

文章编号:1673-0062(2014)01-0077-07

隐蔽期脉冲输注免疫因子 HIV 治疗模型的稳定性研究

潘玉娜,朱惠延*,丁倩,王海兰

(南华大学 数理学院,湖南 衡阳 421001)

摘要:考虑一类健康 CD4 + T 细胞、隐蔽期感染细胞和有效感染细胞的 HIV 治疗模型,得到了无脉冲免疫因子输注时治疗模型未感染平衡点和感染平衡点局部渐近稳定的充分条件;利用脉冲微分方程的比较定理和 Floquet 乘子理论获得了脉冲输注免疫因子时系统无病周期解的全局渐近稳定性充分条件以及健康细胞存活率范围;通过数值模拟验证了所获得的理论结论.

关键词:隐蔽期;免疫因子;脉冲微分方程;HIV 治疗模型;稳定性

中图分类号:O175.12

文献标识码:A

Stability Study of an HIV Treatment Model with Impulsive Infusing Immune Factors in the Eclipse Phase

PAN Yu-na, ZHU Hui-yan*, DING Qian, WANG Hai-lan

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

Abstract: In this paper, we consider a class of HIV treatment model with uninfected CD4 + T cells, infected CD4 + T cells in the eclipse phase and productively infected cells. Then we get the sufficient condition of locally asymptotic stability of uninfected and infected equilibriums in the treatment model without impulsive infusing immune factors. By using the comparison theorem of impulsive differential equation and Floquet multiplier theory, we obtain the sufficient conditions for the global asymptotic stability of the disease-free periodic solution in this system with impulsive infusing immune factors and healthy cell survival. Finally, some numerical simulation are carried on to verify the effectiveness of the theoretical results obtained.

key words: the eclipse phase; immune factors; impulsive differential equation; HIV treatment model; stability

收稿日期:2013-10-12

基金项目:南华大学研究生科研创新基金资助项目(2012XCX05);湖南省自然科学基金资助项目(s2014j5041)

作者简介:潘玉娜(1986-),女,广西容县人,南华大学数理学院硕士研究生.主要研究方向:生物数学.*通讯作者.

0 引言

艾滋病(AIDS)全称为“获得性免疫缺陷综合征”(Acquired Immune Deficiency Syndrome),目前全球艾滋病感染的人数已将近4000万,是人类最可怕的杀手之一.它是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的,主要攻击人体内的CD4+T细胞,从而破坏人体的免疫系统,以致感染者不断感染各种致病微生物,引起各种并发症,最终导致死亡.由于艾滋病的病因在于免疫系统功能的丧失,因此,找到恢复或维持免疫系统功能的方法研究确有必要.

要找到恢复或维持免疫系统功能的方法,首先就应该了解免疫系统中的各因素之间的动力学性质.近十几年,有学者致力于建立各种数学模型对免疫系统的作用机理进行深入研究,取得了不少成绩. Perelson 就考虑了免疫细胞与健康细胞、感染细胞之间相互作用,建立分析了一类具免疫反应的 HIV 感染模型的动力学性质^[1]. 随后王开发等构造了免疫系统中 HIV 感染 THC(T 辅助细胞)的数学模型,结果显示 HIV 感染与免疫系统的抵御能力、病毒体的进攻能力和 THC 的浓度有关^[2]. 2006 年,他还考虑了一类具周期性裂解免疫应答的 HIV 感染模型,得到了未感染平衡点的全局渐近稳定性和正周期解的存在性^[3]. 从病理学我们所知,免疫反应存在滞后现象,故 2011 年,朱惠延等考虑了一类具免疫时滞的 HIV 感染模型,得到了未感染平衡点全局渐近稳定的充要条件,并进行了数值模拟加以分析验证^[4].

近几年,大量的数学模型被用于研究疫苗和药物对 HIV 的治疗效果,并采用了脉冲输注这一方式,从而也较符合现实中的生物学现象. R. J. Smith 建立了一类具脉冲用药疗效的 HIV-感染免疫模型的耐药性,研究了在不同浓度水平下药物对野生型、突变型以及两者结合体三种病毒的作用^[5]. 2008 年,作者针对脉冲注射 HIV 疫苗的潜在影响做了预测,结果表明通过脉冲注射疫苗来刺激机体的 CTL 免疫反应可以使 HIV 感染得到一定控制^[6].

众所周知,HIV 感染者并不是一经感染就能发展为艾滋病的,据研究一般平均要经历7~8年的潜伏期才会发展为艾滋病患者.由此,R. J. Smith^[7]考虑了在潜伏期潜伏感染的CD4+T细胞的病毒血库能否被抗逆转录HIV药物清除的脉冲微分方程模型,结果也显示了若混合或其中

一种药物的使用频率足够高,受药物抑制的细胞将被维持在健康的CD4+T细胞的水平.国内也有学者就具潜伏细胞和CTL免疫反应的HIV模型的稳定性进行了研究,通过构造Lyapunov函数方法分析了系统的全局渐近稳定性^[8]. Libin Rong^[9]也认为在CD4+T细胞受病毒感染到HIV病毒的产生之间要经历几个生物阶段,故作者就隐蔽期(也称潜伏前期)的HIV-1模型进行了研究.隐蔽期是指病毒的核酸侵入CD4+T细胞后第一个病毒粒子装配前的阶段.这一阶段中处在隐蔽期的感染细胞会以一定比例逆转为未感染细胞. Libin Rong 在文献[9]中得到了感染平衡点的局部渐近稳定性的充分条件,而 Bruno Buonomo 等人^[10]则利用构造Lyapunov函数的方法和几何方法得到了系统的动力学性质.

本文考虑在病毒隐蔽期向机体以脉冲输注的方式输注免疫因子,从而增加处在隐蔽期的感染细胞向未感染细胞逆转化的效率,最终达到有效治疗HIV感染或改善病情的目的.同时也分析了免疫因子量的范围,才能不至于过度杀伤健康细胞,以维持机体的生命体征.因此考虑如下脉冲微分方程模型:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx(t)}{dt} = \lambda - d_1 x(t) - \beta x(t)y(t) + by_E(t) \\ \frac{dy_E(t)}{dt} = \beta x(t)y(t) - (d_2 + b + c)y_E(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = cy_E(t) - d_3 y(t) \end{array} \right\} t \neq n\tau$$

$$\left\{ \begin{array}{l} x(t^+) = F(z)x(t) \\ y_E(t^+) = y_E(t) \\ y(t^+) = \bar{F}(z)y(t) \end{array} \right\} t = n\tau.$$

(1)

其中, $x(t)$, $y_E(t)$, $y(t)$ 分别表示机体内 t 时刻未感染CD4+T细胞、隐蔽期感染细胞和有效感染细胞的浓度; λ 表示未感染细胞的内禀增长率; d_i ($i=1,2,3$)分别表示未感染CD4+T细胞、隐蔽期感染细胞和有效感染细胞的死亡率; β 为有效感染率;而部分隐蔽期感染细胞向未感染细胞逆转化的比率为 b ;隐蔽期感染细胞则以比率 c 转化为有效感染细胞; z 为每次输注的免疫因子量, τ 则表示脉冲输注免疫因子的周期, $n \in \mathbb{Z}^+$.这里的 $F(z)$, $\bar{F}(z)$ 均为输注的免疫因子量的函数,分别表示向宿主体内输注免疫因子后,健康细胞和有效感染细胞的存活率,需满足条件: $0 \leq F(z)$, $\bar{F}(z) \leq 1$,且 $F(z) > \bar{F}(z)$.这里考虑输注

的免疫因子主要是对有效感染细胞产生影响.

我们假设系统(1) 的初始条件为:

$$\begin{cases} x(\theta) \geq 0, y_E(\theta) \geq 0, y(\theta) \geq 0, \theta \in [-\tau, 0] \\ x(0) > 0, y_E(0) > 0, y(0) > 0. \end{cases} \quad (2)$$

1 解的正性与有界性

假设 $(x(t), y_E(t), y(t))$ 为系统(1) 的解. 从生物学角度讲, 系统(1) 在初始条件(2) 下的所有解均为非负值, 即 $x(t) \geq 0, y_E(t) \geq 0, y(t) \geq 0$. 下面证明系统(1) 解的有界性.

定理 1 系统(1) 满足初始条件(2) 下的解是有界的, 即当 $t \rightarrow \infty$ 时, $x(t) \leq M, y_E(t) \leq M, y(t) \leq M$, 其中 M 为非负常数.

证 假设 $\sigma = \min\{d_1, d_2, d_3\}$, 令函数 $G(t) = \dot{x}(t) + \dot{y}_E(t) + \dot{y}(t)$, 则:

$$\begin{aligned} G(t) &= \dot{x}(t) + \dot{y}_E(t) + \dot{y}(t) \\ &= \lambda - d_1x(t) - d_2y_E(t) - d_3y(t) \\ &\leq \lambda - \sigma G(t). \end{aligned}$$

由比较定理得, $G(t) \leq \frac{\lambda}{\sigma}$. 故由解的正性可知, 当 $t \rightarrow \infty$ 时 $x(t) \leq M, y_E(t) \leq M, y(t) \leq M$, 其中 M 为非负常数, 即系统(1) 的解是有界的.

2 无免疫因子输注模型的稳定性分析

在无免疫因子输注的情形之下, 模型(1) 转化为普通的常微分方程模型, 具体描述如下:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = \lambda - d_1x(t) - \beta x(t)y(t) + by_E(t) \\ \frac{dy_E(t)}{dt} = \beta x(t)y(t) - (d_2 + b + c)y_E(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = cy_E(t) - d_3y(t). \end{cases} \quad (3)$$

假设基本再生数为: $R_0 = \frac{\lambda\beta c}{d_1d_3k}$, 其中 $k = d_2 + b + c$. 易得系统(3) 平衡点分析如下:

i) 当 $R_0 < 1$ 时, 系统(3) 仅存在唯一的未感染平衡点 $E_1 = (\frac{\lambda}{d_1}, 0, 0)$, 此时仅存在健康CD4 + T 细胞且浓度达到最高水平;

ii) 当 $R_0 > 1$ 时, 除未感染平衡点 E_1 外, 系统(3) 还存在一个感染平衡点 $E_2 = (\bar{x}, \bar{y}_E, \bar{y}) = (\frac{d_3k}{\beta c}, \frac{d_1d_3k}{\beta c}(R_0 - 1), \frac{d_1k}{\beta(k - b)}(R_0 - 1))$.

2.1 未感染平衡点 E_1 的稳定性

定理 2 当 $R_0 < 1$ 时, 系统(3) 的未感染平衡点 $E_1 = (\frac{\lambda}{d_1}, 0, 0)$ 是局部渐近稳定的.

证 首先将系统(3) 在未感染平衡点 E_1 处进行线性化得到系统:

$$\begin{pmatrix} \frac{dx(t)}{dt} \\ \frac{dy_E(t)}{dt} \\ \frac{dy(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -d_1 & b & -\frac{\lambda\beta}{d_1} \\ 0 & -k & \frac{\lambda\beta}{d_1} \\ 0 & c & -d_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x(t) \\ y_E(t) \\ y(t) \end{pmatrix}, \quad (4)$$

其雅克比矩阵为:

$$J|_{E_1} = \begin{pmatrix} -d_1 & b & -\frac{\lambda\beta}{d_1} \\ 0 & -k & \frac{\lambda\beta}{d_1} \\ 0 & c & -d_3 \end{pmatrix}. \quad (5)$$

从而对应该系统的特征方程为:

$$(\mu + d_1)[\mu^2 + (k + d_3)\mu + d_3k(1 - R_0)] = 0. \quad (6)$$

显然存在一个负实特征根 $\mu_1 = -d_1$, 而其另外两个特征根由以下方程来确定:

$$\mu^2 + p\mu + q = 0,$$

其中, $p = k + d_3, q = d_3k(1 - R_0)$.

考虑系统的生物意义, 规定 $\lambda, \beta, c, b, d_i (i = 1, 2, 3)$ 均为正的常数, 故 $p > 0$; 而当且仅当 $R_0 < 1$ 时, 有 $q > 0$, 所以特征方程(6) 的所有特征根均具有负实部. 从而当 $R_0 < 1$ 时, 系统(3) 的无病平衡点 E_1 是局部渐近稳定的; 而当 $R_0 > 1$ 时, 系统的无病平衡点 E_1 是一个不稳定的鞍点.

注: 当 $R_0 < 1$ 时, 有 $b > \frac{\lambda\beta c - d_1d_3(d_2 + c)}{d_1d_3}$.

故定理 2 表明, 可以通过向机体输注一定量的药物或者免疫因子来增大隐蔽期感染细胞向健康细胞逆转化的转化率达到治疗艾滋病或者改善病情的目的.

2.2 感染平衡点 E_2 的稳定性

定理 3 当 $R_0 > 1$ 时且 $d_1 > d_3$ (即健康细胞的死亡率比感染细胞的死亡率高), 则系统(3) 的感染平衡点 $E_2 = (\bar{x}, \bar{y}_E, \bar{y})$ 是局部渐近稳定的.

证 将系统(3) 在平衡点 $E_2 = (\bar{x}, \bar{y}_E, \bar{y})$ 处进行线性化, 得到对应系统的雅克比矩阵为:

$$J|_{E_2} = \begin{pmatrix} -d_1 - \beta\bar{y} & b & -\beta\bar{x} \\ \beta\bar{y} & -k & \beta\bar{x} \\ 0 & c & -d_3 \end{pmatrix}. \quad (7)$$

相应的特征方程为:

$$\mu^3 + A_1\mu^2 + A_2\mu + A_3 = 0, \quad (8)$$

其中,

$$A_1 = d_1 + d_3 + k + \beta\bar{y},$$

$$A_2 = (k\beta + \beta d_3 - \beta b)\bar{y} - \beta c\bar{x} + kd_1 + d_1 d_3,$$

$$A_3 = d_1 d_3 k + \beta d_3 (k - b)\bar{y} - d_1 \beta c\bar{x} = \beta d_3 (k - b)\bar{y}.$$

利用 Routh-Hurwitz 判据得:

$$H_1 = A_1 > 0,$$

$$H_2 = A_1 A_2 - A_3$$

$$= \frac{d_1^2 k^2 (k - b + d_3)}{(k - b)^2} (R_0 - 1)^2 +$$

$$\frac{d_1 k [(d_1 + k)(k - b) + 2d_1 d_3 + kd_1 + d_3^2]}{k - b} \times$$

$$(R_0 - 1) + d_1^2 k + d_1^2 d_3 + d_1 d_3^2 + k(d_3 + k) \times (d_1 - d_3),$$

$$H_3 = A_1 A_2 A_3 - A_3^2 = A_3 H_2.$$

由 $k = d_2 + b + c$ 得 $k - b = d_2 + c > 0$, 则 $A_3 = \beta d_3 (k - b)\bar{y} > 0$. 故当且仅当 $R_0 > 1$ 且 $d_1 > d_3$ 时有 $H_2 > 0, H_3 = A_3 H_2 > 0$, 从而雅克比矩阵(7)的所有特征根均具有负实部. 综上所述系统(3)的感染平衡点 $E_2 = (\bar{x}, \bar{y}_E, \bar{y})$ 是局部渐近稳定的.

注: 由 $R_0 > 1$ 得 $b < \frac{\lambda\beta c - d_1 d_3 (d_2 + c)}{d_1 d_3}$. 定

理3表明, 在没有采取任何治疗措施的情况下, 若隐蔽期感染细胞向未感染细胞逆转化的转化率低于一定值且健康细胞死亡率比感染细胞的死亡率要高时, 艾滋病毒无法得到根除. 从而说明早期治疗艾滋病的重要性.

3 隐蔽期脉冲输注免疫因子的 HIV 治疗模型的稳定性

3.1 系统(1)的无病 τ -周期解的存在性和免疫因子对健康细胞需控制杀伤范围

系统(1)即是要讨论的在隐蔽期通过脉冲输注免疫因子的方式治疗 HIV 感染的模型. 为了得到该系统的无病周期解, 先假设 $y(t) = 0$, 由系统(1)的第三个方程可知 $y_E(t) = 0$, 故系统(1)可简化如下:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = \lambda - d_1 x(t), t \neq n\tau \\ x(t^+) = F(z)x(t), t = n\tau. \end{cases} \quad (9)$$

当 $n\tau < t \leq (n+1)\tau$ 时, 解系统(9)的第一个方程可得:

$$x(t) = \frac{\lambda}{d_1} + (x(n\tau^+) - \frac{\lambda}{d_1})e^{-d_1(t-n\tau)}. \quad (10)$$

又由系统(9)给出的脉冲条件得:

$$x((n+1)\tau^+) = F(z)x((n+1)\tau) = F(z) \left[\frac{\lambda}{d_1} + (x(n\tau^+) - \frac{\lambda}{d_1})e^{-d_1\tau} \right]. \quad (11)$$

假设 $f: x(n\tau^+) \rightarrow x((n+1)\tau^+)$ 是一个频闪映射, 满足方程(11)即:

$$x((n+1)\tau^+) = f(x(n\tau^+)) = F(z) \left[\frac{\lambda}{d_1} + (x(n\tau^+) - \frac{\lambda}{d_1})e^{-d_1\tau} \right],$$

易得该频闪映射的唯一不动点为:

$$x^* = \frac{\frac{\lambda}{d_1} F(z) (1 - e^{-d_1\tau})}{1 - F(z) e^{-d_1\tau}}. \quad (12)$$

要使得 $x^* > 0$, 则有 $F(z) < e^{d_1\tau}$, 所以

$$\frac{df(x(n\tau^+))}{dx(n\tau^+)} \Big|_{x(n\tau^+) = x^*} = F(z) e^{-d_1\tau} < 1,$$

因此, 不动点 x^* 是稳定的.

故将式(12)代入式(10)可得系统(1)在 $n\tau \leq t \leq (n+1)\tau$ 内的无病周期解为: $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$, 其中,

$$\hat{x}(t) = \frac{\lambda}{d_1} + \frac{\lambda}{d_1} \left[\frac{F(z)(1 - e^{-d_1\tau})}{1 - F(z)e^{-d_1\tau}} - 1 \right] e^{-d_1(t-n\tau)}. \quad (13)$$

通过脉冲输注免疫因子治疗 HIV 的过程中, 免疫因子对正常细胞也会有一定的影响, 为了达到治疗的目的且不至于损伤人体本身, 我们必须将这种影响控制在一个合理的范围, 故要求 $x^* > X$, 其中 X 表示人体必须的健康细胞的最低存活量, 才足以维持机体的正常生命体征, 即:

$$x^* = \frac{\frac{\lambda}{d_1} F(z) (1 - e^{-d_1\tau})}{1 - F(z) e^{-d_1\tau}} > X.$$

解之得:

$$F(z) > \frac{X}{\frac{\lambda}{d_1} + (X - \frac{\lambda}{d_1})e^{-d_1\tau}}. \quad (14)$$

综上所述, 在使用脉冲输注免疫因子的方式治疗时, 健康细胞的存活量应保证的范围在:

$$\frac{X}{\frac{\lambda}{d_1} + (X - \frac{\lambda}{d_1})e^{-d_1\tau}} < F(z) < e^{d_1\tau}. \quad (15)$$

3.2 无病 τ -周期解的全局渐近稳定性

定理4 当 $\tau < \frac{1}{d_1} \ln \frac{(R_0 - 1)F(z)}{F(z)R_0 - 1}, R_0 < 1$

时,系统(1)的无病周期解 $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$ 是局部渐近稳定的.

证 作变换 $X(t) = x(t) - \hat{x}(t), Y_E(t) = y_E(t), Y(t) = y(t)$, 系统(1)在无病周期解 $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$ 处线性化得系统:

$$\begin{pmatrix} \dot{X}(t) \\ \dot{Y}_E(t) \\ \dot{Y}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -d_1 & b & -\beta\hat{x}(t) \\ 0 & -k & \beta\hat{x}(t) \\ 0 & c & -d_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X(t) \\ Y_E(t) \\ Y(t) \end{pmatrix}. \quad (16)$$

则系统(16)的基解矩阵 $\Phi(t)$ 应满足方程:

$$\frac{d\Phi(t)}{dt} = A(t)\Phi(t). \quad (17)$$

记 $A(t) = \begin{pmatrix} -d_1 & b & -\beta\hat{x}(t) \\ 0 & -k & \beta\hat{x}(t) \\ 0 & c & -d_3 \end{pmatrix}$ 为系统(16)的

系数矩阵, $\Phi(0) = I$ 为单位矩阵.

系统(1)的脉冲条件经线性化变为:

$$\begin{pmatrix} X(n\tau^+) \\ Y_E(n\tau^+) \\ Y(n\tau^+) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F(z) & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{F}(z) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X(t) \\ Y_E(t) \\ Y(t) \end{pmatrix}. \quad (18)$$

那么系统(1)在无病周期解 E^* 的稳定性由以下的单值矩阵来确定:

$$M = \begin{pmatrix} F(z) & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{F}(z) \end{pmatrix} \Phi(\tau).$$

由系统(16)易得 $A(\tau)$ 的特征方程为:

$$(\mu + d_1)[\mu^2 + (k + d_3)\mu + kd_3 - \beta c\hat{x}(\tau)] = 0. \quad (19)$$

显然 $\mu = -d_1$ 是特征方程(19)的一个特征根,而另外两个特征根由以下方程确定:

$$\mu^2 + p\mu + q = 0,$$

其中,

$$p = (k + d_3) > 0,$$

$$q = \frac{kd_1d_3 - \lambda\beta cF(z) + (\lambda\beta c - kd_1d_3)F(z)e^{-d_1\tau}}{d_1[1 - F(z)e^{-d_1\tau}]}.$$

因为当 $\tau < \frac{1}{d_1} \ln \left[\frac{(\lambda\beta c - kd_1d_3)F(z)}{F(z)\lambda\beta c - kd_1d_3} \right] = \frac{1}{d_1} \ln$

$\frac{(R_0 - 1)F(z)}{F(z)R_0 - 1}, R_0 < 1$ 时,有 $q > 0$, 即方程(19)

的所有特征根均为负值,所以单值矩阵 M 的所有 Floquet 乘子均小于 1,故系统(1)的无病周期解 $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$ 是局部渐近稳定的.

定理5 当 $\tau < \frac{1}{d_1} \ln \frac{(R_0 - 1)F(z)}{F(z)R_0 - 1}, R_0 < 1$

时,无病周期解 $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$ 是全局吸引的.

证 由系统(1)的第一个方程和定理1得:

$$\frac{dx(t)}{dt} \leq (\lambda + bM) - d_1x(t),$$

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \frac{\lambda + bM}{d_1}.$$

令 $\omega(t) = y_E(t) + \frac{\lambda\beta}{d_1d_3}(1 + \varepsilon)y(t)$, 其中当 $R_0 < 1$ 时,对充分小的 $\varepsilon > 0$,存在时间 $t_0 > 0$,当 $t > t_0$ 使得:

$$\begin{aligned} \dot{\omega}(t) &= \dot{y}_E(t) + \frac{\lambda\beta}{d_1d_3}(1 + \varepsilon)\dot{y}(t) \\ &= \beta[x(t) - (1 + \varepsilon)\frac{\lambda}{d_1}]y(t) + \\ &\quad \frac{(1 + \varepsilon)\lambda\beta c - d_1d_3k}{d_1d_3}y_E(t) \\ &\leq \frac{\beta(bM - \varepsilon\lambda)}{d_1}y(t) + \\ &\quad \frac{(1 + \varepsilon)\lambda\beta c - d_1d_3k}{d_1d_3}y_E(t) \\ &= \frac{d_3(bM - \varepsilon\lambda)}{\lambda(1 + \varepsilon)} \cdot \left[\frac{\lambda\beta}{d_1d_3}(1 + \varepsilon)y(t) \right] + \\ &\quad \frac{(1 + \varepsilon)\lambda\beta c - d_1d_3k}{d_1d_3}y_E(t) \leq -\delta\omega, \end{aligned} \quad (20)$$

其中,

$$\delta = \min \left\{ \left| \frac{d_3(bM - \varepsilon\lambda)}{\lambda(1 + \varepsilon)} \right|, \left| \frac{(1 + \varepsilon)\lambda\beta c - d_1d_3k}{d_1d_3} \right| \right\}.$$

在区间 $[n\tau, (n+1)\tau)$ 上对式(20)两边积分得:

$$\omega((n+1)\tau^+) \leq \omega(n\tau) \exp \left\{ \int_{n\tau}^{(n+1)\tau} (-\delta) dt \right\} = \omega(n\tau) \exp(-\delta\tau).$$

显然,当 $t \rightarrow \infty$ 时, $\omega(t) \rightarrow 0$. 又由初始条件 $y_E(t) \geq 0, y(t) \geq 0$, 所以当 $t \rightarrow \infty$ 时, $y_E(t) \rightarrow 0, y(t) \rightarrow 0$.

由 $\lim_{t \rightarrow \infty} y_E(t) = 0$, 即对于充分小的正数 $\varepsilon_1 > 0$, 存在一个 $t_1 > 0$ 使得:

$$0 < y_E(t) < \varepsilon_1 \quad (t > t_1).$$

由系统(1)有:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) \leq \lambda + b\varepsilon_1 - d_1x(t), t \neq n\tau \\ x(t^+) = F(z)x(t), t = n\tau. \end{cases} \quad (21)$$

考虑以下脉冲比较系统:

$$\begin{cases} \dot{m}(t) = (\lambda + b\varepsilon_1) - d_1 m(t), t \neq n\tau \\ m(t^+) = F(z)m(t), t = n\tau. \end{cases} \quad (22)$$

显然系统(22) 存在一个正的全局渐近稳定的周期解:

$$\bar{m}(t) = \frac{\lambda + b\varepsilon_1}{d_1} + \frac{\lambda + b\varepsilon_1}{d_1} \frac{(F(z) - 1)}{1 - F(z)e^{-d_1\tau}} e^{-d_1(t-n\tau)}.$$

故存在充分小的正数 ε_2 , 存在一个时间 $t_2 > 0$ 使得:

$$x(t) \leq m(t) < \bar{m}(t) + \varepsilon_2 \quad (t > t_2).$$

同理对充分小的正数 ε_3 和一个时间 $t_3 > 0$ 使得:

$$0 < y(t) < \varepsilon_3 \quad (t > t_3).$$

则有

$$\begin{cases} \dot{x}(t) \geq \lambda - d_1 x(t) - \beta\varepsilon_3 x(t), t \neq n\tau \\ x(t^+) = F(z)x(t), t = n\tau \end{cases}.$$

故对充分小的正数 ε_4 和时刻 $t_4 > 0$ 使得:

$$x(t) \geq \frac{\lambda}{d_1 + \beta\varepsilon_3} + \frac{\lambda}{d_1 + \beta\varepsilon_3} \cdot \frac{F(z) - 1}{1 - F(z)e^{-d_1\tau}} e^{-d_1(t-n\tau)} + \varepsilon_4.$$

所以,当 $t \rightarrow \infty$ 且 $\varepsilon_1 \rightarrow 0, \varepsilon_2 \rightarrow 0, \varepsilon_3 \rightarrow 0, \varepsilon_4 \rightarrow 0$ 时,有 $x(t) \rightarrow \hat{x}(t)$.

综上所述,当 $\tau < \frac{1}{d_1} \ln \frac{(R_0 - 1)F(z)}{F(z)R_0 - 1}, R_0 < 1$ 时,无病周期解 $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$ 是全局吸引的.

定理 6 由定理 4 和定理 5 可得当 $\tau < \frac{1}{d_1} \times \ln \frac{(R_0 - 1)F(z)}{F(z)R_0 - 1}, R_0 < 1$ 时,无病周期解 $E^* = (\hat{x}(t), 0, 0)$ 是全局渐近稳定的.

定理 6 表明,在隐蔽期通过脉冲输注一定量的免疫因子且时间间隔达到一定值时,就可以在健康细胞的存活率的前提下,达到清除 HIV 感染细胞的目的,最终改善或治疗艾滋病.

4 数值模拟

下面通过数值模拟对系统(1) 的无病周期解的全局渐近稳定进行验证. 这里我们对系统的初始值取值为: $x(0) = 10, y_E(0) = 5, y(0) = 8$.

系统各参数的取值参考如下:

$$\lambda = 8, d_1 = 0.1, \beta = 0.015, b = 0.12,$$

$$d_2 = 0.2, c = 0.075, d_3 = 0.3, F(z) = 0.2,$$

$$\bar{F}(z) = 0.3.$$

脉冲输注免疫因子 HIV 治疗模型的健康

CD4 + T 细胞、隐蔽期感染细胞和有效期感染细胞随时间的变化量分别见图 1, 图 2, 图 3.

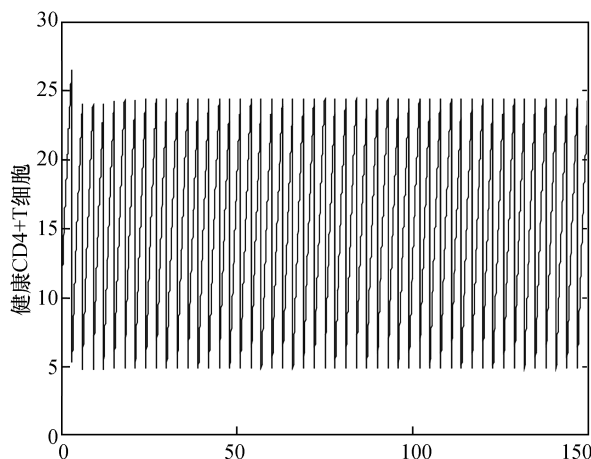


图 1 健康 CD4 + T 细胞浓度

Fig.1 Concentration of healthy CD4 + T cells

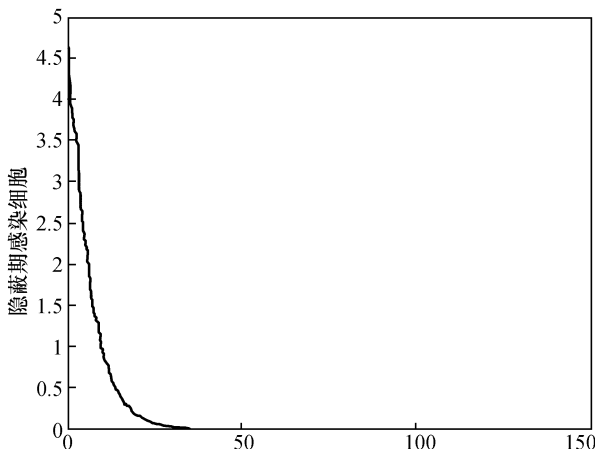


图 2 隐蔽期感染细胞浓度

Fig.2 Concentration of infected cells in the eclipse phase

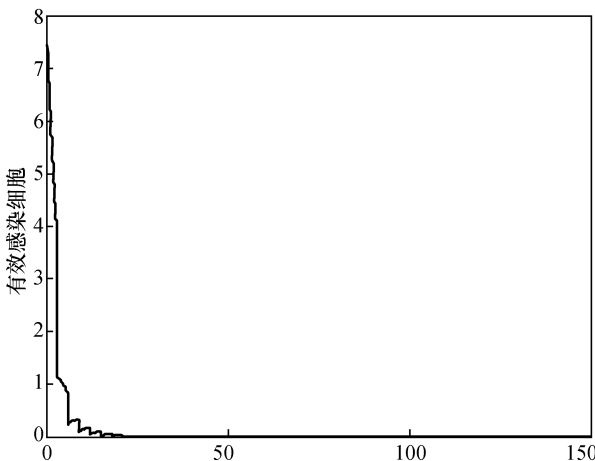


图 3 有效感染细胞浓度

Fig.3 Concentration of effective infected cells

数值模拟的结果显示:通过脉冲的方式向机体内输注免疫因子时,健康 CD4 + T 细胞浓度随

时间变化呈脉冲变化,但始终稳定在合理的范围内;而隐蔽期的感染细胞浓度则随时间的变化,最终趋于零,说明隐蔽期的感染细胞是可以被清除的;有效感染细胞浓度虽然经历了一段时间的脉冲过程,但是最终也趋于零,说明有效感染细胞最终也能被免疫因子清除.

参考文献:

- [1] Perelson A, Nelson P W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo[J]. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1999, 41(1): 3-44.
- [2] 王开发, 梁正东. 免疫系统中 HIV 感染模型的动力学分析[J]. 免疫学杂志, 2000, 16(2): 152-154.
- [3] Wang K, Wang W, Liu X. Viral infection model with periodic lytic immune response[J]. Chaos, Solitons & Fractals, 2006, 28(1): 90-99.
- [4] Zhu Huiyan, Luo Yang, Chen Meiling. Stability and Hopf bifurcation of HIV infection model with CTL-response delay[J]. Computers and Mathematics with Applications, 2011, 62(9): 3091-3102.
- [5] Smith R J, Wahl L M. Drug resistance in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2005, 67(4): 783-813.
- [6] Smith R J, Schwartz E J. Predicting the potential impact of a cytotoxic T-lymphocyte HIV vaccine: How often should you vaccinate and how strong should the vaccine be? [J]. Mathematical biosciences, 2008, 212(2): 180-187.
- [7] Smith R J, Aggarwala B D. Can the viral reservoir of latently infected CD4 + T cells be eradicated with antiretroviral HIV drugs? [J]. Journal of mathematical biology, 2009, 59(5): 697-715.
- [8] 眭鑫, 刘贤宁, 周林. 具有潜伏细胞和 CTL 免疫反应的 HIV 模型的稳定性分析[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2012, 34(5): 23-27.
- [9] Rong L, Gilchrist M A, Feng Z, et al. Modeling within-host HIV-1 dynamics and the evolution of drug resistance: trade-offs between viral enzyme function and drug susceptibility[J]. Journal of Theoretical biology, 2007, 247(4): 804-818.
- [10] Buonomo B, Vargas-De-León C. Global stability for an HIV-1 infection model including an eclipse stage of infected cells[J]. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 2012, 385(2): 709-720.