

文章编号: 2095—0411 (2011) 04—0075—04

周期药物疗效和潜伏细胞作用的病毒 动力学模型分析^{*}

邹定宇

(常州大学 数理学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 建立和研究了周期药物疗效和潜伏细胞作用的病毒动力学模型, 证明了当时, 无病平衡点全局渐近稳定, 当时, 疾病一致持久, 且系统存在正的周期解。并用 Matlab 软件对所得的结果进行了仿真验证。

关键词: 周期药物疗效; 一致持久; 基本再生数; 病毒动力学模型

中图分类号: O 175.1

文献标识码: A

Dynamics of A Virus Infection Model with Periodic Drug Efficacy and Exposed Cells Response

ZOU Ding-yu

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

Abstract: A virus dynamics model with periodic drug efficacy and exposed cells response was discussed. It was proved that, if, the disease-free equilibrium was global asymptotically stable, if, the disease was uniform persistent. Numerical simulations which support the theoretical analysis were also given by using Matlab.

key words: periodic drug efficacy; uniform persistence; the basic reproduction number; virus infection model

传染病历来就是危害人类身体健康的重要因素, 利用数学模型研究传染病的流行规律对传染病的控制有很好的作用。传统的传染病模型主要是从宏观角度来建立的, 然而, 近几十年来, 越来越多的学者从微观的角度对传染病的流行条件进行了研究。Perelson 和 Nelson 建立了经典的病毒动力学模型^[1]:

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

其中 x , y , v 分别表示健康的靶细胞, 染病的靶细胞和病毒。 λ 和 m 表示健康的靶细胞的进入率和死亡率, β 表示病毒的感染力, δ 表示染病细胞的死亡率, c 和 u 表示病毒的产生率和死亡率。模型

* 收稿日期: 2011—05—11

基金项目: 常州大学基础学科基金资助 (JS201005)

作者简介: 邹定宇 (1978—), 男, 江苏武进人, 硕士, 讲师, 主要从事生物数学与半群理论研究。

(1) 可用来对艾滋病, 乙肝, 丙肝等疾病的病毒动力学研究^[1-4]。

由于给药是周期的, 所以药物疗效也是周期变化的, 文献^[5]在模型 (1) 的基础上研究了关于时间周期变化的药物治疗模型:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta(t) xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(t) xv - \delta y \\ \frac{dv}{dt} &= cy - uv\end{aligned}\quad (2)$$

其中 $\beta(t) = (1 - \eta(t))k$ 。 $\eta(t)$ 表示周期变化的药物疗效。 k 表示病毒的感染力, $\beta(t)$ 是非负的周期为 ω 的有界周期函数, $\beta(t) \leq \bar{\beta}$ 。

由于细胞感染后有很长的潜伏期, 文献在模型 (1) 的基础上加入潜伏细胞进行研究^[6], 本文在模型 (2) 的基础上研究带有潜伏细胞的且药物疗效呈周期变化的病毒动力学模型:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - mx - \beta(t) xv \\ \frac{dz}{dt} &= \beta(t) xv - (b+c)z \\ \frac{dy}{dt} &= cz - ay \\ \frac{dv}{dt} &= \delta y - uv\end{aligned}\quad (3)$$

其中 z 表示潜伏细胞, b, c 分别表示潜伏细胞的死亡率和发病率。模型 (3) 适合 HIV, HCV, HBV 病毒感染的模型研究。

1 基本再生数

设 R 表示实数集, R_+ 为正实数集, (R^k, R_+^k) 是 k 维欧几里德空间, $\|\cdot\|$ 为其范数。对任意的 $u, v \in R_+^k$ 若 $u - v \in R_+^k$, 则称 $u \geq v$, 若 $u - v \in R_+^k \setminus \{0\}$, 则称 $u > v$, 若 $u - v \in \text{int}(R_+^k)$, 则称 $u \gg v$ 。

设 $A(t)$ 为连续的, 合作的, 不可约的, ω 周期的 $k \times k$ 阶矩阵函数,

$$\frac{d}{dt}x(t) = A(t)x(t) \quad (4)$$

$\Phi_A(t)$ 是 (3) 的基本解矩阵, $r(\Phi_A(\omega))$ 是 $\Phi_A(\omega)$ 的谱半径。由 Perron-Frobenius 定理, $r(\Phi_A(\omega))$ 是 $\Phi_A(\omega)$ 的主特征值。

引理 1: (见文献 [7] 引理 2.1) 设 $p = \frac{1}{\omega} \ln r$

$(\Phi_A(\omega))$, 则存在一个正的 ω 周期函数 $\Psi(t)$, 使得 $e^{p t} \Psi(t)$ 是 (4) 的解。

定理 1: 系统 (3) 的解是最终有界的, 即存在一个 $T, M > 0$ 使得当 $t \geq T$ 时, 系统 (3) 的任意解满足 $(x(t), z(t), y(t), v(t)) \leq (M, M, M, M)$ 。

证明: 把系统 (3) 的前两个方程相加得:

$$\begin{aligned}\frac{d(x+z)}{dt} &= \lambda - mx - (b+c)z \leq \\ &\lambda - \min\{m, b+c\}(x+z),\end{aligned}$$

由比较定理存在一个 t_1 , 使得对任意的 $t > t_1$ 有 $x(t) + z(t) \leq M_1$, 其中 $M_1 = \frac{\lambda}{\min\{m, b+c\}}$ 。

由系统 (3) 的第 3 个方程得 $\frac{d(y)}{dt} = cz - ay \leq cM_1 - ay$, 则存在 $t_2 \geq t_1$, 使得对任意的 $t > t_2$ 有 $y(t) \leq M_2$, 其中 $M_2 = \frac{cM_1}{a}$ 。

由系统 (3) 的第 4 个方程得 $\frac{d(v)}{dt} = \delta y - uv \leq \delta M_2 - uv$, 则存在 $T \geq t_2$, 使得对任意的 $t > T$ 有 $v(t) \leq M_3$, 其中 $M_3 = \frac{\delta M_2}{u}$ 。令 $M = \max\{M_1, M_2, M_3\}$, 则当 $t \geq T$ 时, 系统 (3) 的任意解满足 $(x(t), z(t), y(t), v(t)) \leq (M, M, M, M)$ 。

下面来研究系统 (3) 的基本再生数 R_0 。基本再生数 R_0 表示一个病毒再次感染的病毒数。显然系统 (3) 有一个无病平衡点 $E_0 = (\frac{\lambda}{m}, 0, 0, 0)$ 。运用文献 [8] 中的记号, 有:

定理 2: 由文献 [8] 定理 2.2, 下述结论成立: $R_0 = 1$ 当且仅当 $r(\Phi_{F-V}(\omega)) = 1$; $R_0 > 1$ 当且仅当 $r(\Phi_{F-V}(\omega)) > 1$; $R_0 < 1$ 当且仅当 $r(\Phi_{F-V}(\omega)) < 1$ 。

2 稳定性分析

定理 3: 当 $R_0 < 1$ 即 $r(\Phi_{F-V}(\omega)) < 1$ 时, 系统 (3) 的无病平衡点 E_0 全局渐近稳定, 疾病消除。

证明: 首先证明无病平衡点局部渐近稳定。

系统 (3) 在 E_0 处的 Jacobian 矩阵为:

$$\begin{pmatrix} -m & 0 & 0 & -\beta(t) \frac{\lambda}{m} \\ 0 & -(b+c) & 0 & \beta(t) \frac{\lambda}{m} \\ 0 & c & -a & 0 \\ 0 & 0 & \delta & -u \end{pmatrix}$$

由于 $e^{-m\omega} < 1$, $r(\Phi_{F-V}(\omega)) < 1$, 所以无病平衡点 E_0 局部渐近稳定。

下面证明无病平衡点全局吸引。

由系统 (3) 的第一个方程得: $\frac{dx}{dt} = \lambda - mx - \beta(t) xv \leq \lambda - mx$, 所以对 $\forall \epsilon > 0$, 存在 $t' > 0$, 使得当 $t \geq t'$ 时, $\frac{dx}{dt} \leq \frac{\lambda}{m} + \epsilon$ 。

考虑下面系统

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{z}}{dt} &= \beta(t) \left(\frac{\lambda}{m} + \epsilon \right) \bar{v} - (b+c) \bar{z}, \\ \frac{d\bar{y}}{dt} &= c\bar{z} - a\bar{y}, \\ \frac{d\bar{v}}{dt} &= \delta\bar{y} - u\bar{v} \end{aligned} \quad (5)$$

系统 (5) 等价于:

$$\begin{pmatrix} \bar{y} \\ \bar{z} \\ \bar{v} \end{pmatrix} = (F(t) - V(t)) \begin{pmatrix} \bar{y} \\ \bar{z} \\ \bar{v} \end{pmatrix} + \epsilon G(t) \begin{pmatrix} \bar{y} \\ \bar{z} \\ \bar{v} \end{pmatrix} \quad (6)$$

$$\text{这里 } G(t) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \beta(t) \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

由引理 1, 存在一个正的周期函数 $\Psi(t) = (\Psi_1(t), \Psi_2(t), \Psi_3(t))$ 使得 $e^{p_1 t} \Psi(t)$ 是 (6) 的解, 其中 $p_1 = \frac{1}{\omega} \ln r(\Phi_{F-V+\epsilon G}(\omega)) < 0$, 由比较原理得 $J(t) \leq e^{p_1 t} \Psi(t)$, 这里 $J(t) = (z(t), y(t), v(t))$ 。则 $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) = 0$ 。再由系统 (3) 的第一个方程得: $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \frac{\lambda}{m}$ 。所以无病平衡点全局吸引。

定理 4: 当 $R_0 > 1$ 即 $r(\Phi_{F-V}(\omega)) > 1$, 系统 (4) 一致持久, 系统存在正的周期解。

证明: 由系统 (3) 的第一个方程得: $\frac{dx}{dt} = \lambda - mx - \beta(t) xv \geq \lambda - mx - \bar{\beta} Mx$, 则有 $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \geq \frac{\lambda}{m + M\bar{\beta}}$ (7)

假设 $P: R_+^4 \rightarrow R_+^4$ 是系统 (3) 的庞加莱映射, 即

$$P(z_0) = f(\omega, z_0), \quad \forall z_0 \in R_+^4,$$

这里 $f(\omega, z_0)$ 是从初值 $f(0, z_0) = z_0$ 出发的 (2.1) 的解。定义:

$$X = R_+^4, \quad X_0 = R_+ \times \text{Int}(R_+^3), \quad \partial X_0 = X \setminus X_0.$$

下面来证明 P 相对于 $(X, \partial X_0)$ 是一致持久的。

易知 X 和 X_0 都是系统 (3) 的正不变集, ∂X_0 相对于 X 是闭集, 由定理 1 系统 (2.1) 是点耗散的。令:

$$M_\sigma = \{ (x_0, z_0, y_0, v_0) \in \partial X_0 : P^m(x_0, z_0, y_0, v_0) \in \partial X_0, \forall m \geq 0 \}, \text{ 则}$$

$$M_\sigma = \left\{ \left(\frac{\lambda}{m}, 0, 0, 0 \right) \right\} = \{E_0\}.$$

现在来证明 $W^s(E_0) \cap X_0 = \emptyset$ 。

采用反证法:

假设系统 (3) 存在一个正解 $(\hat{x}(t), \hat{z}(t), \hat{y}(t), \hat{v}(t))$ 使得当 $t \rightarrow \infty$ 时,

$$(\hat{x}(t), \hat{z}(t), \hat{y}(t), \hat{v}(t)) \rightarrow \left(\frac{\lambda}{m}, 0, 0, 0 \right)$$

则对任意小的 $\sigma > 0$, 存在 t_0 , 使得, 当 $t \geq t_0$ 时,

$$\frac{\lambda}{m} - \sigma < \hat{x}(t) < \frac{\lambda}{m} + \sigma.$$

考虑下面系统

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{z}}{dt} &= \beta(t) \left(\frac{\lambda}{m} - \sigma \right) \tilde{v} - (b+c) \tilde{z}, \\ \frac{d\tilde{y}}{dt} &= c\tilde{z} - a\tilde{y}, \end{aligned} \quad (8)$$

$$\frac{d\tilde{v}}{dt} = \delta\tilde{y} - u\tilde{v}$$

系统 (8) 等价于:

$$\begin{pmatrix} \tilde{y} \\ \tilde{z} \\ \tilde{v} \end{pmatrix} = (F(t) - V(t)) \begin{pmatrix} \tilde{y} \\ \tilde{z} \\ \tilde{v} \end{pmatrix} - \sigma G(t) \begin{pmatrix} \tilde{y} \\ \tilde{z} \\ \tilde{v} \end{pmatrix} \quad (9)$$

由引理 1, 存在一个正的周期函数 $W(t) = (W_1(t), W_2(t), W_3(t))$ 使得 $e^{p_2 t} W(t)$ 是 (9)

的解, 其中 $p_2 = \frac{1}{\omega} \ln r(\Phi_{F-\sigma G}(\omega)) > 0$, 由比较原理得 $K(t) \geq e^{p_2 t} W(t)$, 这里 $K(t) =$

$(z(t), y(t), v(t))$ 是系统 (3) 的解, 则 $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) = \infty$ 。矛盾。所以 $W^s(E_0) \cap X_0 = \emptyset$ 。由文献 [9] 中的定理 1.3.1, 有 P 相对于 $(X, \partial X_0)$ 是一致持久的。再由文献 [9] 中的定理 3.1.1 得系统 (2.1) 是一致持久的, 且 P 有不动点 $(\hat{x}(0), \hat{z}(0), \hat{y}(0), \hat{v}(0)) \in X_0$, 则 $\hat{x}(0) \in R_+$, $(\hat{z}(0), \hat{y}(0), \hat{v}(0)) \in \text{Int}(R_+^3)$, 由 (7), $\hat{x}(0) \in \text{Int} R_+$ 。则 $(\hat{x}(0), \hat{z}(0), \hat{y}(0), \hat{v}(0))$ 是 P 的正不动点, 所以 $(\hat{x}(t), \hat{z}(t), \hat{y}(t), \hat{v}(t))$ 是系统 (3) 的正的周期解。

3 数值模拟

用 matlab 来对系统 (3) 进行数值模拟。在图 1 中参数取值为: $\lambda=1, m=0.02, b=0.1, c=0.1, a=0.24, \delta=240, u=2.4, k=2.4 \times 10^{-5}, \eta(t)=0.6+0.3\cos(3t)$ 。由图 1, 可以看到当 $R_0 < 1$ 即 $r(\Phi_{F-V}(\omega))=0.7368 < 1$ 时, x 收敛于 $\frac{\lambda}{m}$, y, z, v 收敛于零, 即系统 (3) 的无病平衡点 E_0 全局渐近稳定。这与定理 3 吻合。

图 2 中 $\lambda=100$, 其他参数和图 1 中取值相同。

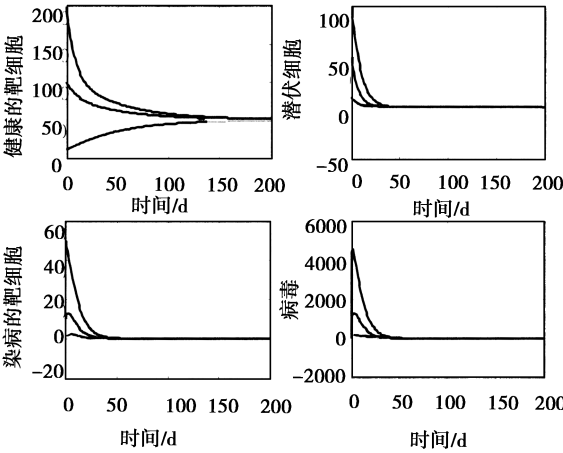


图 1 无病平衡点 E^0 的稳定性

Fig. 1 Stability of the uninfected steady state E^0

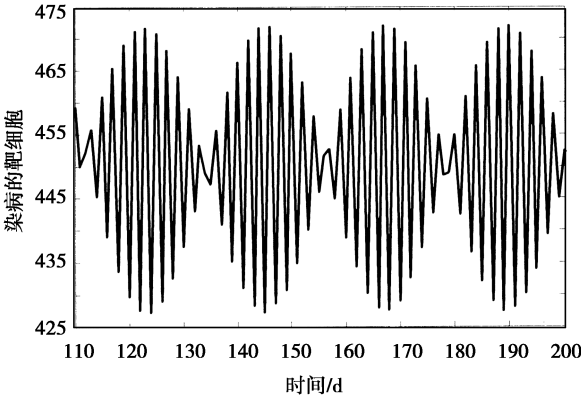


图 2 模型 (3) 存在周期解

Fig. 2 The periodic behaviour of model (3)

从图 2 可以看到当 $R_0 > 1$ 即 $r(\Phi_{F-V}(\omega)) = 2.3982 > 1$ ，系统 (2.1) 一致持久，系统存在正的周期解。这与定理 4 吻合。

4 结 论

本文在模型 (2) 的基础上，研究了周期药物疗效和潜伏细胞作用的病毒动力学模型 (3)。应用微分方程得定性理论，得到了当 $R_0 < 1$ 时，无病平衡点全局渐近稳定（见图 1），当 $R_0 > 1$ 时，疾病一致持久，且系统存在正的周期解（见图 2）。

参考文献：

[1] Perelson A S, Nelson P W. Mathematical analysis of HIV—1 dynamics in vivo [J]. SIAM Rev, 1999, 41: 3 - 44.
[2] Ganem D, Prince A M. Hepatitis B. virus infection—natural history and clinical consequences [J]. N Engl J Med, 2004,

350: 1 118 - 1 129.

[3] Richman D D. Human Immunodeficiency Virus [M]. London: International Medical Press, 2004.
[4] Neumann A U, Lam N P. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon—alpha therapy [J]. Science, 1998, 282 : 103—107.
[5] Youping Yang, Yanni Xiao. Threshold dynamics for an HIV model in periodic environments [J]. J Math Anal Appl, 2010, 361: 59—68.
[6] A Korobeinikov. Global properties of basic virus dynamics models [J]. Bull Math Biol, 2004, 66 (4): 879—883.
[7] F Zhang, X Q Zhao. A periodic epidemic model in a patchy environment [J]. J Math Anal Appl, 2007, 325: 496—516.
[8] Wendi Wang, Xiao—Qiang Zhao. Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments [J]. J Dynam Differential Equations, 2008, 20 (3): 699 - 717.
[9] X Q Zhao. Dynamical Systems in Population Biology [M]. New York: Springer—Verlag, 2003.