

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2022.07.009

具有治疗和免疫时滞的乙肝病毒模型的稳定性^①

沈佳星, 刘贤宁

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 建立并分析了具有治疗和免疫时滞的乙肝病毒动力学模型. 首先, 证明了解的的正性和有界性. 其次, 讨论了模型平衡点的存在唯一性, 并计算了基本再生数和免疫再生数. 再次, 通过 LaSalle 不变集原理和构造 Lyapunov 泛函得到无病平衡点和无免疫平衡点的稳定性; 同时分别得到地方病平衡点局部渐近稳定以及产生 Hopf 分支的条件. 最后, 通过数值模拟验证了理论结果.

关键词: 药物治疗; 时滞; Lyapunov 稳定; Hopf 分支; 全局稳定性

中图分类号: O193

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2022)07-0055-10

Stability of a Delayed Hepatitis B Virus Infection Model with Drug Treatment and Immune Responses

SHEN Jiaying, LIU Xianning

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

Abstract: In this paper, a dynamical model of hepatitis B virus, which incorporates both treatment and immune response, has been presented and analyzed. Firstly, the positivity and boundedness of the solutions have been proved. Secondly, the existence and uniqueness of the equilibrium of the model has been discussed, and the basic reproduction number and immune reproduction number have been calculated. Thirdly, the stability of disease-free equilibrium and immune free equilibrium have been obtained by Lasalle's invariance principle and Lyapunov functional; the conditions of locally asymptotically stable of endemic equilibrium and Hopf bifurcation have been obtained respectively. Finally, the theoretical results are verified by numerical simulations.

Key words: drug therapy; delay; Lyapunov stable; Hopf bifurcation; global stability

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, 简称 HBV)引起的一种传染病. 乙肝可分为急性乙型肝炎和慢性乙型肝炎, 慢性乙肝可导致肝硬化和肝癌甚至死亡^[1]. 病毒通过接触感染者的血液或其他体液传播. HBV 入侵人体时, 通过与受体结合的方式进入肝细胞, 然后 HBV 的 DNA 被运输到肝细胞的细

① 收稿日期: 2022-01-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(12071382).

作者简介: 沈佳星, 硕士研究生, 主要从事生物数学和动力系统的研究.

通信作者: 刘贤宁, 教授, 博士研究生导师.

胞核中进行复制并排出病毒粒子^[2-3].

数学模型在研究和控制 HBV 传播中发挥着不可或缺的作用. 自文献[4] 提出一个分析抗病毒治疗对减少病原体载量影响的动力学模型后, 许多学者从不同角度建立并分析了 HBV 动力学模型. 文献[5-8] 研究治疗对于减少病毒传播和抑制病毒传播的作用. 文献[9-12] 分别研究免疫反应(包括细胞溶解免疫和非细胞溶解免疫)对控制病毒传播的影响. 文献[13] 考虑了治疗和已感染细胞的恢复项. 然而, 文献[13] 没有考虑感染细胞刺激产生 CTL 免疫细胞所需时间对动力学分析的影响, 因此, 本文同时考虑了药物治疗和免疫时滞, 建立如下模型:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = \Lambda - (1 - u_1)\beta x(t)v(t) + py(t) - \sigma x(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = (1 - u_1)\beta x(t)v(t) - py(t) - \sigma y(t) - qy(t)z(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} = (1 - u_2)my(t) - \mu v(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = sy(t - \tau)z(t - \tau) - kz(t) \end{cases} \quad (1)$$

其中: $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$ 和 $z(t)$ 分别表示未感染细胞浓度、感染细胞的浓度、游离病毒浓度和 CTL 细胞的浓度; Λ 表示未感染细胞的产生率; σ 表示未感染细胞和感染细胞的死亡率; β 表示感染率; u_1 表示药物治疗阻断新感染发生的效率; p 表示感染肝细胞通过非细胞溶解机制转移到未感染细胞的恢复率; q 表示感染细胞通过免疫介导被杀死的清除率; m 表示游离病毒的产生速率; u_2 表示药物治疗抑制病毒产生的效率; μ 表示游离病毒的死亡率; k 表示 CTL 细胞的死亡率; s 表示被感染细胞刺激产生 CTL 细胞的激活率; τ 表示细胞免疫时滞.

1 正性和有界性

设 $X = C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^4)$ 是 $[- \tau, 0]$ 到 $\mathbb{R}_+^4$ 上的连续映射全体构成的 Banach 空间, 且定义范数 $\|\varphi\| = \max_{-\tau \leq \theta \leq 0} |\varphi(\theta)|$, $\varphi \in X$. 系统(1) 的初值条件如下:

$$x(\theta) = \varphi_1(\theta), y(\theta) = \varphi_2(\theta), v(\theta) = \varphi_3(\theta), z(\theta) = \varphi_4(\theta), \theta \in [- \tau, 0] \quad (2)$$

其中: $\varphi = (\varphi_1(\theta), \varphi_2(\theta), \varphi_3(\theta), \varphi_4(\theta)) \in X$, $\varphi_i(\theta) \geq 0$, $\varphi_i(0) > 0$, $i = 1, 2, 3, 4$. 根据泛函微分方程的基本理论, 可知系统(1) 满足初值条件(2) 有唯一解.

定理 1 设 $(x(t), y(t), v(t), z(t))$ 是系统(1) 的满足初始条件(2) 的唯一解, 则对任意 $t > 0$, 解是正的且有界的.

证 首先, 证明 $y(t)$ 是正的. 假设结论不成立, 即存在 $t > 0$, 使得 $y(t) = 0$. 令 $t_1 = \inf\{t : t > 0, y(t) = 0\}$, 因为 $y(0) > 0$, 故 $y'(t_1) \leq 0$. 根据系统(1) 的第三个方程, 有 $y'(t_1) = (1 - u_1)\beta x(t_1)v(t_1)$. 下面证明 $y'(t_1) > 0$. 由系统(1) 的第一个和第三个方程有:

$$\begin{aligned} x(t_1) &= \left[x(0) + \int_0^{t_1} (\Lambda + py(\theta)) e^{\int_0^\theta (1-u_1)\beta v(\eta) + \sigma d\eta} d\theta \right] e^{-\int_0^{t_1} (1-u_1)\beta v(\theta) + \sigma d\theta} \\ v(t_1) &= \left[v(0) + \int_0^{t_1} (1-u_2)my(\theta) e^{\mu\theta} d\theta \right] e^{-\mu t_1} \end{aligned}$$

可知 $x(t_1) > 0$, $v(t_1) > 0$, 故 $y'(t_1) > 0$, 矛盾. 故 $y(t)$ 为正. 易得 $x(t), v(t)$ 均为正. 下证 $z(t)$ 为正. 假设结论不成立, 即存在 $t > 0$, 使得 $z(t) = 0$. 令 $t_2 = \inf\{t : t > 0, z(t) = 0\}$, 则 $z'(t_2) \leq 0$, $z(t_2) = 0$. 由 $\tau > 0$, $t_2 - \tau < t_2$, 得 $z(t_2 - \tau) > 0$, 又因 $y(t_2 - \tau) > 0$, 可得 $z'(t_2) = sy(t_2 - \tau)z(t_2 - \tau) > 0$, 矛盾. 故 $z(t)$ 为正.

下证系统(1) 解的有界性. 令

$$N(t) = x(t) + y(t) + \frac{\sigma}{2(1-u_2)m}v(t) + \frac{q}{s}z(t + \tau)$$

沿着系统(1) 对 t 求导

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= \Lambda - \sigma x - \sigma y - qyz + \frac{\sigma}{2}y - \frac{\sigma\mu}{2(1-u_2)m}v + qyz - \frac{qk}{s}z(t+\tau) = \\ &\quad \Lambda - \sigma x - \frac{\sigma}{2}y - \frac{\sigma\mu}{2(1-u_2)m}v - \frac{qk}{s}z(t+\tau) \leqslant \\ &\quad \Lambda - \tilde{n}N(t)\end{aligned}$$

其中 $\tilde{n} = \min\left\{\frac{\sigma}{2}, \mu, k\right\}$. 由比较定理可得

$$N(t) \leqslant \frac{\Lambda}{\tilde{n}} + \epsilon$$

其中 ϵ 是任意小的正常数. 故系统(1) 的解是有界的.

2 平衡点和基本再生数

利用下一代矩阵法^[14], 可得系统(1) 的基本再生数和免疫再生数:

$$R_0 = \frac{(1-u_1)(1-u_2)\beta\Lambda m}{\sigma\mu(p+\sigma)}, R_1 = \frac{(1-u_1)(1-u_2)\beta m(s\Lambda + pk)}{(p+\sigma)[s\sigma\mu + (1-u_1)(1-u_2)\beta mk]}$$

下面我们考虑平衡点的存在性, 令系统(1) 右边 4 个方程为 0, 可得:

$$\begin{cases} \Lambda - (1-u_1)\beta xv + py - \sigma x = 0 \\ (1-u_1)\beta xv - py - \sigma y - qyz = 0 \\ (1-u_2)m y - \mu v = 0 \\ sy(t-\tau)z(t-\tau) - kz = 0 \end{cases}$$

显然, 系统(1) 存在无病平衡点 $E_0 = (x_0, 0, 0, 0) = \left(\frac{\Lambda}{\sigma}, 0, 0, 0\right)$. 当 $R_0 > 1$ 时, 存在无免疫平衡点

$E_1 = (x_1, y_1, v_1, 0)$, 其中

$$x_1 = \frac{\mu(p+\sigma)}{(1-u_1)(1-u_2)\beta m}, y_1 = \frac{\Lambda}{\sigma}\left(1 - \frac{1}{R_0}\right), v_1 = \frac{(1-u_2)m y_1}{\mu}$$

当 $R_1 > 1$ 时, 存在地方病平衡点 $E_2 = (x_2, y_2, v_2, z_2)$, 其中

$$x_2 = \frac{\mu(s\Lambda + pk)}{s\sigma\mu + (1-u_1)(1-u_2)\beta mk}, y_2 = \frac{k}{s}, v_2 = \frac{(1-u_2)m y_2}{\mu}, z_2 = \frac{p+\sigma}{q}(R_1 - 1)$$

为了简化免疫再生数 R_1 , 定义 $R_1^* = \frac{(1-u_1)(1-u_2)\beta m s\Lambda}{\sigma\mu s(p+\sigma) + (1-u_1)(1-u_2)\beta m\sigma k}$, 有如下引理成立:

引理 1 (a) $R_1 < 1 \Leftrightarrow R_1^* < 1$;

(b) $R_1 > 1 \Leftrightarrow R_1^* > 1$;

(c) $R_1 = 1 \Leftrightarrow R_1^* = 1$.

证 先证明(a) 成立:

$$\begin{aligned}R_1 < 1 &\Leftrightarrow \frac{(1-u_1)(1-u_2)\beta m(s\Lambda + pk)}{(p+\sigma)[s\sigma\mu + (1-u_1)(1-u_2)\beta mk]} < 1 \\ &\Leftrightarrow (1-u_1)(1-u_2)\beta m s\Lambda < (p+\sigma)s\sigma\mu + (1-u_1)(1-u_2)\beta m\sigma k \\ &\Leftrightarrow R_1^* < 1\end{aligned}$$

类似地, (b) 和(c) 也成立.

3 平衡点的稳定性

3.1 无病平衡点的稳定性

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

证 系统(1) 线性化后在 E_0 处的特征方程为

$$(\lambda + \sigma)(\lambda + k) \left[\lambda^2 + (\mu + p + \sigma)\lambda + \mu(p + \sigma) - \frac{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m \Delta}{\sigma} \right] = 0 \quad (3)$$

显然方程(3) 有两个负特征根 $\lambda = -\sigma, \lambda = -k$. 其它特征根 λ 满足方程

$$\lambda^2 + (\mu + p + \sigma)\lambda + \mu(p + \sigma) - \frac{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m \Delta}{\sigma} = 0 \quad (4)$$

显然 $\mu + p + \sigma > 0$, 当 $R_0 < 1$ 时,

$$\mu(p + \sigma) - \frac{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m \Delta}{\sigma} = \mu(p + \sigma)(1 - R_0) > 0$$

故方程(4) 的两个特征根实部均为负. 因此, 当 $R_0 < 1$ 时, 无病平衡点 E_0 局部渐近稳定. 当 $R_0 > 1$ 时, 方程(4) 的两个特征根实部一正一负, 故 E_0 不稳定.

定理 3 当 $R_0 \leq 1$ 时, 无病平衡点 E_0 全局渐近稳定.

证 定义 Lyapunov 泛函如下:

$$V_1(t) = x - x_0 - x_0 \ln \frac{x}{x_0} + y + \frac{(1 - u_1)\beta x_0}{\mu} v + \frac{p}{2(p + 2\sigma)x_0} (x - x_0 + y)^2$$

沿着系统(1) 轨线的全导数为:

$$\begin{aligned} V'_1(t) &= \left(1 - \frac{x_0}{x}\right) \left[-\sigma x \left(1 - \frac{x_0}{x}\right) - (1 - u_1)\beta x v + p y \right] + (1 - u_1)\beta x v + \frac{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m x_0}{\mu} y - \\ &\quad p y - \sigma y - q y z - (1 - u_1)\beta x_0 v + \frac{p}{(p + 2\sigma)x_0} (x - x_0 + y) [\sigma(x_0 - x) - \sigma y - q y z] = \\ &\quad -\sigma x \left(1 - \frac{x_0}{x}\right)^2 + p y \left(1 - \frac{x_0}{x}\right) - p y - \sigma y - q y z - \frac{\sigma p x_0}{p + 2\sigma} \left(1 - \frac{x}{x_0}\right)^2 + \frac{2p\sigma}{p + 2\sigma} y \left(1 - \frac{x}{x_0}\right) - \\ &\quad \frac{p\sigma}{(p + 2\sigma)x_0} y^2 - \frac{pq}{(p + 2\sigma)x_0} (x + y) y z + \frac{p}{p + 2\sigma} q y z + \frac{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m \Delta}{\sigma \mu} y \leq \\ &\quad -\sigma x \left(1 - \frac{x_0}{x}\right)^2 - \frac{\sigma p x_0}{p + 2\sigma} \left(1 - \frac{x}{x_0}\right)^2 - \frac{p\sigma}{(p + 2\sigma)x_0} y^2 - \frac{pq}{(p + 2\sigma)x_0} (x + y) y z - \\ &\quad p y \left(\frac{x}{x_0} + \frac{x_0}{x} - 2\right) - (p + \sigma)(1 - R_0) y \end{aligned}$$

当 $R_0 \leq 1$ 时, $V'_1 \leq 0$. $V'_1 = 0$ 当且仅当 $(x, y, v, z) = E_0$. 因此, $\{E_0\}$ 是 $\{(x, y, v, z) \mid V'_1(t) = 0\}$ 的最大不变集. 根据 LaSalle 不变集原理, 可知 E_0 全局渐近稳定.

3.2 无免疫平衡点的稳定性

定理 4 当 $R_1 < 1 < R_0$ 时, 无免疫平衡点 E_1 局部渐近稳定; 当 $R_1 > 1$ 时, E_1 不稳定.

证 系统(1) 线性化后在 E_1 处的特征方程为

$$(\lambda + k - s y_1 e^{-\lambda \tau})(\lambda^3 + K_1 \lambda^2 + K_2 \lambda + K_3) = 0 \quad (5)$$

其中

$$\begin{aligned} K_1 &= \mu + p + 2\sigma + (1 - u_1)\beta v_1 \\ K_2 &= \sigma(\mu + p + \sigma) + (\mu + \sigma)(1 - u_1)\beta v_1 \\ K_3 &= \mu\sigma(1 - u_1)\beta v_1 \end{aligned}$$

对于方程

$$\lambda^3 + K_1 \lambda^2 + K_2 \lambda + K_3 = 0 \quad (6)$$

当 $R_0 > 1$ 时, $y_1 > 0$, 故 K_1, K_2, K_3 均大于 0.

$$\begin{aligned} K_1 K_2 - K_3 &= [\mu + p + 2\sigma + (1 - u_1)\beta v_1] [\sigma(\mu + p + \sigma) + (\mu + \sigma)(1 - u_1)\beta v_1] - \mu\sigma(1 - u_1)\beta v_1 = \\ &= [\mu + p + \sigma + (1 - u_1)\beta v_1] K_2 + \sigma^2 [\mu + p + \sigma + (1 - u_1)\beta v_1] > 0 \end{aligned}$$

由 Hurwitz 判据法可知方程(6)的特征根均有负实部. 下面考虑方程 $\lambda + k - sy_1 e^{-\lambda\tau} = 0$.

1) 当 $\tau = 0$ 时, $\lambda = sy_1 - k$. 定义函数

$$y = f(x) = \frac{\mu(\Lambda - \sigma x)}{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m x - pu}$$

$f(x)$ 对于 x 求导, 有

$$f'(x) = -\frac{\mu[(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m \Lambda - \mu\sigma p]}{[(1 - u_1)(1 - u_2)\beta x - pu]^2}$$

当 $R_0 > 1$ 时, $(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m \Lambda > \mu\sigma(p + \sigma) > \sigma\mu p$, 故对所有的 $x > 0$ 有 $f'(x) < 0$, 函数 $f(x)$

单调递减. 当 $R_1 = \frac{(1 - u_1)(1 - u_2)\beta m}{\mu(p + \sigma)} x_2 = \frac{x_2}{x_1} < 1$, 有 $x_2 < x_1$. 结合 $f(x)$ 单调递减, 可知 $y_1 =$

$f(x_1) < f(x_2) = y_2$, 则 $\lambda = sy_1 - k < sy_2 - k = 0$. 因此当 $\tau = 0$ 时, 若 $R_1 < 1 < R_0$, 无免疫平衡点 E_1 局部渐近稳定.

2) 当 $\tau > 0$ 时, 假设方程 $\lambda + k - sy_1 e^{-\lambda\tau} = 0$ 有纯虚根 $\lambda = \pm i\omega$ ($\omega > 0$). 代入并分离实部和虚部有

$$\begin{cases} -\omega = sy_1 \sin\omega\tau \\ k = sy_1 \cos\omega\tau \end{cases}$$

等式两边分别平方再求和有

$$\omega^2 = s^2 y_1^2 - k^2 = (sy_1 + k)(sy_1 - k) \quad (7)$$

由 1) 可知, 当 $R_1 < 1 < R_0$ 时, $sy_1 - k < 0$, 这与(7)式矛盾. 故方程 $\lambda + k - sy_1 e^{-\lambda\tau} = 0$ 的特征值有负实部. 因此, 当 $\tau > 0$ 时, 若 $R_1 < 1 < R_0$, 方程(5)的特征根均有负实部, 故无免疫平衡点 E_1 局部渐近稳定.

当 $R_1 > 1$ 时, $R_1 = \frac{x_2}{x_1} > 1$, 即 $x_2 > x_1$, 故 $y_2 < y_1$. 设 $P(\lambda) = \lambda + k - sy_1 e^{-\lambda\tau}$, $P(0) = k - sy_1 < k - sy_2 = 0$, $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} P(\lambda) > 0$. 可知方程 $P(\lambda) = 0$ 的特征根有正实部, 此时 E_1 不稳定.

定理 5 当 $R_H < 1 < R_0 < 1 + \frac{\sigma}{p}$ 时, 无免疫平衡点 E_1 全局渐近稳定.

证 定义 Lyapunov 泛函如下:

$$\begin{aligned} V_2(t) = & x - x_1 - x_1 \ln \frac{x}{x_1} + y - y_1 - y_1 \ln \frac{y}{y_1} + \frac{p}{2(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)}(x - x_1 + y - y_1)^2 + \\ & \frac{(1 - u_1)\beta x_1}{\mu} \left(v - v_1 - v_1 \ln \frac{v}{v_1} \right) + \frac{2\sigma q}{(p + 2\sigma)s} z + \frac{2\sigma q}{p + 2\sigma} \int_{t-\tau}^t y(\theta) z(\theta) d\theta \end{aligned}$$

沿着系统(1)轨线的全导数为:

$$\begin{aligned} V'_2(t) = & \left(1 - \frac{x_1}{x}\right) [(1 - u_1)\beta x_1 v_1 - p y_1 + \sigma x_1 - (1 - u_1)\beta x v + p y - \sigma x] + \\ & \left(1 - \frac{y_1}{y}\right) [(1 - u_1)\beta x v - p y - \sigma y - q y z] + \frac{(1 - u_1)\beta x_1}{\mu} \left(1 - \frac{v_1}{v}\right) [(1 - u_2)m y - \mu v] + \\ & \frac{p}{(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)} (x - x_1 + y - y_1)(\Lambda - \sigma x - \sigma y - q y z) + \\ & \frac{2\sigma q}{p + 2\sigma} y(t - \tau) z(t - \tau) - \frac{2\sigma q k}{(p + 2\sigma)s} z + \frac{2\sigma q}{p + 2\sigma} y z - \frac{2\sigma q}{p + 2\sigma} y(t - \tau) z(t - \tau) = \\ & -\sigma x \left(1 - \frac{x_1}{x}\right)^2 + p(y - y_1) \left(1 - \frac{x_1}{x}\right) - (1 - u_1)\beta x_1 v_1 \left(\frac{x_1}{x} + \frac{x v y_1}{x_1 v_1 y} + \frac{y v_1}{y_1 v} - 3\right) - q y z + \\ & q y_1 z - \frac{\sigma p}{(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)} [(x - x_1)^2 + (y - y_1)^2] - \frac{p q}{(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)} (x + y) y z + \\ & \frac{p}{p + 2\sigma} q y z + \frac{2\sigma p}{(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)} (y - y_1)(x - x_1) + \frac{2\sigma}{p + 2\sigma} q y z - \frac{2\sigma q k}{s(p + 2\sigma)} z \leq \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& (-\sigma x_1 + p y_1 - p y) \frac{(x - x_1)^2}{x x_1} - \frac{\sigma p}{(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)} [(x - x_1)^2 + (y - y_1)^2] - \\
& \frac{p q}{(p + 2\sigma)(x_1 + y_1)} (x + y) y z - (1 - u_1) \beta x_1 v_1 \left(\frac{x_1}{x} + \frac{x v y_1}{x_1 v_1 y} + \frac{y v_1}{y_1 v} - 3 \right) + \\
& \frac{\sigma \mu s (p + \sigma) + (1 - u_1)(1 - u_2) \beta m \sigma k \frac{\sigma}{p + \sigma}}{(1 - u_1)(1 - u_2) \beta m \sigma} (R_H - 1) q z
\end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned}
R_H &= \frac{(1 - u_1)(1 - u_2) \beta m s \Delta}{\sigma \mu s (p + \sigma) + (1 - u_1)(1 - u_2) \beta m \sigma k \frac{\sigma}{p + \sigma}} > R_1^* \\
-\sigma x_1 + p y_1 &= -\frac{x_0}{R_0} (\sigma + p - p R_0)
\end{aligned}$$

可知 $R_H < 1 < R_0 < 1 + \frac{\sigma}{p}$ 时 $V_2' \leq 0$. $V_2' = 0$ 当且仅当 $(x, y, v, z) = \mathbf{E}_1$. 因此, $\{\mathbf{E}_1\}$ 是 $\{(x, y, v, z) \mid V_2'(t) = 0\}$ 的最大不变集. 根据 LaSalle 不变集原理, $\mathbf{E}_1$ 全局渐近稳定.

3.3 地方病平衡点的稳定性

系统(1) 线性化后在 $\mathbf{E}_2$ 处的特征方程为

$$H(\lambda; \tau) = \lambda^4 + A_1 \lambda^3 + A_2 \lambda^2 + A_3 \lambda + A_4 + (B_1 \lambda^3 + B_2 \lambda^2 + B_3 \lambda + B_4) e^{-\lambda \tau} = 0 \quad (8)$$

其中

$$\begin{aligned}
A_1 &= 2\sigma + \mu + p + k + q z_2 + (1 - u_1) \beta v_2 \\
A_2 &= \mu k + \sigma k + \sigma \mu + (k + \sigma)(p + \sigma + q z_2) + (1 - u_1) \beta v_2 (k + \mu + \sigma + q z_2) \\
A_3 &= \mu \sigma k + \sigma k (p + \sigma + q z_2) + (1 - u_1) \beta v_2 [\mu k + (k + \mu)(\sigma + q z_2)] \\
A_4 &= (1 - u_1) \beta v_2 \mu k (\sigma + q z_2) \\
B_1 &= -k \\
B_2 &= [-2\sigma - \mu - p - (1 - u_1) \beta v_2] k \\
B_3 &= [-\sigma \mu - \sigma(p + \sigma) + \mu q z_2 - (1 - u_1) \beta v_2 (\mu + \sigma)] k \\
B_4 &= [\sigma \mu q z_2 - \sigma \mu (1 - u_1) \beta v_2] k
\end{aligned}$$

当 $\tau = 0$ 时, (8) 式变为

$$H(\lambda; 0) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4 = 0 \quad (9)$$

其中

$$\begin{aligned}
a_1 &= A_1 + B_1 = 2\sigma + \mu + p + q z_2 + (1 - u_1) \beta v_2 \\
a_2 &= A_2 + B_2 = \sigma \mu + k q z_2 + \sigma(p + \sigma + q z_2) + (1 - u_1) \beta v_2 (\mu + \sigma + q z_2) \\
a_3 &= A_3 + B_3 = k(\mu + \sigma) q z_2 + (1 - u_1) \beta v_2 [\mu(\sigma + q z_2) + k q z_2] \\
a_4 &= A_4 + B_4 = [(1 - u_1) \beta v_2 + \sigma] k \mu q z_2
\end{aligned}$$

当 $R_1 > 1$ 时, $a_i > 0, i = 1, 2, 3, 4$.

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 - a_3 &= [\sigma \mu + \sigma(p + \sigma + q z_2) + (1 - u_1) \beta v_2 (\sigma + q z_2)] a_1 + k q z_2 (p + \sigma + q z_2) + \\
&\quad \mu (1 - u_1) \beta v_2 [p + \sigma + \mu + (1 - u_1) \beta v_2] > 0
\end{aligned}$$

根据 Routh-Hurwitz 判据知当 $a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0$ 时, 方程(9) 的特征根均有负实部. 根据以上分析, 有如下结论:

定理 6 当 $\tau = 0, R_1 > 1$ 时, 若 $a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0$, 系统(1) 的地方病平衡点 $\mathbf{E}_2$ 局部渐近稳定.

现在我们考虑当 $\tau > 0$ 时, 纯虚根的存在性. 假设方程(8) 有纯虚根 $i\omega (\omega > 0)$, 代入到方程(8) 中有

$$\omega^4 - A_1 \omega^3 i - A_2 \omega^2 + A_3 \omega i + A_4 = (B_1 \omega^3 i + B_2 \omega^2 - B_3 \omega i - B_4) (\cos \omega \tau - i \sin \omega \tau)$$

分离实部和虚部有

$$\begin{cases} \omega^4 - A_2\omega^2 + A_4 = (B_2\omega^2 - B_4)\cos\omega\tau + (B_1\omega^3 - B_3\omega)\sin\omega\tau \\ -A_1\omega^3 + A_3\omega = (B_1\omega^3 - B_3\omega)\cos\omega\tau - (B_2\omega^2 - B_4)\sin\omega\tau \end{cases}$$

两边分别平方再求和, 可得

$$\omega^8 + H_1\omega^6 + H_2\omega^4 + H_3\omega^2 + H_4 = 0$$

其中

$$\begin{aligned} H_1 &= A_1^2 - B_1^2 - 2A_2 \\ H_2 &= A_2^2 + 2A_4 - 2A_1A_3 - B_2^2 + 2B_1B_3 \\ H_3 &= A_3^2 - 2A_2A_4 + 2B_2B_4 - B_3^2 \\ H_4 &= A_4^2 - B_4^2 \end{aligned}$$

定义函数

$$F(x) \equiv x^4 + H_1x^3 + H_2x^2 + H_3x + H_4$$

因此, 如果方程(8) 有纯虚根 $i\omega$ ($\omega > 0$), 那么方程

$$F(x) = 0 \quad (10)$$

有正实根 ω^2 .

假设方程(10) 有 m ($1 \leq m \leq 4$) 个正实根, 分别表示为 x_n ($1 \leq n \leq m$), 我们有

$$\cos(\sqrt{x_n}\tau) = Q_n = \frac{(x_n^2 - A_2x_n + A_4)(B_2x_n - B_4) + x_n(-A_1x_n + A_3)(B_1x_n - B_3)}{x_n(B_1x_n - B_3)^2 + (B_2x_n - B_4)^2}$$

$$\sin(\sqrt{x_n}\tau) = P_n = \frac{\sqrt{x_n}(x_n^2 - A_2x_n + A_4)(B_1x_n - B_3) - \sqrt{x_n}(-A_1x_n + A_3)(B_2x_n - B_4)}{x_n(B_1x_n - B_3)^2 + (B_2x_n - B_4)^2}$$

解出

$$\tau_n^{(j)} = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{x_n}}(\arccos Q_n + 2j\pi), & P_n \geq 0 \\ \frac{1}{\sqrt{x_n}}(2\pi - \arccos Q_n + 2j\pi), & P_n < 0 \end{cases}$$

其中: $1 \leq n \leq m$, $j = 0, 1, 2, \dots$. 设方程(8) 的特征根是 $\lambda(\tau) = \alpha(\tau) + i\omega(\tau)$, 满足 $\alpha(\tau_n^{(j)}) = 0$, $\omega(\tau_n^{(j)}) = \omega$.

为了讨论系统(1) 的 Hopf 分支存在性问题, 有如下定理:

定理 7 $\left. \frac{d\alpha_n^{(j)}}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_n^{(j)}}$ 与 $\left. \frac{dF}{dx} \right|_{x=x_n}$ 有相同的符号.

证 方程(8) 两边对 τ 求导, 可得

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} &= \frac{4\lambda^3 + 3A_1\lambda^2 + 2A_2\lambda + A_3}{\lambda e^{-\lambda\tau}(B_1\lambda^3 + B_2\lambda^2 + B_3\lambda + B_4)} + \frac{3B_1\lambda^2 + 2B_2\lambda + B_3}{\lambda(B_1\lambda^3 + B_2\lambda^2 + B_3\lambda + B_4)} - \frac{\tau}{\lambda} = \\ &= -\frac{4\lambda^3 + 3A_1\lambda^2 + 2A_2\lambda + A_3}{\lambda(\lambda^4 + A_1\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_3\lambda + A_4)} + \frac{3B_1\lambda^2 + 2B_2\lambda + B_3}{\lambda(B_1\lambda^3 + B_2\lambda^2 + B_3\lambda + B_4)} - \frac{\tau}{\lambda} \end{aligned}$$

因此有

$$\begin{aligned} \left. \frac{d\alpha_n^{(j)}}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_n^{(j)}} &= \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} = \\ &= \operatorname{Re} \left(-\frac{4\lambda^3 + 3A_1\lambda^2 + 2A_2\lambda + A_3}{\lambda(\lambda^4 + A_1\lambda^3 + A_2\lambda^2 + A_3\lambda + A_4)} + \frac{3B_1\lambda^2 + 2B_2\lambda + B_3}{\lambda(B_1\lambda^3 + B_2\lambda^2 + B_3\lambda + B_4)} - \frac{\tau}{\lambda} \right) = \\ &= \frac{F'(\omega_0^2)}{(B_1\omega_0^2 - B_3)^2\omega_0^2 + (B_4 - B_2\omega_0^2)^2} \end{aligned}$$

显然 $\left. \frac{d\alpha_n^{(j)}}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_n^{(j)}}$ 与 $\left. \frac{dF}{dx} \right|_{x=x_n}$ 有相同的符号.

由 Hopf 分支理论, 我们有如下定理:

定理 8 1) 当(10) 式无正实根时, 对任意的 $\tau \geq 0$, 地方病平衡点 E_2 局部渐近稳定;

2) 当(10) 式有正实根时, 对于 $\tau \in [0, \tau_0)$, 地方病平衡点 E_2 局部渐近稳定, 其中 $\tau_0 = \min\{\tau_n^{(j)} \mid 1 \leq n \leq m, j = 0, 1, 2, \dots\}$;

3) 当(10) 式有正实根时, 系统(1) 在 $\tau = \tau_0$ 处产生 Hopf 分支.

证 1) 结论显然成立.

2) 根据 τ_0 的定义可知, 当 $\tau \in [0, \tau_0)$ 时, (10) 式没有正实根, 即特征根没有穿过虚轴. 所以对所有的 $\tau \in [0, \tau_0)$, (8) 式的特征根都具有负实部, 此时 E_2 局部渐近稳定.

3) 因为 x_0 是方程 (10) 的单根, 可知 $F'(x_0) \neq 0$. 由定理 7 可知 $\left.\frac{d\alpha}{d\tau}\right|_{\tau=\tau_0} \neq 0$. 假设 $\left.\frac{d\alpha}{d\tau}\right|_{\tau=\tau_0} < 0$, 当 $\tau = \tau_0 - \varepsilon$ (ε 为任意小的正数) 时, 方程(8) 的特征根有正实部, 这与 2) 是矛盾的. 故 $\left.\frac{d\alpha}{d\tau}\right|_{\tau=\tau_0} > 0$, 且当 $\tau = \tau_0$ 时, 方程(8) 的特征根实部为 0 或负. 这意味着系统(1) 产生 Hopf 分支.

4 数值模拟

为了验证本文的理论结果, 取文献[13,15-16] 中的数据: $\Lambda = 10$; $\beta = 4.430\ 1$; $p = 0.12$; $\sigma = 1.056\ 1$; $q = 0.000\ 7$; $m = 5.352\ 5$; $\mu = 0.381\ 8$; $s = 9.212\ 9$; $k = 5.375\ 2$. 令 $u_1 = u_2 = 0.9$. 可计算出 $R_1 = 3.748\ 9$, 地方病平衡点 E_2 存在且局部渐近稳定, $E_2 = (7.099\ 3, 0.583\ 4, 0.817\ 9, 461.86)$, $\tau_0 = 9.704\ 3$.

首先, 考虑解的长期行为. 当 $\tau = 8 < \tau_0$ 时, 地方病平衡点局部渐近稳定(图 1); 当 $\tau = 10 > \tau_0$ 时, 地方病平衡点不稳定并出现了周期解(图 2); 图 3 展示 $\tau = 8$ 和 $\tau = 10$ 时的相图. 数值结果与理论结果相一致. 其次, 为了探究药物治疗策略对于控制病毒传播的影响, 分别取 $u_1 = u_2 = 0.7$ 和 $u_1 = u_2 = 0.3$. 图 4 中(a) 表明治疗效率越高, 未感染细胞浓度的平衡态会明显增加; (b) 表明对于不同的治疗效率, 虽然感染细胞浓度最终平衡态相同, 但是药物治疗效率越高, 感染细胞浓度的峰值会有效下降; (c) 表明治疗效率越高, 自由病毒粒子浓度明显降低; (d) 表示治疗效率对降低 CTL 免疫细胞浓度的影响.

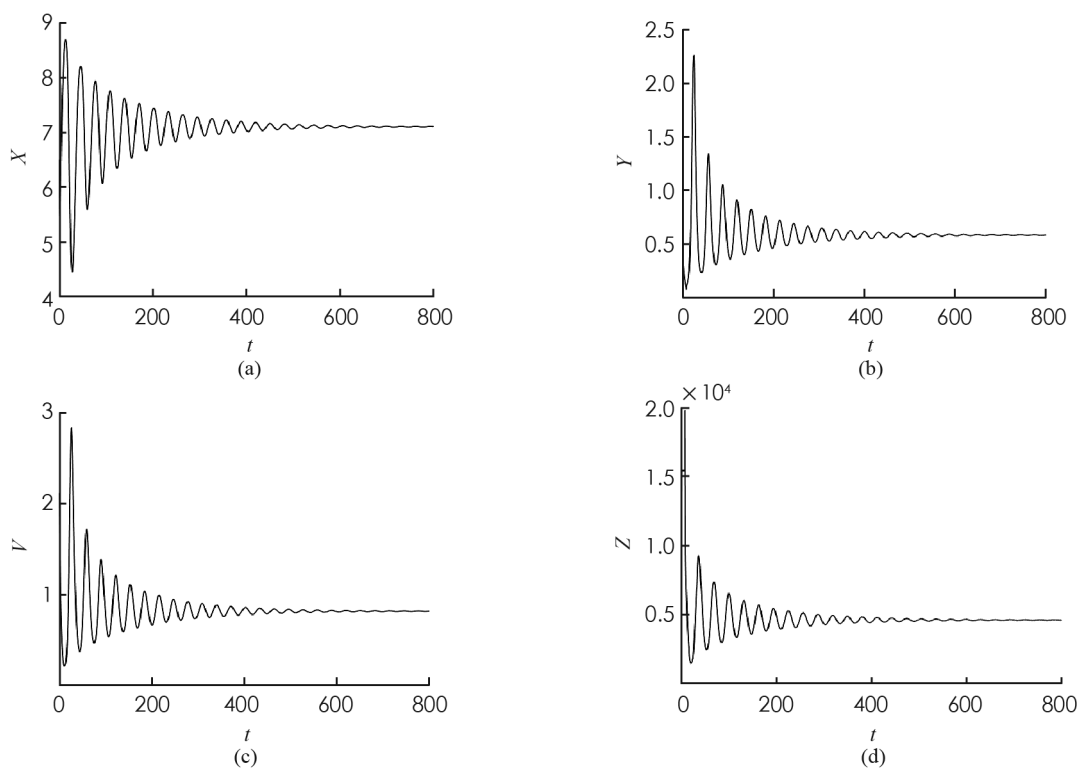
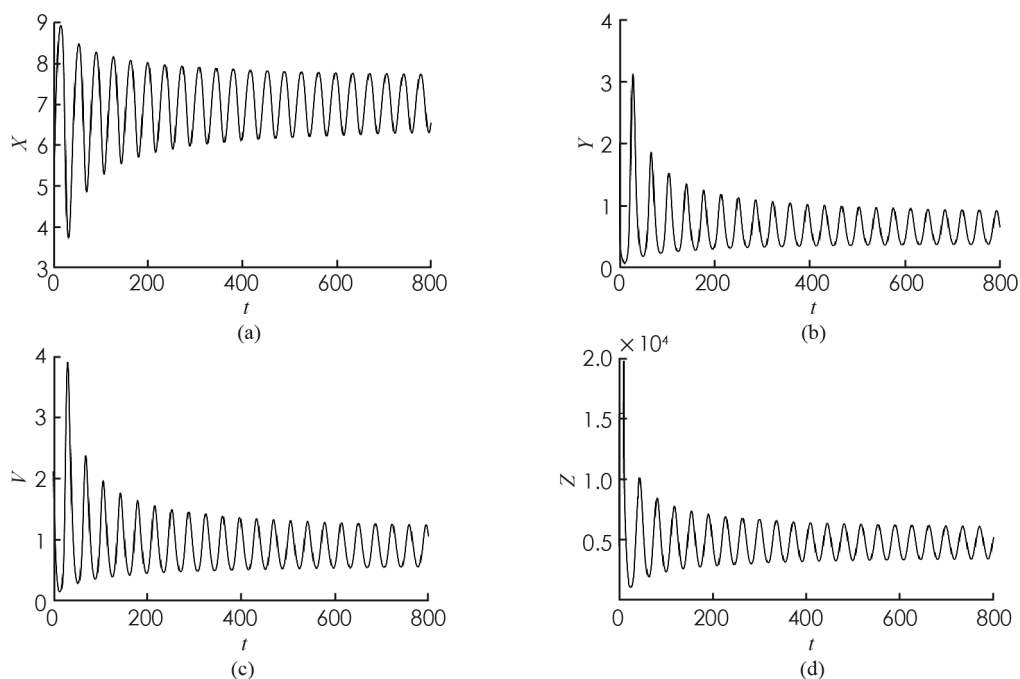
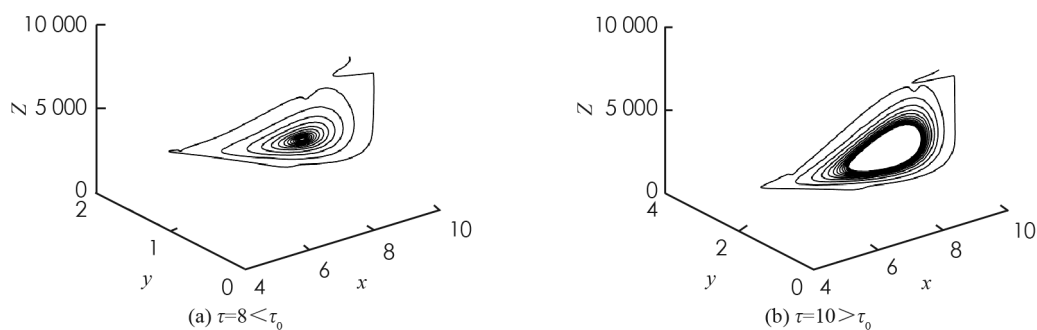
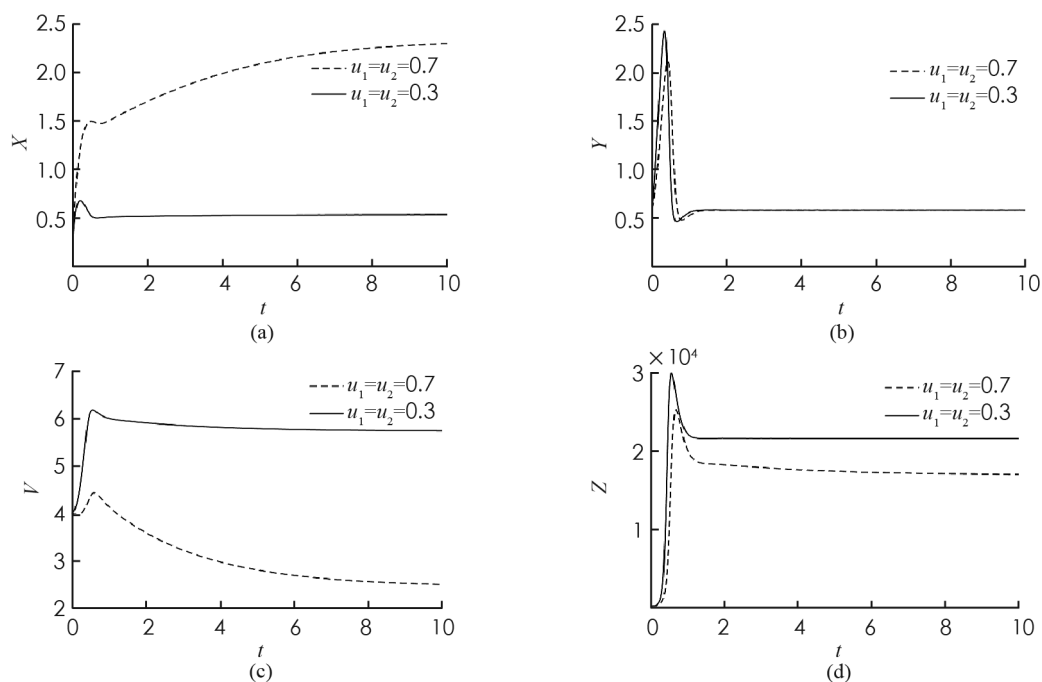


图 1 $\tau = 8 < \tau_0$ 时解的时间序列图

图 2 $\tau=10>\tau_0$ 时解的时间序列图图 3 取不同时滞时 $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ 的相图图 4 药物控制措施对于 $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ 的影响

5 总结

本文研究了一个具有药物治疗和 CTL 免疫时滞的 HBV 模型, 其中药物治疗包括抑制病毒感染和减少自由病毒粒子释放, 免疫包括细胞溶解免疫和非细胞溶解免疫. 计算两个阈值: 基本再生数 R_0 和免疫再生数 R_1 . 应用 LaSalle 不变集原理和构造 Lyapunov 泛函得到 3 个平衡点的稳定性. 当 $R_0 < 1$ 时, 无病平衡点全局渐近稳定; 当 $R_H < 1 < R_0 < 1 + \frac{\sigma}{p}$ 时, 无免疫平衡点全局渐近稳定. 通过理论分析和数值模拟结果可以看出药物治疗的效率对减少感染细胞(y)和自由病毒粒子(v)浓度有显著效果. 其次, 时滞的大小影响地方病平衡点的稳定性: 当 $\tau \in [0, \tau_0)$ 时, 地方病平衡点局部渐近稳定; 当 $\tau > \tau_0$ 时, 地方病平衡点不稳定. 当 $\tau = \tau_0$ 时, 系统产生 Hopf 分支. 定理 5 的 $R_H < 1 < R_0 < 1 + \frac{\sigma}{p}$ 作为 E_1 全局稳定成立的条件, 或许可以被削弱; 另外, 本文未得出地方病平衡点 E_2 稳定性的具体结论, 今后可进一步讨论.

参考文献:

- [1] CIUPE S M, RIBEIRO R M, NELSON P W, et al. Modeling the Mechanisms of Acute Hepatitis B Virus Infection [J]. Journal of Theoretical Biology, 2007, 247(1): 23-35.
- [2] MURRAY J M, GOYAL A. In Silico Single Cell Dynamics of Hepatitis B Virus Infection and Clearance [J]. Journal of Theoretical Biology, 2015, 366: 91-102.
- [3] GOYAL A, CHAUHAN R. The Dynamics of Integration, Viral Suppression and Cell-Cell Transmission in the Development of Occult Hepatitis B Virus Infection [J]. Journal of Theoretical Biology, 2018, 455: 269-280.
- [4] NOWAK M A, BONHOEFFER S, HILL A M, et al. Viral Dynamics in Hepatitis B Virus Infection [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(9): 4398-4402.
- [5] DANANE J. Optimal Control of Viral Infection Model with Saturated Infection Rate [J]. Numerical Algebra, Control and Optimization, 2021, 11(3): 363-375.
- [6] 李雅芝, 任新志. 间歇性抗病毒治疗的 HBV 扩散模型 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2020, 45(7): 18-25.
- [7] PRAKASH M, RAKKIYAPPAN R, MANIVANNAN A, et al. Stability and Bifurcation Analysis of Hepatitis B-Type Virus Infection Model [J]. Mathematical Methods in the Applied Sciences, 2021, 44(8): 6462-6481.
- [8] RIBEIRO R M, GERMANIDIS G, POWERS K A, et al. Hepatitis B Virus Kinetics under Antiviral Therapy Sheds Light on Differences in Hepatitis B e Antigen Positive and Negative Infections [J]. The Journal of Infectious Diseases, 2010, 202(9): 1309-1318.
- [9] PANG J H, CUI J G, HUI J. The Importance of Immune Responses in a Model of Hepatitis B Virus [J]. Nonlinear Dynamics, 2012, 67(1): 723-734.
- [10] ANJI M, KAVITHA N, BALAMURALITHARAN S. Mathematical Modeling of Hepatitis B Virus Infection for Antiviral Therapy Using LHAM [J]. Advances in Difference Equations, 2020, 2020(1): 1-19.
- [11] YOUSFI N, HATTAF K, TRIDANE A. Modeling the Adaptive Immune Response in HBV Infection [J]. Journal of Mathematical Biology, 2011, 63(5): 933-957.
- [12] ZHANG T Q, WANG J L, LI Y Q, et al. Dynamics Analysis of a Delayed Virus Model with Two Different Transmission Methods and Treatments [J]. Advances in Difference Equations, 2020, 2020(1): 1-17.
- [13] YOSYINGYONG P, VIRIYAPONG R. Global Stability and Optimal Control for a Hepatitis B Virus Infection Model with Immune Response and Drug Therapy [J]. Journal of Applied Mathematics and Computing, 2019, 60(1/2): 537-565.
- [14] VAN DEN DRIESSCHE P, WATMOUGH J. Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission [J]. Mathematical Biosciences, 2002, 180(1/2): 29-48.
- [15] 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.
- [16] PAN S, CHAKRABARTY S P. Hopf Bifurcation and Stability Switches Induced by Humoral Immune Delay in Hepatitis C [J]. Indian Journal of Pure and Applied Mathematics, 2020, 51(4): 1673-1695.