

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2022.09.007

考虑病毒 DNA 核衣壳和细胞-细胞感染的 HBV 感染模型的阈值动力学研究^①

刘利利^{1,2}, 王洪刚^{1,2}, 李雅芝³

1. 山西大学 复杂系统研究所, 太原 030006; 2. 山西大学 数学科学学院, 太原 030006;
3. 黔南民族师范学院 数学与统计学院, 贵州 都匀 558000

摘要: 为研究 HBV DNA 核衣壳和“细胞-细胞”感染对 HBV 感染过程的影响, 建立了一类具有病毒 DNA 核衣壳和细胞-细胞感染的 HBV 感染模型, 给出模型的基本再生数, 并使用 Routh-Hurwitz 判据和 Lyapunov 稳定性理论得到基本再生数的阈值动力学性质. 即如果基本再生数小于 1, 则无病毒感染平衡点是全局渐近稳定的; 如果基本再生数大于 1, 则病毒感染平衡态是全局渐近稳定的. 结合 Matlab 数值模拟验证了模型的理论结果, 并揭示细胞-细胞感染将低估 HBV 感染过程中感染细胞和病毒载量的最终水平.

关键词: HBV 感染模型; DNA 核衣壳; 细胞-细胞感染; 稳定性

中图分类号: O175.13 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5471(2022)09-0030-07

Threshold Dynamics of a HBV Model with DNA-Containing Capsids and Cell-Cell Infection

LIU Lili^{1,2}, WANG Honggang^{1,2}, LI Yazhi³

1. Complex System Research Center, Shanxi University, Taiyuan Shanxi 030006, China;
2. Department of Mathematics and Science of Shanxi University, Taiyuan Shanxi 030006, China;
3. School of Mathematics and Statistics, Qiannan Normal University for Nationalities, Duyun Guizhou 558000

Abstract: In this paper, the threshold dynamics of an HBV infection model have been investigated with DNA-containing capsids and cell-cell infection, and the next generation matrix been used to obtain the basic reproduction number and show the threshold dynamics by using Lyapunov stability theory. That is, if the basic reproduction number is less than 1, then the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable, if the basic reproduction number is more than 1, then the unique endemic equilibrium is also globally asymptotically stable.

Key words: HBV infection model; DNA-containing capsids; cell-cell infection; stability

据 WHO 统计, 全球约有 20 亿人口感染乙型肝炎病毒(HBV), 而我国是 HBV 感染的高风险区^[1-2]. HBV 感染及其相关治疗费用给国家合作医疗和医保资金带来巨大的支付压力, 给国家、社会和家庭带来

① 收稿日期: 2021-02-08
基金项目: 国家自然科学基金项目(12126349, 11601293, 11901326).
作者简介: 刘利利, 副教授, 博士, 主要从事传染病动力学研究.
通信作者: 李雅芝, 副教授, 博士.

沉重的经济负担^[3]. 为深入理解细胞水平病毒感染过程的感染机制及动力学行为, 传染病模型得到发展并成为研究传染病传播及防控过程的一个有力工具.

基于 HBV 病毒感染的机制, 文献[4]首次提出 HBV 病毒感染模型, 结果显示该模型能够很好地拟合慢性 HBV 携带者使用不同剂量的药物(Lamivudine)后体内病毒水平的临床实验数据. 健康肝细胞被细胞外部游离态的 HBV 病毒颗粒感染后成为感染细胞, 这种感染方式称为“细胞-病毒”感染. 众所周知, HBV 病毒颗粒主要由内部核酸和蛋白质外壳构成, 核酸在病毒内部称为核心, 蛋白质外壳包裹在核酸周围, 形成了衣壳. 核心和衣壳合称核衣壳. 核衣壳中包含了 HBV 的遗传分子, 直接影响着病毒颗粒的浓度水平. 文献[5]将病毒 DNA 核衣壳视为单独仓室, 建立并研究了具有病毒 DNA 核衣壳的 HBV 感染模型的稳定性问题. 研究表明, 在 HBV 感染者体内, 感染细胞接触健康细胞时会释放大量的病毒, 引起健康细胞的感染, 这种感染方式称为“细胞-细胞”感染^[6]. 文献[7-8]考虑了“细胞-细胞”感染的 HIV 病毒动力学模型, 并对其动力学行为进行了研究. 但鲜有文献考虑“细胞-细胞”感染对 HBV 感染模型的影响. 文献[9]指出肝细胞增殖有助于肝细胞恢复, 进而文献[10]提出健康肝细胞以 Logistics 生长规律产生. 因此, 有必要提出一个具有普遍性的增长率函数刻画健康肝细胞的产生和清除.

结合以上讨论, 本文将基于健康肝细胞的一般增长率, 并考虑细胞-细胞感染方式, 建立具有病毒 DNA 核衣壳和细胞-细胞感染的 HBV 感染模型进行研究.

1 模型建立

考虑到健康肝细胞的一般增长率和细胞-细胞感染方式, 建立如下具有病毒 DNA 核衣壳的 HBV 感染模型:

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = f(T) - \beta_1 T(t)V(t) - \beta_2 T(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta_1 T(t)V(t) + \beta_2 T(t)I(t) - \delta I(t) \\ \frac{dD(t)}{dt} = \theta I(t) - (\alpha + \delta)D(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} = \alpha D(t) - cV(t) \end{cases} \tag{1}$$

其中: T, I, D 和 V 分别代表健康肝细胞、被感染的肝细胞、含有病毒 DNA 核衣壳和血液中自由病毒颗粒的浓度; 健康肝细胞被病毒颗粒感染后以速率 β_1 成为感染肝细胞, 健康肝细胞和被感染细胞接触后以速率 β_2 被感染; δ 表示感染肝细胞的自然死亡率; 感染细胞死亡后以速率 θ 释放出病毒 DNA 核衣壳; HBV DNA 核衣壳以速率 δ 清除并且以速率 α 合成新的病毒颗粒; 病毒颗粒的自然死亡率是 c . 以上所有参数均为正数. $f(T)$ 表示健康肝细胞的增长率函数, 该函数是光滑且连续的, 满足下面的条件

(I) $\exists T_0 > 0$, 使得 $f(T_0) = 0$ 并且 $f(T)(T - T_0) < 0, T \neq T_0$.
由条件(I)可以得到, 对于任意 $T \neq T_0, f'(T) < 0$, 并且当 $t \rightarrow \infty$ 时, $T(t) \rightarrow T_0$ 成立. 容易发现, $f(T)$ 包含了常数产生和 Logistics 产生两种方式, 更具有普遍性.

2 解的正性和有界性

引理 1 模型(1) 具有非负初值的任意解在 $[0, \infty)$ 上是唯一的、非负且一致最终有界的.
证 由文献[11] 的相关理论可以直接得到模型(1) 的解是唯一存在的. 应用微分方程理论中的常数变易法, 得到模型(1) 具有非负初值时的解都是非负的. 下面将证明模型的解是一致最终有界的.
由条件(I) 和模型(1) 的第一个方程可以得到, 当 $t \geq 0$ 并且 $T \leq T_0$ 时, $f(T)$ 在 $[0, T_0]$ 上有界, 即存在 a 和 b , 使得对于任意的 $T \in [0, T_0]$, 有 $f(T) \leq a - bT$. 从而有 $\frac{dT(t)}{dt} \leq a - bT$, 得到 $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq \frac{a}{b}$.
定义一个新变量 $W(t) = T(t) + I(t)$. 将 $W(t)$ 关于 t 求导, 得到
$$\frac{dW(t)}{dt} = f(T) - \delta I \leq a - \gamma(T + I) = a - \gamma W$$

其中 $\gamma = \min\{b, \delta\}$.

由常微分的常数变易法, 可以得到 $\limsup_{t \rightarrow \infty} W(t) \leq \frac{a}{\gamma} := B_w$. 从而, 有 $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq B_w$,

$\limsup_{t \rightarrow \infty} I(t) \leq B_w$. 将 $\limsup_{t \rightarrow \infty} I(t) \leq B_w$ 代入到模型(1)的第3个方程, 可以得到 $\frac{dD(t)}{dt} \leq \theta B_w - (\alpha +$

$\delta)D(t)$. 求解常微分不等式得到 $\limsup_{t \rightarrow \infty} D(t) \leq \frac{\theta B_w}{(\alpha + \delta)} := B_D$. 由模型(1)的第4个方程, 类似可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq \frac{\alpha B_D}{c} := B_V.$$

综上所述, 可以得到模型的解是一致最终有界的. 证毕.

由引理1, 可以得到模型(1)的可行域为

$$\Gamma = \{(T, I, D, V): 0 < T < B_w, 0 < I < B_w, 0 < D < B_D, 0 < V < B_V\}$$

3 平衡点的存在性

定义模型(1)的基本再生数

$$R_0 = R_{TV} + R_{TI} = \frac{\beta_1 \alpha \theta}{c \delta (\alpha + \delta)} T_0 + \frac{\beta_2}{\delta} T_0$$

其中: R_{TV} 表示一个病毒颗粒在其存活时间内接触健康肝细胞并产生新感染肝细胞的数量, R_{TI} 表示一个感染肝细胞在其存活时间内接触健康肝细胞后产生的新感染细胞的数量.

定理1 模型(1)总是存在一个无病毒感染平衡点 $E_0 = (T_0, 0, 0, 0)$. 如果 $R_0 > 1$, 除了 E_0 , 模型(1)还存在唯一的病毒感染平衡点 E^* .

证 显然, 无病毒感染平衡点 $E_0 = (T_0, 0, 0, 0)$ 总是存在. 病毒感染平衡点满足下面的关系式

$$1 = \left[\beta_1 \frac{\alpha \theta}{c(\alpha + \delta)} + \beta_2 \right] \frac{1}{\delta} T^*, I^* = \frac{f(T^*)}{\delta}, D^* = \frac{\theta I^*}{\alpha + \delta}, V^* = \frac{\alpha D^*}{c} = \frac{\alpha \theta I^*}{c(\alpha + \delta)}$$

定义

$$g(T) = \left[\beta_1 \frac{\alpha \theta}{c(\alpha + \delta)} + \beta_2 \right] \frac{1}{\delta} T$$

下面证明存在唯一的 T^* 使得 $g(T^*) = 1$ 成立. 由于函数 $g(T)$ 关于 T 是单调递增且 $g(0) = 0$, $g(T_0) = R_0$. 所以根据连续函数的介值定理, 当 $R_0 > 1$ 时, 存在唯一的 $T^* \in (0, T_0)$, 使得 $g(T^*) = 1$. 因此当 $R_0 > 1$ 时, 病毒感染平衡点 E^* 是存在且唯一的. 证毕.

4 平衡点的稳定性

4.1 局部稳定性

模型(1)的雅可比矩阵为

$$J = \begin{pmatrix} f'(T) - \beta_1 V - \beta_2 I & -\beta_2 T & 0 & -\beta_1 T \\ \beta_1 V + \beta_2 I & \beta_2 T - \delta & 0 & \beta_1 T \\ 0 & \theta & -\alpha - \delta & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & -c \end{pmatrix}$$

定理2 当 $R_0 < 1$ 时, 系统(1)的无病毒感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的.

证 系统(1)在 E_0 处的特征方程为

$$(\lambda - f'(T_0))[(\lambda + \delta - \beta_2 T_0)(\lambda + \alpha + \delta)(\lambda + c) - \alpha \beta_1 \theta T_0] = 0 \quad (2)$$

由已知可以得到 $\lambda_1 = f'(T_0) < 0$. 其他三个特征根满足的方程记为 $\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0$, 其中 $A = \alpha + \delta + c + \delta \left(1 - \frac{\beta_2 T_0}{\delta}\right)$, $B = c(\alpha + \delta) + \delta(\alpha + \delta + c) \left(1 - \frac{\beta_2 T_0}{\delta}\right)$, $C = c\delta(\alpha + \delta)(1 - R_0)$. 由 R_0 的表达式

可以得到当 $R_0 < 1$ 时, $\frac{\beta_2 T_0}{\delta} < 1$. 从而 $A, B, C > 0$. 进一步计算可得 $AB - C = (\delta - \beta_2 T_0)^2 (\alpha + \delta + c) +$

$(\alpha + \delta + c)B + \alpha\beta_1\theta T_0 > 0$. 根据 Routh-Hurwitz 判据得到特征方程(3)的所有根都有负实部, 因而 E_0 是局部渐近稳定的. 证毕.

定理 3 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(1) 的病毒感染平衡点 E^* 是局部渐近稳定的.

证 系统(1) 在 E^* 处的特征方程为

$$\lambda^4 + A_0\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3 = 0 \quad (3)$$

其中

$$\begin{aligned} A_0 &= (-f'(T^*) + \beta_1 V^* + \beta_2 I^*) + (\delta - \beta_2 T^*) + (\alpha + \delta) + c, \\ A_1 &= [-f'(T^*) + \beta_1 V^* + \beta_2 I^*][(\delta - \beta_2 T^*) + \alpha + \delta + c] + (\delta - \beta_2 T^*)(\alpha + \delta + c) + \\ &\quad (\alpha + \delta)c + (\beta_1 V^* + \beta_2 I^*)\beta_2 T^*, \\ A_2 &= [-f'(T^*) + \beta_1 V^* + \beta_2 I^*][(\delta - \beta_2 T^*)(\alpha + \delta) + (\delta - \beta_2 T^*)c + (\alpha + \delta)c] + \\ &\quad (\beta_1 V^* + \beta_2 I^*)\beta_2 T^*(\alpha + \delta + c), \\ A_3 &= [-f'(T^*) + \beta_1 V^* + \beta_2 I^*][(\delta - \beta_2 T^*)(\alpha + \delta)c - \alpha\beta_1\theta T^*] + \\ &\quad (\beta_1 V^* + \beta_2 I^*)[\beta_2 T^*c(\alpha + \delta) + \alpha\beta_1\theta T^*] \\ &= (\beta_1 V^* + \beta_2 I^*)\delta(\alpha + \delta)c \end{aligned}$$

由平衡点满足的条件, 得到 $\delta I^* = \beta_1 T^* V^* + \beta_2 T^* I^*$, 则有 $\delta = \frac{\beta_1 T^* V^* + \beta_2 T^* I^*}{I^*}$. 故 $\delta - \beta_2 T^* = \frac{\beta_1 T^* V^*}{I^*} > 0$. 因此, $A_i > 0 (i = 0, 1, 2, 3)$. 经过计算, 可以得到 $A_0 A_1 - A_2 > 0$ 和 $(A_0 A_1 - A_2) A_2 - A_0^2 A_3 > 0$.

根据 Routh-Hurwitz 判据, 特征方程(3)的所有根都有负实部, 因而 E^* 是局部渐近稳定. 证毕.

4.2 全局稳定性

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

证 定义李雅普诺夫函数如下:

$$L(t) = \frac{c(\alpha + \delta)}{T_0} I(t) + \beta_1 \alpha D(t) + \beta_1 (\alpha + \delta) V(t)$$

对 $L(t)$ 沿着系统(1) 的解关于时间进行求导, 得到

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} \Big|_{(1)} &= \frac{c(\alpha + \delta)}{T_0} (\beta_1 TV + \beta_2 TI - \delta I) + \beta_1 \alpha [\theta I - (\alpha + \delta)D] + \beta_1 (\alpha + \delta) (\alpha D - cV) = \\ &= I \left[\frac{c\beta_2 (\alpha + \delta)T}{T_0} - \frac{c(\alpha + \delta)\delta}{T_0} + \beta_1 \alpha \theta \right] + V \left[\frac{c(\alpha + \delta)\beta_1 T}{T_0} - c\beta_1 (\alpha + \delta) \right] \leq \\ &= \frac{I}{T_0} [c(\alpha + \delta)\beta_2 T_0 - c(\alpha + \delta)\delta + \alpha\beta_1\theta T_0] + V \left[\frac{c(\alpha + \delta)\beta_1 T_0}{T_0} - c\beta_1 (\alpha + \delta) \right] = \frac{Ic\delta(\alpha + \delta)}{T_0} (R_0 - 1) \end{aligned}$$

当 $R_0 < 1$ 时, 有 $\frac{dL}{dt} \leq 0$, 并且 $\{E_0\}$ 是 $\left\{ (T, I, D, V) \in \Gamma \mid \frac{dL}{dt} = 0 \right\}$ 中最大的不变集. 根据 Lyapunov-LaSalle 不变集原理^[11], E_0 是全局渐近稳定的. 证毕.

定理 5 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(1) 的病毒感染平衡点 E^* 是全局渐近稳定的.

证 定义李雅普诺夫函数 $U(t)$ 如下:

$$U(t) = U_1(t) + U_2(t) + U_3(t) + U_4(t)$$

其中

$$\begin{aligned} U_1(t) &= \int_{T^*}^T \left(1 - \frac{T^*}{\xi} \right) d\xi & U_2(t) &= \int_{I^*}^I \left(1 - \frac{I^*}{\xi} \right) d\xi \\ U_3(t) &= \frac{\beta_1 T^* V^*}{(\alpha + \delta) D^*} \int_{D^*}^D \left(1 - \frac{D^*}{\xi} \right) d\xi & U_4(t) &= \frac{\beta_1 T^*}{c} \int_{V^*}^V \left(1 - \frac{V^*}{\xi} \right) d\xi \end{aligned}$$

利用关系式 $f(T^*) = \beta_1 T^* V^* + \beta_2 T^* I^*$, 对 $U_1(t)$ 沿着系统(1) 的解进行求导, 得到

$$\frac{dU_1}{dt} \Big|_{(1)} = \left(1 - \frac{T^*}{T} \right) \frac{dT}{dt} =$$

$$\begin{aligned} & \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) [(f(T) - \beta_1 TV - \beta_2 TI) - (f(T^*) - \beta_1 T^* V^* - \beta_2 T^* I^*)] = \\ & \frac{(T - T^*)(f(T) - f(T^*))}{T} + \beta_1 T^* V^* \left(1 - \frac{T^*}{T} - \frac{TV}{T^* V^*} + \frac{V}{V^*}\right) + \\ & \beta_2 T^* I^* \left(1 - \frac{T^*}{T} - \frac{TI}{T^* I^*} + \frac{I}{I^*}\right) \end{aligned} \quad (5)$$

利用关系式 $\delta I^* = \beta_1 T^* V^* + \beta_2 T^* I^*$, 对 $U_2(t)$ 沿着系统(1) 的解进行求导, 得到

$$\begin{aligned} \frac{dU_2}{dt} \Big|_{(1)} &= \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \frac{dI}{dt} = \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \left[\beta_1 TV + \beta_2 TI - \frac{I}{I^*} (\beta_1 T^* V^* + \beta_2 T^* I^*) \right] = \\ & \beta_1 T^* V^* \left(1 - \frac{I}{I^*} - \frac{TVI^*}{T^* V^* I} + \frac{TV}{T^* V^*}\right) + \beta_2 T^* I^* \left(1 - \frac{I}{I^*} - \frac{T}{T^*} + \frac{TI}{T^* I^*}\right) \end{aligned} \quad (6)$$

利用关系式 $\theta I^* = (\alpha + \delta) D^*$, 对 $U_3(t)$ 沿着系统(1) 的解进行求导, 得到

$$\begin{aligned} \frac{dU_3}{dt} \Big|_{(1)} &= \frac{\beta_1 T^* V^*}{(\alpha + \delta) D^*} \left(1 - \frac{D^*}{D}\right) \frac{dD}{dt} = \\ & \frac{\beta_1 T^* V^*}{(\alpha + \delta) D^*} \left(1 - \frac{D^*}{D}\right) \left[\frac{I}{I^*} (\alpha + \delta) D^* - (\alpha + \delta) D \right] = \\ & \beta_1 T^* V^* \left(1 - \frac{D}{D^*} - \frac{D^* I}{DI^*} + \frac{I}{I^*}\right) \end{aligned} \quad (7)$$

利用关系式 $\alpha D^* = c V^*$, 对 $U_4(t)$ 沿着系统(1) 的解进行求导, 得到

$$\begin{aligned} \frac{dU_4}{dt} \Big|_{(1)} &= \frac{\beta_1 T^*}{c} \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) \frac{dV}{dt} = \frac{\beta_1 T^*}{c} \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) \left(\frac{D}{D^*} c V^* - c V \right) = \\ & \beta_1 T^* V^* \left(1 - \frac{V}{V^*} - \frac{D V^*}{D^* V} + \frac{D}{D^*}\right) \end{aligned} \quad (8)$$

结合(5) – (8) 式, 可以得到

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} \Big|_{(1)} &= \frac{(T - T^*)(f(T) - f(T^*))}{T} + \beta_1 T^* V^* \left(4 - \frac{T^*}{T} - \frac{TVI^*}{T^* V^* I} - \frac{D^* I}{DI^*} - \frac{V^* D}{VD^*}\right) + \\ & \beta_2 T^* I^* \left(2 - \frac{T}{T^*} - \frac{T^*}{T}\right) \end{aligned}$$

由已知条件 $f'(T) < 0$ 以及均值不等式, 可以得到 $\frac{dU}{dt} \leq 0$. 进一步, 当且仅当 $T = T^*, I = I^*, D = D^*$ 且

$V = V^*$ 时, 不等式严格成立. 从而, $\{E^*\}$ 是 $\left\{ (T, I, D, V) \in \Gamma \mid \frac{dU}{dt} = 0 \right\}$ 中的最大不变集. 由

Lyapunov-LaSalle 不变集原理^[11] 得知病毒感染平衡点 E^* 是全局渐近稳定的. 证毕.

5 数值模拟

本小节将结合 MATLAB 软件, 首先对平衡点的稳定性结果进行数值验证, 再比较“细胞-细胞”感染方式引入后对感染细胞和病毒载量的影响. 假设健康肝细胞的增长率函数满足函数 $f(T) = s - dT$, 其中 s 和 d 分别表示健康肝细胞的自然产生率和衰亡率, 参考文献[12] 取值如下 $s = 2.6 \times 10^7$, $d = 0.01$. 由文献[13], 模型其他参数取值为: $\delta = 0.053$, $\theta = 150$, $\alpha = 0.87$, $c = 3.8$. 假设 $\beta_2 = 1.0 \times 10^{-12}$. 各状态变量的初值取值为 $(6.82 \times 10^8, 2.97 \times 10^8, 6.42 \times 10^{10}, 0.62 \times 10^{10})$.

首先通过选取不同的 β_1 对理论结果进行验证. 参考文献[13] 取 $\beta_1 = 3 \times 10^{-13}$, 计算得到 $R_0 = 0.5963 < 1$. 此时系统(1) 仅有一个无病毒感染平衡点 $E_0 = (2.6 \times 10^9, 0, 0, 0)$. 由图 1 可以观察到系统(1) 的各状态变量最终趋向无病毒感染平衡点, 即 E_0 是全局渐近稳定的, 验证了定理 4 的结果. 参考文献[14] 取 $\beta_1 = 1.67 \times 10^{-12}$, 计算得到 $R_0 = 3.0531 > 1$. 此时系统(1) 还存在一个唯一的病毒感染平衡点 $E^* = (8.516 \times 10^8, 3.2989 \times 10^8, 5.3611 \times 10^{10}, 1.2274 \times 10^{10})$. 图 2 显示系统(1) 的各状态变量最终趋向病毒感染平衡点, 即 E^* 是全局渐近稳定的, 与定理 5 的结果一致.

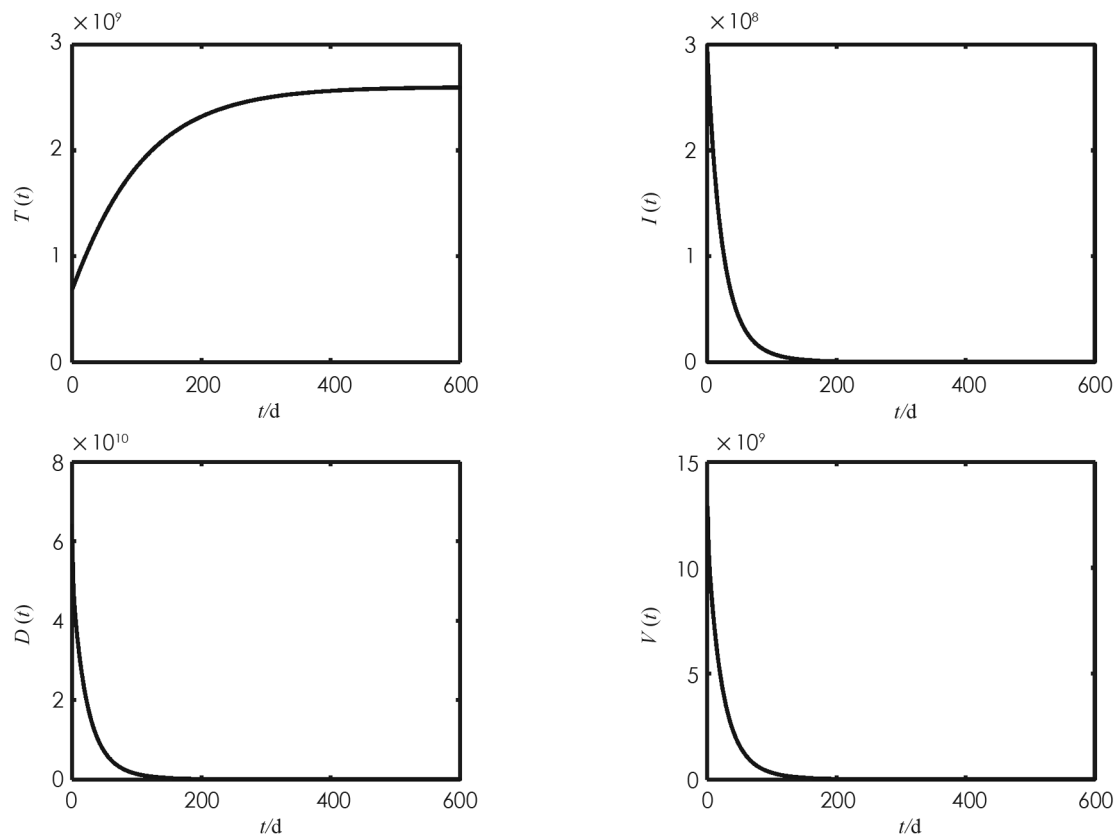


图 1 当 $R_0 < 1$ 时, 系统(1) 各状态变量随时间的变化图

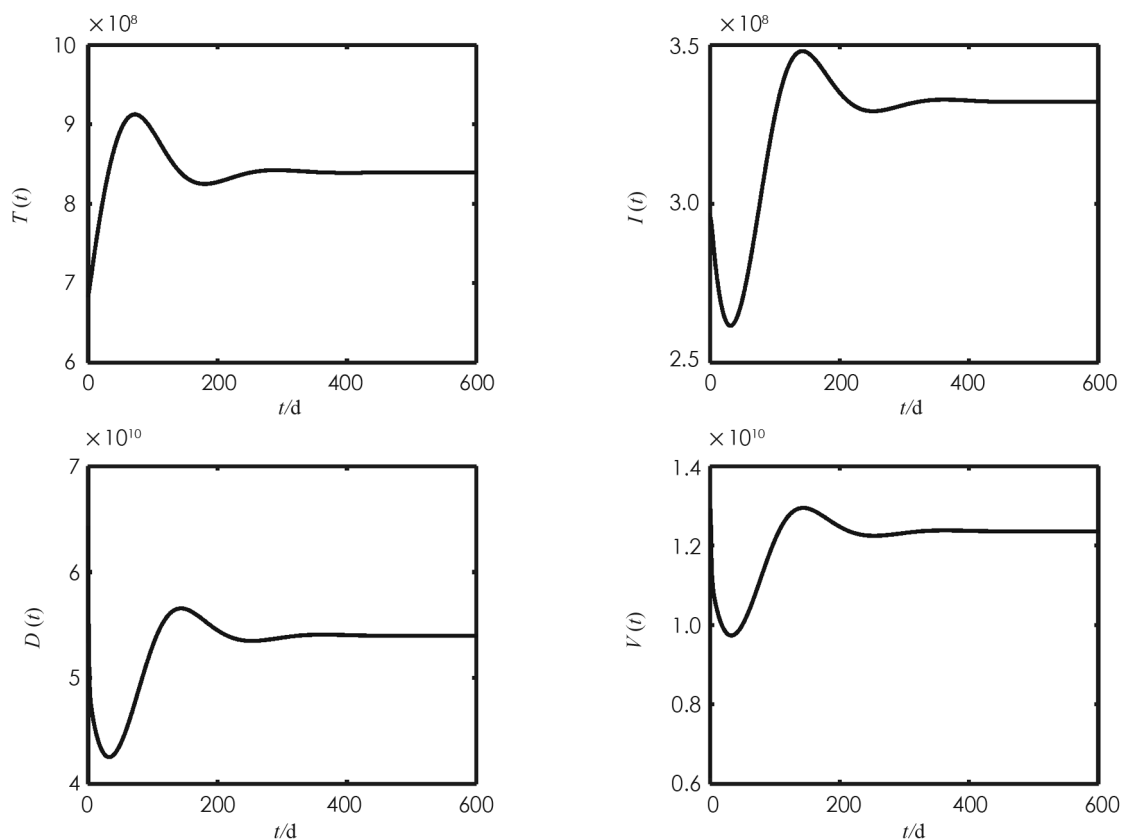


图 2 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(1) 各状态变量随时间的变化图

现在讨论“细胞-细胞”感染方式对 HBV 感染细胞和病毒载量的影响. 在图 2 参数取值的基础上, 假设 $\beta_2=0$, 即不考虑“细胞-细胞”感染, 计算得到 $\tilde{R}_0=3.048\ 2 < 3.053\ 1$. 这说明忽略“细胞-细胞”感染, 将会低估病毒的传播能力. 进一步数值计算结果显示, 此时系统(1)的病毒感染平衡点是 $E^*=(8.529\ 7 \times 10^8, 3.296\ 3 \times 10^8, 5.356\ 9 \times 10^{10}, 1.226\ 4 \times 10^{10})$. 比较可得, 忽略 HBV“细胞-细胞”感染, 感染细胞和病毒载量的最终水平分别减少 2.55×10^6 和 9.5×10^7 , 从而低估 HBV 在人体内的传播水平.

6 结束语

HBV 感染人数在我国高居不下, 并呈现地方病态势. 为深入研究 HBV 的感染过程, 本文建立了同时考虑病毒 DNA 核衣壳和“细胞-细胞”感染方式的 HBV 感染模型, 计算了模型的基本再生数和平衡点, 通过利用 Hurwitz 判据和构造 Lyapunov 函数分别证明了平衡点的局部和全局渐近稳定性, 并结合 MATLAB 数值模拟, 对理论结果进行验证. 结果表明“细胞-细胞”感染方式的引入, 并没有改变 HBV 感染的全局稳定性, 即病毒总会存在. 但数值计算结果显示, 引入“细胞-细胞”感染后, 感染细胞和病毒载量的最终水平会升高. 这说明忽略“细胞-细胞”感染, 会低估 HBV 感染细胞和病毒载量的水平, 这一结果为 HBV 病毒感染的临床研究提供了理论支持.

参考文献:

- [1] CUSTER B, SULLIVAN S D, HAZLET T K, et al. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004, 38(10 Suppl 3): S158-S168.
- [2] 齐小秋, 王宇. 全国人群乙型肝炎病毒血清流行病学调查报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [3] 俞茜茜. 全国政协委员李兰娟带四提案赴京: 推广乙肝防治“三免策略” [EB/OL]. (2016-03-14)[2020-12-20]. <https://www.shulanfund.org/bearing.php>.
- [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] MANNA K, CHAKRABARTY S P. Chronic Hepatitis B Infection and HBV DNA-Containing Capsids: Modeling and Analysis [J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2015, 22(1/3): 383-395.
- [6] GOYAL A, MURRAY J M. Modelling the Impact of Cell-to-Cell Transmission in Hepatitis B Virus [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161978.
- [7] SIGAL A, KIM J T, BALAZS A B, et al. Cell-to-Cell Spread of HIV Permits Ongoing Replication Despite Antiretroviral Therapy [J]. *Nature*, 2011, 477(7362): 95-98.
- [8] 杨翠兰, 刘贤宁. 一个具有细胞-细胞传播和时滞的病毒动力学模型 [J]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2015, 37(5): 97-101.
- [9] MICHALOPOULOS G K, DEFRANCES M C. Liver Regeneration [J]. *Science*, 1997, 276(5309): 60-66.
- [10] HEWS S, EIKENBERRY S, NAGY J D, et al. Rich Dynamics of a Hepatitis B Viral Infection Model with Logistic Hepatocyte Growth [J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2010, 60(4): 573-590.
- [11] HALE J K, LUNEL S M V. Introduction to Functional Differential Equations [M]. New York: Springer New York, 1993.
- [10] DAHARI H, LO A, RIBEIRO R M, et al. Modeling Hepatitis C Virus Dynamics: Liver Regeneration and Critical Drug Efficacy [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 247(2): 371-381.
- [13] 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.
- [14] MURRAY J M, PURCELL R H, WIELAND S F. The Half-Life of Hepatitis B Virions [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2006, 44(5): 1117-1121.