第 26 卷第 1 期 南华大学学报(自然科学版) Vol. 26 No. 1
2012 年 3 月 Journal of University of South China(Science and Technology) Mar. 2012

文章编号:1673-0062(2012)01-0044-04

一类具周期裂解免疫反应的 HIV 感染模型正周期解的存在性

王会兰,廖新元,朱惠延

(南华大学 数理学院,湖南 衡阳 421001)

摘　要:考虑了 HIV 感染系统中免疫细胞对感染细胞的周期裂解作用,建立起具有免疫饱和效应的时滞微分方程模型,运用非线性泛函分析中的拓扑度理论,得到了系统存在正周期解的充分条件.

关键词:HIV 感染;裂解免疫反应;正周期解;拓扑度

中图分类号:O175　　**文献标识码**:A

Existence of Positive Periodic Solutions for a Class of HIV-infection Models with Lytic Immune Response

WANG Hui-lan, LIAO Xin-yuan, ZHU Hui-yan

(School of Mathematics and Physics, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Periodically lytic immune response is considered for a class of HIV models with saturation effects and delay which are described as differential equations. By theory of topologic degree in nonlinear functional analysis, sufficient conditions are obtained for the existence of positive periodic solutions to the system.

key words: HIV-infection; lytic immune response; positive periodic solutions; topologic degree

0　引　言

建立生物数学模型时,既要使模型尽可能简单,又要力求考虑到现实环境对生物系统的影响.在对具有免疫反应的 HIV 感染模型的研究中,一般考虑由健康细胞、感染细胞、HIV 病毒粒子及免疫细胞所构成的四种群系统[1-3].但由于 HIV 病毒粒子与感染细胞的比例往往处于一种相对稳定的状态,因此,建立模型时就可以只考虑由健康细胞、感染细胞及免疫细胞所构成的三种群系统了. Wang Kaifa[4] 研究了如下一类具有周期裂解免疫反应的 HIV 感染模型:

$$\begin{cases} x' = s - dx - \beta xy, \\ y' = \beta xy - ay - p(t)yz, \\ z' = cy - bz, \\ x(0) > 0, y(0) > 0, z(0) > 0. \end{cases} \tag{1}$$

收稿日期:2011-12-20

基金项目:湖南省科技厅计划基金资助项目(2010GK3013);湖南省自然科学衡阳联合基金资助项目(11JJ9001)

作者简介:王会兰(1970-),女,湖南邵阳人,南华大学数理学院讲师,硕士. 主要研究方向:生物数学.

其中 $x(t),y(t),z(t)$ 分别表示 t 时刻健康靶细胞、感染细胞及免疫细胞的浓度；s 表示靶细胞的生成率；d,a,b 分别表示靶细胞、感染细胞及免疫细胞的死亡率；β 为有效接触率；cy 描述了感染细胞刺激下免疫细胞产生的速率. $p(t)$ 表示免疫细胞对感染细胞的裂解强度，为连续非负的周期函数，且满足 $p(t+\omega)=p(t)$，ω 为某一常数.

文献[4]得到了系统(1)的一致持久性进而得到了正周期解的存在性，并通过数值模拟表明了系统存在分支.

考虑到免疫细胞的增长速率与其对感染细胞的清除速率与感染细胞浓度之间并不是简单的线性关系，当感染细胞的浓度达到一定程度时，免疫细胞的增长与其对感染细胞的清除可能会达到一种饱和状态. 基于这种假设，我们将免疫反应的饱和效应引入模型. 同时，由于免疫系统从接受病毒刺激到产生免疫细胞存在着时间差，即免疫时滞，因此，免疫时滞也被考虑进模型. 此外，假定免疫细胞增长速率与自身浓度成正比，于是得到以下模型：

$$\begin{cases} x' = s - dx - \beta xy, \\ y' = \beta xy - ay - p(t)\dfrac{y(t)z}{1+qy(t)}, \\ z' = \dfrac{cy(t-\tau)z(t-\tau)}{1+qy(t-\tau)} - bz. \end{cases} \tag{2}$$

其中 $1+qy(t-\tau)$ 表示被感染细胞在 t 时刻对免疫反应的抑制作用；其余参数意义及初始条件同前.

本文目的是运用非线性泛函分析中的拓扑度方法得到系统(2)存在正周期解(保持周期震荡或维持静态平衡)的充分条件，从而为系统的预测与控制提供理论依据.

1　主要结果与证明

对于 Banach 空间 X 中的算子方程

$Lx = \lambda Nx, \lambda \in (0,1), L: DomL \cap X \to X$

为一线性算子，且存在投影算子

$P: DomL \cap X \to KerL, Q: X \to X/\mathrm{Im}L$，则有如下引理.

引理 1 (Mawhin 延拓定理)[5]　若 X 为 Banach 空间，L 为指标为零的 Fredholm 算子，Ω 为 X 中的有界开集，$N:\bar{\Omega}\to X$ 为 L-紧算子. 假设

a) $\forall \lambda \in (0,1), x \in \partial\Omega \cap DomL, Lx \neq \lambda Nx$;

b) $\forall x \in \partial\Omega \cap KerL, QNx \neq 0$;

c) $\deg_B(QNx, \Omega \cap KerL, 0) \neq 0$ ($\deg_B$ 为 Brower 度)；则方程 $Lx = \lambda Nx$ 在 $\bar{\Omega}$ 中至少存在一个解.

对连续周期函数 $p(t+\omega) = p(t)$，记

$p^u = \max\limits_{t\in[0,\omega]}\{p(t)\}$,

$p^l = \min\limits_{t\in[0,\omega]}\{p(t)\}$,

$\bar{p} = \dfrac{1}{\omega}\displaystyle\int_0^\omega p(t)\,dt$. 于是得到以下结论：

定理 2　若系统(2)满足：

(i) $\beta s > ad$;

(ii) $c > qb$;

(iii) $(\beta s - ad)(c - qb) > ab\beta$;

则系统(2)至少存在一个正 ω-周期解.

证明　不难验证，在所给初始条件之下，系统的任意解都为正. 令

$x(t) = e^{u_1(t)}, y(t) = e^{u_2(t)}, z(t) = e^{u_3(t)}$,

则系统(2)化为

$$\begin{cases} u'_1(t) = se^{-u_1(t)} - d - \beta e^{u_2(t)} \\ u'_2(t) = \beta e^{u_1(t)} - a - \dfrac{p(t)e^{u_3(t)}}{1+qe^{u_2(t-\tau)}} \\ u'_3(t) = \dfrac{ce^{[u_2(t-\tau)+u_3(t-\tau)-u_3(t)]}}{1+qe^{u_2(t-\tau)}} - b \end{cases} \tag{3}$$

下证系统(3)至少存在一个 ω-周期解. 令

$X = \{u(t) = (u_1(t),u_2(t),u_3(t))^T \in C(R,R^3), u(t+\omega) = u(t)\}$,

$$\|(u_1(t),u_2(t),u_3(t))^T\| = \sum_{i=1}^{3}\max_{t\in[0,\omega]}|u_i(t)|.$$

$$Nu = \begin{bmatrix} se^{-u_1(t)} - d - \beta e^{u_2(t)} \\ \beta e^{u_1(t)} - a - \dfrac{p(t)e^{u_3(t)}}{1+qe^{u_2(t)}} \\ \dfrac{ce^{[u_2(t-\tau)+u_3(t-\tau)-u_3(t)]}}{1+qe^{u_2(t-\tau)}} - b \end{bmatrix},$$

$Lu = (u'_1(t), u'_2(t), u'_3(t))^T$,

$Pu = Qu = \dfrac{1}{\omega}\displaystyle\int_0^\omega u(t)\,dt$

于是 X 为具范数 $\|.\|$ 的 Banach 空间，L 为指标为零的 Fredholm 算子，若 Ω 为 X 中的有界开集，则 $N:\bar{\Omega}\to X$ 为 L-紧.

假设 $(u_1(t),u_2(t),u_3(t))^T \in X$ 为系统(3)对应于某一 $\lambda\in(0,1)$ 的解，考虑算子方程

$Lu = \lambda Nu$，则有：

$$u'_1(t) = \lambda[se^{-u_1(t)} - d - \beta e^{u_2(t)}], \tag{4}$$

$$u'_2(t) = \lambda\left[\beta e^{u_1(t)} - a - \frac{p(t)}{1+qe^{u_2(t-\tau)}} \times e^{u_3(t)}\right], \tag{5}$$

$$u'_3(t) = \lambda\left[\frac{ce^{[u_2(t-\tau)+u_3(t-\tau)-u_3(t)]}}{1+qe^{u_2(t-\tau)}} - b\right]. \tag{6}$$

由于 $u\in X$,故存在 $\xi_i,\eta_i\in[0,\omega](i=1,2,3)$,使得

$$u_i(\xi_i)=\max_{t\in[0,\omega]}\{u_i(t)\},u'_i(\xi_i)=0,$$

$$u_i(\eta_i)=\min_{t\in[0,\omega]}\{u_i(t)\},u'_i(\eta_i)=0.$$

由 $\beta e^{u_1(\eta_2)}-a-\dfrac{p(t)e^{u_3(\eta_2)}}{1+qe^{u_2(\eta_2-\tau)}}=0$

有 $\beta e^{u_1(\eta_2)}>a$,即 $u_1(\eta_2)>\ln\dfrac{a}{\beta}$,从而得到

$$u_1(\xi_1)>\ln\frac{a}{\beta};\tag{7}$$

又由 $se^{-u_1(\xi_1)}-d-\beta e^{u_2(\xi_1)}=0$ 及式(7)得

$$u_1(\xi_1)<\ln\frac{s}{d}\tag{8}$$

及 $u_2(\xi_1)<\ln\dfrac{\beta s-ad}{a\beta}$.

由 $u'_3(\xi_3)=0$ 有 $ce^{u_2(\xi_3-\tau)}>b(1+qe^{u_2(\xi_3-\tau)})$

即 $u_2(\xi_2)>\ln\dfrac{b}{c-qb}$. 由定理 2 的条件(iii)及 $u_2(t)$ 的连续性与周期性知,必存在点 $\xi\in[0,\omega]$,使得

$$\ln\frac{b}{c-qb}<u_2(\xi)<\ln\frac{\beta s-ad}{a\beta}\tag{9}$$

对式(5)从 0 到 ω 积分有

$$\int_0^\omega\beta e^{u_1(t)}\mathrm{d}t=\int_0^\omega\left[a+\frac{pe^{u_3(t)+u_2(t-\tau)-u_2(t)}}{1+qe^{u_2(t-\tau)}}\right]\mathrm{d}t,$$

从而有

$$\int_0^\omega|u'_2(t)|\mathrm{d}t\leqslant 2\int_0^\omega\beta e^{u_1(t)}\mathrm{d}t<\frac{2\beta s\omega}{d}.\tag{10}$$

由式(9),式(10)知必存在某正数 δ_2 使得

$$|u_2(t)|\leqslant|u_2(\xi_1)|+\int_0^\omega|u'_2(t)|\mathrm{d}t<\delta_2.\tag{11}$$

同理

$$\int_0^\omega|u'_1(t)|\mathrm{d}t\leqslant 2\int_0^\omega(d+\beta e^{u_2(t)})\mathrm{d}t<2\omega(d+\beta e^{\delta_2}).$$

于是存在正数 δ_1 使得

$$|u_2(t)|\leqslant|u_1(\xi_1)|+\int_0^\omega|u'_2(t)|\mathrm{d}t<\delta_1.\tag{12}$$

由 $u'_2(\xi_2)=0$ 及 $u'_2(\eta_2)=0$ 得

$$e^{u_3(\xi_2)}<\frac{[\beta e^{\delta_1}-a][1+qe^{\delta_2}]}{p^l},$$

$$e^{u_3(\eta_2)}>\frac{\beta e^{u_1(\eta_2)}-a}{p^L}.$$

不难验证 $\beta e^{\delta_1}-a>0$. 由 $u_1(\eta_2)$ 的有界性可知必存在正数 δ_3 使得

$$|u_3(t)|<\delta_3.\tag{13}$$

由上述估计可知,算子方程 $Lu=\lambda Nu,u\in X$ 的解 $u(t)$ 必满足

$$\|u(t)\|<\delta_1+\delta_2+\delta_3.$$

令

$$\Omega=\left\{u(t)\,\|\,(u_1(t),u_2(t),u_3(t))^{\mathrm T}\,\|<\sum_{i=1}^3\delta_i,u\in X\right\}.$$

显然引理 1 的条件 a)得以满足.

当 $u\in\partial\Omega\cap KerL=\partial\Omega\cap R^3$ 时,u 为 R^3 中的常向量,且满足 $\sum_{i=1}^3|u_i|=\sum_{i=1}^3\delta_i$,此时

$$QNu=\begin{bmatrix}se^{-u_1}-d-\beta e^{u_2}\\ \beta e^{u_1}-a-\bar p\dfrac{e^{u_3}}{1+qe^{u_2}}\\ \dfrac{ce^{u_2}}{1+qe^{u_2}}-b\end{bmatrix}.$$

若 $QNu=0$,则有

$$e^{u_1}=\frac{S(C-qb)}{d(c-qb)+b\beta},$$

$$e^{u_2}=\frac{b}{c-qb},$$

$$e^{u_3}=\frac{c[(\beta s-ad)(c-qb)-ab\beta]}{\bar p(c-qb)[d(c-qb)+b\beta]},$$

此时必有 $\sum_{i=1}^3|u_i|<\sum_{i=1}^3\delta_i$,从而 $QNu\neq 0$,即引理 1 的条件 b)得以满足.

直接计算得

$$\deg_B(QNu,\Omega\cap KerL,0)=$$

$$sign\begin{vmatrix}-\dfrac{s}{x^*} & -\beta & 0\\ \beta & \dfrac{\bar pqy^*z^*}{(1+qy^*)^2} & -\dfrac{\bar p}{1+qy^*}\\ 0 & \dfrac{cy^*}{(1+qy^*)^2} & 0\end{vmatrix}=1\neq 0.$$

其中

$$y^*=\frac{b}{c-qb}>0;$$

$$x^*=\frac{s}{d+\beta y^*}>0;$$

$$z^*=\frac{1}{\bar p}(\beta x^*-a)(1+qy^*)>0.$$

于是引理 1 的条件 c)成立. 因而系统(3)至少存在一个 ω-周期解,即系统(2)至少存在一个正 ω-周期解. 证毕

2 模型实例验证

例 取初始值 $x(0)=10,y(0)=5,z(0)=8$,

参数 $a=0.25$,$p=0.1$,$b=0.2$,$s=8$,$d=0.8$,$c=0.2$,$q=0.4$,$\beta=0.05$,$\tau=20$,运用 Matlab 软件对系统(2)进行数值模拟,见图 1.

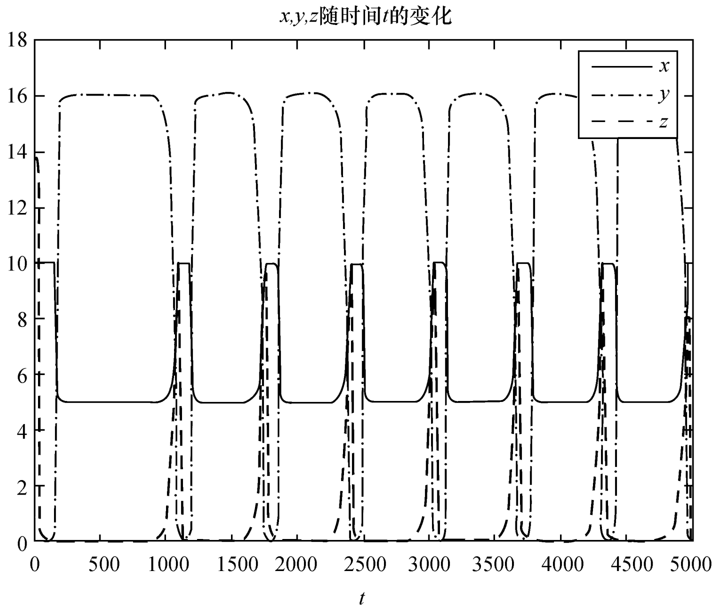

图 1　系统(2)的数值模拟

Fig. 1　Numerical simulation for system(2)

不难验证,例 3 中的参数满足定理 2 的条件. 而由图 1 可见,此时系统(2)存在正周期解.

参考文献:

[1] Huiyan Zhu, Xingfu Zhou. Impact of delays in cell infection and virus production on HIV-1 dynamics[J]. Journal of Mathematical Medicine and Biology, 2008, 25: 99-112.

[2] Dan Li, Wangbiao Ma. Asymptotic properties of a HIV-1 infection model with time delay[J]. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 2007, 335: 683-691.

[3] Huiyan Zhu, Yang Luo, Meiling Chen. Stability and Hopf bifurcation of HIV infection model With CTL-response delay[J]. Computers and Mathematics with Applications, 2011, 62: 3091-3102.

[4] Kaifa Wang, Wendi Wang, Xianning Liu. Viral infection model with periodic lytic immune response[J]. Chaos, solitions and Fractals, 2006, 28: 90-99.

[5] Gains R E, Mawhin J L. Coincidence degree and Nonlinear Differential Equations[M]. Berlin: Springer-Verlag, 1977.