文章编号:1672 -058X(2013)03 -0077 -06

具有脉冲免疫因子的 HIV 模型的稳定性研究*

韩 溢
(重庆师范大学 数学学院,重庆 400047)

摘 要:研究一类具有脉冲免疫因子的 HIV 模型,借助于脉冲微分方程不等式和比较定理,分析无病周期解的存在性,并讨论了无病周期解的稳定性.

关键词:HIV 传染病模型;脉冲免疫;稳定性

中图分类号:O189 **文献标志码:**A

流行性传染病的传播,特别是艾滋病,它是由人类免疫缺陷病毒感染所致的一种慢性传染病. 一直以来都受到医学界和生物界的关注.

对于 HIV 感染的研究,较先由 A. S. Perelson[1] 提出. 研究反应了病毒与细胞间的相互作用近年来,大量的数学模型被用于研究 HIV. 如 HIV 感染的非线性模型[2],考虑免疫时滞下的 HIV 感染病模型[3,4] 以及具有时滞和 Holling II 型功能反应的 HIV 感染模型[5].

在 HIV 感染中关于病毒复制动力性研究,包括药物治疗影响的研究有很多数学模型[6,7].

现在对艾滋病的治疗包括抗病毒药物使用以及通过 HIV 复制的大药性抗化剂的使用,而药物的选择分为两类. 一类是反转录抑制剂,对于已有的病毒进入和 RNA 逆转录的细胞将继续在其细胞内活动,这将降低了产生病毒的速率. 另一类是蛋白酶抑制剂,当感染细胞继续产生病毒,其病毒不再具有传染性.

模型是建立在使用蛋白酶抑制剂后,把病毒分为两类,一类是传染性病毒,这些病毒不受蛋白酶抑制剂的影响. 另一类是不传染性病毒,这些病毒在蛋白酶抑制剂的作用下不能成为传染性的离子.

因此考虑了脉冲免疫情况下的 HIV 感染动力学的影响的模型,运用脉冲微分方程和比较定理研究无病周期解的存在性和稳定性.

1 模 型

假设 HIV 包含了下面的一些变量:T 为易感细胞数量,T^* 为被感染的细胞产生并能病毒数量,当使用蛋白酶抑制剂后,把病毒分为两类,即感染性病毒以及不具有感染性的病毒. V_I 为感染性病毒数量, V_{NI}为不具有感染性的病毒的数量,Z 为免疫因子量. A 为易感细胞产生:的速率, d_T 为易感细胞的自然死亡率, k 为易感细胞核自由病毒的结合率, n_p 是蛋白酶抑制剂的效率, n_r 是反转录抑制剂的效率,c_1 为被免疫因子的死亡率, δ 是感染细胞的死亡率. 一个感染细胞在一生中产生的病毒数为 N. 由于感染细胞的平均寿命为$\frac{1}{\delta}$,一个感染细胞产生病毒的平均速率为 $N\delta$. 病毒清除的速率为 c,免疫因子衰减率是 β,它的增长率与感染细胞

收稿日期:2012 - 11 - 05;**修回日期:**2012 - 11 - 18.
* **基金项目:**国家自然科学基金(10971240).
作者简介:韩溢(1987-),女,重庆人,硕士研究生,从事微分方程及其应用研究.

数量成正比,其系数为 c_2.

τ 为脉冲投放免疫因子的脉冲周期, u 表示每次投放的免疫因子量,因此建立如下的 HIV 动力学模型

$$\begin{cases}\left.\begin{aligned}&\dot{T}(t)=A-d_T T-(1-n_{rt})kV_I T\\&\dot{T}^*(t)=(1-n_{rt})kV_I T-\delta T^*-c_1 Z T^*\\&\dot{V}_I(t)=(1-n_p)N\delta T^*-cV_I\\&\dot{V}_{NI}(t)=n_p N\delta T^*-cV_{NI}\\&\dot{Z}(t)=c_2 Z T^*-\beta Z\end{aligned}\right\}t\neq n\tau,n\in Z_+\\ \Delta Z(t)=u,\qquad t=n\tau,n\in Z_+\end{cases}\tag{1}$$

令 $R_+=[0,\infty)$, $R_+^5=\{(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5)\mid x_i>0,i=1,2,3,4,5\}$. 记 $f=(f_1,f_2,f_3,f_4,f_5)$ 为系统(1)的前5个方程右端函数. 设 $V:R_+\times R_+^5\to R_+$, 且 $V\in V_0$, 而 $V_0=\{V:R_+\times R_+^5\to R_+\}$. V 在 $(n\tau,(n+1)\tau]\times R_+^5$ 上是连续的,而 $\lim\limits_{(t,y)\to(n\tau^+,x)}V(t,y)=V(n\tau^+,x)$ 存在.

定义1 $V\in V_0$, 当 $V(t,x)\in(n\tau,(n+1)\tau]\times R_+^5$ 时, $V(t,x)$ 的右上导数定义为

$$D^+V(t,x)=\limsup_{h\to 0^+}\frac{1}{h}[V(t+h,x+hf(t,x))-V(t,x)]$$

系统(1)的解是分段连续函数. $x(t):R_+\to R_+^5$, $x(t)$ 在 $(n\tau,(n+1)\tau]$ $n\in N$ 是连续的. 且 $\lim\limits_{t\to n\tau^+}x(t)=x(n\tau^+)$ 存在. 因此 f 的平滑性能保证系统(1)的解的存在性和唯一性.

下面给出脉冲微分方程的比较引理. 假设 $g:R_+\times R_+\to R$ 满足

(H) g 在 $(n\tau,(n+1)\tau]\times R_+^5$ 上是连续的,当 $x\in R_+$, $n\in N$ 时 $\lim\limits_{(t,y)\to(n\tau^+,x)}g(t,y)=g(n\tau^+,x)$ 存在.

引理1[8] $V\in V_0$, 假设

$$\begin{cases}D^+V(t,x)\leqslant g(t,V(t,x)),\qquad t\neq n\tau\\V(t,x(t^+))\leqslant\psi_n(V(t,x(t))),\qquad t=n\tau\end{cases}\tag{2}$$

且 $g:R_+\times R_+\to R$ 满足 (H), $\psi_n:R_+\to R_+$ 是非减的.

设 $r(t)$ 是下面脉冲微分方程的最大解:

$$\begin{cases}\dot{u}(t)=g(t,u(t)),\qquad t\neq n\tau\\u(t^+)=\psi_n(u(t)),\qquad t=n\tau\\u(0^+)=u_0\end{cases}\tag{3}$$

当 $V(0^+,x_0)\leqslant u_0$ 时,有 $V(t,x(t))\leqslant r(t)$, $t\geqslant 0$. $x(t)$ 为系统(1)的任意解. 当式(2)中不等式的符号相反且 ψ_n 非增时,也有相应的结果.

下面给出脉冲微分方程的基本性质:

$$\begin{cases}\dot{u}(t)=a-bu(t),t\neq n\tau\\u(t^+)=p,\qquad t=n\tau\\u(0^+)=u_0\geqslant 0\end{cases}\tag{4}$$

即得出如下引理

引理2 系统(4)有唯一正周期解 $\tilde{u}(t)$. 对于系统(4)的任意解 $u(t)$. 有 $\lim\limits_{t\to n\tau^+}|u(t)-\tilde{u}(t)|=0$. 且 $\tilde{u}(t)=\dfrac{a}{b}+\dfrac{p\exp(-b(t-n\tau))}{1-\exp(-b\tau)}$, $t\in(n\tau,(n+1)\tau]$, $n\in Z_+$.

$\tilde{u}(0^+)=\dfrac{a}{b}+\dfrac{p}{1-\exp(-b\tau)}$, $\tilde{u}(t)$ 是全局渐近稳定的.

2　无病周期解的稳定性

引理 3　存在 $M>0$,对于任意充分大的 t,有 $T(t)\leqslant M, T^*(t)\leqslant M, V_I(t)\leqslant M, V_{NI}(t)\leqslant M, Z(t)\leqslant M$. 且 $(T(t), T^*(t), V_I(t), V_{NI}(t), Z(t))$ 是系统(1)的任意解.

$$V(t)=T(t)+T^*(t)+\frac{1}{N}V_I(t)+\frac{1}{N}V_{NI}(t)+\frac{c_1}{c_2}Z(t), d=\min\left\{d_T,\delta,\frac{N}{c},\frac{c_1}{c_2\beta}\right\}$$

当 $t\neq n\tau$ 时, $D^+V(t)+dV(t)\leqslant A$,

当 $t=n\tau$ 时, $V(n\tau^+)=V(n\tau)+u$,

由脉冲微分方程比较定理知

$$\begin{aligned}V(t)&\leqslant V(0^+)e^{-\mathrm{d}t}+\int_0^t Ae^{-d(t-s)}ds+\sum_{0<n\tau<t}ue^{\int_{n\tau}^t(-d)ds}\\&\leqslant V(0^+)e^{-\mathrm{d}t}+\frac{A}{d}(1-e^{-\mathrm{d}t})+u\frac{e^{-d(t-\tau)}}{1-e^{-d\tau}}+u\frac{e^{d\tau}}{e^{d\tau}-1}\\&\to\frac{A}{d}+u\frac{e^{d\tau}}{e^{d\tau}-1}, t\to\infty\end{aligned}$$

所以 $V(t)$ 是最终有界的,即存在 $M>0$,对于任意充分大的 t,有 $T(t)\leqslant M, T^*(t)\leqslant M, V_I(t)\leqslant M, V_{NI}(t)\leqslant M, Z(t)\leqslant M$.

且 $(T(t), T^*(t), V_I(t), V_{NI}(t), Z(t))$ 是系统(1)的任意解.

接下来讨论系统(1)的无病周期解的稳定性.

考虑下面的脉冲微分方程

$$\begin{cases}\dot{Z}(t)=-\beta Z(t), & t\neq n\tau\\ \Delta Z(t)=u, & t=n\tau\end{cases}\tag{5}$$

从而得出

$$Z(t)=[Z(0^+)-Z^*(0^+)]e^{-\beta t}+Z^*(t), n\in Z$$
$$Z^*(t)=\frac{ue^{-\beta(t-n\tau)}}{1-e^{-\beta\tau}}, t\in(n\tau,(n+1)\tau]. n\in Z$$

所以 $Z^*(t)$ 是系统(5)的正周期解.

引理 4　系统(5)有一个正周期解 $Z^*(t)$,且 $\lim\limits_{t\to\infty}|Z(t)-Z^*(t)|=0$. $Z(t)$ 是系统(5)的任意解. 当 $Z(0^+)\geqslant Z^*(0^+)$ 时, $Z(t)\geqslant Z^*(t)$;当 $Z(0^+)<Z^*(0^+)$ 时, $Z(t)<Z^*(t)$.

定理 1　当 $\tau<\frac{1}{\beta}\ln\left[1+\frac{d_Tcc_1u}{(1-n_{rt})(1-n_p)ksN\delta-d_Tc\delta}\right]$ 且 $(1-n_{rt})(1-n_p)ksN\delta>d_Tc\delta$ 时, 无病周期解 $\left(\frac{A}{d_T},0,0,0,Z^*(t)\right)$ 是局部渐近稳定的.

证　$(T(t), T^*(t), V_I(t), V_{NI}(t), Z(t))$ 是系统(1)的任意解,令

$$T(t)=x(t)+\frac{A}{d_T}, T^*(t)=y(t), V_I(t)=z(t), V_{NI}(t)=g(t), Z(t)=h(t)+Z^*(t)$$

对系统(1)进行线性化得

$$\begin{cases}\left.\begin{aligned}&\dot{x}(t)=-d_Tx(t)-\frac{Ak}{d_T}(1-n_{rt})z(t)\\&\dot{y}(t)=\frac{Ak}{d_T}(1-n_{rt})z(t)-\delta y(t)-c_1Z^*(t)y(t)\\&\dot{z}(t)=(1-n_p)N\delta y(t)-cz(t)\\&\dot{g}(t)=n_pN\delta y(t)-cg(t)\\&\dot{h}(t)=c_2Z^*(t)y(t)-\beta h(t)\end{aligned}\right\}t\neq n\tau,n\in Z_+\\\Delta x(n\tau)=\Delta y(n\tau)=\Delta z(n\tau)=\Delta g(n\tau)=\Delta h(n\tau)=0,t=n\tau,n\in Z_+\end{cases}\tag{6}$$

设 $\phi(t)$ 为(6)的基解矩阵,则 $\phi(t)$ 满足

$$\frac{\mathrm{d}\phi(t)}{\mathrm{d}t}=\begin{pmatrix}-d_T&0&-(1-n_{rt})\frac{Ak}{d_T}&0&0\\0&-\delta-c_1Z^*(t)&(1-n_{rt})\frac{Ak}{d_T}&0&0\\0&(1-n_p)N\delta&-c&0&0\\0&n_pN\delta&0&-c&0\\0&c_2Z^*(t)&0&0&-\beta\end{pmatrix}\phi(t)=B(t)\phi(t)\tag{7}$$

而 $\phi(0)=I$ (I 为单位矩阵)

由系统(1)得

$$\begin{pmatrix}x(n\tau^+)\\y(n\tau^+)\\z(n\tau^+)\\g(n\tau^+)\\h(n\tau^+)\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}1&0&0&0&0\\0&1&0&0&0\\0&0&1&0&0\\0&0&0&1&0\\0&0&0&0&1\end{pmatrix}\begin{pmatrix}x(n\tau)\\y(n\tau)\\z(n\tau)\\g(n\tau)\\h(n\tau)\end{pmatrix}$$

下面矩阵的特征根决定了无病周期解 $\left(\frac{A}{d_T},0,0,0,Z^*(t)\right)$ 的稳定性.

$$M=\begin{pmatrix}1&0&0&0&0\\0&1&0&0&0\\0&0&1&0&0\\0&0&0&1&0\\0&0&0&0&1\end{pmatrix}\phi(\tau)=\phi(\tau)$$

$B(t)$ 的特征方程为

$$(\lambda+\beta)(\lambda+c)(\lambda+d_T)\left[(\lambda+\delta+c_1Z^*(t))(\lambda+c)-(1-n_{rt})(1-n_p)\frac{AkN\delta}{d_T}\right]=0$$

从而得到 $\tau<\frac{1}{\beta}\ln\left[1+\frac{d_Tcc_1u}{(1-n_{rt})(1-n_p)ksN\delta-d_Tc\delta}\right]$ 时,则系统(1)无病周期解 $\left(\frac{A}{d_T},0,0,0,Z^*(t)\right)$ 是局部渐近稳定的.

定理2 当 $\tau<\frac{1}{\beta}\ln\left[1+\frac{d_Tcc_1u}{(1-n_{rt})(1-n_p)ksN\delta-d_Tc\delta}\right]$ 且 $(1-n_{rt})(1-n_p)ksN\delta>d_Tc\delta$ 时,无病周期解 $\left(\frac{A}{d_T},0,0,0,Z^*(t)\right)$ 是全局渐近稳定的.

证 因为 $\tau<\frac{1}{\beta}\ln\left[1+\frac{d_Tcc_1u}{(1-n_{rt})(1-n_p)ksN\delta-d_Tc\delta}\right]$,所以选取任意充分小的 $\varepsilon_0>0,\varepsilon_1>0$ 得

$$(1-n_{rt})(1-n_p)\frac{AkN\delta}{cd_T}-\delta-c_1(Z^*(t)-\varepsilon_0)<0$$

由系统(1)知, $\dot{Z}(t)\geqslant-\beta Z(t)$. 考虑下面的系统

$$\begin{cases}\dot{\nu}(t)=-\beta\nu(t),t\neq n\tau\\ \Delta\nu(t)=u,t=n\tau\end{cases}\tag{8}$$

因此得出系统(8)的周期解 $\tilde{\nu}(t)=\dfrac{ue^{-\beta(t-n\tau)}}{1-e^{-\beta\tau}}=\tilde{Z}(t),t\in(n\tau,(n+1)\tau],n\in Z$. $\tilde{\nu}(t)$是全局渐近稳定的.

由引理 1 和引理 2 知, $Z(t)\geqslant\nu(t)$和$\lim\limits_{t\to\infty}\nu(t)=\tilde{Z}(t)$. 当 $n>k$ 时, $k\in Z$ 有

$$Z(t)\geqslant\nu(t)\geqslant\tilde{Z}(t)-\varepsilon_0,t\in(n\tau,(n+1)],n>k$$

即

$$Z(t)>\tilde{Z}(t)-\varepsilon_0\geqslant\frac{ue^{-\beta\tau}}{1-e^{-\beta\tau}}-\varepsilon_0,t\in(n\tau,(n+1)],n>k\tag{9}$$

由系统(1)的第 1 个方程知, $\dot{T}(t)\leqslant A-d_TT(t)$,得出$\limsup\limits_{t\to\infty}T(t)\leqslant\dfrac{A}{d_T}$.

由(1)和(9),知

$$\dot{T}^*(t)\leqslant(1-n_{rt})kV_IT-\delta T^*(t)-c_1T^*(t)(\frac{ue^{-\beta\tau}}{1-e^{-\beta\tau}}-\varepsilon_0)\leqslant$$

$$(1-n_{rt})kV_I\frac{A}{d_T}-\delta T^*(t)-c_1T^*(t)(\frac{ue^{-\beta\tau}}{1-e^{-\beta\tau}}-\varepsilon_0),t\in(n\tau,(n+1)],n>k$$

设

$$\omega(t)=T^*(t)+(1+\varepsilon_1)\frac{(1-n_{rt})kA}{cd_T}V_I(t)$$

$$\dot{\omega}(t)=\left(\frac{(1-n_{rt})(1-n_p)kAN\delta}{cd_T}(1+\varepsilon_1)-\delta-c_1(Z^*(t)-\varepsilon_0)\right)T^*(t)-\frac{(1-n_{rt})kA}{d_T}V_I(t)$$

在$(n\tau,(n+1)\tau]$上对(10)积分有

$$\omega((n+1)\tau^+)\leqslant\omega(n\tau)\exp(\int_{n\tau}^{(n+1)\tau}(-\mu)\mathrm{d}t)=\omega(n\tau)\exp(-\mu\tau)$$

因此有 $\omega(n\tau)\leqslant\omega(0^+)\exp(-n\mu\tau)$.

当 $n\to\infty$ 时, $\omega(n\tau)\to0$. 当 $n\tau<t\leqslant(n+1)\tau$ 时,有 $0<\omega(t)\leqslant\omega(n\tau)\exp(-\mu\tau)$.

即 $t\to\infty$ 时, $\omega(t)\to0$. 而 $T^*(t)\geqslant0,V_I(t)\geqslant0,V_{NI}(t)\geqslant0$,即当 $t\to\infty$ 时, $T^*(t)\to0,V_I(t)\to0$.

因为$\lim\limits_{t\to\infty}V_I(t)=0$. 所以给定充分小的 ε_2,存在 $t_1>0$,从而有 $0<V_I(t)<\varepsilon_2(t>t_1)$. 由系统(1)知,

$$A-d_TT(t)\geqslant\dot{T}(t)\geqslant A-d_TT(t)-(1-n_{rt})kT(t)\varepsilon_2,(t>t_1)$$

当 $t\to\infty$,$\varepsilon_2\to0$ 时,有

$$\begin{cases}T(t)\geqslant T(0^+)\exp\{[-d_T-(1-n_{rt})\varepsilon_2]t\}+\dfrac{A}{d_T+(1-n_{rt})\varepsilon_2}-\\ \qquad\dfrac{A}{d_T+(1-n_{rt})\varepsilon_2}\exp\{[d_T-(1-n_{rt})\varepsilon_2]t\}\to\dfrac{A}{d_T}\\ T(t)\leqslant T(0^+)\exp\{-d_Tt\}+\dfrac{A}{d_T}-\dfrac{A}{d_T}\exp\{-d_Tt\}\to\dfrac{A}{d_T}\end{cases}$$

则有$\limsup\limits_{t\to\infty}T(t)=\dfrac{A}{d_T}$.

接下来证明当 $t\to\infty$ 时, $Z(t)\to\tilde{Z}(t)$. 给定任意小的 $\varepsilon_3>0$,即存在一个 $t_2>t_1>0$,

即有 $0 < V_I(t) < \varepsilon_3 (t > t_3)$. 根据系统(1)有

$$\begin{cases} \dot{Z}(t) \leqslant (c_2\varepsilon_3 - \beta)Z(t), t \neq n\tau \\ \Delta Z(t) = u, t = n\tau \end{cases} \tag{10}$$

考虑下面的比较系统

$$\begin{cases} \dot{m}(t) = (c_2\varepsilon_3 - \beta)m(t), t \neq n\tau \\ \Delta m(t) = u, t = n\tau \end{cases}$$

根据引理2知系统(10)有一个正的周期解

$$\widetilde{m}(t) = \frac{u\exp\{(c_2\varepsilon_3 - \beta)(t - n\tau)\}}{1 - \exp\{(c_2\varepsilon_3 - \beta)\tau\}}$$

对于充分小的 $\varepsilon_4 > 0$,有

$$Z(t) \leqslant m(t) < \widetilde{m}(t) + \varepsilon_4 \tag{11}$$

由(9)和(11)知,有 $\tilde{Z}(t) - \varepsilon_0 \leqslant Z(t) < \widetilde{m}(t) + \varepsilon_4$.

当 $\varepsilon_0, \varepsilon_4 \to 0$ 时,有 $\widetilde{m}(t) \to \tilde{Z}(t)$,所以当 $t \to \infty$ 时, $\tilde{Z}(t) \to Z(t)$.

参考文献:

[1] PERELSON A, NELSON P. Mathematical models of HIV dynamics in Vivo[J]. SIAM Review, 1999, 41(1): 3-44

[2] 郭树敏,江晓武,宋新宇. 非线性感染率的HIV模型的动力学研究[J]. 数学的实践与认识, 2008, 22(1): 130-135

[3] 陈美玲,朱慧延. 具有免疫时滞的HIV感染模型动力学性质分析[J]. 生物数学学报, 2009, 24(4): 624-634

[4] 王永昭,黄东卫,张双德. 一类具有免疫时滞的HIV感染模型分析[J]. 天津工业大学学报, 2011, 30(3): 76-80

[5] LI D, MA W B. Asymptotic properties of a HIV-1 infection model with time delay[J]. J Math Anal Appl, 2007, 335(1): 683-691

[6] COVERT D J, KIRSCHNER D. Revisiting early models of the host-pathogen interactions in HIV infection[J]. Comments Theor. Biol, 2005(6): 383-411

[7] PERELSON A S. Modelling viral and immune system dynamics[J]. Nat Rev Imm, 2002(2): 28-36

[8] LAKSHMIKANTHAM V, BAINOV D D, SIMEONOV P S. Theory of impulsive differential equations[M]. Singapore: World Scientific, 1989

Research on Stability for an HIV Model with Impulsive Releasing Immune Factor

HAN Yi

(College of Mathematics, Chongqing Normal University, Chongqing 400047, China)

Abstract: A class of HIV models with impulsive immune factor is studied based on impulsive differential inequality and comparative theorem, the existence of its infection-free periodic solution is analyzed, and the stability of infection-free periodic solution is discussed.

Key words: HIV infection disease model; impulsive immune; stability.

责任编辑:田 静