

具有Hill型感染率及CTL自我增殖的病毒动力学模型研究

姚苗然¹, 田妍妮², 王兆国³, 姜翠翠^{4,*}

(1. 河南科技大学 数学与统计学院, 河南洛阳 471000;

2. 三峡大学 三峡数学研究中心, 湖北宜昌 443002;

3. 河南科技大学 医学部, 河南洛阳 471000;

4. 中国人民解放军陆军军医大学 基础医学院数学教研室, 重庆 400038)

摘要: 该文建立了具有Hill型感染率和CTL自我增殖的病毒动力学模型. 文中得到了决定系统动力学性态的阈值, 并通过构造Lyapunov函数研究分析了系统的全局稳定性. 同时通过敏感性分析进一步发现CTL自我增殖率、病毒的感染率和胞内繁殖能力是影响病毒阈值的重要参数. 此外, 数值结果表明: 相较于Hill型感染率, CTL自我增殖率会对病毒感染的严重程度产生更大影响. 当CTL自我增殖率较低时, 个体会发展至具有高病毒载量和高比例感染细胞的稳定态; 而当CTL自我增殖率较高时, 只有具有高感染率和高繁殖力的病毒才能在宿主内持续生存.

关键词: Hill型感染率; CTL自我增殖; 基本再生数; 全局稳定性; 敏感性分析

中图分类号: O175.13

文献标识码: A **文章编号:** 1000-4424(2025)02-0178-15

§1 引言

病毒感染已成为威胁全球人类健康的主要问题之一. 不同类型的病毒, 如乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)和2019新型冠状病毒(2019-nCoV), 对世界公共卫生和经济造成了严重损害^[1-2]. 人们为了解病毒的发展和传播规律做了大量工作, 研究发现大多数病毒都没有能力进行自我繁殖, 而是通过感染宿主靶细胞实现在靶细胞内的寄生, 之后会依靠靶细胞内的营养物质完成增殖, 当病毒达到一定数量后诱导靶细胞裂解死亡, 释放出大量游离的病毒粒子, 而被感染的靶细胞会刺激机体激活细胞毒性T淋巴细胞(CTL), 激活

收稿日期: 2023-12-16 修回日期: 2024-06-27

*通讯作者, Email: jiangcc16@foxmail.com

基金项目: 国家自然科学基金(11901576); 河南省科技攻关项目(242102310103); 河南科技大学引进人才科研资助项目(13480080)

的CTL通过分泌各种细胞因子杀死被感染的靶细胞^[3]. 为更好地了解病毒和免疫系统间的相互作用, 诸多学者建立了各类数学模型进行动力学研究, 也取得了丰富的研究成果^[4-13].

但是目前多数研究采用了双线性的感染率来描述病毒对靶细胞的感染^[9-13], 临床研究表明非线性的感染率比双线性的感染率更为合理, 例如当病毒量比较大时, 病毒粒子会产生拥挤效应^[14-15]; 而当靶细胞的数量较多时, 病毒感染率就趋向于一个常数^[16], 因此本文考虑采用Hill型的非线性感染率函数描述病毒对靶细胞的感染. 此外, 免疫在病毒感染动力学中起着十分重要的作用, 特别是最近的研究表明, CTL免疫细胞除了会被感染细胞刺激激活外, 自身的增殖也不容忽视^[17], 而大多数模型没有考虑这一因素. 因此基于以上考虑, 构建了包含Hill型感染率和CTL自我增殖作用的病毒动力学模型

$$\begin{aligned} T' &= s - \mu_T T - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n}, \\ I' &= \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d)I - cIL, \\ V' &= pI - \mu_V V, \\ L' &= qIL + rL \left(1 - \frac{L}{K}\right) - \mu_L L, \end{aligned} \quad (1)$$

其中 $T(t), I(t), V(t), L(t)$ 分别表示 t 时刻易感细胞, 感染细胞, 游离的病毒粒子以及CTL免疫细胞的浓度. s 表示易感细胞的产生速率, $\frac{\beta T^n V}{T^n + a^n}$ 表示Hill型感染率函数, 其中 $n(> 0)$ 为Hill常数, a 为半饱和常数, $\mu_T, \mu_I, \mu_V, \mu_L$ 分别表示易感细胞, 感染细胞, 病毒粒子以及CTL的自然死亡率, d 表示感染细胞的裂解死亡率, p 表示感染细胞裂解释放出病毒粒子的平均数量, qIL 表示CTL受感染细胞刺激后的产生速率, $rL(1 - \frac{L}{K})$ 表示CTL的自我增殖.

§2 预备知识

本节给出系统(1)解的正性和有界性.

定理2.1 $\mathbf{R}_+^4 = \{(T, I, V, L) | T, I, V, L > 0\}$, 对于任意给定初值 $(T(0), I(0), V(0), L(0)) \in \mathbf{R}_+^4$, 当 $t > 0$ 时, 系统(1)的解 $(T(t), I(t), V(t), L(t)) \in \mathbf{R}_+^4$, 且最终一致有界.

证 因为 $L = 0$ 是系统(1)的常数解, 由初值问题解的唯一性和连续依赖性可知: $L(t) > 0$ 对所有的 $t > 0$ 成立. 下面证明当 $t > 0$ 时 $T(t), I(t)$ 和 $V(t)$ 均为正. 不妨假定 $T(t)$ 并不始终为正, 则存在一个 t_1 使得

$$t_1 = \inf\{t | T(t) = 0, t > 0\}.$$

由系统(1)的第一个方程可知 $T'(t_1) = s > 0$. 因此 $T(t) < 0$ 对 $t \in (t_1 - \epsilon, t_1)$ 成立, 其中 ϵ 为任意充分小的正常数. 这与 t_1 的定义矛盾, 所以 $T(t)$ 在 $t > 0$ 时始终为正.

对于 $I(t)$ 和 $V(t)$, 由于 $T(t)$ 在 $t > 0$ 时始终为正, 利用系统(1)的第二个方程可知当 $I(t) = 0$ 时, $I'(t)$ 与 $V(t)$ 符号相同. 类似地, 利用系统(1)的第三个方程可得: 当 $V(t) = 0$ 时, $V'(t)$ 与 $I(t)$ 符号相同. 假设 t_2 是第一个使 $V(t)$ 到达0的时刻, 而 $I(t_2) > 0$, 根据系统(1)的第三个方程得 $V'(t_2) = pI(t_2) > 0$. 矛盾. 类似地, 若 t_3 是第一个使 $I(t)$ 到达0的时刻, 而 $V(t_3) > 0$, 由系统(1)的第二个方程也可导出矛盾. 因此 $I(t)$ 和 $V(t)$ 必须同时到达0, 根据系统(1)的第二和第三个方程易得 $I(t)$ 和 $V(t)$ 同时到达0后则保持在0, 从而 $I(t)$ 和 $V(t)$ 非负. 进一步, 利用常数变易法对系统(1)的

第二和第三个方程求解可得

$$\begin{aligned} I(t) &= e^{\int_0^t -(\mu_I + d + CL(\xi))d\xi} \left(I(0) + \int_0^t \frac{\beta[T(\theta)]^n V(\theta)}{[T(\theta)]^n + a^n} e^{\int_0^\theta (\mu_I + d + CL(\xi))d\xi} d\theta \right) \geq \\ &I(0) e^{\int_0^t -(\mu_I + d + CL(\xi))d\xi} > 0, \\ V(t) &= e^{-\mu_V t} \left(V(0) + \int_0^t pI(\theta) e^{\mu_V \theta} d\theta \right) \geq V(0) e^{-\mu_V t} > 0. \end{aligned}$$

由此可知当初值 $I(0), V(0) > 0$ 时, $I(t)$ 和 $V(t)$ 在 $t > 0$ 时始终为正, 不可能同时到达 0, 因此 $I(t), V(t)$ 在 $t > 0$ 时始终为正. 即证当 $(T(0), I(0), V(0), L(0)) \in \mathbf{R}_+^4$, 若 $t > 0$, 系统(1)的解 $(T(t), I(t), V(t), L(t)) \in \mathbf{R}_+^4$.

接下来, 证明解的有界性. 因为系统的解恒为非负的, 将系统(1)第一和第二个方程相加得

$$T' + I' = s - \mu_T T - (\mu_I + d)I - cIL \leq s - \min\{\mu_T, \mu_I + d\}(T + I),$$

对不等式两边在 $[0, t]$ 区间积分可得

$$T(t) + I(t) \leq \frac{s}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}} + \left[T(0) + I(0) - \frac{s}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}} \right] e^{-\min\{\mu_T, \mu_I + d\}t}.$$

则对 $\forall \epsilon > 0$, 存在一个时刻 T_0 使得当 $t > T_0$ 时, 有 $T(t) + I(t) \leq \frac{s}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}} + \epsilon$ 成立. 因此 $\limsup_{t \rightarrow \infty} (T(t) + I(t)) \leq \frac{s}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}} + \epsilon$. 由于 ϵ 的任意性, 取 $\epsilon \rightarrow 0$, 从而可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} (T(t) + I(t)) \leq \frac{s}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}}.$$

因为 $T(t)$ 和 $I(t)$ 均为正, 即得 $T(t)$ 和 $I(t)$ 最终一致有界. 特别地, 对于 $T(t)$, 因为 $V(t)$ 的非负性, 由系统(1)的第一个方程可知

$$T' \leq s - \mu_T T,$$

同理可证 $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq s/\mu_T$. 对于 $V(t)$, 由系统(1)的第三个方程可知当 $t > T_0$ 时,

$$V' \leq p \left(\frac{s}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}} + \epsilon \right) - \mu_V V.$$

因为 ϵ 是任意小的正数, 同理可证当 t 充分大时有 $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq ps/(\mu_V \min\{\mu_T, \mu_I + d\})$.

类似地, 由系统(1)的第四个方程可知当 $t > T_0$ 时,

$$L' \leq \left(\left(\frac{qs}{\min\{\mu_T, \mu_I + d\}} + \epsilon \right) + r - \mu_L - \frac{rL}{K} \right) L.$$

因此当 t 充分大时有 $\limsup_{t \rightarrow \infty} L(t) \leq (qs/\min\{\mu_T, \mu_I + d\} + r - \mu_L) K/r$. 则系统的解保持最终一致有界.

设

$$\Omega = \left\{ (T, I, V, L) \mid 0 \leq T \leq \frac{s}{\mu_T}, 0 \leq I \leq \frac{s}{M_1}, 0 \leq V \leq \frac{ps}{\mu_V M_1}, 0 \leq L \leq \frac{Kqs}{rM_1} + \frac{K(r - \mu_L)}{r} \right\}, \quad (2)$$

其中 $M_1 = \min\{\mu_T, \mu_I + d\}$. 由定理2.1易知集合 Ω 是系统(1)的可行域. 之后本文将在可行域 Ω 内研究系统的全局动力学性态.

§3 平衡点的存在性

系统(1)始终存在一个无感染平衡点 $E_{01}(s/\mu_T, 0, 0, 0)$. 当 $r > \mu_L$ 时, 引入符号

$$L_0 = \frac{K(r - \mu_L)}{r}. \quad (3)$$

计算可得系统还存在一个免疫激活的无感染平衡点 $E_{02}(s/\mu_T, 0, 0, L_0)$. 在无感染平衡点 E_{01} 处应用下一代矩阵的方法^[18], 可得病毒的基本再生数

$$R_0 = \frac{p\beta s^n}{\mu_V(\mu_I + d)[s^n + (a\mu_T)^n]}. \quad (4)$$

此外, 在免疫激活的无感染平衡点 E_{02} 处应用下一代矩阵的方法^[18], 定义与病毒相关的另一阈值

$$R_1 = \frac{p\beta s^n}{\mu_V(\mu_I + d + cL_0)[s^n + (a\mu_T)^n]}. \quad (5)$$

显然当 $r \geq \mu_L$ 时, $R_0 \geq R_1$, 当 $r < \mu_L$ 时, $R_0 < R_1$.

当 $R_0 > 1$ 时, 计算可得系统存在唯一的免疫耗竭平衡点 $E_1(T_1, I_1, V_1, 0)$, 其中

$$V_1 = \frac{pI_1}{\mu_V}, \quad T_1 = \sqrt[n]{\frac{a^n\mu_V(\mu_I + d)}{p\beta - \mu_V(\mu_I + d)}}, \quad I_1 = \frac{s \left[1 - \sqrt[n]{\frac{(a\mu_T)^n}{(a\mu_T)^n + (R_0 - 1)[s^n + (a\mu_T)^n]}} \right]}{\mu_I + d}. \quad (6)$$

对于 T_1 , 由(4)推导可得: $R_0 > 1$ 时 $p\beta - \mu_V(\mu_I + d) > 0$ 成立, 则 $T_1 > 0$. 在免疫耗竭平衡点 E_1 处利用下一代矩阵的方法可知CTL免疫的基本再生数为^[18]

$$R_L = \frac{r}{\mu_L} + \frac{qI_1}{\mu_L} := R_{L1} + R_{L2}, \quad (7)$$

其中 $r \geq \mu_L \Leftrightarrow R_{L1} \geq 1$. 之后为方便表述, 给出以下两个假设.

(H1) $R_L > 1 \geq R_{L1}$;

(H2) $R_{L1} > 1, R_1 > 1$.

通过分析可得如下系统正平衡点的存在性定理.

定理3.1 对于系统(1), 当假设(H1)或(H2)成立时, 系统(1)存在唯一的正平衡点.

证 将证明分成两部分.

存在性 分析可知系统(1)的正平衡点满足

$$\begin{aligned} s - \mu_T T - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} &= 0, \\ \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d)I - cIL &= 0, \\ pI - \mu_V V &= 0, \\ qI + r \left(1 - \frac{L}{K} \right) - \mu_L &= 0. \end{aligned} \quad (8)$$

由(8)中的后三个方程计算可得

$$T = \sqrt[n]{\frac{a^n\mu_V(\mu_I + d + cL)}{p\beta - \mu_V(\mu_I + d + cL)}}, \quad V = \frac{pI}{\mu_V}, \quad I = \frac{K(\mu_L - r) + rL}{Kq}, \quad (9)$$

将其代入(8)的第一个方程得

$$f(L) := s - \mu_T \sqrt[n]{\frac{a^n\mu_V(\mu_I + d + cL)}{p\beta - \mu_V(\mu_I + d + cL)}} - \frac{(\mu_I + d + cL)[K(\mu_L - r) + rL]}{Kq} = 0. \quad (10)$$

下面通过分析 $f(L) = 0$ 正根的存在性来研究系统正平衡点的存在性. 为了简便, 引入符号

$$L_1 = \frac{p\beta - \mu_V(\mu_I + d)}{c\mu_V}. \quad (11)$$

容易求得 $I > 0$ 等价于 $L > L_0$, $T > 0$ 等价于 $L < L_1$, 其中 L_0 见(3). 如果 $L_0 \geq L_1$, 对于任

意的 $T > 0$ 均有 $I < 0$, 这意味着系统(1)不存在正平衡点. 因此, 在本节的剩余部分, 需保证 $L_0 < L_1$ 成立.

结合(10)可得: 当且仅当 $f(L) = 0$ 存在 (L_0, L_1) 内的正根时, 系统(1)存在正平衡点. 特别地, 由(3)和(7)得: 当 $R_{L1} > 1$ 时, $L_0 > 0$, 当 $R_{L1} \leq 1$ 时, $L_0 \leq 0$. 因此为讨论 $f(L) = 0$ 正根的情况, 分下面两种情况进行分析.

$$(C1) \ R_{L1} \leq 1; \quad (C2) \ R_{L1} > 1.$$

$$(C1) \ R_{L1} \leq 1.$$

在这种情况下, 由上述分析可知: 由(3)和(7)推导可得 $L_0 \leq 0$, 则若 $L_1 > 0$ 成立, $L_1 > 0 \geq L_0$ 成立, 由此 $f(L) = 0$ 在 $(0, L_1)$ 内根的个数就是系统正平衡点的个数. 代入计算得

$$f(0) = s - \mu_T \sqrt[n]{\frac{a^n \mu_V (\mu_I + d + cL)}{p\beta - \mu_V (\mu_I + d + cL)}} - \frac{(\mu_L - r)(\mu_I + d)}{q} = \frac{(\mu_I + d)(R_L - 1)\mu_L}{q},$$

$$\lim_{L \rightarrow L_1^-} f(L) = -\infty.$$

当 $R_L > 1$ 时, 显然 $f(0) > 0$. 而当 $R_L > 1 \geq R_{L1}$ 时, 由(6)和(7)推导可得 $R_0 > 1$, 而根据 R_0 的表达式(4)可得此时 $p\beta - \mu_V (\mu_I + d) > 0$, 即证当 $R_L > 1 \geq R_{L1}$ 时, $L_1 > 0 \geq L_0$ 成立. 利用零点定理可知: 至少存在一个 $L_2 \in (0, L_1)$ 使得 $f(L_2) = 0$, 则系统(1)至少存在一个正平衡点. 因此当 $R_L > 1$ 时, 系统(1)至少存在一个正平衡点.

$$(C2) \ R_{L1} > 1.$$

在这种情况下, 将代入 L_0 到(10)中得

$$f(L_0) = s - \mu_T \sqrt[n]{\frac{a^n \mu_V (\mu_I + d + cL_0)}{p\beta - \mu_V (\mu_I + d + cL_0)}} = s \left[1 - \sqrt[n]{\frac{(a\mu_T)^n}{(a\mu_T)^n + (R_1 - 1)[s^n + (a\mu_T)^n]}} \right],$$

则当 $R_1 > 1$ 时 $f(L_0) > 0$. 此外当 $R_1 > 1$ 时, 由(5)推导可得 $p\beta - \mu_V (\mu_I + d + cK(r - \mu_L)/r) > 0$, 验证可知其等价于 $L_0 < L_1$. 因为 $\lim_{L \rightarrow L_1^-} f(L_1) = -\infty$, 类似(C1)利用零点定理可知系统(1)至少存在一个正平衡点. 即证当 $R_1 > 1$ 时, 系统(1)至少存在一个正平衡点.

唯一性 下面通过证明 $f(L)$ 的单调性证明正平衡点的唯一性. 对 $f(L)$ 关于 L 求导得

$$f'(L) = - \left[\frac{a^n \mu_V (\mu_I + d + cL)}{p\beta - \mu_V (\mu_I + d + cL)} \right]^{\frac{1}{n}-1} \times \frac{cp\beta a^n \mu_T \mu_V}{n[p\beta - \mu_V (\mu_I + d + cL)]^2} - \frac{r(\mu_I + d) + c[2rL + K(\mu_L - r)]}{Kq}. \quad (12)$$

分析可知当 $R_{L1} \leq 1 < R_L$ 时, 对 $\forall L \in (0, L_1)$, $f'(L) < 0$, 则 $f(L)$ 在区间 $(0, L_1)$ 内单调递减. 因此 $f(L) = 0$ 在 $(0, L_1)$ 内存在唯一的根. 而当 $R_{L1} > 1$ 与 $R_1 > 1$ 同时成立时, 类似可得对 $\forall L \in (L_0, L_1)$, $f'(L) < 0$, 则 $f(L)$ 在区间 (L_0, L_1) 内单调递减, 即得 $f(L) = 0$ 在 (L_0, L_1) 内存在唯一的根. 因此系统(1)存在唯一的正平衡点.

§4 平衡点的稳定性

下面研究系统(1)平衡点的稳定性. 首先给出系统(1)在点 (T, I, V, L) 处的Jacobian矩阵

$$J = \begin{pmatrix} -\mu_T - \frac{\beta na^n T^{n-1} V}{(T^n + a^n)^2} & 0 & -\frac{\beta T^n}{T^n + a^n} & 0 \\ \frac{\beta na^n T^{n-1} V}{(T^n + a^n)^2} & -(\mu_I + d + cL) & \frac{\beta T^n}{T^n + a^n} & -cI \\ 0 & p & -\mu_V & 0 \\ 0 & qL & 0 & qI + r\left(1 - \frac{2L}{K}\right) - \mu_L \end{pmatrix}. \quad (13)$$

通过分析可得以下结论.

定理4.1 当 $R_0 < 1$ 与 $R_{L1} \leq 1$ 同时成立时, 无感染平衡点 E_{01} 是全局渐近稳定的; 当 $R_0 > 1$ 或 $R_{L1} > 1$ 成立时, 无感染平衡点 E_{01} 不稳定.

证 根据(13)可得系统在 E_{01} 处的Jacobian矩阵 $J|_{E_{01}}$, 其对应的特征方程为

$$(\lambda + \mu_T)[\lambda - \mu_L(R_{L1} - 1)][\lambda^2 + (\mu_I + d + \mu_T + \mu_V)\lambda + \mu_V(\mu_I + d)(1 - R_0)] = 0. \quad (14)$$

当 $R_0 < 1$ 与 $R_{L1} \leq 1$ 同时成立时, 易知(14)的特征根都具有负实部, 因此 E_{01} 是局部渐近稳定的. 而当 $R_{L1} > 1$ 时, 显然(14)存在一个正实根, 则 E_{01} 不稳定. 类似地, 若 $R_0 > 1$, 特征方程(14)至少存在一个具有正实部的根, 从而 E_{01} 不稳定.

接下来讨论 E_{01} 的全局稳定性. 令

$$V_{01} = I + \frac{\mu_I + d}{p}V,$$

则 V_{01} 沿着系统(1)的导数为

$$\begin{aligned} (V_{01})' &= \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d)I - CIL + (\mu_I + d)I - \frac{\mu_V(\mu_I + d)V}{p} = \\ &= \left[\frac{\beta T^n}{T^n + a^n} - \frac{\mu_V(\mu_I + d)}{p} \right] V - CIL. \end{aligned} \quad (15)$$

根据系统可行域 Ω 的定义(2)易知 $T \leq s/\mu_T, V, I, L \geq 0$, 则

$$(V_{01})' \leq \left[\frac{\beta s^n}{s^n + (a\mu_T)^n} - \frac{\mu_V(\mu_I + d)}{p} \right] V = \frac{\mu_V(\mu_I + d)(R_0 - 1)V}{p}. \quad (16)$$

因为 $R_0 < 1$, 根据LaSalle不变定理可知当 $t \rightarrow \infty$ 时, $V \rightarrow 0, I \rightarrow 0$. 当 $R_{L1} \leq 1$ 成立时, 由此推导可知当 $t \rightarrow \infty$ 时, $T \rightarrow s/\mu_T, L \rightarrow 0$. 因此当 $R_0 < 1, R_{L1} \leq 1$ 时, E_{01} 是全局渐近稳定的.

定理4.2 当 $R_1 < 1$ 与 $R_{L1} > 1$ 同时成立时, 免疫激活的无感染平衡点 E_{02} 是全局渐近稳定的; 当 $R_1 > 1$ 或 $R_{L1} < 1$ 成立时, 免疫激活的无感染平衡点 E_{02} 不稳定.

证 根据(13), 系统在 E_{02} 处Jacobian矩阵 $J|_{E_{02}}$ 对应的特征方程为

$$(\lambda + \mu_T)[\lambda - \mu_L(1 - R_{L1})][\lambda^2 + (\mu_I + d + cL_0 + \mu_T + \mu_V)\lambda + \mu_V(1 - R_1)(\mu_I + d + L_0)] = 0, \quad (17)$$

其中 L_0 见(3). 当 $R_1 < 1$ 与 $R_{L1} > 1$ 同时成立时, 易得方程(17)的特征根都具有负实部, 因此 E_{02} 是局部渐近稳定的. 而当 $R_{L1} < 1$ 时, 方程(17)存在一个正实根, 则 E_{02} 不稳定, 类似地, 若 $R_1 > 1$, 方程(17)至少存在一个具有正实部的根, 则 E_{02} 不稳定.

接下来讨论 E_{02} 的全局稳定性. 令

$$V_{02} = I + \frac{\mu_I + d + cL_0}{p}V + \frac{c}{q} \left(L - L_0 - L_0 \ln \frac{L}{L_0} \right),$$

其中 L_0 见(3). 则 V_{02} 沿着系统(1)的导数为

$$\begin{aligned} (V_{02})' &= \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d + cL)I + (\mu_I + d + cL_0)I - \frac{\mu_V(\mu_I + d + cL_0)V}{p} + \\ &\frac{c}{q} \left(1 - \frac{L_0}{L}\right) \left[qIL + rL \left(1 - \frac{L}{K}\right) - \mu_L L \right] = \\ &\left[\frac{\beta T^n}{T^n + a^n} - \frac{\mu_V(\mu_I + d + cL_0)}{p} \right] V - \frac{c}{q} \left(1 - \frac{L_0}{L}\right) \left[rL \left(1 - \frac{L}{K}\right) - rL \left(1 - \frac{L_0}{K}\right) \right] = \\ &\left[\frac{\beta T^n}{T^n + a^n} - \frac{\mu_V(\mu_I + d + cL_0)}{p} \right] V - \frac{r(L - L_0)^2}{L}. \end{aligned}$$

由系统可行域 Ω 的定义(2)可知 $T \leq s/\mu_T, V, I, L \geq 0$, 则

$$\begin{aligned} (V_{02})' &\leq \left[\frac{\beta s^n}{s^n + (a\mu_T)^n} - \frac{\mu_V(\mu_I + d + cL_0)}{p} \right] V - \frac{r(L - L_0)^2}{L} = \\ &\frac{\mu_V(\mu_I + d + cL_0)(R_1 - 1)V}{p} - \frac{cr(L - L_0)^2}{qL}. \end{aligned}$$

当 $R_1 < 1$ 与 $R_{L1} > 1$ 同时成立时, $(V_{02})' \leq 0$, 根据LaSalle不变定理可知当 $t \rightarrow \infty$ 时, $V \rightarrow 0, I \rightarrow 0, L \rightarrow L_0$. 由此推导可证当 $t \rightarrow \infty$ 时, $T \rightarrow s/\mu_T$. 因此, 当 $R_1 < 1$ 与 $R_{L1} > 1$ 同时成立时, E_{02} 是全局渐近稳定的.

定理4.3 当 $R_0 > 1$ 与 $R_L < 1$ 同时成立时, 免疫耗竭平衡点 E_1 是全局渐近稳定的; 当 $R_L > 1$ 时, 免疫耗竭平衡点 E_1 不稳定.

证 根据(13), 可得系统在免疫耗竭平衡点 E_1 处的Jacobian矩阵 $J|_{E_1}$, 其对应的特征方程为

$$[\lambda - \mu_L(R_L - 1)](\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3) = 0, \quad (18)$$

其中

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu_I + d + \mu_V + \mu_T + \frac{\beta na^n(T_1)^{n-1}V_1}{[(T_1)^n + a^n]^2}, a_2 = (\mu_I + d + \mu_V) \left[\mu_T + \frac{\beta na^n V_1(T_1)^{n-1}}{[(T_1)^n + a^n]^2} \right], \\ a_3 &= \frac{\beta na^n V_1(\mu_I + d)(T_1)^{n-1}}{[(T_1)^n + a^n]^2}. \end{aligned} \quad (19)$$

当 $R_0 > 1$ 时, E_1 存在, 则 $a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0$. 进一步计算可得

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= \frac{\beta na^n V_1(T_1)^{n-1}}{[(T_1)^n + a^n]^2} \left[(\mu_I + d)^2 + (\mu_I + d + \mu_V) \left[\mu_V + \mu_T + \frac{\beta na^n V_1(T_1)^{n-1}}{[(T_1)^n + a^n]^2} \right] \right] + \\ &\mu_T a_1 (\mu_I + d + \mu_V) > 0. \end{aligned}$$

分析(18)的特征值可知: 若 $R_L > 1$, (18)存在一个特征值为 $\lambda_1 = \mu_L(R_L - 1) > 0$, 则 $\lambda_1 > 0$, E_1 不稳定; 若 $R_L < 1$, 则 $\lambda_1 < 0$, 而根据Hurwitz判据可得(18)的其余三个特征值均具有负实部, 从而 E_1 是局部渐近稳定的.

接下来探究 E_1 的全局稳定性. 令

$$W_1 = T - T_1 - \int_{T_1}^T \frac{(\mu_I + d)(\tau^n + a^n)I_1}{\beta V_1 \tau^n} d\tau + I - I_1 - I_1 \ln \frac{I}{I_1} + \frac{\mu_I + d}{p} \left(V - V_1 - V_1 \ln \frac{V}{V_1} \right) + \frac{c}{q} L,$$

则 V_1 沿着系统(1)的导数为

$$\begin{aligned} (W_1)' &= \left(s - \mu_T T - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} \right) \left[1 - \frac{(\mu_I + d)(T^n + a^n)I_1}{\beta V_1 T^n} \right] + \frac{c}{q} \left[qIL + rL \left(1 - \frac{L}{K}\right) - \mu_L L \right] + \\ &\frac{\mu_I + d}{p} (pI - \mu_V V) \left(1 - \frac{V_1}{V} \right) + \left(1 - \frac{I_1}{I} \right) \left[\frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d)I - cIL \right]. \end{aligned}$$

因为

$$s = \mu_T T_1 + (\mu_I + d)I_1, \mu_V = \frac{pI_1}{V_1}, (\mu_I + d)I_1 = \frac{\beta T_1^n V_1}{T_1^n + a^n}, \quad (20)$$

代入可得

$$\begin{aligned} (W_1)' = & \left[\mu_T (T_1 - T) + (\mu_I + d)I_1 - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} \right] \left[1 - \frac{(\mu_I + d)I_1 (T^n + a^n)}{\beta V_1 T^n} \right] + CIL + \frac{c(r - \mu_L)L}{q} - \\ & \frac{crL^2}{Kq} + \left(1 - \frac{I_1}{I} \right) \left[\frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d + cL)I \right] + (\mu_I + d) \left(1 - \frac{V_1}{V} \right) \left(I - \frac{I_1}{V_1} V \right) = \\ & \mu_T T_1 \left[1 - \frac{T_1}{T} - \frac{T_1^n (T^n + a^n)}{T^n (T_1^n + a^n)} + \frac{T_1^{n-1} (T^n + a^n)}{T^{n-1} (T_1^n + a^n)} \right] + (\mu_I + d)I_1 - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} + \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - \\ & \frac{(\mu_I + d)I_1 T_1^n (T^n + a^n)}{T^n (T_1^n + a^n)} + \frac{(\mu_I + d)I_1 V}{V_1} - (\mu_I + d + cL)I - \frac{\beta I_1 T^n V}{I (T^n + a^n)} + I_1 (\mu_I + cL + \\ & d) + (\mu_I + d + cL)I - \frac{(\mu_I + d)I_1 V}{V_1} - \frac{(\mu_I + d)IV_1}{V} + (\mu_I + d)I_1 + \frac{cL}{q} \left(r - \mu_L - \frac{rL}{K} \right) = \\ & - \frac{a^n \mu_T (T - T_1)(T^n - T_1^n)}{T^n (T_1^n + a^n)} + (\mu_I + d)I_1 \left[3 - \frac{T_1^n (T^n + a^n)}{T^n (T_1^n + a^n)} - \frac{T^n V I_1 (T_1^n + a^n)}{T_1^n V_1 I (T^n + a^n)} - \frac{V_1 I}{V I_1} \right] + \\ & \frac{cL}{q} \left(qI_1 + r - \mu_L - \frac{rL}{K} \right) = \\ & - \frac{a^n \mu_T (T - T_1)(T^n - T_1^n)}{T^n (T_1^n + a^n)} + (\mu_I + d)I_1 \left[3 - \frac{T_1^n (T^n + a^n)}{T^n (T_1^n + a^n)} - \frac{T^n V I_1 (T_1^n + a^n)}{T_1^n V_1 I (T^n + a^n)} - \frac{V_1 I}{V I_1} \right] + \\ & \frac{c\mu_L L}{q} (R_L - 1) - \frac{rcL^2}{Kq}. \end{aligned}$$

显然 $n > 0$ 时 $(T - T_1)[T^n - (T_1)^n] \geq 0$, 则当 $R_0 > 1, R_L < 1$ 时, $(W_1)' \leq 0$, 当且仅当 $T = T_1, I = I_1, V = V_1, L = 0$ 时有 $(W_1)' = 0$, 即 E_1 是 $(W_1)' = 0$ 的最大不变集. 因此当 $R_0 > 1, R_L < 1$ 时, 根据LaSalle不变定理可得 E_1 是全局渐近稳定的.

下面讨论正平衡点的全局稳定性. 为保持符号的统一性, 正平衡点统一记为

$$E^*(T^*, I^*, V^*, L^*).$$

定理4.4 对于系统(1), 当假设(H1)或(H2)成立时, 正平衡点 E^* 是全局渐近稳定的.

证 令

$$\begin{aligned} W^* = & T - T^* - \int_{T^*}^T \frac{(\mu_I + d + cL^*)(\tau^n + a^n)I^*}{\beta V^* \tau^n} d\tau + \frac{\mu_I + d + cL^*}{p} \left(V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*} \right) + \\ & I - I^* - I^* \ln \frac{I}{I^*} + \frac{c}{q} \left(L - L^* - I^* \ln \frac{L}{L^*} \right), \end{aligned}$$

则 W^* 沿着系统(1)的导数为

$$\begin{aligned} (W^*)' = & \left(s - \mu_T T - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} \right) \left[1 - \frac{(\mu_I + d + cL^*)(T^n + a^n)I^*}{\beta V^* T^n} \right] + cIL \left(1 - \frac{L^*}{L} \right) + \\ & \left(1 - \frac{I^*}{I} \right) \left[\frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d)I \right] + \frac{c}{q} \left(1 - \frac{L^*}{L} \right) \left[rL \left(1 - \frac{L}{K} \right) - \mu_L L \right] + \\ & \frac{(\mu_I + d + cL^*)(pI - \mu_V V)}{p} \left(1 - \frac{V^*}{V} \right) - cIL \left(1 - \frac{I^*}{I} \right). \end{aligned}$$

由 $s = \mu_T T^* + (\mu_I + d + cL^*)I^*, \mu_V = \frac{pI^*}{V^*}, (\mu_I + d + cL^*)I^* = \frac{\beta(T^*)^n V^*}{(T^*)^n + a^n}, qI^* + r - \frac{rL^*}{K} = \mu_L$, 代入可得

$$\begin{aligned} (W^*)' = & \mu_T (T^* - T) \left[1 - \frac{(\mu_I + d + cL^*)(T^n + a^n)I^*}{\beta V^* T^n} \right] + \frac{cL}{q} \left(1 - \frac{L^*}{L} \right) \left(qI + r - \frac{rL}{K} - \mu_L \right) + \\ & (\mu_I + d + cL^*) \left(1 - \frac{V^*}{V} \right) \left(I - \frac{I^* V}{V^*} \right) + \left(1 - \frac{I^*}{I} \right) \left[\frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d + cL)I \right] + \\ & \left[1 - \frac{(\mu_I + d + cL^*)(T^n + a^n)I^*}{\beta V^* T^n} \right] \left[(\mu_I + d + cL^*)I^* - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} \right] = \\ & - \frac{a^n \mu_T (T - T^*)(T^n - (T^*)^n)}{T^n ((T^*)^n + a^n)} + (\mu_I + d + cL^*)I^* - \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} + (\mu_I + d + cL)I^* - \\ & \frac{(\mu_I + d + cL^*)I^* V}{V^*} - \frac{(\mu_I + d + cL^*)I^* V^*}{V} + (\mu_I + d + cL^*)I^* + (\mu_I + d + cL^*)I + \\ & \frac{cL}{q} \left[q(I - I^*) \left(1 - \frac{L^*}{L} \right) - \frac{r(L - L^*)^2}{KL} \right] - (\mu_I + d + cL^*)I^* \frac{(T^*)^n (T^n + a^n)}{T^n [(T^*)^n + a^n]} + \\ & (\mu_I + d + cL^*)I^* \frac{V}{V^*} + \frac{\beta T^n V}{T^n + a^n} - (\mu_I + d + cL)I - \frac{\beta I^* T^n V}{I(T^n + a^n)} = \\ & - \frac{a^n \mu_T (T - T^*)[T^n - (T^*)^n]}{T^n [(T^*)^n + a^n]} + (\mu_I + d + cL^*)I^* \left[3 - \frac{(T^*)^n (T^n + a^n)}{T^n ((T^*)^n + a^n)} - \frac{V^* I}{V I^*} - \right. \\ & \left. \frac{T^n V I^* ((T^*)^n + a^n)}{(T^*)^n V^* I (T^n + a^n)} \right] - \frac{cr}{q} (L - L^*)^2. \end{aligned}$$

显然 $n > 0$ 时 $(T - T^*)[T^n - (T^*)^n] \geq 0$, 根据定理3.1可知, 若正平衡点存在, 则 $(W^*)' \leq 0$, 当且仅当 $T = T^*, I = I^*, V = V^*, L = L^*$ 有 $(W^*)' = 0$, 即 E^* 是 $(W^*)' = 0$ 的最大不变集. 因此, 根据LaSalle不变定理可得 E^* 是全局渐近稳定的.

表 1 系统(1)平衡点的稳定性情况

R_{L1} 的范围	其余条件	系统(1)平衡点的稳定性
$R_{L1} \leq 1$	$R_0 < 1$	E_{01} 是全局渐近稳定的
	$R_0 > 1, R_L < 1$	E_1 是全局渐近稳定的
	$R_L > 1$	E^* 是全局渐近稳定的
$R_{L1} > 1$	$R_1 < 1$	E_{02} 是全局渐近稳定的
	$R_1 > 1$	E^* 是全局渐近稳定的

基于定理4.1-定理4.4, 将系统(1)平衡点全局稳定性的情况总结为表1.

§5 敏感性分析和数值模拟

本节将利用局部灵敏度分析评估各个参数对决定系统全局性态的重要阈值 $R_0 (R_1, R_L)$ 的影响. 其次, 采用数值方法具体分析免疫自我增殖作用和Hill感染率对感染正平衡态各个变量浓度及感染严重程度的影响.

基于文献[19], 局部敏感性分析可以通过如下定义的敏感性指数量化.

定义5.1 设 R_0 为目标变量, k 是导数依赖于 R_0 的参数. 则衡量 k 对 R_0 影响的正则化敏感性指数为

$$\gamma_k^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial k} \frac{k}{R_0}.$$

基于正则化敏感性指数的定义计算可得 $R_i (i = 0, 1)$ 中每个参数敏感性指数的解析结果为

$$\begin{aligned} \gamma_p^{R_i} &= 1, \quad \gamma_\beta^{R_i} = 1, \quad \gamma_{\mu_V}^{R_i} = -1, \quad \gamma_a^{R_i} = \gamma_{\mu_T}^{R_i} = -\frac{n(a\mu_T)^n}{s^n + (a\mu_T)^n}, \\ \gamma_s^{R_i} &= \frac{n[(sa\mu_T)^n + (a\mu_T)^{2n}]}{[s^n + (a\mu_T)^n]^2}, \quad \gamma_n^{R_i} = \ln\left(\frac{s}{a\mu_T}\right) \gamma_s^{R_i}, \quad (i = 1, 2), \quad \gamma_{\mu_I}^{R_0} = \frac{-\mu_I}{\mu_I + d}, \\ \gamma_d^{R_0} &= -\frac{d}{\mu_I + d}, \quad \gamma_{\mu_I}^{R_1} = \frac{-\mu_I}{\mu_I + d + cK(r - \mu_L)/r}, \quad \gamma_d^{R_1} = -\frac{d}{\mu_I + d + cK(r - \mu_L)/r}, \\ \gamma_c^{R_1} &= \gamma_K^{R_1} = -\frac{cK(r - \mu_L)}{r(\mu_I + d) + cK(r - \mu_L)}, \quad \gamma_{\mu_L}^{R_1} = -\gamma_r^{R_1} = \frac{cK\mu_L}{r(\mu_I + d) + cK(r - \mu_L)}. \end{aligned} \quad (21)$$

类似地, R_L 中每个参数敏感性指数的解析结果为

$$\begin{aligned} \gamma_{\mu_L}^{R_L} &= -1, \quad \gamma_p^{R_L} = \gamma_\beta^{R_L} = -\gamma_{\mu_V}^{R_L} = \frac{pq\beta\mu_T T_1}{n(r + qI_1)(\mu_I + d)[p\beta - \mu_V(\mu_I + d)]}, \\ \gamma_q^{R_L} &= \frac{\mu_I \gamma_d^{R_L}}{d} = \frac{qI_1}{r + qI_1}, \quad \gamma_{\mu_I}^{R_L} = -\frac{q\mu_I}{r + qI_1} \left[\frac{pq\beta\mu_T T_1}{n[p\beta - \mu_V(\mu_I + d)](\mu_I + d)^2} + \frac{I_1}{\mu_I + d} \right], \\ \gamma_s^{R_L} &= \frac{qs}{(\mu_I + d)(r + qI_1)}, \quad \gamma_a^{R_L} = \gamma_{\mu_T}^{R_L} = -\frac{q\mu_T T_1}{(\mu_I + d)(r + qI_1)}, \quad \gamma_r^{R_L} = \frac{r}{r + qI_1}, \\ \gamma_n^{R_L} &= -\frac{q\mu_T T_1 \ln\left(\frac{p\beta - \mu_V(\mu_I + d)}{\mu_V(\mu_I + d)}\right)}{n(\mu_I + d)(r + qI_1)}. \end{aligned} \quad (22)$$

其中 T_1, I_1 形式见式(6). 基于文献[6, 13-14, 16], 取定参数为 $n = 1, s = 5 \times 10^3, \mu_T = 0.01, \mu_I = 0.01, a = 50, d = 1, q = 9.6 \times 10^{-6}, r = 0.04, \mu_L = 0.035, p = 30, \mu_V = 1.6, \beta = 0.8, c = 0.05, K = 500$. 基于(21)-(22), 得到了图1中所示结果.

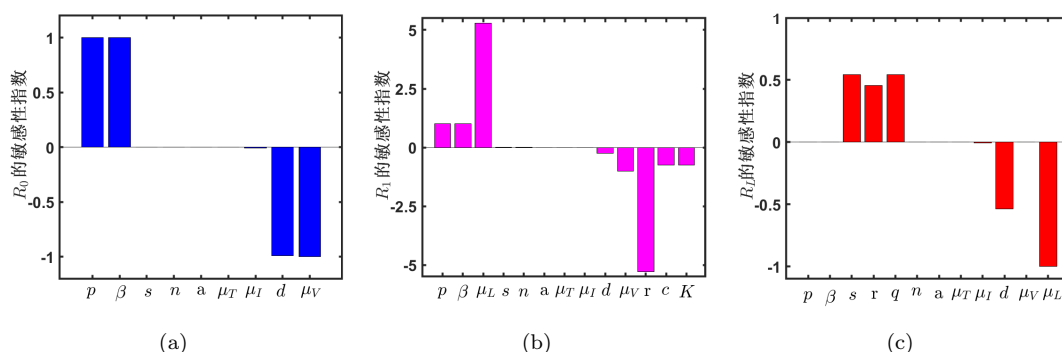


图1 R_0, R_1 和 R_L 敏感性指数的直方图, 敏感性指数的对应参数见x轴

图1(a)表示 β, p 和病毒的基本再生数 R_0 正相关, μ_V, d 和 R_0 负相关, 图1(b)表示 β, p, μ_L 和阈值 R_1 正相关, μ_V, K, c, r 和其负相关. 这说明病毒基本再生数主要受病毒的感染率、胞内繁

殖能力及病毒诱导感染细胞死亡的能力影响,而当CTL自我增殖作用较强时,CTL自我增殖率 r 及死亡率 μ_L 的变化会对病毒入侵的关键阈值 R_{L1} 产生较大影响.此外,图1(c)的结果表明 q, r, s 和CTL的基本再生数 R_L 正相关, d, μ_L 和 R_L 负相关,这说明CTL的持续存活与否和自身的增殖作用以及感染细胞的刺激激活都有较强的相关性.

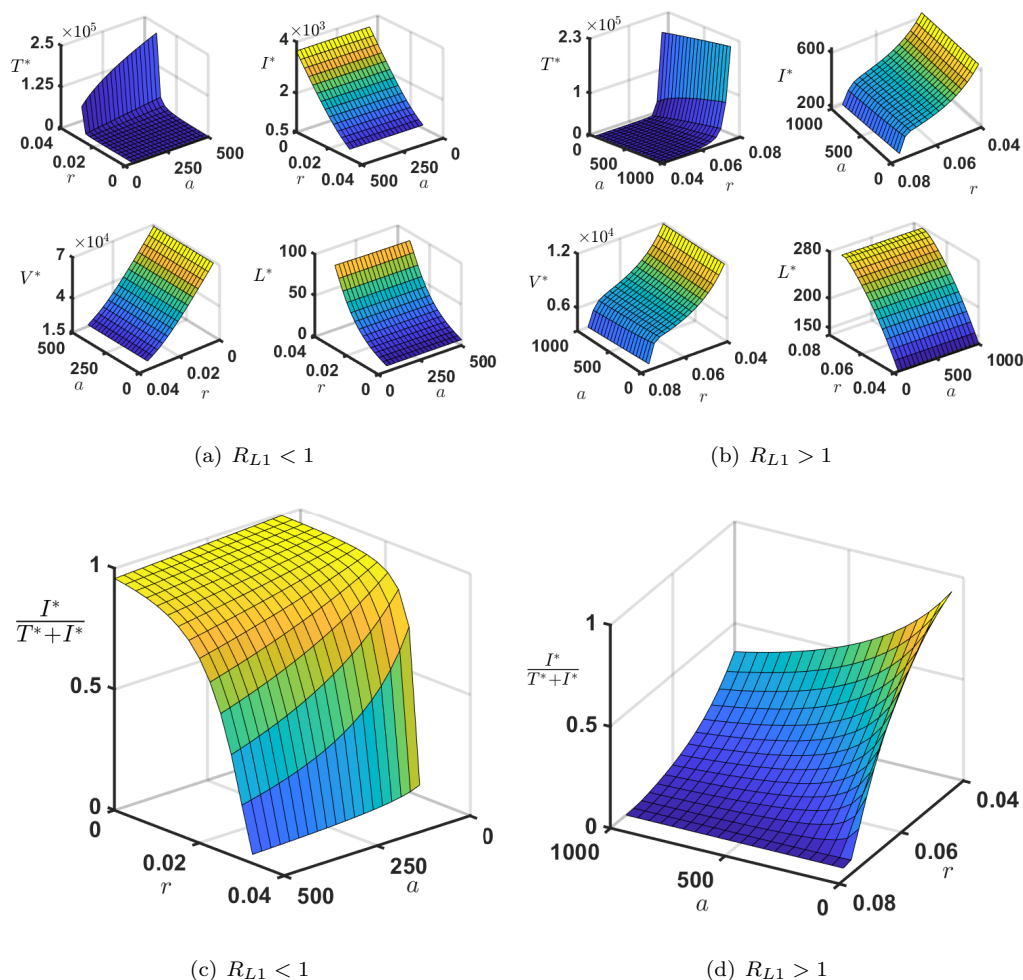


图2 免疫激活平衡点 E^* 及 $I^*/(I^* + T^*)$ 随参数 a 和 r 的变化图

(a), (b)分别表示 $R_{L1} < 1$ 和 $R_{L1} > 1$ 时 E^* 随参数的变化图,其中当 $R_{L1} < 1$ 时, $\beta = 0.3$, 当 $R_{L1} > 1$ 时, $\beta = 0.8$; (c), (d)分别表示 $R_{L1} < 1$ 和 $R_{L1} > 1$ 时 $I^*/(I^* + T^*)$ 随参数的变化图,其他参数为 $n = 1, s = 5 \times 10^3, \mu_T = 0.01, \mu_I = 0.01, d = 1, q = 9.6 \times 10^{-6}, \mu_L = 0.035, p = 30, \mu_V = 1.6, c = 0.05, K = 500$

之后,考虑到敏感性分析结果表示CTL自我增殖参数 r 是影响病毒入侵阈值的重要参数,同时考虑到半饱和常数 a 是影响病毒感染率函数的关键参数,接下来利用数值方法分析参数 a 和 r 对 $I^*/(I^* + T^*)$ 及 E^* 各分量浓度的影响,其中 $I^*/(I^* + T^*)$ 描述的是病毒感染的严重程度.分别研究CTL自我增殖能力较弱($R_{L1} < 1$)和较强($R_{L1} > 1$)的情况,得到图2所示结果.图2表

明: 随着 r 的增加, 易感细胞 T^* 和免疫细胞 L^* 的浓度增加, 感染细胞 I^* 和病毒粒子 V^* 的浓度以及感染细胞的占比 $I^*/(I^* + T^*)$ 会减少; 随着 a 的增加, 易感细胞 T^* 浓度增加, 感染细胞 I^* 、病毒粒子 V^* 以及免疫细胞 L^* 的浓度减少, 感染细胞的占比 $I^*/(I^* + T^*)$ 也减少, 该结果表明病毒粒子的拥挤效应会降低感染的严重程度. 此外, 通过比较 $R_{L1} < 1$ 和 $R_{L1} > 1$ 时正平衡点 E^* 中 I^*, V^* 的浓度和 $I^*/(T^* + I^*)$ 的比例可知, $R_{L1} < 1$ 时 I^*, V^* 的浓度远高于 $R_{L1} > 1$ 时 I^*, V^* 的浓度, 感染细胞的比例 $I^*/(T^* + I^*)$ 也更高, 该结果表明免疫自我增殖作用可以大大降低感染细胞和病毒粒子的浓度, 随之也可以降低病毒感染的严重程度.

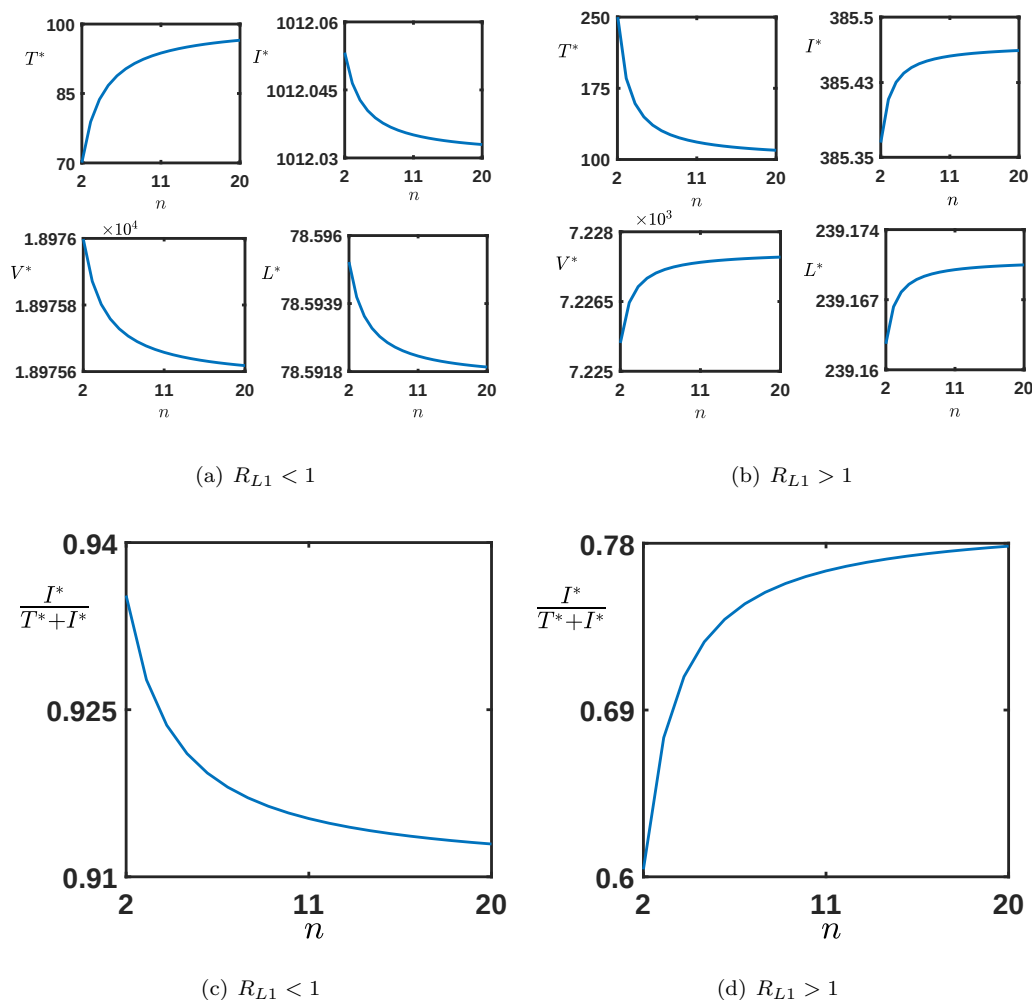


图 3 免疫激活平衡点 E^* 及 $I^*/(I^* + T^*)$ 随Hill系数 n 的变化图

(a), (b)分别表示 $R_{L1} < 1$ 和 $R_{L1} > 1$ 时 E^* 各分量随参数 n 的变化图, 其中当 $R_{L1} < 1$ 时, $r = 0.03, a = 100, \beta = 0.8$, 当 $R_{L1} > 1$ 时, $r = 0.06, a = 100, \beta = 0.8$; (c), (d)分别表示 $R_{L1} < 1$ 和 $R_{L1} > 1$ 时 $I^*/(I^* + T^*)$ 随参数 n 的变化图, 其他参数的取值与图2中的参数取值相同

此外, 进一步分析感染率函数中的Hill常数 n 对 $I^*/(T^* + I^*)$ 及 E^* 各分量浓度的影响, 分别

研究CTL自我增殖能力较弱($R_{L1} < 1$)和较强($R_{L1} > 1$)的情况,并得到了图3所示结果.图3表明:相对于 I^*, V^*, L^* 的浓度, Hill常数 n 的增加主要对 T^* 的浓度及 $I^*/(I^* + T^*)$ 产生较大影响,且比较 $R_{L1} < 1$ 和 $R_{L1} > 1$ 的结果可知,当 $R_{L1} < 1$ 时,随着 n 的增加, T^* 的浓度增加,感染细胞的占比 $I^*/(I^* + T^*)$ 减少,即 n 的增加可以略微降低病毒感染的严重程度,但当 $R_{L1} > 1$ 时,随着 n 的增加, T^* 的浓度减少,而感染细胞的占比 $I^*/(I^* + T^*)$ 增大,即当 $R_{L1} > 1$ 时,随着 n 的增加反而会在一定程度上加重病毒感染的严重程度.之后若 R_{L1} 继续增大,系统则会发展至免疫激活的无感染态.

§6 讨论

本文建立了一个具有Hill型感染率和CTL自我增殖作用的病毒动力学模型,研究了系统的全局性态.发现病毒的基本再生数 R_0 , CTL免疫的基本再生数 R_L 以及 R_1, R_{L1} 决定了系统(1)的全局性态.当CTL自我增殖率较低,即 $R_{L1} \leq 1$ 时:如果 $R_0 < 1$,无感染平衡点 E_{01} 是全局渐近稳定的;如果 $R_0 > 1$ 且 $R_L < 1$,免疫耗竭的感染平衡点 E_1 是全局渐近稳定的,该结果意味着当个体免疫力较弱时,病人会发展至具有高病毒载量和高比例感染细胞的稳定态,而高病毒载量和高比例的感染细胞可能会导致宿主在动力学达到稳定之前死亡^[7];如果 $R_L > 1$,正平衡点是全局渐近稳定的.当CTL自我增殖率较高,即 $R_{L1} > 1$ 时:如果 $R_1 < 1$,免疫激活的无感染平衡点 E_{02} 是全局渐近稳定的,该结果意味着病毒被完全清除,而免疫作用仍然存在,这也和临床实践结果一致;如果 $R_1 > 1$,正平衡点是全局渐近稳定的,该结果表明当CTL自我增殖能力较强时,只有具有较强感染能力和较强胞内增殖能力的病毒才能入侵成功.

另外,通过敏感性分析量化了参数对重要阈值 $R_0(R_1, R_L)$ 的影响.发现CTL自我增殖率,病毒的感染率和胞内繁殖能力是影响 R_1 的重要参数,病毒的感染率和胞内繁殖能力也是影响 R_0 的重要参数,其中CTL自我增殖率和 R_1 呈负相关,病毒的感染率及胞内增殖率和 $R_0(R_1)$ 呈正相关,CTL受抗原刺激后的激活率和死亡率是影响 R_L 的重要参数,其中激活率和死亡率分别和其呈正相关和负相关.通过降低或增大参数值可以调节这些重要阈值,最终清除体内病毒.最后进一步分析了Hill型感染率中的半饱和常数 a , CTL自我增殖率 r 以及Hill系数 n 对正平衡态各分量浓度及病毒感染严重程度的影响.发现 r 对感染细胞和病毒粒子的浓度影响较大,该结果也预示着可以通过调节免疫自我增殖来有效控制病毒的感染.感染率函数中的Hill系数 n 则对易感细胞的浓度影响较大,当CTL自我增殖率 r 较小时, n 的增加会导致易感细胞浓度的升高,进而降低病毒感染的严重程度,但当CTL自我增殖率 r 较大时, n 的增加反而会导致易感细胞浓度的降低,进而加重降低病毒感染的严重程度.

最后,在细胞感染至产生新的病毒的过程中存在一定的滞后现象,而且最近有研究表明病毒激活的免疫系统具有周期性变化的特点^[20].考虑到滞后作用和周期性的免疫作用可能会对模型的动力学性态及病毒感染控制措施的制定上产生较大影响,今后将在本模型的基础上进一步考虑这两种作用对病毒感染进程及控制策略的影响.

参考文献:

- [1] WHO. World health statistics 2023: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[R]. Geneva: WHO, 2023.

- [2] WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report 52[R]. Geneva: WHO, 2021.
- [3] 章育正, 吕乃群. 医学微生物学和免疫学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
- [4] Nowak M A, May R M. Virus Dynamics[M]. New York: Oxford University Press, 2000.
- [5] Wang Xia, Tao Youde, Song Xinyu. Global stability of a virus dynamics model with Beddington-DeAngelis incidence rate and CTL immune response[J]. Nonlinear Dyn, 2011, 66: 825-830.
- [6] Jiang Cuicui, Kong Huan, Zhang Guohong, et al. Global properties of a virus dynamics model with self-proliferation of CTLs[J]. Math Appl Sci Eng, 2021, 2(2): 123-133.
- [7] Wang Kaifa, Jin Yu, Fan Aijun. The effect of immune responses in viral infections: A mathematical model view[J]. Discrete Contin Dyn Syst Ser B, 2014, 19(10): 3379-3396.
- [8] Li Dan, Ma Wanbiao. Asymptotic properties of a HIV-1 infection model with time delay[J]. J Math Anal Appl, 2007, 335(1): 683-691.
- [9] Wang Jinliang, Pang Jinmei, Kuniya T. Global threshold dynamics in a five-dimensional virus model with cell-mediated, humoral immune responses and distributed delays[J]. Appl Math Comput, 2014, 241: 298-316.
- [10] Wang Sunpeng, Rong Libin. Stochastic population switch may explain the latent reservoir stability and intermittent viral blips in HIV patients on suppressive therapy[J]. J Theor Biol, 2014, 360: 137-148.
- [11] Yan Chao, Wang Wendi. Modeling HIV dynamics under combination therapy with inducers and antibodies[J]. Bull Math Biol, 2019, 81: 2625-2648.
- [12] 姜翠翠, 姚苗然, 田妍妮. 考虑CTL 免疫饱和作用及自我增殖的HIV模型的性态分析[J]. 数学的实践与认识, 2023, 53(7): 169-175.
- [13] 马香香, 李健全. 一类具有病毒饱和增殖的病毒-免疫动力学模型的分析[J]. 高校应用数学学报, 2023, 38(1): 53-63.
- [14] Yan Yang, Xu Rui. Mathematical analysis of a delayed HIV infection model with saturated CTL immune response and immune impairment[J]. J Appl Math Comput, 2022, 68: 2365-2380.
- [15] Bairagi N, Adak D. Global analysis of HIV-1 dynamics with Hill type infection rate and intracellular delay[J]. Appl Math Model, 2014, 38: 5047-5066.
- [16] 李永凤, 黄嵩, 朱城志. 一类具有Hill型感染率的HIV模型的动力学分析[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2022, 50(5): 29-35.
- [17] Korobeinikov A. Immune response and within-host viral evolution: Immune response can accelerate evolution[J]. J Theor Biol, 2018, 456: 74-83.
- [18] van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission[J]. Math Biosci, 2002, 180(2): 29-48.
- [19] Chitnis N, Hyman J M, Cushing J M. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model[J]. Bull Math Biol, 2008, 70: 1272-1296.
- [20] Wang Chen, Lutes L K, Barnoud C, et al. The circadian immune system[J]. Sci Immunol, 2022, 7(72): eabm2465.

Analysis of a viral dynamics model with Hill type infection rate and self-proliferation of CTL

YAO Miao-ran¹, TIAN Yan-ni², WANG Zhao-guo³, JIANG Cui-cui⁴

- (1. School of Mathematics and Statistics, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China;
2. Three Gorges Mathematical Research Center, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;
3. Health Science Center, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China;
4. Department of Mathematics, College of Basic Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: In this paper, a virus infection model with Hill type infection rate and CTL self-proliferation is established. Thresholds for determining the global dynamical behaviors of the system are obtained, and the global stability of the system is studied by Lyapunov functions. Further sensitivity analysis reveals that the self-proliferation rate of CTL, the infection rate and intracellular proliferation ability of virus are important parameters that affect the thresholds of virus. In addition, numerical results indicate that compared to the Hill type infection rate, the self-proliferation rate of CTL has a greater impact on the severity of viral infection. If the self-proliferation rate of CTL is low, individuals will develop into the stable state with high viral loads and a high proportion of infected cells; if the self-proliferation rate of CTL is high, only viruses with high infection rate and high fertility can sustain infection within the host.

Keywords: Hill type infection rate; self-proliferation of CTL; basic reproduction number; global stability; sensitivity analysis

MR Subject Classification: 93D20; 90C31