

一类具有病毒饱和增殖的病毒-免疫 动力学模型的分析

马香香, 李建全

(陕西科技大学 数学与数据科学学院, 陕西西安 710021)

摘要: 在假设病毒增殖率为Michaelis-Menten函数的基础上, 提出了一类病毒增殖具有饱和性的病毒与特异性免疫细胞相互作用的模型. 分析发现该模型至多有两个正平衡点并会发生鞍结点分支; 借助中心流形定理讨论了平衡点的局部稳定性; 运用Bendixson-Dulac定理排除了周期解的存在性, 进而得到模型的全局动力学性态. 数值模拟显示了病毒与免疫系统相互作用的结果对初始状态的依赖性, 以及在作用过程中会出现病毒载量和免疫细胞种群数量的持续振荡.

关键词: 病毒-免疫系统; 平衡点; 稳定性; 鞍结点分支

中图分类号: O175.26

文献标识码: A **文章编号:** 1000-4424(2023)01-0053-11

§1 引言

临床数据表明, 长期存在于宿主体内的病毒(如HIV, HBV和HCV)在感染宿主, 并形成慢性感染的过程中, 病原体会抑制免疫反应^[1-7]. 这包括已经证实了的HBV和HCV会损伤特异性辅助细胞应答^[8-9]和HIV会破坏特定的免疫细胞^[4]. 但目前病毒感染和抗病毒免疫应答的复杂过程仍未被完全了解. 为了从理论上分析病毒慢性感染形成的过程, 很多的数学模型被提出, 其中一些并未考虑此过程中免疫系统的作用^[10-11]. 随着现代医疗水平的提高和科学技术的发展, 更多的病毒和免疫反应之间的相互作用机制被发现. 相应地, 一些更多考虑病毒与免疫反应相互作用机理的数学模型相继被提出.

Komarova等^[12]在既考虑免疫系统抑制病毒增长, 又考虑病毒对免疫系统的抑制和刺激两方面作用的情形下提出了一类病毒-免疫反应动力学模型

$$\begin{aligned}y' &= ry \left(1 - \frac{y}{K}\right) - ay - pyz, \\z' &= \frac{cyz}{1+dy} - qyz - bz.\end{aligned}\tag{1}$$

该模型只考虑了病毒(y)和免疫细胞(z)两个种群的作用, 其中假设病毒增殖率函数为 $ry \left(1 - \frac{y}{K}\right)$, 病毒以 pyz 的速率被免疫细胞消灭. 还假设病毒对免疫的刺激和抑制都依赖于病毒载量 y , 其中

免疫被病毒的抑制率用 qyz 表示, 而免疫细胞的增殖率用具有半饱和形式的Michaelis-Menten函数 $\frac{cyz}{1+dy}$ 来表示, 这里 c 为免疫细胞的最大增殖率系数, $1/d$ 为增殖率的半饱和常数. 在模型(1)中, ay 和 bz 分别表示在没有免疫应答作用时病毒的失活率和免疫细胞的自然死亡率.

对于模型(1), Wang等^[13]得到了决定其动力学性态的两个阈值, 进一步解释了这两个阈值所对应的生物学意义, 并讨论了当抗病毒治疗不能完全清除病毒时, 如何引入免疫治疗来有效控制病毒的感染与增殖. 同时, 基于模型(1), 一些反映不同机理的病毒-免疫动力学模型也被不断提出. 2014年, Shu等^[14]将免疫细胞增殖的滞后效应纳入病毒与免疫应答的模型. 2018年, Li等^[15]提出了特异性免疫细胞具有钟形增殖率的慢性病毒感染模型.

一些临床数据^[16-18]显示, 在感染HIV的最初几周内免疫CD4⁺T细胞被大量消耗, 导致未被感染的靶细胞数量减少, 进而使得病毒复制速度减慢. 此外, 先天免疫应答也会减缓病毒复制. 考虑这些因素, Boer^[19]建立了一类病原体增殖受到自身密度制约的模型, 其中用具有饱和形式的Michaelis-Menten函数 $\frac{rL}{1+\varepsilon L}$ 来表示病原体的增殖率. 这里, L 代表病原体, r 为最大增殖率, $1/\varepsilon$ 为半饱和常数. 基于Boer^[19]提出的病原体动力学模型, 本文假设在没有免疫细胞作用时病毒的变化率服从模型

$$y' = \frac{ry}{\varepsilon + y} - ay, \quad (2)$$

再根据模型(1)所反映的病毒-免疫反应机理, 便可得到如下的病毒与免疫细胞相互作用的模型

$$\begin{aligned} y' &= \frac{ry}{\varepsilon + y} - ay - pyz, \\ z' &= \frac{cyz}{1 + dy} - qyz - bz, \end{aligned} \quad (3)$$

其中 y 和 z 含义与模型(1)相同, 所有参数均为正数, 且其生物学意义与模型(1)和(2)中的相同.

本文将在理论分析模型(3)的动力学性态的基础上, 进一步了解病毒与免疫系统作用中所能呈现的生物学现象, 为控制病毒感染提供一定的理论依据.

§2 解的有界性

显然 $y = 0$ 和 $z = 0$ 是系统(3)的两条解轨线, 于是根据自治系统轨线的唯一性知, 模型(3)具有正初始条件(即 $y(0) = y_0 > 0$, $z(0) = z_0 > 0$)的解也是正的. 因此模型(3)在 $\mathbf{R}_+^2 = \{(y, z) : y \geq 0, z \geq 0\}$ 上是不变的.

对于 $(y, z) \in \mathbf{R}_+^2$, 由系统(3)的第一个方程有

$$y' = \frac{ry}{\varepsilon + y} - ay - pyz \leq y \left(\frac{r}{\varepsilon + y} - a \right). \quad (4)$$

对于 $u' = \frac{ru}{\varepsilon + u} - au$, 当 $\frac{r}{a} \leq \varepsilon$ 时, $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = 0$; 当 $\frac{r}{a} > \varepsilon$ 时, $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = \frac{r}{a} - \varepsilon \triangleq K$. 因此, 由(4)知, 对于模型(3), 当 $\frac{r}{a} \leq \varepsilon$ 时, $\lim_{t \rightarrow +\infty} y(t) = 0$; 当 $\frac{r}{a} > \varepsilon$ 时, $\limsup_{t \rightarrow +\infty} y(t) \leq K$.

又当 $y = 0$ 时, 模型(3)的第二个方程变为 $z' = -bz$, 即有 $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. 因此, 当 $\frac{r}{a} \leq \varepsilon$ 时, 对于模型(3)有 $\lim_{t \rightarrow +\infty} y(t) = \lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. 这意味着当 $\frac{r}{a} \leq \varepsilon$ 时病毒和免疫细胞最终都消亡. 于是以下仅考虑 $\frac{r}{a} > \varepsilon$, 即 $K > 0$ 的情形.

对于 $(y, z) \in \mathbf{R}_+^2$, 由系统(3)有

$$\begin{aligned} \left(y + \frac{p}{c}z\right)' &= \frac{ry}{\varepsilon + y} - ay - \left(1 - \frac{1}{1 + dy} + \frac{q}{c}\right)pyz - \frac{pb}{c}z \\ &\leq \frac{ry}{\varepsilon + y} - ay - \frac{pb}{c}z \leq r - \rho \left(y + \frac{p}{c}z\right), \end{aligned}$$

其中 $\rho = \min\{a, b\}$. 因此

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} \left[y(t) + \frac{p}{c}z(t)\right] \leq \frac{r}{\rho}.$$

所以, 当 $\frac{r}{a} > \varepsilon$ 时, 模型(3)是最终有界的, 并且集合

$$D = \left\{ (y, z) \mid 0 \leq y \leq K, 0 \leq y + \frac{p}{c}z \leq \frac{r}{\rho} \right\}$$

为模型(3)的一个不变集. 于是, 下面将研究 $\frac{r}{a} > \varepsilon$ 的情形下模型(3)在 D 上的动力学性态.

§3 平衡点的存在性

令系统(3)中的 $y' = 0, z' = 0$, 得

$$\begin{cases} y \left(\frac{r}{\varepsilon + y} - a - pz \right) = 0, \\ z \left(\frac{cy}{1 + dy} - qy - b \right) = 0. \end{cases} \quad (5)$$

易知方程组(5)有解 $(y, z) = (0, 0)$ 和 $(K, 0)$, 其中 $K = \frac{r}{a} - \varepsilon$. 它们对应系统(3)的边界平衡点 $O(0, 0)$ 和 $E_0(K, 0)$. 由于点 O 的坐标均为零, 所以它表示病毒和特异性免疫细胞均灭绝, 而平衡点 E_0 的 y 坐标为正的, z 坐标为零, 这反映了免疫细胞灭绝而病毒存在的情形, 故称 E_0 为病毒控制平衡点.

若方程组(5)有正解存在, 则其对应模型(3)的正平衡点. 其反映病毒存在但被免疫系统所控制的情形, 故称正平衡点为免疫控制平衡点. 由方程组(5)知, 免疫控制平衡点由方程组

$$\begin{cases} \frac{r}{\varepsilon + y} - a - pz = 0, \\ \frac{cy}{1 + dy} - qy - b = 0 \end{cases} \quad (6)$$

来决定.

方程组(6)的第二个方程仅含有 y , 并且可改写为 $cy - (1 + dy)(qy + b) = 0$, 即

$$f(y) \triangleq qdy^2 - (c - q - bd)y + b = 0.$$

注意到方程 $f(y) = 0$ 若有实根, 则必同号. 记它的判别式为 $\Delta = (c - q - bd)^2 - 4qbd$, 则 $f(y) = 0$ 存在正根的条件为 $c \geq q + bd + 2\sqrt{bdq} \triangleq c_0(q)$.

直接求解可知, 当 $c > c_0(q)$, 即 $\Delta > 0$ 时, $f(y) = 0$ 有两个正根

$$y_1 = \frac{c - q - bd - \sqrt{(c - q - bd)^2 - 4qbd}}{2qd}, y_2 = \frac{c - q - bd + \sqrt{(c - q - bd)^2 - 4qbd}}{2qd}.$$

当 $c = c_0(q)$, 即 $\Delta = 0$ 时, $f(y) = 0$ 有一个正根 $y_3 = \sqrt{\frac{b}{qd}}$.

由(6)的第一方程得

$$z = \frac{1}{p} \left(\frac{r}{\varepsilon + y} - a \right). \quad (7)$$

于是将 $y = y_i (i = 1, 2, 3)$ 代入上式, 得

$$z_i = \frac{1}{p} \left(\frac{r}{\varepsilon + y_i} - a \right) = \frac{a}{p(\varepsilon + y_i)} \left[\left(\frac{r}{a} - \varepsilon \right) - y_i \right] = \frac{a}{p(\varepsilon + y_i)} (K - y_i).$$

因此, 当 $y_i < K$ 时, 有 $z_i > 0$. 此时方程组(6)的解 (y_i, z_i) 就对应模型(3)的免疫控制平衡点.

下面讨论模型(3)免疫控制平衡点的存在性.

当 $c > c_0(q)$ 时, $y_1 < K < y_2 \Leftrightarrow |(c - q - bd) - 2qdK| < \sqrt{(c - q - bd)^2 - 4qbd}$, 即 $c > (1 + dK)q + bd + \frac{b}{K} \triangleq g_1(q)$. 注意到 $c_0(q) - g_1(q) = 2\sqrt{bdq} - dqK - \frac{b}{K} \leq 0$, 且 $c_0(q) - g_1(q) = 0$ 当且仅当 $q = \frac{b}{dK^2}$. 因此, 当 $c > g_1(q)$ 时, 模型(3)有唯一的免疫控制平衡点 $E_1(y_1, z_1)$.

当 $c > c_0(q)$ 时, $y_2 < K$ 等价于

$$2qdK - (c - q - bd) > \sqrt{(c - q - bd)^2 - 4qbd}. \quad (8)$$

这时, $c < (1 + 2dK)q + bd \triangleq g_0(q)$ 是必须的. 进一步, (8) 等价于 $c < g_1(q)$. 由于 $c_0(q) < g_0(q)$ 等价于 $q > \frac{b}{dK^2}$, 且此时有 $g_0(q) > g_1(q)$, 所以当 $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c_0(q) < c < g_1(q)$ 时, 模型(3)有两个不同的免疫控制平衡点 $E_1(y_1, z_1)$ 和 $E_2(y_2, z_2)$.

当 $c = c_0(q)$ 时, 如果 $y_3 < K$, 即 $q > \frac{b}{dK^2}$ 时, 模型(3)有唯一的免疫控制平衡点 $E_3(y_3, z_3)$; 如果 $y_3 > K$, 即 $q < \frac{b}{dK^2}$ 时, 模型(3)不存在免疫控制平衡点.

另外, 直接计算可知, 当 $c = g_1(q)$ 时, 方程 $f(y) = 0$ 有两个根 $y = K$ 和 $y = \frac{b}{qdK}$. 因此, 当 $\frac{b}{qdK} \geq K$ (即 $q \leq \frac{b}{dK^2}$) 且 $c = g_1(q)$ 时, 模型(3)仅存在病毒控制平衡点, 不存在免疫控制平衡点; 当 $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = g_1(q)$ 时, 模型(3)除病毒控制平衡点外, 还存在一个免疫控制平衡点 $\tilde{E}_1(\tilde{y}_1, \tilde{z}_1)$, 其中 $\tilde{y}_1 = \frac{b}{qdK}$, $\tilde{z}_1 = \frac{1}{p} \left(\frac{a(K+\varepsilon)}{\varepsilon + \tilde{y}_1} - a \right)$. 注意, 此情形下的 \tilde{y}_1 可用 y_1 的表达式来表示, 故仍记 $\tilde{E}_1(\tilde{y}_1, \tilde{z}_1)$ 为 $E_1(y_1, z_1)$.

综上所述, 关于模型(3)的平衡点存在性有如下结论.

定理3.1 模型(3)总有病毒和免疫细胞均灭绝平衡点 $O(0, 0)$ 和病毒控制平衡点 $E_0(K, 0)$.

当下列条件之一成立时, 模型(3)有唯一的免疫控制平衡点 $E_1(y_1, z_1)$.

(i) $q \leq \frac{b}{dK^2}$ 且 $c > g_1(q)$;

(ii) $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c \geq g_1(q)$.

当 $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c_0(q) < c < g_1(q)$ 时, (3) 有两个不同的免疫控制平衡点 $E_1(y_1, z_1)$ 和 $E_2(y_2, z_2)$.

当 $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = c_0(q)$ 时, 模型(3)有唯一的免疫控制平衡点 $E_3(y_3, z_3)$.

根据定理3.1的条件, 模型(3)平衡点的存在条件可对应于平面 (q, c) 中的不同区域, 其中

$$\begin{aligned} D_0 &= \left\{ (q, c) : q \leq \frac{b}{dK^2}, c \leq g_1(q) \right\} \cup \left\{ (q, c) : q > \frac{b}{dK^2}, c < c_0(q) \right\}, \\ D_1 &= \left\{ (q, c) : q \leq \frac{b}{dK^2}, c > g_1(q) \right\} \cup \left\{ (q, c) : q > \frac{b}{dK^2}, c \geq g_1(q) \right\}, \\ D_2 &= \left\{ (q, c) : q > \frac{b}{dK^2}, c_0(q) < c < g_1(q) \right\}, \\ D_3 &= \left\{ (q, c) : q > \frac{b}{dK^2}, c = c_0(q) \right\}. \end{aligned}$$

于是依定理3.1, 当 $(q, c) \in D_0$ 时, 模型(3)无免疫控制平衡点; 当 $(q, c) \in D_1$ 时, 模型(3)有唯一免疫控制平衡点 $E_1(y_1, z_1)$; 当 $(q, c) \in D_2$ 时, 系统(3)有两个不同的免疫控制平衡点 $E_1(y_1, z_1)$, $E_2(y_2, z_2)$; 当 $(q, c) \in D_3$ 时, 系统(3)有一个免疫控制平衡点 $E_3(y_3, z_3)$. 图1在平面 (q, c) 上表示了区域 $D_i (i = 0, 1, 2, 3)$.

对于函数 $f(y) = qdy^2 - (c - q - bd)y + b$, 根据定理3.1, 当模型(3)存在唯一的免疫控制平衡点 E_1 时, 有 $f(K) \leq 0$; 当模型(3)有两个不同的免疫控制平衡点 E_1 和 E_2 时, 有 $f(K) > 0$; 当

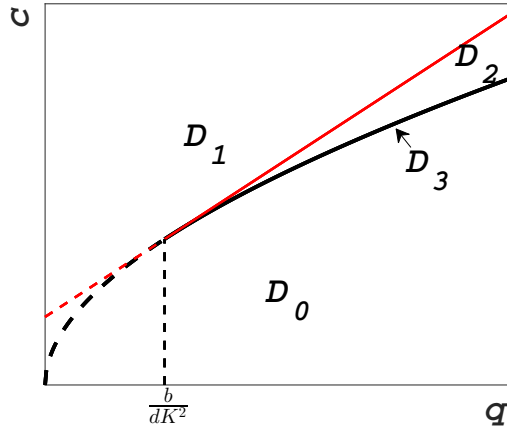


图 1 系统(3)免疫控制平衡点存在性, 粗线代表函数 $c_0(q)$, 细线代表函数 $g_1(q)$

模型(3)有唯一的免疫控制平衡点 E_3 时, 有 $f(K) > 0$; 此外, 当模型(3)没有免疫控制平衡点时, 有 $f(K) \geq 0$. 此结论将用于判断病毒控制平衡点 E_0 的稳定性.

又因为

$$f'(y) = 2qdy - (c - q - bd) = 2qd \left(y - \frac{c - q - bd}{2qd} \right),$$

以及 $y_1 < \frac{c - q - bd}{2qd}$, $y_2 > \frac{c - q - bd}{2qd}$ 和 $y_3 = \frac{c - q - bd}{2qd}$, 所以有

$$f'(y_1) < 0, \quad f'(y_2) > 0, \quad f'(y_3) = 0. \tag{9}$$

(9)在讨论免疫控制平衡点的局部稳定性时将用到.

§4 平衡点的稳定性

系统(3)在 $O(0, 0)$ 处的Jacobi矩阵为

$$J(O) = \begin{pmatrix} K & 0 \\ 0 & -b \end{pmatrix}.$$

于是 $J(O)$ 的两个特征值分别为 $\lambda_1 = K > 0$, $\lambda_2 = -b < 0$, 因此平衡点 $O(0, 0)$ 总是不稳定的.

因此平衡点 O 在 D 上的局部稳定性如下.

定理4.1 对于任意情况, 平衡点 O 在 D 上是不稳定的.

为了方便讨论平衡点 E_0 的局部稳定性, 将模型(3)中的 r 用 $a(\varepsilon + K)$ 表示, 则系统(3)在 E_0 处的Jacobi矩阵为

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\frac{aK}{\varepsilon + K} & -pK \\ 0 & \frac{cK}{1 + dK} - qK - b \end{pmatrix}.$$

因此系统(3)在 E_0 处的特征值为 $\lambda_1 = -\frac{aK}{\varepsilon + K} < 0$ 和

$$\lambda_2 = \frac{cK}{1 + dK} - qK - b = -\frac{f(K)}{1 + dK},$$

所以当 $f(K) < 0$, 即 $c > g_1(q)$ 时, 平衡点 E_0 是不稳定的; 当 $f(K) > 0$, 即 $c < g_1(q)$ 时, 平衡点 E_0 是局部渐近稳定的; 当 $f(K) = 0$, 即 $c = g_1(q)$ 时, E_0 是高级平衡点.

下面来分析 $f(K) = 0$ 时系统(3)在 E_0 附近的动力学性态.

对系统(3)做平移变换 $u = y - K, v = z$, 将平衡点 E_0 平移至原点得

$$\begin{cases} u' = \frac{a(K+\varepsilon)(u+K)}{\varepsilon+(u+K)} - au - pKv - puv - aK, \\ v' = \frac{c(u+K)v}{1+d(u+K)} - bv - qKv - quv. \end{cases} \quad (10)$$

当 $|u|$ 充分接近于零时有

$$\begin{aligned} \frac{a(K+\varepsilon)(u+K)}{\varepsilon+(u+K)} &= aK + \frac{a\varepsilon}{\varepsilon+K}u - \frac{a\varepsilon}{(\varepsilon+K)^2}u^2 + o(|u|^2), \\ \frac{c(u+K)v}{1+d(u+K)} &= \frac{cK}{1+dK} + \frac{c}{(1+dK)^2}u - \frac{cd}{(1+dK)^2}u^2 + o(|u|^2), \end{aligned}$$

所以系统(10)在原点处附近可写为

$$\begin{cases} u' = -\frac{aK}{\varepsilon+K}u - pKv - \frac{a\varepsilon}{(\varepsilon+K)^2}u^2 - puv + o(|u, v|^2), \\ v' = -\frac{f'(K)}{1+dK}uv - \frac{cd}{(1+dK)^3}u^2v + o(|u, v|^3), \end{cases} \quad (11)$$

其中用到 $\frac{c}{(1+dK)^2} - q = -\frac{f'(K)}{1+dK}$. 因此系统(11)的线性系统对应的系数矩阵的特征值为 $\lambda_1 = -\frac{aK}{\varepsilon+K}$ 和 $\lambda_2 = 0$. 同时易知 $(1, 0)^T$ 和 $(-pK, \frac{aK}{\varepsilon+K})^T$ 分别为 λ_1 和 λ_2 对应的特征向量. 于是对(11)作非退化线性变换

$$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -pK \\ 0 & \frac{aK}{\varepsilon+K} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix},$$

得

$$\begin{cases} x_1' = -\frac{aK}{\varepsilon+K}x_1 - \frac{a\varepsilon}{(\varepsilon+K)^2}x_1^2 + \left[\frac{apK(K-\varepsilon)}{(\varepsilon+K)^2} + \frac{pKf'(K)}{1+dK} \right] x_1x_2 \\ \quad + \left[\frac{ap^2K^3}{(\varepsilon+K)^2} + \frac{p^2K^2f'(K)}{1+dK} \right] x_2^2 + o(|x_1, x_2|^2) := F(x_1, x_2), \\ x_2' = -\frac{f'(K)}{1+dK}(x_1 - pKx_2)x_2 \\ \quad - \frac{cd}{(1+dK)^3}(x_1 - pKx_2)^2x_2 + o(|x_1, x_2|^3) := G(x_1, x_2). \end{cases} \quad (12)$$

根据中心流形定理^[20], 设系统(12)在原点处的局部中心流形为

$$x_1 = h(x_2) = a_1x_2^2 + o(x_2^2), \quad (13)$$

则函数 $h(x_2)$ 应满足

$$\frac{dh(x_2)}{dx_2}G(h(x_2), x_2) - F(h(x_2), x_2) = 0.$$

由此可得 $a_1 = \frac{p^2K^2}{\varepsilon+K} + \frac{p^2Kf'(K)(\varepsilon+K)}{a(1+dK)}$. 进一步, 再将 $x_1 = h(x_2)$ 代入系统(12)的第二个方程得

$$x_2' = \frac{pKf'(K)}{1+dK}x_2^2 - \left[\frac{a_1f'(K)}{1+dK} + \frac{cdp^2K^2}{(1+dK)^3} \right] x_2^3 + o(x_2^3). \quad (14)$$

所以根据文献[21]中定理7.1可得, 当 $f'(K) \neq 0$ 时, E_0 为鞍结点; 当 $f'(K) = 0$ 时, (14)变为

$$x_2' = -\frac{cdp^2K^2}{(1+dK)^3}x_2^3 + o(x_2^3),$$

此时 E_0 为局部渐近稳定的结点.

注意到 $f(K) = 0$ 意味着 $y = K$ 是方程 $f(y) = 0$ 的根. 由§3的结果知, 方程 $f(y) = 0$ 的根有三种情形, 分别为 $y = y_1, y_2$ 和 y_3 . 于是当 $f(K) = 0$ 时, 依(9), 若 $K = y_1, f'(K) < 0$; 若 $K = y_2, f'(K) > 0$; 若 $K = y_3, f'(K) = 0$.

进一步根据前边所做的变换 $z = v$ 和 $v = \frac{aK}{\varepsilon + K}x_2$ 可知, 当 $K = y_1$, 即 $q < \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = g_1(q)$ 时, E_0 在 D 上是局部渐近稳定的; 当 $K = y_2$, 即 $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = g_1(q)$ 时, E_0 在 D 上是不稳定的; 当 $K = y_3$, 即 $q = \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = g_1(q)$ 时, E_0 是模型(3)在区域 D 上的局部渐近稳定的结点.

综上分析可得病毒控制平衡点 E_0 在不变集 D 上的局部稳定性如下.

定理4.2 当 $c < g_1(q)$ 或 $q \leq \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = g_1(q)$ 时, E_0 在 D 上是局部渐近稳定的; 当 $c > g_1(q)$ 或 $q > \frac{b}{dK^2}$ 且 $c = g_1(q)$ 时, E_0 在 D 上是不稳定的.

系统(3)在任意免疫控制平衡点 $E_*(y_*, z_*)$ 处的Jacobi矩阵为

$$J(E_*) = \begin{pmatrix} -\frac{ry_*}{(\varepsilon + y_*)^2} & -py_* \\ \frac{cz_*}{1 + dy_*} - \frac{cdy_*z_*}{(1 + dy_*)^2} - qz_* & 0 \end{pmatrix}.$$

由于

$$\begin{aligned} \frac{cz_*}{1 + dy_*} - \frac{cdy_*z_*}{(1 + dy_*)^2} - qz_* &= z_* \left(\frac{c - q(1 + dy_*)}{1 + dy_*} - \frac{d(qy_* + b)}{1 + dy_*} \right) \\ &= z_* \frac{-2qdy_* + c - q - bd}{1 + dy_*} = -\frac{z_* f'(y_*)}{1 + dy_*}, \end{aligned}$$

所以

$$\begin{aligned} \det J(E_*) &= py_* \left(\frac{cz_*}{1 + dy_*} - \frac{cdy_*z_*}{(1 + dy_*)^2} - qz_* \right) \\ &= -py_* \frac{z_* f'(y_*)}{1 + dy_*} = -\frac{py_* z_*}{1 + dy_*} f'(y_*). \end{aligned}$$

由(9)知 $f'(y_1) < 0$. 又因为 $\text{tr}J(E_*) = -\frac{ry_*}{(\varepsilon + y_*)^2} < 0$, 故 E_1 是局部渐近稳定的; 因为 $f'(y_2) > 0$, 所以 E_2 是鞍点; $f'(y_3) = 0$ 意味着 E_3 为高阶平衡点.

为了研究系统(3)在 E_3 附近的动力学性态, 令 $u = y - y_3, v = z - z_3$, 系统(3)变为

$$\begin{cases} u' = \frac{r(u + y_3)}{\varepsilon + (u + y_3)} - a(u + y_3) - p(u + y_3)(v + z_3), \\ v' = \frac{c(u + y_3)(v + z_3)}{1 + d(u + y_3)} - b(v + z_3) - q(u + y_3)(v + z_3). \end{cases} \quad (15)$$

当 $|u| \ll 1$ 时, (15)可写为

$$\begin{cases} u' = -\frac{ry_3}{(\varepsilon + y_3)^2}u - py_3v - \frac{r\varepsilon}{(\varepsilon + y_3)^3}u^2 - puv + o(|u, v|^2), \\ v' = -\frac{cdz_3}{(1 + dy_3)^3}u^2 + o(|u, v|^2). \end{cases} \quad (16)$$

于是对系统(16)做 $u = x_1 + py_3x_2$ 和 $v = -\frac{ry_3}{(\varepsilon + y_3)^2}x_2$ 的变换, 则系统(16)变为

$$\begin{cases} x_1' = -\frac{ry_3}{(\varepsilon + y_3)^2}x_1 - \left[\frac{\varepsilon r}{(\varepsilon + y_3)^3} + \frac{cdz_3(\varepsilon + y_3)^2}{r(1 + dy_3)^3} \right] x_1^2 + \left[\frac{pry_3(y_3 - \varepsilon)}{(\varepsilon + y_3)^3} - \frac{2cdp^2y_3z_3(\varepsilon + y_3)^2}{r(1 + dy_3)^3} \right] x_1x_2 \\ \quad + \left[\frac{rp^2y_3^3}{(\varepsilon + y_3)^3} - \frac{cdp^3y_3^2z_3(\varepsilon + y_3)^2}{r(1 + dy_3)^3} \right] x_2^2 + o(|x_1, x_2|^2), \\ x_2' = -\frac{cdz_3}{(1 + dy_3)^3}(x_1 + py_3x_2)^2 + o(|x_1, x_2|^3). \end{cases} \quad (17)$$

易知, 系统(17)存在一个中心流形. 类似于确定 E_0 为高阶奇点时的局部动力学性态, 可求得系

统(17)的局部中心流形为

$$x_1 = h(x_2) = \left[\frac{p^2 y_3^2}{\varepsilon + y_0} - \frac{cdp^3 y_3 z_3 (\varepsilon + y_3)^4}{r^2 (1 + dy_3)^3} \right] x_2^2 + o(x_2^3).$$

将 $x_1 = h(x_2)$ 代入系统(17)的第二个方程得

$$x_2' = -\frac{cdz_3 p^2 y_3^2}{(1 + dy_3)^3} x_2^2 + o(x_2^2). \quad (18)$$

同样的根据文献[21]的定理7.1, 因为 x_2^2 项的系数是非零常数, 故 E_3 为鞍结点.

综上, 关于免疫控制平衡点的局部稳定性有如下结果.

定理4.3 对于系统(3), 当 $c > c_0(q)$ 时, E_1 在 D 上是局部渐近稳定的, E_2 在 D 上不稳定的; 当 $c = c_0(q)$ 时, E_3 为 D 上的鞍结点.

对于病毒控制平衡点 E_0 , 当 $c < c_0$ 时, 在 D 上恒有 $f(y) > 0$, 因此 $f(y) = 0$ 无解, 系统(3)无正平衡点. 因为 $z' = \frac{czy}{1+dy} - qyz - bz = -\frac{zf(y)}{1+dy} < 0$ 对任意的 $(y, z) \in D$ 成立, 所以 $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. 因此, 易得系统(3)中的第一个方程的极限方程为 $y' = y \left(\frac{r}{\varepsilon+y} - a \right)$. 显然它的平衡态 $y = \frac{r}{a} - \varepsilon$ 在 $(0, \infty)$ 是全局渐近稳定的. 因此当系统(3)无免疫控制平衡点时, E_0 是全局渐近稳定的.

选择 $B = \frac{1}{yz}$ 作为Dulac函数, 记系统(3)右端函数分别为 $M(y, z), N(y, z)$, 则

$$\frac{\partial(BM)}{\partial y} + \frac{\partial(BN)}{\partial z} = -\frac{r}{(\varepsilon + y)^2} < 0.$$

因此, 根据Bendixson-Dulac定理^[22], 可知在 D 上系统(3)不存在闭轨线, 即系统(3)没有周期解.

根据上述关于平衡点局部渐近稳定的结论, 可得到如下定理.

定理4.4 系统(3)在不变集 D 上平衡点的全局动力学性态如下.

当系统(3)只存在病毒控制平衡点 E_0 时, E_0 是全局渐近稳定的(图2(a));

当系统(3)只存在免疫控制平衡点 E_1 时, E_1 是全局渐近稳定的(图2(b)和图3);

当系统(3)只存在一个免疫控制平衡点 E_3 时, 此时在 D 上存在 E_3 的稳定流形将 D 分为两部分, 一部分中的解都将趋于 E_3 , 另一部分的解都将趋于 E_0 (图2(c));

当系统(3)存在两个互异的免疫控制平衡点 E_1, E_2 时, 存在 E_2 的稳定流形将 D 分为两部分, 一部分中的解都将趋于 E_1 , 另一部分的解都将趋于 E_0 (图2(d)).

§5 讨论

通过对模型(3)动力学性态的分析, 确定了正平衡点的存在性, 发现了病毒控制平衡点和免疫控制平衡点均存在时的双稳态现象, 其中, 正平衡点对应于免疫应答可以控制病毒增殖的情况.

定理4.4表明免疫应答对病毒的抑制作用会依赖于某些参数与初始状态. 即在存在免疫控制平衡点的情况下, 可将免疫应答对病毒的控制分为两种情形. 其一对应于图2(b)和图3, 对于任何初始状态, 最终免疫应答均能控制病毒增殖. 另一种对应于图2(c)和(d), 即免疫应答能否控制病毒增殖还依赖于初始状态.

对于情形一, 通过数值模拟发现, 病毒载量和免疫细胞的长期变化既可以是单调的, 也可以是持续振荡的. 图3表示, 当唯一存在的正平衡点为焦点时, 病毒载量的变化是持续振荡的; 否则病毒载量最终呈单调变化(图2).

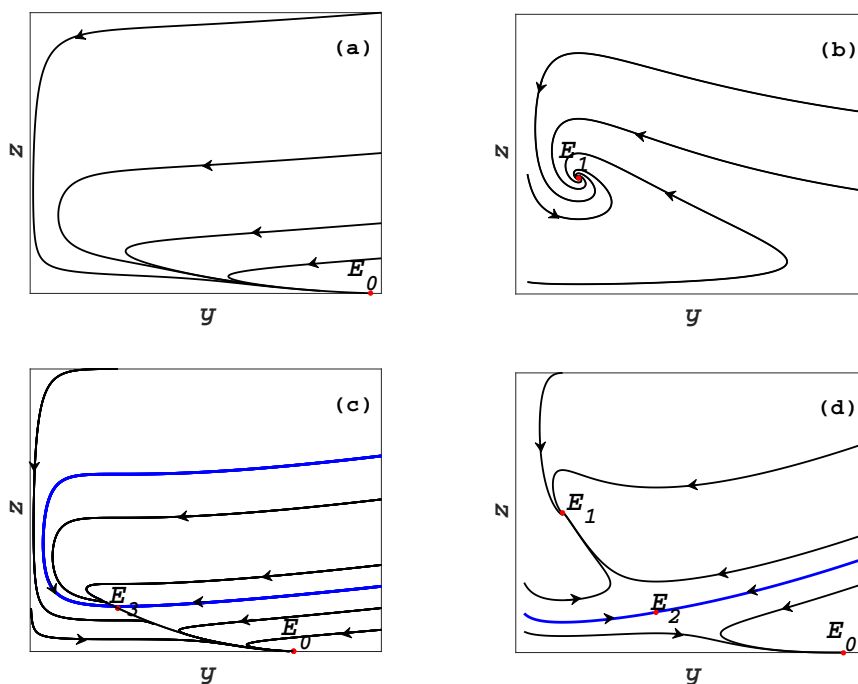


图 2 系统(3)在可行域上的全局动力学性态

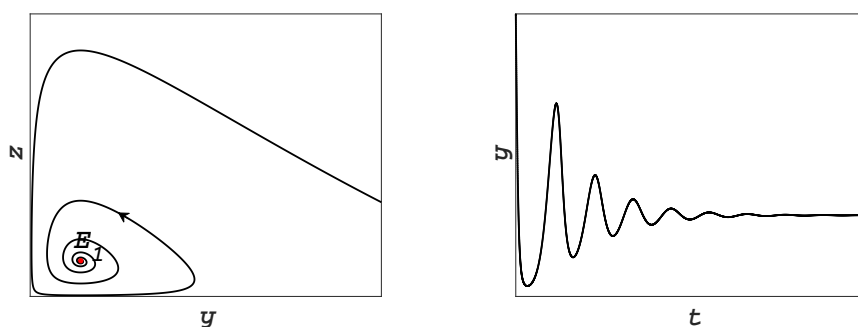


图 3 系统(3)存在的唯一正平衡点为焦点时的动力学性态

情形二对应于双稳态现象, 即免疫应答有效控制病毒增殖的免疫控制平衡点和免疫应答无效的病毒控制平衡点均是局部渐近稳定的. 对应于图2(c)和(d), 图中均存在稳定流形(用粗线标出). 该流形将可行域分为两个部分, 如此不同部分的初始条件分别对应免疫反应控制病毒增殖和免疫反应对慢性病毒感染不起作用的情况. 双稳态现象揭示了控制病毒感染的结果对初始状态的依赖性.

最后, 考虑到病毒激活免疫系统的过程有时存在滞后现象, 可将免疫细胞分为未成熟和成熟两类. 如果将免疫细胞的成熟期假设为 τ , 并考虑成熟过程中免疫细胞的损耗, 便对应本文所

研究的模型可得到带有时滞的病毒-免疫动力学模型

$$\begin{aligned} y' &= \frac{ry}{\varepsilon+y} - ay - pyz, \\ z_1' &= \frac{czy}{1+dy} - e^{-\mu\tau} \frac{cy(t-\tau)z(t-\tau)}{1+dy(t-\tau)} - \mu z_1, \\ z' &= e^{-\mu\tau} \frac{cy(t-\tau)z(t-\tau)}{1+dy(t-\tau)} - qyz - bz, \end{aligned} \quad (19)$$

在模型(19)中, z_1 代表未成熟的免疫细胞, $e^{-\mu\tau}$ 表述未成熟免疫细胞经过成熟期后的存活概率. 相应地, $e^{-\mu\tau} \frac{cy(t-\tau)z(t-\tau)}{1+dy(t-\tau)}$ 即为未成熟免疫细胞项成熟免疫细胞的转化速率. 该模型将在之后的文章中进行讨论.

参考文献:

- [1] Lechner F, Wong D K, Dunbar P R, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus[J]. *J Exp Med*, 2000, 191(9): 1499-1512.
- [2] Lechner F, Sullivan J, Spiegel H, et al. Why do cytotoxic T lymphocytes fail to eliminate hepatitis C virus? Lessons from studies using major histocompatibility complex class I peptide tetramers[J]. *Philos T R Soc B*, 2000, 355(1400): 1085-1092.
- [3] Kalams S A, Walker B D. The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(12): 2199-2204.
- [4] Rosenberg E S, Altfel J, Poon S H, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection[J]. *Nature*, 2000, 407(6803): 523-526.
- [5] Maini M K, Bertolotti A. How can the cellular immune response control hepatitis B virus replication?[J]. *J Viral Hepat*, 2000, 7(5): 321-326.
- [6] Diepolder H M, Jung M C, Keller E, et al. A vigorous virus-specific CD4+ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B[J]. *Clin Exper Immunol*, 1998, 113(2): 244-251.
- [7] Lohr H F, Krug S, Herr W, et al. Quantitative and functional analysis of core-specific T-helper cell and CTL activities in acute and chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 1998, 18(6): 405-413.
- [8] Lucas M, Gadola S, Meier U, et al. Frequency and phenotype of circulating Valpha24/Vbeta11 double-positive natural killer T cells during hepatitis C virus infection[J]. *J Virol*, 2003, 77(3): 2251-2257.
- [9] Barnes E, Harcourt G, Brown D, et al. The dynamics of T-lymphocyte responses during combination therapy for chronic hepatitis C virus infection[J]. *Hepatology*, 2002, 36(3): 743-754.
- [10] Perelson A S, Kirschner D E, Boer R D. Dynamics of HIV infection of CD4+T cells[J]. *Math Biosci*, 1993, 114(1): 81-125.
- [11] Huang Gang, Ma Wanbiao, Takeuchi Y. Global properties for virus dynamics model with beddington-deangelis functional response[J]. *Appl Math Lett*, 2009, 22(11): 1690-1693.
- [12] Komarova N L, Barnes E, Klenerman P, et al. Boosting immunity by antiviral drug therapy: A simple relationship among timing, efficacy, and success[J]. *P Natl Acad Sci*, 2003, 100(4): 1855-1860.
- [13] Wang Shaoli, Xu Fei. Thresholds and bistability in virus-immune dynamics[J]. *Appl Math Lett*, 2018, 78(1): 105-111.

- [14] Shu Hongying, Wang Lin, Watmough J. Sustained and transient oscillations and chaos induced by delayed antiviral immune response in an immunosuppressive infection model[J]. *J Math Biol*, 2013, 68(1-2): 477-503.
- [15] Li Jia, Li Jianquan, Li Yiqun. Global Dynamics of a Chronic Virus Infection Model with Bell-shaped Proliferation Rate of Specific Immune Cells[J]. *Chin J Eng Math*, 2017, 34(4): 424-436.
- [16] Li Qingsheng, Duan Lijie, Jacob D, et al. Peak SIV replication in resting memory CD4+T cells depletes gut lamina propria CD T cells[J]. *Nature*, 2005, 434(7037): 1148-1152.
- [17] Mattapallil J J, Douek D C, Hill B, et al. Massive infection and loss of memory CD4+T cells in multiple tissues during acute SIV infection[J]. *Nature*, 2005, 434(7037): 1093-1097.
- [18] Veazey R S, Lackner A A. HIV swiftly guts the immune system[J]. *Nat Med*, 2005, 11(5): 469-470.
- [19] Boer R D. Understanding the Failure of CD8⁺ T-Cell Vaccination against Simian/Human Immunodeficiency Virus[J]. *J Virol*, 2007, 81(6): 2838-2848.
- [20] Gukenheimer J, Holmes P. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*[M]. Berlin: Springer, 1990.
- [21] Zhang Zhifen, Ding Tongren, Huang Wenzao, et al. *Qualitative Theory of Differential Equations*[M]. Rhode Island: American Mathematical Society, 1992.
- [22] 马知恩, 周义仓, 李承治. *常微分方程定性方法与稳定性方法*, 第2版[M]. 北京: 科学出版社, 2015.

A qualitative analysis of an virus-immune dynamical model with virus saturation proliferation

MA Xiang-xiang, LI Jian-quan

(School of Mathematics and Data Sciences, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

Abstract: Based on the Michaelis-Menten function of virus proliferation rate, a model of interaction between specific immune cells and viruses with saturated virus proliferation was proposed. It is found that the model has at most two positive equilibria and that the saddle-node bifurcation can occur under certain conditions. The local stability of equilibria is discussed by the central manifold theorem. Bendixson-Dulac theorem is applied to eliminate the existence of periodic solutions, and the global dynamics of the model is obtained. The results of the interaction between the virus and the immune system are shown to be dependent on the initial conditions when there are two positive equilibria, and the sustained oscillations of the viral load and immune cells are possible.

Keywords: virus-immune system; equilibria; stability; saddle-node bifurcation

MR Subject Classification: 39A05; 34B10