

文章编号: 2095—0411 (2011) 01—0059—04

一类病毒动力学模型的全局渐近稳定性分析^{*}

邹定宇, 王世飞

(常州大学 数理学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 建立和研究了具有潜伏细胞年龄结构, 染病细胞年龄结构及分布时滞的病毒动力学模型。得到了每个模型的基本再生数, 对 3 个模型通过建立适当的 Lyapunov 函数, 证明了当基本再生数小于 1 时, 无病平衡点全局渐近稳定, 疾病消除。当基本再生数大于 1 时, 正平衡点全局渐近稳定, 疾病持续。

关键词: 潜伏细胞年龄; 染病细胞年龄; 阈值; 平衡点; Lyapunov 函数; 全局渐近稳定性

中图分类号: O 175.1

文献标识码: A

Global Properties of Virus Dynamics Models

ZOU Ding-yu, WANG Shi-fei

(School of Mathematics and Physics, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Virus dynamics models with age-of-infection, age-of-expose and distributed intracellular delay were discussed. The basic reproduction number was obtained. By constructing Lyapunov functions, it was proved that the disease-free equilibrium was globally and asymptotically stable for three models. If the basic reproduction number was less than one, the disease was cleared. The endemic equilibrium was globally and asymptotically stable for three models, if the basic reproduction number was larger than one, and the disease persists.

key words: age-of-expose; age-of-infection; threshold; steady states; Lyapunov function; globally and asymptotically stable

具有染病细胞年龄结构的病毒动力学模型已有很多研究^[1-5]。然而这些文献中都没有对地方病平衡点的全局渐近稳定性进行研究。解决这一问题的主要方法就是建立 Lyapunov 函数法^[6-8], 早期的病毒在体内传播的病毒动力学模型^[9]:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv\end{aligned}\quad (1)$$

其中 $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$ 分别表示 t 时刻, 健康的靶细胞, 染病的靶细胞, 病毒的浓度。 β 为病毒的感染力, 新生的靶细胞 x 以速度 λ 增殖、以速度 m 死亡; 病毒以不变的速度 β 感染靶细胞 x 而使之成为 y 。被感染的细胞 y 以速度 a 死亡 (通过免疫介导引起的细胞死亡或细胞凋亡或被病毒直接破坏) 病毒被释放入血同时亦被清除 (通过吞噬细胞的吞噬作用或血清 RNA 酶)。在被染细胞中病毒以一定的速度 k 复制。当病毒复制率 k 、靶细胞感染率 β 和靶细胞生长率 λ 超过病毒清除率 u 、受染

^{*} 收稿日期: 2010—09—29

作者简介: 邹定宇 (1978—), 男, 江苏常州人, 硕士。

细胞死亡率 a 和新生靶细胞死亡率 m 时,便发生了病毒的持续存在。

考虑潜伏细胞的病毒动力学模型^[10]:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ \frac{dz}{dt} &= \beta xv - (b+c)z \\ \frac{dy}{dt} &= cz - ay \\ \frac{dv}{dt} &= \delta y - uv\end{aligned}\quad (2)$$

其中 $z(t)$ 表示 t 时刻潜伏细胞浓度。 $b+c$ 为潜伏细胞的移出率包括自然死亡和因生成病毒而死亡, c 为潜伏细胞的发病率。文献 [10] 利用建立 Lyapunov 函数的方法分析了以上两个模型的正平衡点的全局渐近稳定性。

本文引入潜伏细胞、染病细胞年龄结构及分布时滞的病毒动力学模型。运用微分方程和积分方程中的理论和方法,得到基本再生数的表达式,通过建立 Lyapunov 函数,证明了当在基本再生数小于 1 时,无病平衡点全局渐近稳定。当基本再生数大于 1 时,正平衡点全局渐近稳定。

1 模 型

1.1 考虑染病细胞年龄的病毒动力学模型

模型 (2) 假设染病细胞一旦感染,立即产生病毒,为了更加符合实际,在模型 (2) 的基础上考虑染病细胞年龄,建立以下模型:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ \frac{dz}{dt} &= \beta xv - (b+c)z \\ y_a(a, t) + y_t(a, t) &= -\delta(a)y(a, t) \\ \frac{dv}{dt} &= \int_0^\infty \delta(a)y(a, t)da - uv \\ y(0, t) &= cz(t)\end{aligned}\quad (3)$$

$y(a, t)$ 表示 t 时刻染病细胞年龄为 a 的染病细胞数。记 $Y(t) = \int_0^\infty y(a, t)da$, 则 $Y(t)$ 表示 t 时刻染病细胞总数。 $\delta(a)$ 表示染病细胞年龄为 a 的染病细胞的移出率, $k \int_0^\infty \delta(a)y(a, t)da$ 为病毒的生成率。假设所有的参数都是非负的,且 $\delta(a)$ 是一个关于 a 的非负有界函数。记 $x(0) = x_0$, z

$$(0) = z_0, y(a, 0) = y_0(a), v(0) = v_0.$$

对系统 (3) 第 3 个方程沿特征线积分得:

$$y(a, t) = \begin{cases} y_0(a, t) \frac{K_0(a)}{K_0(a-t)}, & a \geq t \\ cz(t-a) K_0(a), & a < t \end{cases} \quad (4)$$

$$\text{其中 } K_0(a) = e^{-\int_0^a \delta(\tau) d\tau}.$$

把 (4) 式代入系统 (3) 的第 4 个方程得:

$$v'(t) = -uv(t) + \epsilon \int_0^t K_1(a)z(t-a)da + F_1(t) \quad (5)$$

其中

$$\epsilon = kc$$

$$K_1(a) = \delta(a) K_0(a) \quad (6)$$

$$F_1(t) = \int_t^\infty \delta(a)y_0(a-t) \frac{K_0(a)}{K_0(a-t)} da$$

易知 $F_1(t)$ 满足 $\lim_{t \rightarrow \infty} F_1(t) = 0$, $K_1(a)$ 满足 $\int_0^\infty K_1(a)da = 1$, 其极限系统为:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ \frac{dz}{dt} &= \beta xv - (b+c)z \\ \frac{dv}{dt} &= -uv(t) + \epsilon \int_0^\infty K_1(a)z(t-a)da\end{aligned}\quad (7)$$

由文献 [3] 系统 (3) 的平衡点及其稳定性可以用其极限系统 (7) 来研究。

1.2 考虑潜伏细胞年龄的病毒动力学模型

模型 (2) 没有考虑不同潜伏细胞的发病期不同,为了更加符合实际,在模型 (2) 的基础上考虑潜伏细胞年龄,建立以下模型:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ z_a(a, t) + z_t(a, t) &= -\rho(a)z(a, t) \\ \frac{dy}{dt} &= \eta \int_0^\infty \rho(a)z(a, t)da - cy \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv \\ z(0, t) &= \beta xv\end{aligned}\quad (8)$$

$z(a, t)$ 表示时刻 t 潜伏细胞年龄为 a 的潜伏细胞数。记 $Z(t) = \int_0^\infty z(a, t)da$, 则 $Z(t)$ 表示 t 时刻潜伏细胞总数。 $\rho(a)$ 表示潜伏细胞年龄为 a 的移出率, $\eta \int_0^\infty \rho(a)z(a, t)da$ 为潜伏细胞的发病率。假设所有的参数都是非负的,且有 $\rho(a)$ 是一个

关于 a 的非负有界函数, 记 $x(0) = x_0$, $z(a, 0) = z_0(a)$, $y(0) = y_0$, $v(0) = v_0$. 其极限系统为:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta_1 \int_0^\infty K_3(a)x(t-a)v(t-a)da - cy(t) \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv\end{aligned}\quad (9)$$

由文献 [3] 系统 (8) 的平衡点及其稳定性可以用其极限系统 (9) 来研究。

1.3 考分布时滞模型的病毒动力学模型

由于健康细胞感染和病毒生成有时间滞后特点, 在模型 (2) 的基础上考虑潜伏时滞和病毒生成时滞:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta xv \\ \frac{dz}{dt} &= \beta \int_0^\infty g_1(a)x(t-a)v(t-a)da - cz \\ \frac{dy}{dt} &= bz - ay \\ \frac{dv}{dt} &= \epsilon \int_0^\infty g_2(a)y(t-a)da - uv\end{aligned}\quad (10)$$

其中 $\beta \int_0^\infty g_1(a)x(t-a)v(t-a)da$ 体现了病毒感染健康细胞的时滞, $\epsilon \int_0^\infty g_2(a)y(t-a)da$ 体现了染病细胞生成病毒的时滞, $\int_0^\infty g_i(a)da = 1$, $i = 1, 2$.

2 平衡点

系统 (7) 总存在无病平衡点 $E^0 = \left(\frac{\lambda}{m}, 0, 0\right)$, 记再生数为: $R_0 = \frac{\lambda\beta\epsilon}{um(b+c)}$, 再生数表示一个病毒再次感染的病毒数。

经计算, 当 $R_0 > 1$ 时, 系统 (7) 存在正病平衡点 $E^* = (x^*, z^*, v^*)$, 其中

$$x^* = \frac{\lambda}{m + \beta v^*}, \quad z^* = \frac{uv^*}{\epsilon}, \quad v^* = \frac{m}{\beta} (R_0 - 1)$$

系统 (9) 总存在无病平衡点 $E^0 = \left(\frac{\lambda}{m}, 0, 0\right)$, 记再生数为 $R_1 = \frac{\lambda\beta_1 k}{umc}$, 经计算, 当 $R_1 > 1$ 时, 系统 (9) 存在正病平衡点 $E^* = (x^*, y^*, v^*)$, 其中

$$x^* = \frac{\lambda}{m + \beta v^*}, \quad y^* = \frac{uv^*}{k}, \quad v^* = \frac{m}{\beta} (R_1 - 1)$$

系统 (10) 总存在无病平衡点 $E^0 = \left(\frac{\lambda}{m}, 0, 0\right)$, 记再生数为 $R_2 = \frac{\lambda\beta\epsilon b}{aumc}$, 经计算, 当 $R_2 > 1$ 时, 系统 (10) 存在正病平衡点 $E^* = (x^*, z^*, y^*, v^*)$, 其中 $x^* = \frac{acu}{b\epsilon\beta}$, $z^* = \frac{\lambda}{c} \left(1 - \frac{1}{R_2}\right)$, $y^* = \frac{bz^*}{a}$, $v^* = \frac{\epsilon y^*}{u}$

3 平衡点的稳定性分析

令: $F(h, h^*) = h - h^* \ln h$,

$H_i(a) = \int_t^\infty g_i(a)da = 1$, 则 $dH_i = -g_i(t)dt$, $H_i(0) = 1$, $H_i(\infty) = 0$, $i = 1, 2$.

定理 1: 当 $R_2 < 1$, 系统 (10) 的无病平衡点全局渐近稳定, 疾病消除。

证明: 建立下面的 Lyapunov 函数

$$\begin{aligned}U(x, y, v, z, w) &= \left(x - x^0 - x^0 \ln \frac{x}{x^0}\right) + \\ & z + \frac{c}{b}y + \frac{ac}{b\epsilon}v + \beta \int_0^\infty H_1(a)x(t-a)v(t-a)da + \\ & \frac{ac}{b} \int_0^\infty H_2(a)y(t-a)da \\ \frac{dU}{dt} &= mx^0 \left(2 - \frac{x^0}{x} - \frac{x}{x^0}\right) + \frac{\beta\lambda}{m} \left(1 - \frac{1}{R_2}\right)v \leq 0\end{aligned}$$

所以由文献 [11] 中的定理 5.3.1, 当 $R_2 < 1$ 无病平衡点全局渐近稳定。

定理 2: 当 $R_2 > 1$, 系统 (10) 的正平衡点全局渐近稳定, 疾病持续。

证明: 建立下面的 Lyapunov 函数

$$\begin{aligned}W(x, y, z, v) &= W_1 + W_2 + W_3 \\ W_1 &= \beta \int_0^\infty H_1(a)F(x(t-a)v(t-a), x^*, v^*)da \\ W_2 &= \frac{ac}{b} \int_0^\infty H_2(a)F(y(t-a), y^*)da \\ W_3 &= (x - x^* \ln x) + (z - z^* \ln z) + \\ & \frac{c}{b}(y - y^* \ln y) + \frac{ac}{b\epsilon}(v - v^* \ln v) \\ \frac{dW}{dt} &= mx^* \left(2 - \frac{x^*}{x} - \frac{x}{x^*}\right) + \\ & \beta x^* v^* \left(1 - \frac{x^*}{x} - \ln \frac{x^*}{x}\right) + \\ & \int_0^\infty g_1(a) \left(1 - \frac{z^* x(t-a)v(t-a)}{zx^* v^*}\right) + \\ & \ln \frac{z^* x(t-a)v(t-a)}{zx^* v^*} da + 1 - \frac{y^* z}{yz^*} + \ln \frac{y^* z}{yz^*} + \\ & \int_0^\infty g_2(a) \left(1 - \frac{v^* y(t-a)}{vy^*} + \ln \frac{v^* y(t-a)}{vy^*}\right) da -\end{aligned}$$

$$\ln \frac{x^*}{x} - \ln \frac{z^* x(t-a)v(t-a)}{zx^*v^*} - \ln \frac{y^* z}{yz^*} - \ln \frac{v^* y(t-a)}{vy^*} + \int_0^\infty g_1(a) \ln \frac{x(t-a)v(t-a)}{xv} da + \int_0^\infty g_2(a) \ln \frac{y(t-a)}{y} da \leq 0$$

所以由文献 [11] 中的定理 5.3.1, 当 $R_2 > 1$, 正平衡点全局渐近稳定。

定理 3: 当 $R_0 < 1$, 系统 (7) 的无病平衡点全局渐近稳定, 疾病消除。

证明: 如定理 1 建立下面的 Lyapunov 函数

$$U(x, z, v) = \left(x - x^0 - x^0 \ln \frac{x}{x^0} \right) + z + \frac{b+c}{\epsilon} v + (b+c) \int_0^\infty H_3(a) z(t-a) da$$

得到无病平衡点全局渐近稳定。

定理 4: 当 $R_0 > 1$, 系统 (7) 的正平衡点全局渐近稳定, 疾病持续。

证明: 如定理 2 可建立建立下面的 Lyapunov 函数

$$W(x, z, v) = (x - x^* \ln x) + (z - z^* \ln z) + \frac{b+c}{\epsilon} (v - v^* \ln v) + (b+c) \int_0^\infty H_3(a) F(z(t-a), z^*) da$$

得到正平衡点全局渐近稳定。

定理 5: 当 $R_1 < 1$, 系统 (9) 的无病平衡点全局渐近稳定, 疾病消除。

证明: 如定理 1 以建立建立下面的 Lyapunov 函数

$$U(x, y, z) = \left(x - x^0 - x^0 \ln \frac{x}{x^0} \right) + \frac{\beta}{\beta_1} y + \frac{\beta c}{k\beta_1} v + \beta \int_0^\infty H_4(a) x(t-a)v(t-a) da$$

得到无病平衡点全局渐近稳定。

定理 6: 当 $R_1 > 1$, 系统 (9) 的正平衡点全局渐近稳定, 疾病持续。

证明: 如定理 2 可建立建立下面的 Lyapunov 函数

$$W(x, y, v) = (x - x^* \ln x) + \frac{\beta}{\beta_1} (y - y^* \ln y) + \frac{\beta c}{k\beta_1} (v - v^* \ln v) +$$

$$\beta \int_0^\infty H_4(a) F(x(t-a)v(t-a), x^*v^*) da$$

得到正平衡点全局渐近稳定。

参考文献:

- [1] Rong Libin, Feng Zhilan, Alan S Perelson. Amathematical analysis of age-structured HIV-1 dynamics with combination antiretroviral therapy [J]. SIAM J Appl Math, 2007, 67 (3): 731-756.
- [2] Feng Z, Curtis J, Minchella D J. The influence of drug treatment on the maintenance of schistosome genetic diversity [J]. J Math Biol, 2001, 43: 52-68.
- [3] Feng Z, Iannelli M, Milner F A. A two-strain tuberculosis model with age of infection [J]. SIAM J Appl Math, 2002, 62: 1 634-1 656.
- [4] Feng Z, Rong L. The influence of anti-viral drug therapy on the evolution of HIV-1 pathogens in Disease Evolution: Models, Concepts, and Data Analyses [J]. AMS, 2006, 161-179.
- [5] Gilchrist M A, Coombs D, Perelson A S. Optimizing within-host viral fitness: Infected cell lifespan and virion production rate [J]. J Theoret Biol, 2004, 229: 281-288.
- [6] Li M Y, Shuai Z, Wang C. Global stability of multi-group epidemic models with distributed delays [J]. J Math Anal Appl, 2010, 361: 38-47.
- [7] McCluskey C C. Global stability for an SEIR epidemiological model with varying infectivity and infinite delay [J]. Math Biosci and Eng, 2009, 6: 603-610.
- [8] McCluskey C C. Complete global stability for an SIR epidemic model with delay- Distributed or discrete [J]. Nonlinear Anal, 2010, 11: 55-59.
- [9] Bonhoeffer S, May R M, Shaw G M. Virus dynamics and drug therapy [J]. Proc Natl Acad Sci, 1999, 94: 6 971-6 976.
- [10] Andrei Koobeinikov. Global Properties of Basic Virus Dynamics Models [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2004, 66: 879-883.
- [11] Hale J, Verduyn Lunel S. Introduction to Functional Differential Equations [M]. New York: Springer-Verlag, 1993.