \rightarrow +\infty} \tau_k^{(j)} = \infty$ . 因此, 存在一个  $k_0 \in \{1, 2, \dots, n\}$  和  $j_0 \in \{0, 1, 2, \dots\}$  使得

$$\tau_{k_0}^{(j_0)} = \min \{ \tau_k^{(j)} : k = 1, 2, \dots, n, j = 0, 1, 2, \dots \}$$

定义

$$\tau_0 = \tau_{k_0}^{(j_0)} \quad \omega_0 = \omega_{k_0} \quad s_0 = s_{k_0} \tag{12}$$

让  $\lambda(\tau) = \alpha(\tau) + i\omega(\tau)$  为方程(5) 的一个根, 且此根满足  $\alpha(\tau_0) = 0, \omega(\tau_0) = \omega_0$ . 方程(5) 对于  $\tau$  的微分为

$$(4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3) \frac{d\lambda}{d\tau} + (2b_1\lambda + b_2)e^{-\lambda\tau} \frac{d\lambda}{d\tau} + (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)e^{-\lambda\tau} \left(-\tau \frac{d\lambda}{d\tau} - \lambda\right) = 0 \tag{13}$$

由(13) 式可得

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} &= \frac{4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3}{\lambda e^{-\lambda\tau} (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} + \frac{2b_1\lambda + b_2}{\lambda (b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} - \frac{\tau}{\lambda} = \\ &= \frac{3\lambda^4 + 2a_1\lambda^3 + a_2\lambda - a_4}{-\lambda^2(\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4)} + \frac{b_1\lambda^2 - b_3}{\lambda^2(b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3)} - \frac{\tau}{\lambda} \end{aligned}$$

因此

$$\begin{aligned} \text{sign} \left\{ \frac{d\text{Re}(\lambda(\tau))}{d\tau} \right\}_{\tau=\tau_k^{(j)}} &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left( \frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} \right\}_{\lambda=i\omega_0} = \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left( \frac{3\omega_0^4 - a_2\omega_0^2 - a_4 - i2a_1\omega_0^3}{\omega_0^2(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2 + a_4 + i(-a_1\omega_0^3 + a_3\omega_0))} + \frac{-b_1\omega_0^2 - b_3}{-\omega_0^2(-b_1\omega_0^2 + b_3 + ib_2\omega_0)} - \frac{\tau}{i\omega_0} \right) \right\} = \\ &= \text{sign} \left\{ \frac{4\omega_0^6 + 3(a_1^2 - 2a_2)\omega_0^4 + 2(2a_4 + a_2^2 - 2a_1a_3 - b_1^2)\omega_0^2 + (a_3^2 - 2a_1a_4 + 2b_1b_3 - b_2^2)}{(b_3 - b_1\omega_0^2)^2 + (b_2\omega_0)^2} \right\} = \\ &= \text{sign} \left\{ \frac{H'(s_k)}{(b_3 - b_1\omega_0^2)^2 + (b_2\omega_0)^2} \right\} \end{aligned}$$

显然  $H'(s_k)$  和  $\left\{ \frac{d\text{Re}(\lambda(\tau))}{d\tau} \right\}_{\tau=\tau_k^{(j)}}$  符号相同, 所以, 当  $H'(s_k) \neq 0$ , 系统(1) 在  $\tau = \tau_0$  处发生分支, 并且当  $\tau > \tau_0$  时系统(1) 出现周期解. 综上所述我们得到以下结论.

**定理 7** 让  $s_0, \omega_0, \tau_0$  如(12) 所定义,

(i) 如果以下条件都不满足:

(a)  $k_4 < 0$ ;

(b)  $k_4 \geq 0, D \geq 0, s_1 > 0$  且  $H(s_1) < 0$ ;

(c)  $k_4 \geq 0, D < 0$  且存在一个  $s^* \in \{s_1, s_2, s_3\}$  使得  $s^* > 0$  同时  $H(s^*) \leq 0$ ,

则对于任意的  $\tau > 0$ , 方程(5) 的所有根都具有负实部, 所以  $E^*$  是局部渐近稳定的;

(ii) 如果(i) 中(a), (b), (c) 任意一个条件满足, 那么当  $\tau \in (0, \tau_0)$  时,  $E^*$  是局部渐近稳定的;

(iii) 如果(i) 中(a), (b), (c) 任意一个条件成立且  $H'(s_k) \neq 0$ , 那么当  $\tau > \tau_0$  时,  $E^*$  是不稳定的, 并且当  $\tau$  穿过临界值  $\tau_0$  时, 系统(1) 产生周期解.

### 3 数值模拟

首先通过数值模拟讨论非溶解体液免疫抑制对正平衡点  $E^*$  的影响. 从  $R_0$  的表达式可以看出非溶解抑制强度  $q$  与其无关, 另外, 根据定理 6 可知  $q$  对正平衡点的稳定性没有影响, 但从正平衡点  $E^* = (T^*, I^*, V^*, W^*)$  的表达式中可以看出  $T^*, I^*, V^*, W^*$  都与  $q$  相关. 其次也通过数值模拟检验了正平衡点  $E^*$  发生 Hopf 分支的情况. 所有参数值都在文献[12-13] 相似范围内给出, 令:  $A = 6; d = 1.5; \beta = 1; a = 7.5; k = 5; \mu = 0.3; p = 3.8; g = 9.2; h = 5.3; q = 0.5$ . 由此可得,  $R_0 = 8.8889 > 1$ , 因此正平衡点  $E^*$  存在, 且  $E^* = \{3.5217, 0.0957, 0.2475, 0.4296\}$ . 另外通过计算可知  $\tau_0 = 0.8471$ .

图 1 显示随着  $q$  的增加, 未感染细胞 ( $T^*$ ) 的数量增加, 感染细胞 ( $I^*$ )、自由病毒 ( $V^*$ ) 及免疫细胞 ( $W^*$ ) 的数量都减少了. 从而表明体液免疫的非溶解效应机制除了有抑制病毒复制的作用, 还可能有治愈感染细胞的作用, 这与文献[12] 中非溶解机制治愈感染细胞的理论相一致, 同时从图中可以看出非溶解的抑制也会增加免疫细胞自身的损耗.

由图 2 可以看出, 当  $\tau \in (0, \tau_0)$ , 例如  $\tau = 0.8$ , 正平衡点  $E^*$  是局部稳定的; 从图(3) 可以看出, 当  $\tau > \tau_0$ , 例如  $\tau = 1.5$ ,  $E^*$  是不稳定的并且产生了周期解.

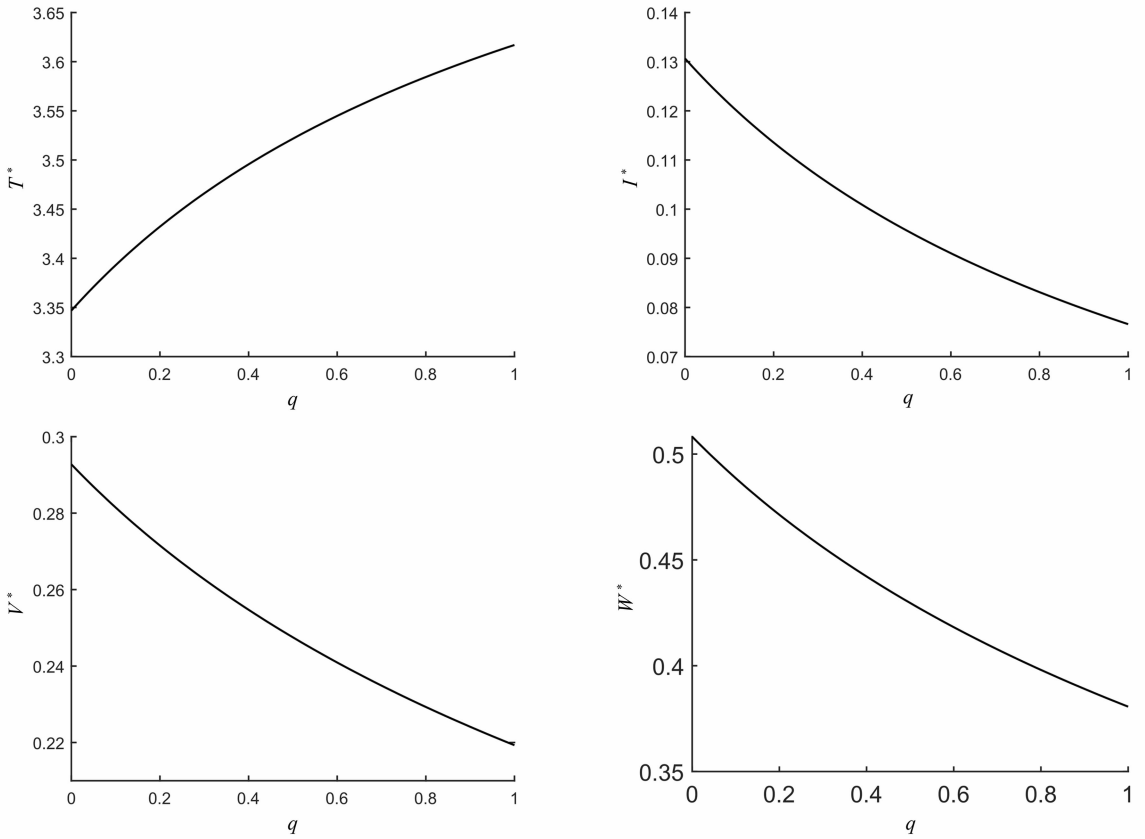


图 1 非溶解抑制强度  $q$  在正平衡点  $E^*$  处对  $T^*$ ,  $I^*$ ,  $V^*$ ,  $W^*$  的影响

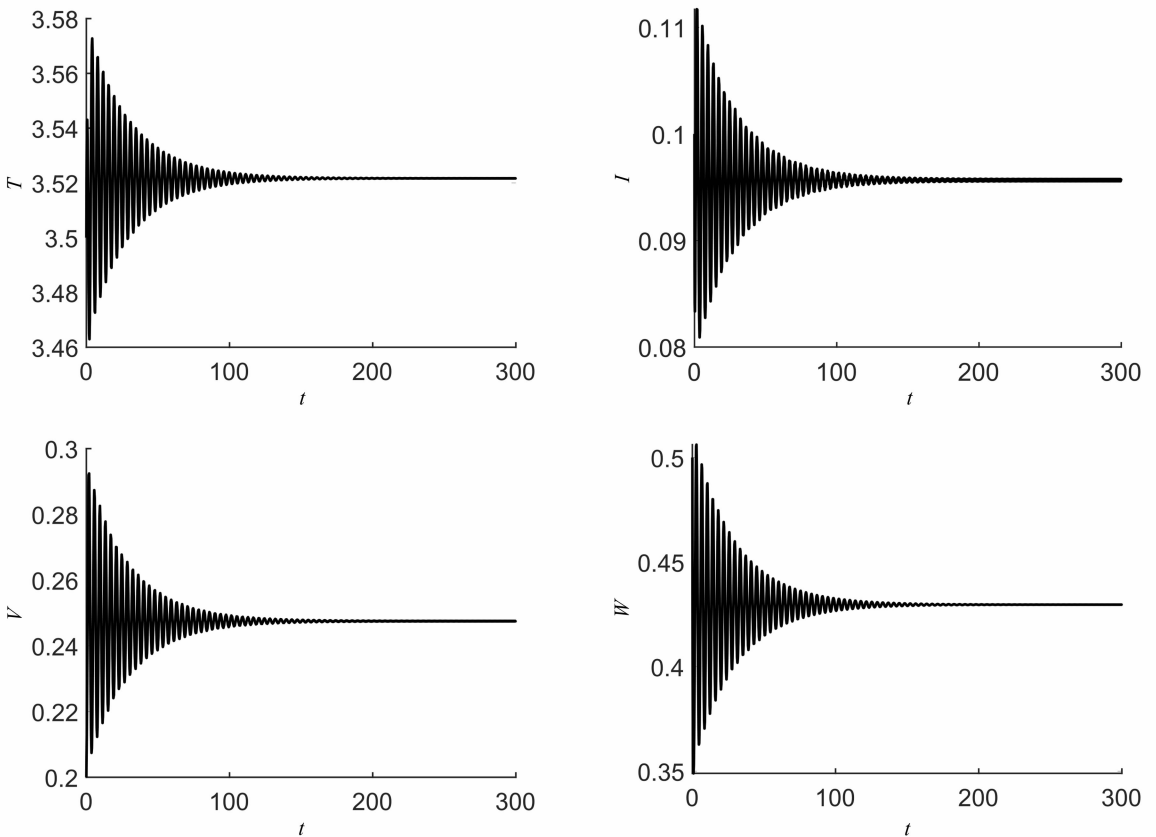
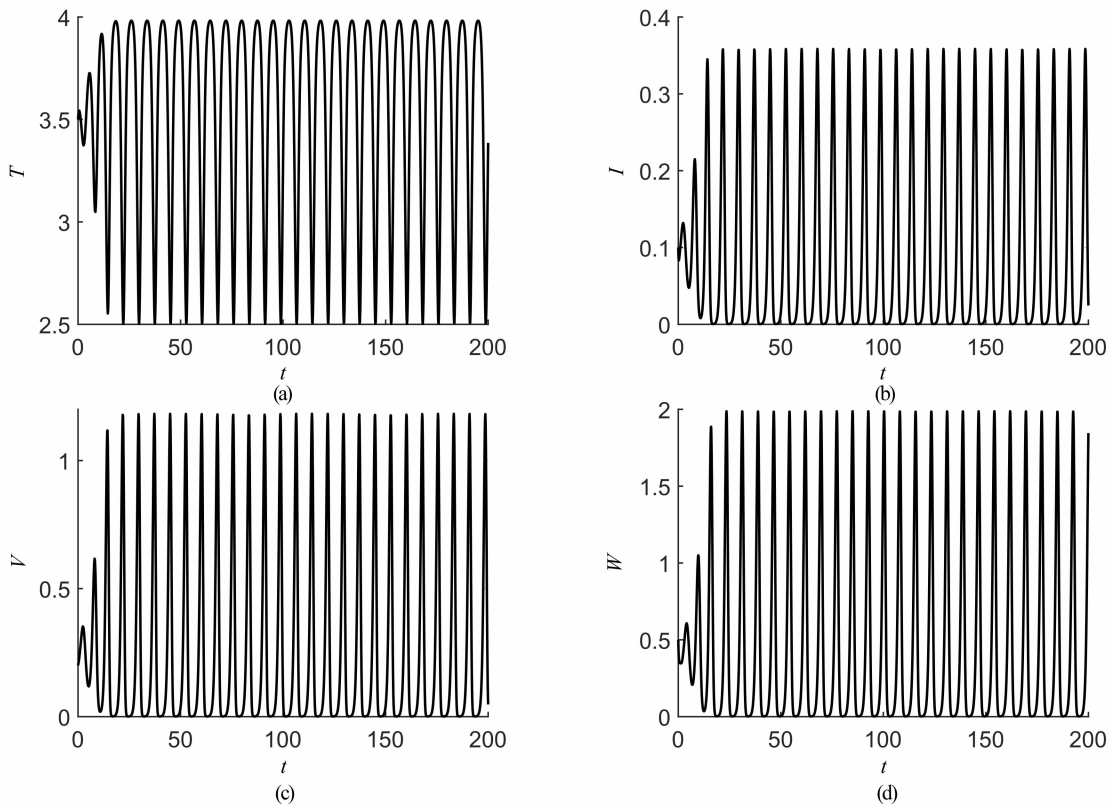


图 2  $\tau = 0.8 < \tau_0$  时模型(1)的时间序列图

图3  $\tau = 1.5 > \tau_0$  时模型(1)的时间序列图

## 4 结 论

本文主要研究了非溶解体液免疫效应机制对病毒动力学的影响. 通过构造合适的 Lyapunov 函数以及应用 LaSalle 不变原理证明了当  $R_0 < 1$ ,  $\tau \geq 0$  时, 无病平衡点  $E_0$  是全局渐近稳定的; 当  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$  时, 正平衡点  $E^*$  是全局渐近稳定的. 通过理论分析和数值模拟表明虽然非溶解抑制强度对基本再生数  $R_0$  和平衡点的稳定性没有影响, 但其对在正平衡点  $E^*$  处的  $T^*$ ,  $I^*$ ,  $V^*$ ,  $W^*$  的数量有很大关系, 未感染细胞( $T^*$ )的数量随  $q$  的增大而增加, 感染细胞( $I^*$ ), 自由病毒( $V^*$ )及免疫细胞( $W^*$ )的数量随  $q$  的增大而减少, 从而表明非溶解体液免疫抑制虽然会增加免疫细胞自身的损耗但其可能有治愈感染细胞的作用, 因此系统(1)有助于我们进一步理解病毒感染过程中非溶解效应机制对感染细胞的治愈作用<sup>[12]</sup>, 这也为抗病毒活动提供有利的帮助, 但仍需要进一步研究. 其次, 通过数值模拟验证了当时滞取不同值时系统稳定性的变化, 当  $R_0 > 1$ ,  $\tau \in (0, \tau_0)$  时,  $E^*$  是局部稳定的, 当  $\tau$  穿过某临界值  $\tau_0$  时, 系统(1)在  $E^*$  处发生 Hopf 分支, 产生了周期解.

### 参考文献:

- [1] WODARZ D, CHRISTENSEN J P, THOMSEN A R. The Importance of Lytic and Nonlytic Immune Responses in Viral Infections [J]. Trends in Immunology, 2002, 23(4): 194-200.
- [2] NAKATA Y, ENATSU Y, MUROYA Y. Complete Global Dynamics of a Delayed Viral Infection Model with Lytic and Nonlytic Effectors [J]. SeMA Journal, 2012, 60(1): 27-50.
- [3] WANG K F, JIN Y, FAN A J. The Effect of Immune Responses in Viral Infections: a Mathematical Model View [J]. Discrete & Continuous Dynamical Systems-B, 2014, 19(10): 3379-3396.
- [4] SONG X Y, WANG S L, ZHOU X Y. Stability and Hopf Bifurcation for a Viral Infection Model with Delayed Non-Lytic Immune Response [J]. Journal of Applied Mathematics and Computing, 2010, 33(1-2): 251-265.
- [5] VARGAS-DE-LEON C, KOROBEINIKOV A. Global Stability of a Population Dynamics Model with Inhibition and Neg-

- ative Feedback [J]. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, 2013, 30(1): 65-72.
- [6] WANG Y, LIU J, HEFFERNAN J M. Viral Dynamics of an HTLV-I Infection Model with Intracellular Delay and CTL Immune Response Delay [J]. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2018, 459(1): 506-527.
- [7] WANG S F, 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] JIANG C C, WANG W D. Complete Classification of Global Dynamics of a Virus Model with Immune Responses [J]. *Discrete & Continuous Dynamical Systems-B*, 2014, 19(4): 1087-1103.
- [9] JIANG C, WANG K, SONG L. Global Dynamics of a Delay Virus Model with Recruitment and Saturation Effects of Immune Responses [J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2017, 14(5-6): 1233-1246.
- [10] WANG J L, PANG J M, KUNIYA T, et al. Global Threshold Dynamics in a Five-Dimensional Virus Model with Cell-Mediated, Humoral Immune Responses and Distributed Delays [J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2014, 241: 298-316.
- [11] XIANG H, TANG Y L, HUO H F. A Viral Model with Intracellular Delay and Humoral Immunity [J]. *Bulletin of the Malaysian Mathematical Sciences Society*, 2017, 40(3): 1011-1023.
- [12] DHAR M, SAMADDAR S, BHATTACHARYA P. Modeling the Effect of Non-Cytolytic Immune Response on Viral Infection Dynamics in the Presence of Humoral Immunity [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2019, 98(1): 637-655.
- [13] WANG T L, HU Z X, LIAO F 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.
- [14] LI X L, WEI J J. On the Zeros of a Fourth Degree Exponential Polynomial with Applications to a Neural Network Model with Delays [J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2005, 26(2): 519-526.

## A Virus Dynamics Model with Nonlytic Inhibition and Immune Delay

WANG Ying, LIU Xian-ning

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

**Abstract:** In this paper, to study the effect of nonlytic in the viral infection, we analyzed a virus dynamics model of the humoral immune response with nonlytic effect mechanism, at the same time, we also considered the effect of humoral immunity delay on the stability of the equilibrium point. By constructing Lyapunov functional and using the LaSalle's invariance principle, we proved that when  $R_0 < 1$ , the disease-free equilibrium  $E_0$  is globally asymptotically stable and when  $R_0 > 1$ ,  $\tau = 0$ , the positive equilibrium point  $E^*$  is globally asymptotically stable. Through the theoretical analysis and numerical simulation show that the humoral immune delay can change the stability of the positive equilibrium point. When the immune delay exceeds a critical value,  $E^*$  becomes unstable and Hopf bifurcation occurs. Finally, through the numerical simulation shows that the nonlytic humoral immune suppression mechanisms play an important role in the viral infection.

**Key words:** humoral immunity; delay; stability; Lyapunov functional; Hopf bifurcation

责任编辑 张 桢