

一类具有细胞-细胞传播和免疫损害的HIV-1 感染动力学模型

徐 瑞^{1,2,*}, 官云英^{1,2,3}, 任华荣^{1,2,3}

(1. 山西大学 复杂系统研究所, 山西太原 030006;

2. 山西省疾病防控的数学技术与大数据分析重点实验室, 山西太原 030006;

3. 山西大学 数学科学学院, 山西太原 030006)

摘 要: 基于病毒-细胞感染和细胞-细胞传播两种机制, 研究一类具有胞内时滞, CTL免疫反应和免疫损害的HIV-1感染动力学模型. 通过计算得到了病毒感染基本再生率. 通过分析特征方程根的分布, 讨论了模型的病毒未感染平衡点和慢性感染平衡点的局部稳定性. 通过构造适当的Lyapunov泛函并应用LaSalle不变性原理, 证明了模型的全局动力学性态由病毒感染基本再生率完全确定: 若基本再生率小于1, 则病毒未感染平衡点全局渐近稳定; 若基本再生率大于1, 则慢性感染平衡点全局渐近稳定. 进一步, 通过数值模拟说明了理论结果, 并对参数进行了敏感性分析, 确定了参数对病毒感染基本再生率的影响程度.

关键词: HIV-1感染; 细胞-细胞传播; 胞内时滞; 免疫损害; 稳定性

中图分类号: O175

文献标识码: A **文章编号:** 1000-4424(2024)02-0163-12

§1 引 言

获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的一种传染性疾病. HIV包括两种亚型HIV-1和HIV-2, 其中HIV-1是高致病性的病毒. HIV-1的攻击目标是免疫系统中最重要CD4⁺T淋巴细胞, 这些细胞在身体对抗疾病和病原体方面扮演着关键的角色. 因此当HIV-1不断复制和攻击宿主时, 免疫系统会逐渐受损, 导致身体失去对其他感染和疾病侵袭的有效抵抗能力, 这也使得感染者更容易患上许多类型的癌症, 其中大多数是与病毒相关的癌症, 如卡波西肉瘤和非霍奇金淋巴瘤^[1]. 此外以目前的医疗水平, HIV-1并不能被彻底清除. 因此为了更好地控制体内病毒的复制, 了解HIV-1感染动力学变得至关重要.

收稿日期: 2022-11-02 修回日期: 2023-07-15

*通讯作者, E-mail: xurui@sxu.edu.cn; rxu88@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(12271317; 11871316)

许多数学模型已被用于分析和研究宿主体内病毒的感染过程和动力学行为^[2]. 例如[3]提出了HIV-1感染动力学基础模型

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t), \\ \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - ay(t), \\ \dot{v}(t) &= ky(t) - uv(t),\end{aligned}\quad (1.1)$$

其中 $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$ 分别为 t 时刻易感靶细胞, 被感染靶细胞和游离病毒颗粒的浓度. λ 表示易感靶细胞的生成率; d 表示易感靶细胞的死亡率; βxv 表示易感靶细胞被病毒粒子感染的速率; a 表示被感染靶细胞的死亡率; k 表示一个被感染靶细胞释放游离病毒颗粒的速率; u 表示游离病毒颗粒的清除率.

模型(1.1)只考虑了宿主体内病毒与易感靶细胞及被感染靶细胞之间的相互作用. 事实上, 细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)是人体中一种重要的免疫细胞, 在感染初期具有抑制HIV-1复制的作用^[4]. 文献[5]提出了具有CTL免疫反应的HIV-1感染动力学模型

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \beta x(t)v(t), \\ \dot{y}(t) &= \beta x(t)v(t) - ay(t) - py(t)z(t), \\ \dot{v}(t) &= ky(t) - uv(t), \\ \dot{z}(t) &= f(y, z) - bz(t),\end{aligned}\quad (1.2)$$

其中 $z(t)$ 表示 t 时刻T细胞的浓度, $f(y, z)$ 刻画了病毒引起的CTL免疫反应. 文献[6]假设CTL免疫反应的强度仅依赖于被感染靶细胞的浓度, 即 $f(y, z) = cy$, c 表示CTL免疫反应被激活的速率. pyz 表示被感染靶细胞的清除率. 然而寄生虫种群通常会在适宜的环境中生长, 直到达到一定的浓度或受到宿主免疫系统的限制, 这表明细胞免疫过程涉及到复杂的非线性相互作用^[7]. 为了更准确地描述这种相互关系, 文[8]提出了饱和清除率 $pyz/(1 + \omega z)$.

模型(1.1)和(1.2)都采用了双线性发生率来描述游离病毒感染易感靶细胞的过程. 然而游离病毒颗粒和易感靶细胞的实际发生率并不一定是严格线性的^[9]. 因此文献[10]提出一种饱和感染率 $\beta xv/(1 + \alpha v)$. 其中 $1 + \alpha v$ 表示抑制效应的程度. 相比于双线性感染率 βxv , 饱和感染率 $\beta xv/(1 + \alpha v)$ 更准确地刻画游离病毒颗粒感染易感靶细胞的动力学行为.

模型(1.1)和(1.2)假设被感染靶细胞产生新的病毒的过程是即刻发生的, 即一旦病毒接触到靶细胞, 被感染靶细胞就开始释放病毒. 然而在HIV-1感染过程中, 病毒需要在靶细胞内进行一系列复制和组装等步骤才能产生新的病毒, 即病毒进入易感靶细胞并产生游离病毒需要一定的时间. 为了更准确地描述HIV-1的感染过程, 文献[11]引入了胞内时滞的概念, 胞内时滞描述了病毒粒子进入易感靶细胞到产生新的病毒粒子所需要的时间^[12-13].

模型(1.1)和(1.2)仅考虑了易感靶细胞被游离病毒感染. 事实上, 通过病毒诱导的结构(称为病毒学突触)HIV-1可以从被感染靶细胞直接转移到易感靶细胞(细胞-细胞传播)^[14]. 细胞-细胞传播不仅可以促进体内病毒的快速传播, 还可以阻断和抑制宿主体内的CTL免疫反应, 从而影响疾病进程^[15].

此外HIV-1产生突变可以逃避特定的免疫反应^[16]. 例如在HIV-1感染过程中, HIV-1通过与树突状细胞相互作用, 抑制其成熟和活化过程, 减少树突状细胞激活 $CD4^+$ T细胞的能力, 从而降低了免疫系统对HIV-1的应答能力, 使得HIV-1逃避免疫系统的攻击, 导致感染持续存在并对宿主的免疫功能造成一定的损害^[17].

基于文献[3, 5, 10-11, 15-16]的工作, 本文研究病毒-细胞感染, 细胞-细胞传播, CTL免疫反应和免疫损害以及被感染靶细胞的饱和清除率对于HIV-1感染的影响. 为此考虑时滞微分系统

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \lambda - dx(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \alpha v(t)} - \beta_1 x(t)y(t), \\ \dot{y}(t) &= \frac{\beta e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau)}{1 + \alpha v(t-\tau)} + \beta_1 e^{-m\tau} x(t-\tau)y(t-\tau) - ay(t) - \frac{py(t)z(t)}{1 + \omega z(t)}, \\ \dot{v}(t) &= ky(t) - uv(t), \\ \dot{z}(t) &= cy(t) - bz(t) - ny(t)z(t),\end{aligned}\quad (1.3)$$

其中 $x(t)$, $y(t)$, $v(t)$, $z(t)$ 分别表示 t 时刻易感靶细胞, 被感染靶细胞, 游离病毒颗粒和T细胞的浓度, 其它参数见表1.

表 1 参数的定义

符号	定义
λ	易感染靶细胞的生成率
d	易感染靶细胞的死亡率
β	病毒对易感靶细胞的感染率系数
β_1	被感染靶细胞对易感染靶细胞的传播率系数
α	表示饱和和感染率系数
τ	病毒粒子进入靶细胞并产生新的病毒粒子的时间
$e^{-m\tau}$	被感染靶细胞从 $t - \tau$ 时刻到 t 时刻的存活率
a	被感染靶细胞的死亡率
p	CTL免疫反应对被感染靶细胞的杀伤速率
ω	饱和清除率系数
k	每个被感染靶细胞释放游离病毒颗粒的速率
u	游离病毒颗粒的清除率
c	CTL免疫反应被激活的速率
b	T细胞的死亡率
n	CTL免疫反应的损伤率

系统(1.3)满足初始条件

$$\begin{aligned}x(\theta) &= \phi_1(\theta), y(\theta) = \phi_2(\theta), v(\theta) = \phi_3(\theta), z(\theta) = \phi_4(\theta), \\ \phi_i(\theta) &\geq 0, \theta \in [-\tau, 0], \phi_i(0) > 0 (i = 1, 2, 3, 4),\end{aligned}\quad (1.4)$$

其中 $(\phi_1(\theta), \phi_2(\theta), \phi_3(\theta), \phi_4(\theta)) \in \mathbf{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_{+0}^4)$, $\mathbf{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_{+0}^4)$ 表示区间 $[-\tau, 0]$ 映射到 $\mathbf{R}_{+0}^4$ 的连续函数构成的Banach空间, 其中 $\mathbf{R}_{+0}^4 = \{(x, y, v, z) : x \geq 0, y \geq 0, v \geq 0, z \geq 0\}$. 根据泛函微分方程的基本理论^[18]可以证明, 系统(1.3)存在满足初始条件(1.4)的唯一解.

本文的结构如下: §2证明系统(1.3)-(1.4)解的正性和有界性; §3通过分析特征方程根的分布, 研究系统(1.3)的病毒未感染平衡点和慢性感染平衡点的局部渐近稳定性; §4通过构造适当

的Lyapunov泛函并应用LaSalle不变性原理, 研究系统(1.3)的病毒未感染平衡点和慢性感染平衡点的全局渐近稳定性; §5通过敏感性分析来研究参数对病毒感染基本再生率的影响.

§2 解的正性和有界性

本节证明系统(1.3)满足初始条件(1.4)解的正性和有界性.

定理 2.1 对任意 $t \geq 0$, 系统(1.3)满足初始条件(1.4)的解都是正的.

证 设 $(x(t), y(t), v(t), z(t))$ 是系统(1.3)满足初始条件(1.4)的解.

反证法. 设存在最小的时刻 $t_1 > 0$ 使得 $x(t_1) = 0$, 且对任意给定的 $t \in [0, t_1)$, 有 $x(t) > 0$, $\dot{x}(t_1) \leq 0$. 而由系统(1.3)的第一个方程可得 $\dot{x}(t_1) = \lambda > 0$, 与假设矛盾. 故对于任意 $t \geq 0$, 都有 $x(t) > 0$.

下面证明当 $t \in [0, \tau]$ 时, $y(t) > 0$. 若否, 则存在最小时刻 $t_2 \in [0, \tau]$, 使得 $y(t_2) = 0$. 当 $t \in [0, t_2]$ 时, 由系统(1.3)的最后两个方程可得

$$\dot{v}(t) \geq -uv(t), \quad \dot{z}(t) \geq -bz(t) - ny(t)z(t),$$

由此可得

$$v(t) \geq v(0)e^{-ut}, \quad z(t) \geq z(0)e^{-\int_0^t (b+ny(u))du}.$$

由 $v(0) > 0, z(0) > 0$ 可知, $v(t) > 0, z(t) > 0$.

由系统(1.3)的第二个方程和初始条件(1.4)可得

$$y(t) \geq y(0)e^{-\int_0^t [a + \frac{p z(\sigma)}{1 + \omega z(\sigma)}] d\sigma} > 0, t \in [0, t_2],$$

与假设矛盾. 故对于任意 $t \in [0, \tau]$, 有 $y(t) > 0, v(t) > 0, z(t) > 0$. 类似地, 当 $t \in [\tau, 2\tau]$ 时, 可以证明 $y(t) > 0, v(t) > 0, z(t) > 0$. 由数学归纳法可以证明, 对于任意 $t \geq 0$, 有 $y(t) > 0, v(t) > 0, z(t) > 0$. 故系统(1.3)满足初始条件(1.4)的解都是正的.

定理 2.2 对任意 $t \geq 0$, 系统(1.3)满足初始条件(1.4)的解最终有界.

证 定义

$$H(t) = x(t - \tau) + e^{m\tau}y(t) + \frac{ae^{m\tau}}{3k}v(t) + \frac{ae^{m\tau}}{3c}z(t).$$

沿着系统(1.3)的正解计算 $H(t)$ 的全导数可得

$$\begin{aligned} \dot{H}(t) = & \lambda - dx(t - \tau) - \frac{ae^{m\tau}}{3}y(t) - \frac{aue^{m\tau}}{3k}v(t) - \frac{abe^{m\tau}}{3c}z(t) \\ & - \frac{py(t)z(t)e^{m\tau}}{1 + \omega z(t)} - \frac{any(t)z(t)e^{m\tau}}{3c} \leq \lambda - h_1 H(t), \end{aligned}$$

由此可得 $\lim_{t \rightarrow \infty} \sup H(t) \leq \frac{\lambda}{h_1}$, 其中 $h_1 = \min \{a/3, b, d, u\}$. 因此系统(1.3)满足初始条件(1.4)的解最终有界. 因此集合

$$\Gamma = \left\{ (x, y, v, z) \mid 0 \leq x \leq \frac{\lambda}{h_1}, 0 \leq y \leq \frac{\lambda}{h_1} e^{-m\tau}, 0 \leq v \leq \frac{3k\lambda}{ah_1} e^{-m\tau}, 0 \leq z \leq \frac{3c\lambda}{ah_1} e^{-m\tau} \right\}$$

是系统(1.3)的正不变集.

§3 平衡点的局部稳定性

本节通过分析特征方程根的分布情况, 讨论系统(1.3)各可行平衡点的局部稳定性.

显然系统(1.3)总存在一个病毒未感染平衡点 $E_1(\lambda/d, 0, 0, 0)$. 以下基于文献[19]中的下一代矩阵方法计算系统(1.3)的病毒感染基本再生率.

将系统(1.3)在病毒未感染平衡点 E_1 处线性化可得

$$\dot{y}(t) = \frac{\lambda\beta e^{-m\tau}v(t-\tau)}{d} + \frac{\lambda\beta_1 e^{-m\tau}y(t-\tau)}{d} - ay(t), \quad \dot{v}(t) = ky(t) - uv(t). \quad (3.1)$$

定义 $\psi(t) = (y(t), v(t))^T$, 则系统(3.1)可改写为

$$\dot{\psi}(t) = F\psi(t-\tau) - V\psi(t),$$

其中

$$F = \begin{bmatrix} \frac{\lambda\beta_1 e^{-m\tau}}{d} & \frac{\lambda\beta e^{-m\tau}}{d} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} a & 0 \\ -k & u \end{bmatrix}.$$

此外系统(1.3)感染仓室的内部进化由线性微分系统 $\dot{\psi}(t) = -V\psi(t)$ 确定. 直接计算可得

$$\psi(t) = e^{-Vt}\psi(0),$$

其中 $\psi(0) = (y(0), v(0))^T$. 系统(3.1)新感染细胞的总量为

$$\int_{\tau}^{\infty} F\psi(t-\tau)dt = \int_{\tau}^{\infty} Fe^{-V(t-\tau)}\psi(0)dt = \int_0^{\infty} Fe^{-Vt}\psi(0)dt = FV^{-1}\psi(0).$$

由文献[19], 通过计算 FV^{-1} 的谱半径可得系统(1.3)的病毒感染基本再生率为

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\lambda e^{-m\tau}\beta_1}{ad} + \frac{k\lambda e^{-m\tau}\beta}{adu}.$$

不难验证, 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 系统(1.3)至少存在一个慢性感染平衡点 $E^*(x^*, y^*, v^*, z^*)$, 其中

$$x^* = \frac{[au(bk + nuv^* + \omega cuv^*) + pu^2 cv^*](1 + \alpha v^*)}{[k\beta e^{-m\tau} + u\beta_1 e^{-m\tau}(1 + \alpha v^*)](bk + nuv^* + \omega cuv^*)}, \quad y^* = \frac{uv^*}{k}, \quad z^* = \frac{cuv^*}{bk + nuv^*},$$

其中 v^* 为方程

$$f(v) = a_1 v^3 + a_2 v^2 + a_3 v + a_4 = 0 \quad (3.2)$$

的正实根, 这里

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{\beta_1 u^3 \alpha}{k} (an + a\omega c + pc), \\ a_2 &= \beta_1 u^2 ab\alpha + \frac{\beta_1 u^3}{k} pc + \frac{\beta_1 u^3}{k} a\omega c + \frac{\beta_1 u^3}{k} an + \beta pu^2 c + \beta a\omega cu^2 + \beta anu^2 \\ &\quad - dpu^2 c\alpha + da\omega cu^2 \alpha + danu^2 \alpha + \lambda u\beta e^{-m\tau} \alpha \omega cu + \lambda u\beta e^{-m\tau} \alpha nu, \\ a_3 &= \beta_1 u^2 ab + \beta aubk + daubk\alpha + dpu^2 c + da\omega cu^2 + danu^2 - \lambda k\beta_1 e^{-m\tau} \omega cu \\ &\quad - \lambda k\beta e^{-m\tau} \omega cu - \lambda u\beta_1 e^{-m\tau} nu - \lambda k\beta e^{-m\tau} nu - \lambda u\beta_1 e^{-m\tau} \alpha bk, \\ a_4 &= daubk(1 - \mathcal{R}_0). \end{aligned}$$

定理 3.1 对于系统(1.3), 若 $\mathcal{R}_0 < 1$, 则病毒未感染平衡点 $E_1(\lambda/d, 0, 0, 0)$ 局部渐近稳定; 若 $\mathcal{R}_0 > 1$, 则 E_1 不稳定.

证 系统(1.3)在 E_1 处的特征方程为

$$(s+d)(s+b)[s^2 + (u+a - \beta_1 \frac{\lambda}{d} e^{-(m+s)\tau})s + au(1 - \mathcal{R}_0)] = 0. \quad (3.3)$$

显然方程(3.3)总有两个负实根 $s_1 = -d$, $s_2 = -b$, 其余的根由方程

$$g(s) = s^2 + (u + a - \beta_1 \frac{\lambda}{d} e^{-(s+m)\tau})s + au(1 - \mathcal{R}_0) = 0 \quad (3.4)$$

确定.

当 $\tau = 0$ 时, 方程(3.4)变为

$$g(s) = s^2 + (u + a - \frac{\beta_1 \lambda}{d})s + au(1 - \mathcal{R}_0) = 0. \quad (3.5)$$

显然若 $\mathcal{R}_0 < 1$, 方程(3.5)没有正实根. 因此当 $\tau = 0$ 时, 平衡点 E_1 是局部渐近稳定的.

当 $\tau > 0$ 时, 设方程(3.5)有一个根 $\xi = iw$, 其中 $w \geq 0$, 将 ξ 代入方程(3.5)并分离实虚部可得

$$\begin{aligned} (a + u)w &= \beta_1 w \frac{\lambda}{d} e^{-m\tau} \cos(w\tau) - (u\beta_1 \frac{\lambda}{d} e^{-m\tau} + \beta k \frac{\lambda}{d} e^{-m\tau}) \sin(w\tau), \\ au - w^2 &= \beta_1 w \frac{\lambda}{d} e^{-m\tau} \sin(w\tau) - (u\beta_1 \frac{\lambda}{d} e^{-m\tau} + \beta k \frac{\lambda}{d} e^{-m\tau}) \cos(w\tau). \end{aligned} \quad (3.6)$$

将上面两个方程平方后相加可得

$$w^4 + \left[u^2 + a^2 - \left(\frac{\beta_1 \lambda}{d} \right)^2 e^{-2m\tau} \right] w^2 + u^2 a^2 (1 - \mathcal{R}_0^2) = 0. \quad (3.7)$$

显然若 $\mathcal{R}_0 < 1$, 则方程(3.7)没有正实根. 所以方程(3.4)的根都具有负实部. 因此当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 平衡点 E_1 是局部渐近稳定的.

若 $\mathcal{R}_0 > 1$, 由于 $g(s)$ 是关于 s 的连续函数, 并且满足

$$g(0) = au(1 - \mathcal{R}_0) < 0, \quad \lim_{s \rightarrow +\infty} g(s) = +\infty.$$

因此 $g(s) = 0$ 至少有一个正实根, 故平衡点 E_1 是不稳定的.

定理 3.2 对于系统(1.3), 若 $\mathcal{R}_0 > 1$, 则慢性感染平衡点 $E^*(x^*, y^*, v^*, z^*)$ 是局部渐近稳定的.

证 系统(1.3)在平衡点 E^* 的特征方程为

$$\begin{aligned} (s + d + \frac{\beta_1 v^*}{1 + \alpha v^*} + \beta_1 y^*)(s + u) \left[(s + a + \frac{pz^*}{1 + \omega z^*})(s + b + ny^*) + \frac{py^*(c - nz^*)}{(1 + \omega z^*)^2} \right] \\ = e^{-(s+m)\tau} (s + d)(s + b + ny^*) \left[\beta_1 x^*(s + u) + k \frac{\beta x^*}{(1 + \alpha v^*)^2} \right]. \end{aligned} \quad (3.8)$$

下面证明方程(3.8)的根都具有负实部. 否则方程(3.8)至少存在一个根 $\eta = r_1 + ir_2$, 其中 $r_1 \geq 0$, 在此情形下

$$\begin{aligned} \left| \eta + d + \frac{\beta x^*}{1 + \alpha v^*} + \beta_1 y^* \right| &> |\eta + d| > |e^{-\eta\tau}(\eta + d)|. \\ \text{由 } \frac{\beta e^{-m\tau} x^* v^*}{1 + \alpha v^*} + \beta_1 e^{-m\tau} x^* y^* &= ay^* + \frac{py^* z^*}{1 + \omega z^*} \text{ 和 } ky^* = uv^* \text{ 可得} \\ \left| (\eta + u) \left[(\eta + a + \frac{pz^*}{1 + \omega z^*})(\eta + b + ny^*) + \frac{py^*(c - nz^*)}{(1 + \omega z^*)^2} \right] \right| \\ &> \left| (\eta + b + ny^*) \left[\beta_1 e^{-m\tau} x^*(\eta + u) + \frac{k\beta e^{-m\tau} x^*}{(1 + \alpha v^*)^2} \right] \right|. \end{aligned}$$

因此

$$\begin{aligned} & \left| \left(\eta + d + \frac{\beta x^*}{1 + \alpha v^*} + \beta_1 y^* \right) (\eta + u) \left[\left(\eta + a + \frac{p z^*}{1 + \omega z^*} \right) (\eta + b + n y^*) + \frac{p y^* (c - n z^*)}{(1 + \omega z^*)^2} \right] \right| \\ & > \left| e^{-(\eta+m)\tau} (\eta + d) (\eta + b + n y^*) \left[\beta_1 x^* (\eta + u) + \frac{k \beta x^*}{(1 + \alpha v^*)^2} \right] \right|. \end{aligned} \quad (3.9)$$

显然(3.9)式与方程(3.8)矛盾. 因此若 $\mathcal{R}_0 > 1$, 则方程(3.8)的根都具有负实部, 即 E^* 是局部渐近稳定的.

§4 全局渐近稳定性

本节通过构造适当的Lyapunov泛函并应用LaSalle不变性原理研究系统(1.3)的各可行平衡点的全局渐近稳定性.

定理 4.1 若 $\mathcal{R}_0 < 1$, 则病毒未感染平衡点 $E_1(\lambda/d, 0, 0, 0)$ 是全局渐近稳定的.

证 设 $(x(t), y(t), v(t), z(t))$ 是系统(1.3)满足初始条件(1.4)的任意正解. 定义

$$\begin{aligned} V_1(t) = & x(t) - x_0 - x_0 \ln \frac{x(t)}{x_0} + e^{m\tau} y(t) + \frac{\beta x_0}{u} v(t) + \frac{a e^{m\tau}}{c} (1 - \mathcal{R}_0) z(t) \\ & + \beta \int_{t-\tau}^t \frac{x(s)v(s)}{1 + \alpha v(s)} ds + \beta_1 \int_{t-\tau}^t x(s)y(s) ds, \end{aligned} \quad (4.1)$$

其中 $x_0 = \lambda/d$. 沿着系统(1.3)的正解计算 $V_1(t)$ 的全导数, 可得

$$\dot{V}_1(t) = -d \frac{(x - x_0)^2}{x} - \frac{\alpha \beta x_0 v^2(t)}{1 + \alpha v(t)} - \frac{e^{m\tau} p y(t) z(t)}{1 + n z(t)} - \frac{a e^{m\tau}}{c} (1 - \mathcal{R}_0) (b + n y(t)) z(t). \quad (4.2)$$

因此当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, $\dot{V}_1(t) \leq 0$, 当且仅当

$$x = \frac{\lambda}{d}, y = 0, v = 0, z = 0$$

时等号成立, 并且 $M_1 = \{E_1\} \in \Gamma$ 是

$$\{(x(t), y(t), v(t), z(t)) : \dot{V}_1(t) = 0\}$$

的最大不变集. 由LaSalle不变性原理可知 E_1 是全局吸引的. 此外由定理3.1可知, E_1 是局部渐近稳定的, 从而 E_1 是全局渐近稳定的.

定理 4.2 若 $\mathcal{R}_0 > 1$, 则系统(1.3)的慢性感染平衡点 $E^*(x^*, y^*, v^*, z^*)$ 是全局渐近稳定的.

证 设 $(x(t), y(t), v(t), z(t))$ 是系统(1.3)满足初始条件(1.4)的任意正解. 定义

$$\begin{aligned} V_2(t) = & x - x^* - x^* \ln \frac{x}{x^*} + e^{m\tau} \left(y - y^* - y^* \ln \frac{y}{y^*} \right) \\ & + \frac{\beta x^*}{u(1 + \alpha v^*)} \left(v - v^* - v^* \ln \frac{v}{v^*} \right) + \frac{p e^{m\tau} y^*}{b(1 + \omega z^*)^2} \left(z - z^* - z^* \ln \frac{z}{z^*} \right) \\ & + \beta_1 \int_{t-\tau}^t \left(x(s)y(s) - x^* y^* - x^* y^* \ln \frac{x(s)y(s)}{x^* y^*} \right) ds \\ & + \beta \int_{t-\tau}^t \left(\frac{x(s)v(s)}{1 + \alpha v(s)} - \frac{x^* v^*}{1 + \alpha v^*} - \frac{x^* v^*}{1 + \alpha v^*} \ln \frac{(1 + \alpha v^*)x(s)v(s)}{x^* v^* (1 + \alpha v(s))} \right) ds. \end{aligned} \quad (4.3)$$

沿着系统(1.3)的正解计算 $V_2(t)$ 的全导数可得

$$\dot{V}_2(t) = -\frac{d(x(t) - x^*)^2}{x(t)} - \left(\frac{\beta x^* v^*}{1 + \alpha v^*} + \beta_1 x^* y^* \right) \left(\frac{x^*}{x(t)} - 1 - \ln \frac{x^*}{x(t)} \right)$$

$$\begin{aligned}
& -\frac{\beta x^* v^*}{1 + \alpha v^*} \left(\frac{y^*(1 + \alpha v^*)x(t - \tau)v(t - \tau)}{x^* v^* y(t)(1 + \alpha v(t - \tau))} - 1 - \ln \frac{y^*(1 + \alpha v^*)x(t - \tau)v(t - \tau)}{x^* v^* y(t)(1 + \alpha v(t - \tau))} \right) \\
& -\frac{\beta x^* v^*}{1 + \alpha v^*} \left(\frac{v^* y(t)}{y^* v(t)} - 1 - \ln \frac{v^* y(t)}{y^* v(t)} \right) \\
& -\frac{\beta x^* v^*}{1 + \alpha v^*} \left(\frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v^*} - 1 - \ln \frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v^*} \right) \\
& -\beta_1 x^* y^* \left(\frac{x(t - \tau)y(t - \tau)}{x^* y(t)} - 1 - \ln \frac{x(t - \tau)y(t - \tau)}{x^* y(t)} \right) \\
& + \frac{n p e^{m\tau} y^* z^* y(t)}{b(1 + \omega z^*)^2} \left(2 - \frac{z(t)}{z^*} - \frac{z^*}{z(t)} \right) \\
& - \frac{\alpha \beta x^* (v(t) - v^*)^2}{(1 + \alpha v^*)^2 (1 + \alpha v(t))} \\
& - \frac{p e^{m\tau} (y(t) + \omega y^* z(t))(z(t) - z^*)^2}{z(t)(1 + \omega z^*)^2 (1 + \omega z(t))}.
\end{aligned} \tag{4.4}$$

因此当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, $\dot{V}_2(t) \leq 0$, 当且仅当 $x = x^*, y = y^*, v = v^*, z = z^*$ 时等号成立, 并且能够证得 $M_2 = \{E^*\} \in \Gamma$ 是 $\{(x(t), y(t), v(t), z(t)) : \dot{V}_2(t) = 0\}$ 的最大不变集. 由LaSalle不变性原理可知 E^* 是全局吸引的. 此外由定理3.2可知, E^* 是局部渐近稳定的, 从而 E^* 是全局渐近稳定的.

§5 数值模拟

本节选择适当的参数对系统(1.3)进行数值模拟来说明理论结果, 通过敏感性分析确定参数对病毒感染基本再生率 $\mathcal{R}_0$ 的影响程度.

选择参数值^[20-21]为

$$\lambda = 10 \text{ cells ml}^{-1} \text{ day}^{-1}; d = 0.0065 \text{ day}^{-1}; \beta = 4.8 \times 10^{-7} \text{ ml virion}^{-1} \text{ day}^{-1};$$

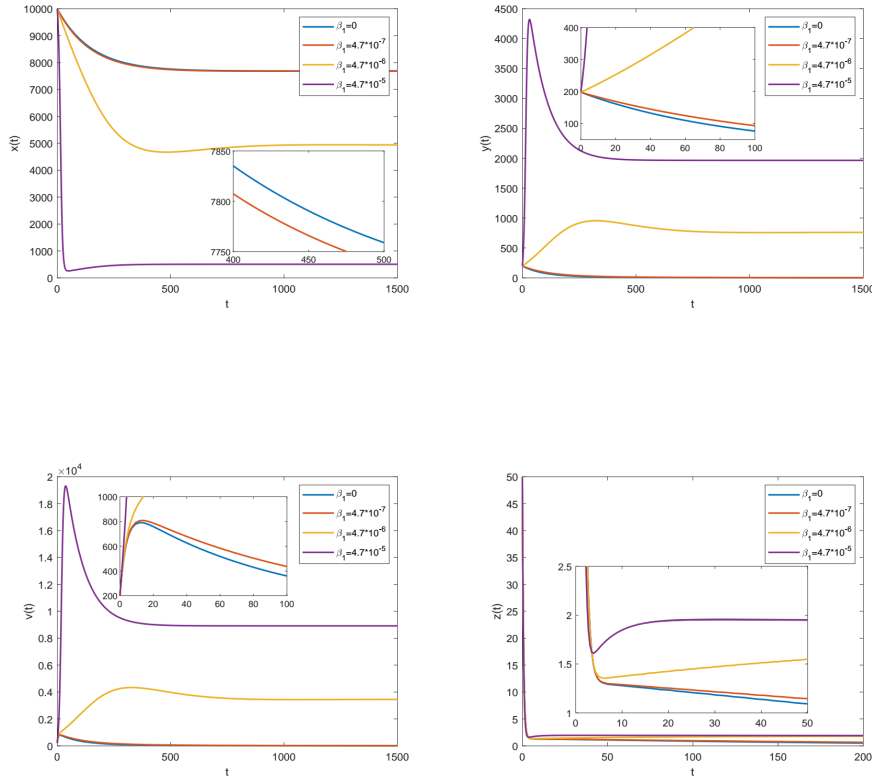
$$\beta_1 = 4.7 \times 10^{-7}; k = 11.349 \text{ virion cell}^{-1} \text{ day}^{-1}; u = 0.25 \text{ day}^{-1}; m = 1.39 \text{ day}^{-1};$$

$$a = 0.01 \text{ day}^{-1}; c = 0.01 \text{ day}^{-1}; b = 0.5 \text{ day}^{-1}; n = 0.005 \text{ ml cells}^{-1} \text{ day}^{-1};$$

$$\alpha = 0.01 \text{ ml virion}^{-1}; \tau = 0.5 \text{ day}; p = 0.001 \text{ ml cells}^{-1} \text{ day}^{-1}; \omega = 0.01 \text{ ml cells}^{-1}.$$

5.1 细胞-细胞传播的影响

分别取 β_1 为 $0, 4.7 \times 10^{-7}, 4.7 \times 10^{-6}$ 和 4.7×10^{-5} 研究细胞-细胞传播对体内病毒感染过程的影响. 图(1)表明, 随着 β_1 的增加被感染靶细胞和病毒会更快达到峰值, 同时峰值也会随着 β_1 的增加而增大. 因此细胞间传播是整个HIV-1感染过程中不可忽视的因素.

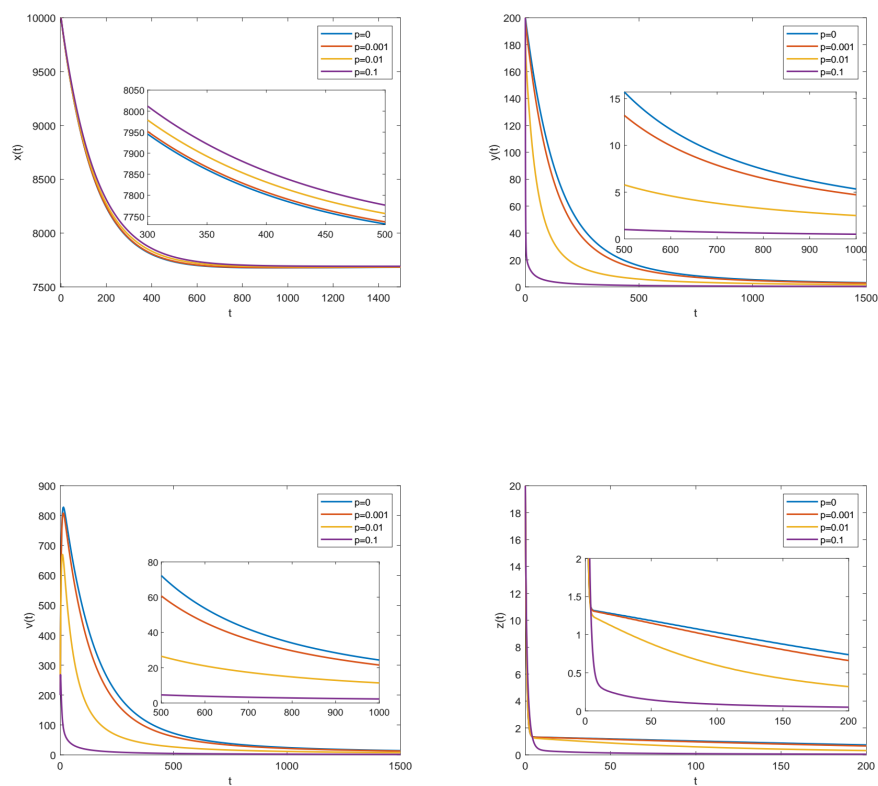
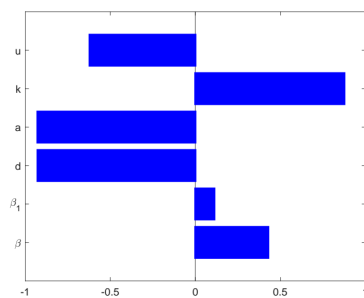
图 1 传播率 β_1 对系统(1.3)的动力学影响

5.2 细胞清除率的影响

本小节对系统(1.3)的不同 p 值进行数值模拟来研究细胞清除率对体内HIV-1感染过程的影响. 由图(2)可知, 随着 p 值的增大, 感染细胞下降速度加快, 病毒粒子达到的峰值水平显著降低且都更快地趋于平衡状态. 这意味着增强被感染靶细胞的清除效果对抑制体内病毒粒子的复制和传播有积极作用.

5.3 敏感性分析

基于文献[22]的拉丁超立方抽样和偏秩相关系数(PRCCs)的方法, 研究参数与病毒感染基本再生率之间的关系. 从图(3)中可以看出, k , β , β_1 与病毒感染基本再生率呈正相关, u , a , d 与病毒感染基本再生率呈负相关. PRCC的绝对值越大, 相关性越强. 降低游离病毒生成速率, 病毒-细胞的感染率, 细胞-细胞的传播率和增强游离病毒的清除率能更有效地减小病毒感染基本再生率 $\mathcal{R}_0$, 从而更好地控制感染者体内的病毒载量.

图2 清除率 p 对系统(1.3)的动力学影响图3 关于 R_0 的PRCCs敏感性分析图

§6 结论

本文研究了具有病毒-细胞感染, 细胞-细胞传播, 饱和发生率, 胞内时滞, CTL免疫反应和免疫损害的HIV-1动力学模型. 对模型进行了分析并计算得到病毒感染基本再生率 $\mathcal{R}_0$ 的表达式. 通过构造适当的Lyapunov泛函并应用LaSalle不变性原理, 证明了若 $\mathcal{R}_0 < 1$, 则病毒未感染平衡点 E_1 是全局渐近稳定的; 若 $\mathcal{R}_0 > 1$, 则慢性感染平衡点 E^* 是全局渐近稳定的. 此外研究了细胞-细胞传播与饱和和细胞清除率对HIV-1动力学的影响. 结果表明, 随着 β_1 的增加, 被感染细胞和病毒达到峰值的速度更快, 同时峰值水平也随着 β_1 的增加而增大, 而且增大细胞的清除效果有助于降低被感染细胞和病毒载量并且抑制病毒的传播.

参考文献:

- [1] Naik P A, Owolabi K M, Yavuz M, et al. Chaotic dynamics of a fractional order HIV-1 model involving AIDS-related cancer cells[J]. Chaos Solit Fract, 2020, 140: 110272.
- [2] Perelson A S, Nelson P W. Mathematical analysis of HIV-1: Dynamics in vivo[J]. SIAM Review, 1999, 41(1): 3-44.
- [3] Nowak M A, Bangham C R. Population dynamics of immune responses to persistent viruses[J]. Science, 1996, 272(5258): 74-79.
- [4] Wang Jinliang, Guan Lijuan. Global stability for a HIV-1 infection model with cell-mediated immune response and intracellular delay[J]. Discrete Cont Dyn Sys B, 2012, 17: 297-302.
- [5] Wang Kaifa, Wang Wendi, Pang Haiyan, et al. Complex dynamic behavior in a viral model with delayed immune response[J]. Phys D, 2007, 226(2): 197-208.
- [6] Wodarz D, Christensen J P, Thomsen A R. The importance of lytic and nonlytic immune responses in viral infections[J]. Trends Immunol, 2002, 23(4): 194-200.
- [7] Ebert D, Zschokke-Rohringer C D, Carius H J. Dose effects and density-dependent regulation of two microparasites of *Daphnia magna*[J]. Oecologia, 2000, 122: 200-209.
- [8] Wang Lianwen, Liu Zhijun, Li Yong. Complete dynamical analysis for a nonlinear HTLV-1 infection model with distributed delay, CTL response and immune impairment[J]. Discerte Contin Dyn Syst-Ser B, 2020, 25(3): 917-933.
- [9] McLean A R, Bostock C J. Scrapie infections initiated at varying doses: an analysis of 117 titration experiments[J]. Philos Trans Roy Soc London Ser B, 2000, 355(1400): 1043-1050.
- [10] Song Xinyu, Neumann A U. Global stability and periodic solution of the viral dynamics[J]. J Math Anal Appl, 2007, 329(1): 281-297.
- [11] Huang Gang, Yokoi H, Takeuchi Y, et al. Impact of intracellular delay, immune activation delay and nonlinear incidence on viral dynamics[J]. Japan J Indust Appl Math, 2011, 28(3): 383-411.
- [12] Xu Rui. Global stability of an HIV-1 infection model with saturation infection and intracellular delay[J]. J Math Anal Appl, 2011, 375(1): 75-81.
- [13] Zhu Huiyan, Zou Xingfu. Impact of delays in cell infection and virus production on HIV-1 dynamics[J]. Math Med Biol, 2008, 25(2): 99-112.
- [14] Hubner W, McNerney G P, Chen Ping, et al. Quantitative 3D video microscopy of HIV transfer across T cell virological synapses[J]. Science, 2009, 323(5922): 1743-1747.

- [15] Wang Jinliang, Lang Jiying, Zou Xingfu. Analysis of an age structured HIV infection model with virus-to-cell infection and cell-to-cell transmission[J]. *Nonlinear Anal Real World Appl*, 2017, 34: 75-96.
- [16] Gourder P J, Phillips R E, Colbert R A, et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS[J]. *Nature Med*, 1997, 3(2): 212.
- [17] Regoes R R, Wodarz D, Nowak M A. Virus dynamics: the effect of target cell limitation and immune responses on virus evolution[J]. *J Theor Biol*, 1998, 191(4): 451-462.
- [18] Hale J K, Lunel S M V. *Introduction to Functional Differential Equations*[M]. New York: Springer, 1993.
- [19] Zhao Xiaoqiang. Basic reproduction ratios for periodic compartmental models with time delay[J]. *J Dyn Diff Equ*, 2017, 29(1): 67-82.
- [20] Wang Jinliang, Guo Min, Liu Xianning, et al. Threshold dynamics of HIV-1 virus model with cell-to-cell transmission, cell-mediated immune responses and distributed delay[J]. *Appl Math Comput*, 2016, 291: 149-161.
- [21] Xu Jinhu, Geng Yan, Zhou Yicang. Global dynamics for an age-structured HIV virus infection model with cellular infection and antiretroviral therapy[J]. *Appl Math Comput*, 2017, 305: 62-83.
- [22] Marino S, Hogue I B, Ray C J. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology[J]. *J Theoret Biol*, 2008, 254(1): 178-196.

Dynamics of a type HIV-1 infection model with cell-to-cell transmission and immune impairment

XU Rui^{1,2}, GONG Yun-ying^{1,2,3}, REN Hua-rong^{1,2,3}

(1. Institute of Complex Systems, Shanxi Univ., Taiyuan 030006, China;

2. Shanxi Provincial Key Laboratory of Mathematical Technology and Big Data Analysis for Disease Prevention and Control, Taiyuan 030006, China;

3. School of Mathematical Sci., Shanxi Univ., Taiyuan 030006, China)

Abstract: Based on the two mechanisms of virus-to-cell infection and cell-to-cell transmissions, a dynamic model of HIV-1 infection with the intracellular delay, CTL immune response and immune impairment is studied. The basic reproduction ratio of virus infection is calculated. By analyzing the distribution of roots of the corresponding characteristic equations, the local stability of the infection-free and chronic-infection equilibria of the model is discussed. By constructing appropriate Lyapunov functionals and using LaSalle's invariance principle, it is proved that the global dynamics of the model can be completely determined by the basic reproduction ratio of virus infection: if the basic reproduction ratio of virus infection is less than unity, the infection-free equilibrium is globally asymptotically stable; If the basic reproduction ratio of virus infection is greater than unity, the chronic-infection equilibrium is globally asymptotically stable. Furthermore, numerical simulations are carried out to illustrate the theoretical results, the sensitivity analysis is performed to determined the the degree of influence of the basic reproduction ratio of virus infection on parameters.

Keywords: HIV-1 infection; cell-to-cell transmission; intracellular delay; immune impairment; stability

MR Subject Classification: 34K20; 92B05