文章编号:1673-0062(2017)03-0066-06

Beddington-DeAngelis 发生率下具有感染时滞的 HIV 模型的稳定性及 Hopf 分支

刘士男,廖茂新*,高丽娟

(南华大学 数理学院,湖南 衡阳 421001)

摘　要:研究 Beddington-DeAngelis 发生率下具有感染时滞的 HIV 模型,通过考虑感染时滞对已有的模型进行修正;利用时滞微分方程的稳定性理论主要研究感染平衡点的稳定性和 Hopf 分支,通过数值模拟验证所得结论.

关键词:感染时滞;Beddington-DeAngelis 发生率;HIV 模型;Hopf 分支

中图分类号:O175　　**文献标志码**:A

Hopf Bifurcation and Stability for an Infection Delayed HIV Model with Beddington-DeAngelis Infection Rate

LIU Shi-nan, LIAO Mao-xin*, GAO Li-juan

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

Abstract: In this paper, an infection delayed HIV model with Beddington-DeAngelis infection rate is investigated. Firstly, by considering the infection delay, the existing model is corrected. Then, by the stability theory of delayed differential equation, the stability and Hopf bifurcation for the positive equilibrium are mainly analyzed. Finally, the numerical simulations are carried out to explain our theorems.

key words: sinfection delayed; Beddington-DeAngelis infection rate; HIV model; Hopf bifurcation

0　引　言

近年来,HIV 感染模型的研究[1-5]成为了国内外学者普遍关注的问题.这些研究为 HIV 的有效治疗提供了很好的指导.在文献[1]中,作者建立了如式(1)具有潜伏细胞的 HIV 模型

收稿日期:2017-05-24

基金项目:湖南省自然科学基金(13JJ3075);湖南省教育厅重点项目(17A181);湖南省研究生科研创新项目(CX2017B521)

作者简介:刘士男(1992-),男,硕士研究生,主要从事微分方程方面的研究.E-mail:872789847@qq.com. * 通讯作者:廖茂新,E-mail:841139745@qq.com

$$\begin{cases}\dfrac{dx(t)}{dt}=\lambda-\beta x(t)v(t)-\mu x(t)+\delta w(t),\\ \dfrac{dw(t)}{dt}=\beta x(t)v(t)-(\delta+\eta+\phi)w(t),\\ \dfrac{dy(t)}{dt}=\phi w(t)-\alpha y(t),\\ \dfrac{dv(t)}{dt}=\sigma y(t)-\gamma v(t).\end{cases}\tag{1}$$

其中 $x(t),w(t),y(t),v(t)$ 分别代表 t 时刻易感染的 $CD4^+T$ 细胞的数量、潜伏的 $CD4^+T$ 细胞的数量、感染的 $CD4^+T$ 细胞数量和自由病毒数量;λ 表示易感染的 $CD4^+T$ 细胞的生成率;μ,η,α 分布表示易感染的 $CD4^+T$ 细胞、潜伏的 $CD4^+T$ 细胞、感染的 $CD4^+T$ 细胞的死亡率,γ 表示病毒的清除率;δ 表示潜伏细胞恢复成易感细胞的比率;ϕ 表示潜伏细胞到感染细胞的转化率;σ 表示自有病毒的生成率;$\beta x(t)v(t)$ 表示易感细胞被感染成潜伏细胞的发生率.在该文献中,作者对模型的全局稳定性进行了研究.

然而,近年来的一些研究表明,双线性的发生率并不能很好的描述 HIV 病毒感染细胞的过程.因此在文献[2]中,作者引入了 Holling Ⅱ型发生率 $\dfrac{\beta x(t)v(t)}{1+mx(t)}$,并考虑感染时滞,对模型的稳定性以及 Hopf 分支做了研究.在文献[6]中作者采用了 Beddington-DeAngelis 发生率 $\dfrac{\beta x(t)v(t)}{1+mx(t)+nv(t)}$,并研究了系统的稳定性.

以上的一些研究都得到了较好结果.本文通过考虑感染时滞和抗感染类药物的作用,对模型(1)进行修正.由于药物的浓度只和服用药物的剂量以及时间相关,因此假设药物对病毒感染的抑制率为 q.那么病毒的感染率就变成 $\dfrac{(1-q)\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+mx(t-\tau)+nv(t-\tau)}$.由此建立式(2)的模型

$$\begin{cases}\dfrac{dx(t)}{dt}=\lambda-\dfrac{(1-q)\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+mx(t-\tau)+nv(t-\tau)}-\mu x(t)+\delta w(t),\\ \dfrac{dw(t)}{dt}=\dfrac{(1-q)\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+mx(t-\tau)+nv(t-\tau)}-(\delta+\eta+\phi)w(t),\\ \dfrac{dy(t)}{dt}=\phi w(t)-\alpha y(t),\\ \dfrac{dv(t)}{dt}=\sigma y(t)-\gamma v(t).\end{cases}\tag{2}$$

其中 τ 表示感染时滞.其它各参数的意义与模型(1)中相同.在以往的许多文献[3-5]中,作者们已经对许多种 HIV 模型的无病平衡点的稳定性做了分析,因此本文主要讨论感染平衡点的稳定性以及 Hopf 分支的存在性.

1　感染平衡点的稳定性以及 Hopf 分支的存在性

利用文献[7-10]中的方法论讨论感染平衡点的稳定性.首先,设系统系统(2)的感染平衡点为 $E^*=(x^*,w^*,y^*,v^*)$,显然 E^* 满足方程

$$\begin{cases}\lambda-\dfrac{(1-q)\beta x^*v^*}{1+mx^*+nv^*}-\mu x^*+\delta w^*=0,\\ \dfrac{(1-q)\beta x^*v^*}{1+mx^*+nv^*}-(\delta+\eta+\phi)w^*=0,\\ \phi w^*-\alpha y^*=0,\\ \sigma y^*-\gamma v^*=0.\end{cases}$$

首先我们可以求得

$$y^*=\frac{(1-q)\lambda\beta\phi\sigma-\alpha\gamma(\delta+\eta+\phi)(\mu+m\lambda)}{(1-q)\alpha\sigma\beta(\eta+\phi)+\alpha(\delta+\mu+\phi)\left[n\mu\delta-m\gamma(\eta+\phi)\dfrac{\alpha}{\phi}\right]}.$$

进一步可得系统的感染平衡点为

$$E^*=(x^*,w^*,y^*,v^*)=\left(\frac{\phi\lambda-(\eta+\phi)\alpha y^*}{\phi\mu},\frac{\alpha}{\phi}y^*,y^*,\frac{\sigma}{\gamma}y^*\right).$$

只要

$$(\mathrm{H}_1)\quad \frac{\phi\lambda-(\eta+\phi)\alpha y^*}{\phi\mu}>0,y^*>0,$$

系统(2)就存在唯一的正平衡点.

假设条件 H_1 成立,那么系统存在正平衡点.在平衡点处将系统线性化可得系统(2)对应的线

性系统为

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}x(t)}{\mathrm{d}t}=-\mu x(t)+\dfrac{-(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}x(t-\tau)+\delta w(t)+\dfrac{-(1-q)\beta x^*(1+mx^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}v(t-\tau),\\ \dfrac{\mathrm{d}w(t)}{\mathrm{d}t}=\dfrac{(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}x(t-\tau)-(\delta+\eta+\phi)w(t)+\dfrac{(1-q)\beta x^*(1+mx^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}v(t-\tau),\\ \dfrac{\mathrm{d}y(t)}{\mathrm{d}t}=\phi w(t)-\alpha y(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}v(t)}{\mathrm{d}t}=\sigma y(t)-\gamma v(t).\end{cases}$$

其特征方程为

$$\begin{vmatrix}\lambda+\mu+\dfrac{(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}\mathrm{e}^{-\lambda\tau} & -\delta & 0 & \dfrac{(1-q)\beta x^*(1+mx^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}\mathrm{e}^{-\lambda\tau}\\ \dfrac{-1(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}\mathrm{e}^{-\lambda\tau} & \lambda+\delta+\eta+\phi & 0 & \dfrac{-(1-q)\beta x^*(1+mx^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}\mathrm{e}^{-\lambda\tau}\\ 0 & -\phi & \lambda+\alpha & 0\\ 0 & 0 & -\sigma & \lambda+\gamma\end{vmatrix}=|\lambda I-A|=0.$$

即

$$\lambda^4+a_1\lambda^3+a_2\lambda^2+a_3\lambda+a_4+(b_1\lambda^3+b_2\lambda^2+b_3\lambda+b_4)e^{-\lambda\tau}=0,\qquad(3)$$

其中

$$a_1=\mu+\delta+\eta+\phi+\alpha+\gamma,$$
$$a_2=\mu(\delta+\eta+\phi+\alpha+\gamma)+(\delta+\eta+\phi)(\alpha+\gamma)+\alpha\gamma,$$
$$a_3=\alpha\gamma(\delta+\eta+\phi)+\mu\alpha\gamma+\mu\gamma(\delta+\eta+\phi)+\mu\alpha(\delta+\eta+\phi),$$
$$a_4=\mu\alpha\gamma(\delta+\eta+\phi),$$
$$b_1=\frac{(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2},$$
$$b_2=(\eta+\phi+\alpha+\gamma)\frac{(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2},$$
$$b_3=(\alpha\gamma+\eta\gamma+\phi r+\eta\alpha+\phi\alpha)\times\frac{(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}-\sigma\phi\frac{(1-q)\beta x^*(1+mx^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2},$$
$$b_4=\alpha\gamma(\eta+\phi)\frac{(1-q)\beta v^*(1+nv^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}-\sigma\phi\mu\frac{(1-q)\beta x^*(1+mx^*)}{(1+mx^*+nv^*)^2}.$$

当 $\tau=0$ 时,方程(3)变为

$$\lambda^4+(a_1+b_1)\lambda^3+(a_2+b_2)\lambda^2+(a_3+b_3)\lambda+(a_4+b_4)=0,\qquad(4)$$

通过观察方程(4)的系数容易得到

$$a_1+b_1>0,(a_1+b_1)(a_2+b_2)-(a_3+b_2)>0.$$

因此根据 Hurwitz 判据,若方程(4)的系数满足条件

$$(\mathrm{H}_2)\quad\begin{vmatrix}a_1+b_1 & a_3+b_3 & 0\\ 1 & a_2+b_2 & a_4+b_4\\ 0 & a_1+b_1 & a_3+b_3\end{vmatrix}>0;$$

$$\begin{vmatrix}a_1+b_1 & a_3+b_3 & 0 & 0\\ 1 & a_2+b_2 & a_4+b_4 & 0\\ 0 & a_1+b_1 & a_3+b_3 & 0\\ 0 & 1 & a_2+b_2 & a_4+b_4\end{vmatrix}>0,$$

则方程(4)所有根都具有严格负实部.可得到

引理 1 当 H_2 成立且 $\tau=0$ 时,系统(2)在正平衡点处是局部渐近稳定的.

当 $\tau\neq0$ 时,假设 $\lambda=\mathrm{i}\omega$ 是特征方程(3)的一个纯虚根,代入方程可得

$$\omega^4-a_1\omega^3\mathrm{i}-a_2\omega^2+a_3\omega\mathrm{i}+a_4=(b_1\omega^3\mathrm{i}+b_2\omega^2-b_3\omega\mathrm{i}-b_4)(\cos\omega\tau-\mathrm{i}\sin\omega\tau).$$

分离实部和虚部可得

$$\omega^4-a_2\omega^2+a_4=(b_2\omega^2-b_4)\cos\omega\tau+(b_1\omega^3-b_3\omega)\sin\omega\tau,$$
$$a_1\omega^3-a_3\omega=(b_2\omega^2-b_4)\sin\omega\tau-(b_1\omega^3-b_3\omega)\cos\omega\tau.$$

平方相加可得

$$\omega^8+c_1\omega^6+c_2\omega^4+c_3\omega^2+c_4=0,\qquad(5)$$

其中

$$c_1=-2a_2+a_1^2-b_1^2;$$
$$c_2=2a_4+a_2^2-2a_1a_3-b_2^2+2b_1b_3;$$
$$c_3=-2a_2a_4+a_3^2+2b_2b_4-b_3^2;$$

$$c_4 = a_4^2 - b_4^2.$$

令 $z=\omega^2$,则方程(5)变为

$$h(z) = z^4 + c_1 z^3 + c_2 z^2 + c_3 z + c_4 = 0. \quad (6)$$

于是我们容易得到,若

$$\tau_n^k = \frac{1}{\omega_k}\arccos\frac{(\omega_k^4 - a_2\omega_k^2 + a_4)(b_2\omega_k^2 - b_4) - (a_1\omega_k^3 - a_3\omega_k)(b_1\omega_k^3 - b_3\omega_k)}{(b_2\omega_k^2 - b_4)^2 + (b_1\omega_k^3 - b_3\omega_k)^2} + \frac{2n\pi}{\omega_k},$$

其中 $k=1,2,3,4$;$n=1,2,\cdots$.取 $\tau_0=\min(\tau_0^1,\tau_0^2,\tau_0^3,\tau_0^4\}$,$\omega_0$ 是与 τ_0 对应的方程(5)的根.于是根据时滞微分方程的稳定性理论得到,当 $\tau<\tau_0$ 时系统保持稳定.

当 $\tau>\tau_0$ 时,讨论时滞对线性化系统特征值实部的影响.

引理 2　若

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau} = \frac{\mathrm{e}^{-\lambda\tau}\lambda(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)}{4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3 + \mathrm{e}^{-\lambda\tau}(3b_1\lambda^2 + 2b_2\lambda + b_3) - \tau e^{-\lambda\tau}(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)},$$

化简可得

$$\frac{\mathrm{d}\tau}{\mathrm{d}\lambda} = \frac{4\lambda^3 + 3a_1\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_3}{-\lambda(\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4)} + \frac{3b_1\lambda^2 + 2b_2\lambda + b_3)}{\lambda(b_1\lambda^3 + b_2\lambda^2 + b_3\lambda + b_4)} - \frac{\tau}{\lambda}.$$

当 $\lambda=\mathrm{i}\omega_0$ 时,我们有

$$\frac{\mathrm{d}\tau}{\mathrm{d}\lambda} = \frac{-4\mathrm{i}\omega_0^3 - 3a_1\omega_0^2 + 2a_2\mathrm{i}\omega_0 + a_3}{-\mathrm{i}\omega_0(\omega_0^4 - a_1\mathrm{i}\omega_0^3 - a_2\omega_0^2 + a_3\mathrm{i}\omega_0 + a_4)} + \frac{-3b_1\omega_0^2 + 2b_2\mathrm{i}\omega_0 + b_3}{\mathrm{i}\omega_0(-b_1\mathrm{i}\omega_0^3 - b_2\omega_0^2 + b_3\mathrm{i}\omega_0 + b_4)} - \frac{\tau}{\mathrm{i}\omega_0}.$$

于是

$$\mathrm{Re}\left\{\frac{\mathrm{d}\tau}{\mathrm{d}\lambda}\bigg|_{\lambda=\mathrm{i}\omega_0}\right\} = \mathrm{Re}\left\{\frac{4\omega_0^3 - 3\mathrm{i}a_1\omega_0^2 - 2a_2\omega_0 + a_3\mathrm{i}}{\omega_0(\omega_0^4 - a_1\mathrm{i}\omega_0^3 - a_2\omega_0^2 + a_3\mathrm{i}\omega_0 + a_4)} + \frac{3b_1\mathrm{i}\omega_0^2 + 2b_2\omega_0 - b_3\mathrm{i}}{\omega_0(-b_1\mathrm{i}\omega_0^3 - b_2\omega_0^2 + b_3\mathrm{i}\omega_0 + b_4)}\right\} = \frac{h'(\omega_0^2)}{(\omega_0^4 - a_2\omega_0^2 + a_4)^2 + (a_1\omega_0^3 - a_3\omega_0)^2}.$$

容易得到

$$\mathrm{sign}\left\{\mathrm{Re}\left\{\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\bigg|_{\lambda=\mathrm{i}\omega_0}\right\}\right\} = \mathrm{sign}\left\{\mathrm{Re}\left\{\frac{\mathrm{d}\tau}{\mathrm{d}\lambda}\bigg|_{\lambda=\mathrm{i}\omega_0}\right\}\right\} = \mathrm{sign}\{h'(\omega_0^2)\}.$$

因此容易得到,引理 2 成立.

根据 Hopf 分支存在性理论[11]可以得到

定理 3　若条件 $\mathrm{H}_1,\mathrm{H}_2,\mathrm{H}_3,\mathrm{H}_4$ 成立,则(i)

(H_3)　　$a_4^2 - b_4^2 < 0,$

则方程(6)至少存在一个正根.不失一般性,假设方程(6)有四个正根 z_1,z_2,z_3,z_4,那么方程(5)有正根 $\omega_1,\omega_2,\omega_3,\omega_4$.并且我们可以求得

(H_4)　　$h'(\omega_0^2) \neq 0$

成立,就有

$$\mathrm{sign}\left\{\mathrm{Re}\left\{\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\bigg|_{\lambda=\mathrm{i}\omega_0}\right\}\right\} = \mathrm{sign}\{h'(\omega_0^2)\} \neq 0,$$

其中 $h'(\omega_0^2)=4\omega_0^6+3c_1\omega_0^4+2c_2\omega_0^2+c_3$.

证明:令 $\lambda=\lambda(\tau)$ 并在特征方程(3)中两边对 τ 求导可得

当 $0\leqslant\tau<\tau_0$ 时,系统(2)在正平衡点 E^* 处是局部渐进稳定的;(ii)当 $\tau>\tau_0$ 时,系统在 E^* 处不稳定;(iii)$\tau=\tau_0$ 时,系统在 E^* 处发生 Hopf 分支.

2　数值模拟

联系实际情况,考虑下面的系统

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}x(t)}{\mathrm{d}t} = 5 - \dfrac{0.4(1-0.5)x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+0.4x(t-\tau)+0.2v(t-\tau)} - 0.1x(t) + 0.2w(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}w(t)}{\mathrm{d}t} = \dfrac{0.4(1-0.5)x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+0.4x(t-\tau)+0.2v(t-\tau)} - (0.2+0.3+0.2)w(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}y(t)}{\mathrm{d}t} = 0.2w(t) - 0.1y(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}v(t)}{\mathrm{d}t} = 0.4y(t) - 0.1v(t).\end{cases}$$

容易求得,系统的正平衡点为

$$E^* = (7.707\,3, 8.458\,5, 16.917\,1, 67.668\,4).$$

根据第二节内容可以得到

$a_1 = 1, a_2 = 0.24, a_3 = 0.022, a_4 = 0.000\,7$; $b_1 = 0.633\,8, b_2 = 0.443\,7, b_3 = 0.068\,1, b_4 = 0.003\,0$; $c_1 = 0.118\,3, c_2 = -0.095\,5; c_3 = -0.001\,8; c_4 = -0.000\,008\,550\,5$.

并由式(5)和式(6)可求得 $\omega_0=0.516\,0$,$\tau_0\approx 3.78$.容易验证 $\mathrm{H}_1,\mathrm{H}_2,\mathrm{H}_3,\mathrm{H}_4$ 是满足的.利用 MATLAB 做数值模拟可以得到:当 $\tau=3<\tau_0$ 时,系统在正平衡点处稳定(如图 1 所示);当 $\tau=4>\tau_0$ 时,系统在正平衡点处不稳定(如图 2 所示).

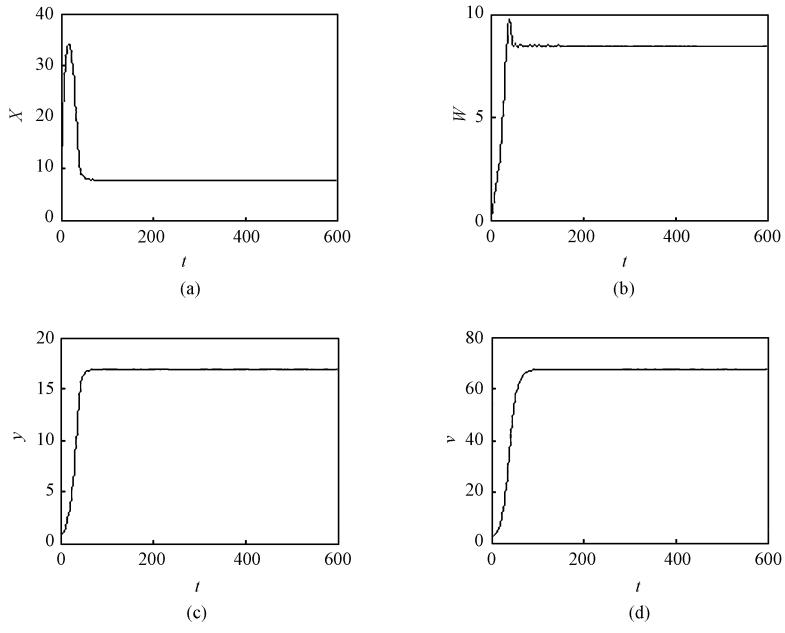

图 1 当 $\tau=3<\tau_0$ 时,系统在正平衡点处稳定

Fig.1 The infected equilibrium of system is stable when $\tau=3<\tau_0$

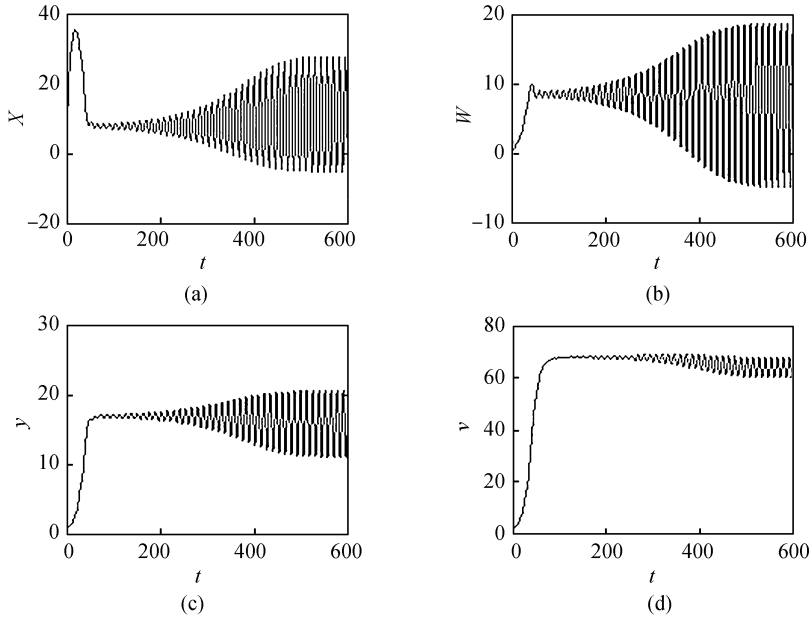

图 2 当 $\tau=4>\tau_0$ 时,系统在正平衡点处不稳定

Fig.2 The infected equilibrium of system is unstable when $\tau=4>\tau_0$

3 结 论

在研究中发现,感染时滞会影响系统的稳定性进而产生 Hopf 分支;药物作用主要影响系统正平衡点的位置,对系统的临界时滞也有一定的影响.

在以后的研究中,把病毒生成时产生的时滞考虑在内,建立双时滞的模型.另外还将把药物的作用进一步细化,使之与现实情况更加贴近.

参考文献:

[1] 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 & Applications,2012,385(2):709-720.

[2] WANG L.Global mathematical analysis of an HIV-1 in-

fection model with Holling type-II incidence[J].Communications in Applied Analysis,2011,15(1):47-56.

[3] GARCIA-MIRANDA P,BECKER J T,BENNER BE,et al. HIV frameshift site RNA stability correlates with frameshift efficiency and decreased viral infectivity[J]. Journal of Virology,2016,90(15):6906-6917.

[4] AITKEN S C,WALLIS C L,STEVENS W,et al.Stability of HIV-1 nucleic acids in dried blood spot samples for HIV-1 drug resistance genotyping[J].Plos One,2015,10(7):0131541.

[5] INGR M,LANGE R,HALABALOVÁV,et al. Inhibitor and substrate binding induced stability of HIV-1 protease against sequential dissociation and unfolding revealed by high pressure spectroscopy and kinetics[J].Plos One,2015,10(3):0119099.

[6] YANG Y,RUAN S,XIAO D.Global stability of an age-structured virus dynamics model with Beddington-DeAngelis infection function[J].Mathematical Biosciences & Engineering,2015,12(4):859-877.

[7] LIAO M X,XU C J,TANG X H.Bifurcation analysis for a three-species predator-prey system with two delays[J]. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation,2012,17(1):183-194.

[8] LIAO M X,TANG X H,XU C J.Stability and instability analysis for a ratio-dependent predator-prey system with diffusion effect[J].Nonlinear Analysis:Real World Applications,2011,12(3):1616-1626.

[9] LIAO M X,TANG X H,XU C J.Dynamics of a competitive Lotka-Volterra system with three delays[J].Applied Mathematics and Computation,2011,217(24):10024-10034.

[10] LIAO M X,XU C J,TANG X H.Dynamical behaviors for a competition and cooperation model of enterprises with two delays[J].Nonlinear Dynamics,2014,75(1/2):257-266.

[11] 魏俊杰.时滞微分方程的分支理论及应用[M].北京:科学出版社,2012.