

一类具有脉冲免疫治疗的 HIV-1 感染模型的动力学分析*

王小娥, 蔺小林, 李健全

(陕西科技大学 文理学院, 西安 710021)

摘要: 该文基于一类 HIV-1 感染免疫治疗模型, 研究了一类具有脉冲免疫治疗的 HIV-1 感染模型. 借助脉冲微分方程理论, 研究了脉冲免疫治疗模型解的非负性和一致有界性. 利用 Floquet 乘子理论和微分方程的比较定理, 推导出脉冲免疫模型无感染周期解局部和全局渐近稳定以及 HIV-1 一致持续的阈值条件. 通过数值模拟, 比较了 3 种不同治疗方案的治疗效果, 验证了脉冲免疫治疗的有效性. 数值模拟结果表明, 当药物输入量足够大或服药间隔适当短时, 从理论上可以有效控制甚至根除病毒.

关键词: HIV-1 感染模型; 周期解; 一致持续; 免疫治疗

中图分类号: O29

文献标志码: A

DOI: 10.21656/1000-0887.390334

引言

自艾滋病出现以来, 其高感染率和死亡率严重威胁着人类的健康, 抗 HIV 药物和疫苗一直在研究当中^[1]. 现阶段, AIDS 虽不能完全被治愈, 但已成为一个可控的传染病. 已有大量文献用数学模型来描述对 HIV 携带者进行药物治疗或免疫治疗的治疗过程, 并进行相应的评价分析^[2-15]. 其中, 文献[3-6]均假设药物连续输入, 而文献[7-15]则考虑在固定时刻周期性地定量输入药物或免疫因子的情形. 通常使用的因子有白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-7 等. 其中, IL-2 具有促进 CD4⁺T 细胞增殖的功能^[14-18]. 基于 IL-2 的免疫机制, 文献[2]建立具有免疫治疗的 HIV 感染模型:

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V(t)}{b_1 + V(t)} - \mu T(t) - kV(t)T(t) + r(t)T(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} = \frac{gV(t)}{b_2 + V(t)} - cV(t)T(t), \end{cases} \quad (1)$$

其中, $T(t)$ 和 $V(t)$ 分别表示 t 时刻血浆中单位体积内未被感染的 CD4⁺T 细胞和游离的 HIV 数量, s_1 表示胸腺等细胞产生 CD4⁺T 细胞的速率, μ 表示 CD4⁺T 细胞的死亡率, k 表示 CD4⁺T 细胞被 HIV 感染的速率, c 表示 HIV 的损失率, $r(t)$ 是 IL-2 治疗函数. $s_2 V(t)/(b_1 + V(t))$ 和

* 收稿日期: 2018-11-29; 修订日期: 2019-05-06

基金项目: 国家自然科学基金(11371031;11371369)

作者简介: 王小娥(1993—), 女, 硕士生(E-mail: 1255013427@qq.com);

李健全(1965—), 男, 博士(通讯作者. E-mail: jianq_li@263.net).

$gV(t)/(b_2 + V(t))$ 分别表示 HIV 对 $CD4^+T$ 细胞增殖的抑制作用和 HIV 的输入速率,其中, s_2 表示 HIV 对 $CD4^+T$ 细胞增殖的最大抑制速率, g 表示 HIV 的最大输入速率, b_1 和 b_2 表示 HIV 的半饱和和常数,参数均为正常数.

对于模型(1),IL-2 的连续输入引起 $CD4^+T$ 细胞的增长率(即 $r(t)T(t)$) 呈连续性变化.但在临床治疗中,通常所采用的药物输入是间歇性的,其所对应的模型应为脉冲动力系统^[7-14,19].同时,模型(1)中并未考虑病毒的自然清除这一客观事实,而文献[3-13]中对其都有刻画和考虑.因此,本文将基于模型(1),既考虑 HIV 的自然死亡率,又考虑药物治疗按固定时刻定量输入的方式实施,即采用周期性定量注射 IL-2 的方式以促进体内 $CD4^+T$ 细胞的增加.如此,所得模型为

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V}{b_1 + V} - \mu_1 T - kVT, & t \neq n\tau, n \in \mathbf{N}, \\ \frac{dV}{dt} = \frac{gV}{b_2 + V} - \mu_2 V - cVT, \\ T(t^+) = T(t) + r, & t = n\tau, n \in \mathbf{N}, \end{cases} \quad (2)$$

其中,正数 r 表示注射一定量的 IL-2 后体内每次所增加的 $CD4^+T$ 细胞数量, μ_1 和 μ_2 分别表示 $CD4^+T$ 细胞和 HIV 的自然死亡率.在 HIV 感染过程中,文献[20]研究了胸腺等细胞产生 $CD4^+T$ 细胞的速率 s_1 始终大于 HIV 对 $CD4^+T$ 细胞的最大抑制速率 s_2 的情形.于是,本文假设 $s_1 > s_2$.

本文结构如下:首先,作为预备知识,介绍了脉冲微分系统和线性齐次周期系数系统等基本理论;其次,使用 Floquet 乘子理论和微分方程的比较定理,讨论了系统(2)解的非负性和一致有界性,并给出了无感染周期解局部和全局渐近稳定的阈值条件以及病毒一致持续的充分条件;最后,通过数值模拟,比较了 3 种不同治疗方案的治疗效果,验证了脉冲免疫治疗的有效性.

1 预备知识

引理 1^[12] 脉冲微分系统

$$\begin{cases} \frac{du(t)}{dt} = a - bu(t), & t \neq n\tau, n \in \mathbf{N}, \\ u(t^+) = u(t) + p, & t = n\tau, n \in \mathbf{N}, \\ u(0^+) > 0 \end{cases} \quad a > 0, b > 0, p > 0,$$

存在唯一全局渐近稳定的正周期解

$$u^*(t) = \frac{a}{b} + \frac{pe^{-b(t-n\tau)}}{1 - e^{-b\tau}}, \quad n\tau < t \leq (n+1)\tau, n \in \mathbf{N}.$$

对于线性齐次周期系数系统

$$\mathbf{x}' = \mathbf{A}(t)\mathbf{x}, \quad t \in \mathbf{R}, \mathbf{x} \in \mathbf{R}^n, \quad (3)$$

其中, $\mathbf{A}(t)$ 在 \mathbf{R} 上连续并且是以 $w(w > 0)$ 为周期的 $n \times n$ 矩阵函数,即 $\mathbf{A}(t) = \mathbf{A}(w + t)$.

若 $\mathbf{X}(t)$ 是系统(3)的一个基解矩阵,则 $\mathbf{X}(t + w)$ 也是系统(3)的基解矩阵.

定义 1^[21] 称满足 $\mathbf{X}(t + w) = \mathbf{X}(t)\mathbf{M}(t \in \mathbf{R})$ 的矩阵 \mathbf{M} 为系统(3)关于 $\mathbf{X}(t)$ 的单值矩阵,其特征根 $\sigma_i(i = 1, 2, \dots, n)$ 称为系统(3)的 Floquet 乘子.

引理 2^[22] 系统(3)的零解是

- 1) 稳定的,当且仅当系统(3)的一切 Floquet 乘子的模都不大于 1,并且每个模等于 1 的 Floquet 乘子都对应矩阵 M 的 Jordan 标准形中的一阶 Jordan 块;
- 2) 渐近稳定的,当且仅当系统(3)的一切 Floquet 乘子的模都小于 1.

为了后续讨论 HIV 病毒的持续性,引入如下定义及引理.

设 X 是一个以 d 为度量的局部紧度量空间, F 是 X 的一个闭子集. ∂F 和 $\text{int } F$ 分别表示集合 F 的边界和内部. 设 π 是集合 F 上的一个半动力系统^[21].

定义 2^[23] 如果存在 $\xi > 0$, 对所有的 $u \in F \setminus \Sigma$, 有 $\lim_{t \rightarrow +\infty} d(\pi(u, t), \Sigma) > \xi$, 则称集合 F 的子集 Σ 为一致斥子.

对于一个局部紧度量空间的一个闭子集 F 上所定义的半流, 如果 F 的边界是排斥的, 那么半流是一致持续的. 由文献[23]引入如下引理.

引理 3^[23] 设 Σ 是 X 的一个紧子集, 使得 $X \setminus \Sigma$ 是正不变集. Σ 为一致斥子的充要条件是存在 Σ 的一个邻域 U 和一个连续函数 $P: X \rightarrow \mathbf{R}_+$ 满足

- 1) $P(u) = 0$ 当且仅当 $u \in \Sigma$;
- 2) 对所有的 $u \in U \setminus \Sigma$, 存在 $T_u > 0$ 使得 $P(\pi(u, T_u)) > P(u)$.

2 解的非负性与有界性

定理 1 设 $T(t), V(t)$ 是模型(2) 满足初值条件 $T(0^+) \geq 0, V(0^+) \geq 0$ 的任一解, 则对所有 $t \geq 0$ 有 $T(t) \geq 0, V(t) \geq 0$.

证明 首先考虑模型(2) 无脉冲时解的非负性.

先证 $V(t)$ 的非负性. 显然, $V(t) = 0$ 是模型(2) 前两个方程的一个解. 由解的存在唯一性得, 对所有非负初值 $V(0^+)$, 当 $t \geq 0$ 时有 $V(t) \geq 0$.

再证 $T(t)$ 的非负性. 设当 $T(0^+) \geq 0$ 时, 对所有的 $t \geq 0$ 有 $T(t) \geq 0$. 否则存在 $t_1 > 0$, 使得 $T(t_1) = 0, T'(t_1) \leq 0$ 并且对于 $t \in [0, t_1)$, 有 $T(t) > 0$. 另外, 在 $t = t_1$ 时刻, 由模型(2) 的第一个方程得 $T'(t_1) > 0$. 显然矛盾, 故假设不成立. 即, 当 $T(0^+) \geq 0$ 时, 对所有的 $t \geq 0$ 有 $T(t) \geq 0$.

综上所述, 模型(2) 无脉冲时的解是非负的.

因模型(2) 中输入量 $r > 0$, 而无脉冲时模型(2) 的解是非负的. 在此基础上, 进一步保证了 $T(t)$ 和 $V(t)$ 的非负性. 证毕.

另外, 由模型(2) 的第二个方程知

$$\frac{dV}{dt} \leq \left[\frac{g}{b_2} - \mu_2 - cT(t) \right] V(t).$$

于是, 当 $g \leq \mu_2 b_2$ 时有 $\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = 0$. 进一步, 根据极限系统理论和引理 1 易知模型(2) 存在唯一全局渐近稳定的无感染周期解. 因此, 下面仅讨论 $g > \mu_2 b_2$ 时模型(2) 解的动力学行为.

定理 2 模型(2) 的解是一致有界的.

证明 由模型(2) 的第一个方程得

$$\frac{dT}{dt} \leq s_1 - \mu_1 T.$$

考虑脉冲微分系统

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = s_1 - \mu_1 x_1, & t \neq n\tau, \\ x_1(t^+) = x_1(t) + r, & t = n\tau. \end{cases} \quad (4)$$

由引理 1 知,系统(4)存在唯一全局渐近稳定的正周期解

$$x_1^*(t) = \frac{s_1}{\mu_1} + \frac{re^{-\mu_1(t-n\tau)}}{1 - e^{-\mu_1\tau}}, \quad n\tau < t \leq (n+1)\tau.$$

由脉冲微分方程比较定理,得 $T(t) \leq x_1(t)$. 并且存在充分小的 $\varepsilon (> 0)$, 当 t 充分大时,有

$$T(t) < x_1^*(t) + \varepsilon \leq \frac{s_1}{\mu_1} + \frac{r}{1 - e^{-\mu_1\tau}} + \varepsilon \triangleq T_m + \varepsilon$$

成立.

由定理 1 知 $T(t) \geq 0$, 于是由模型(2)的第二个方程得

$$\frac{dV}{dt} < \left(\frac{g}{b_2 + V} - \mu_2 \right) V,$$

有

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) < \frac{g - b_2\mu_2}{\mu_2}.$$

因此,对于上述 ε , 当 t 充分大时,有

$$V(t) < \frac{g}{\mu_2} - b_2 + \varepsilon \triangleq V_m + \varepsilon.$$

令 $W(t) = T(t) + V(t)$, 则 $W(t)$ 沿着模型(2)解的全导数满足

$$\left. \frac{dW}{dt} \right|_{(2)} < s_1 + g - \mu_1 T - \mu_2 V \leq s_1 + g - \min\{\mu_1, \mu_2\} W.$$

记

$$K = s_1 + g, \quad \delta = \min\{\mu_1, \mu_2\}.$$

于是,由上式及模型(2)的脉冲条件可得如下系统:

$$\begin{cases} \frac{dW}{dt} < K - \delta W, & t \neq n\tau, \\ W(t^+) = W(t) + r, & t = n\tau, \\ W(0^+) > 0. \end{cases}$$

考虑脉冲微分系统

$$\begin{cases} \frac{dx_2}{dt} = K - \delta x_2, & t \neq n\tau, \\ x_2(t^+) = x_2(t) + r, & t = n\tau, \\ x_2(0^+) > 0. \end{cases} \quad (5)$$

由引理 1 知,系统(5)存在唯一全局渐近稳定的正周期解

$$x_2^*(t) = \frac{K}{\delta} + \frac{re^{-\delta(t-n\tau)}}{1 - e^{-\delta\tau}}, \quad n\tau < t \leq (n+1)\tau.$$

由脉冲微分方程比较定理,得 $W(t) < x_2(t)$. 并且对于上述 ε , 当 t 充分大时,有

$$W(t) < x_2^*(t) + \varepsilon < \frac{K}{\delta} + \frac{r}{1 - e^{-\delta\tau}} + \varepsilon \triangleq W_m + \varepsilon$$

成立.因此,模型(2)的解是一致有界的.证毕.

由于 ε 是任意小的正数,所以当 $g > \mu_2 b_2$ 时,

$$\Omega = \{ (T, V) : T \leq T_m, V \leq V_m, T + V \leq W_m \}$$

是模型(2)的一个正不变集.

3 无感染周期解的稳定性

下面考虑模型(2)无感染周期解的存在性.当 $V(t) \equiv 0$ 时,模型(2)可写为系统(4)的形式.由引理 1 知,模型(2)总存在唯一的无感染周期解 $(T^*(t), 0)$, 其中

$$T^*(t) = \frac{s_1}{\mu_1} + \frac{re^{-\mu_1(t-n\tau)}}{1 - e^{-\mu_1\tau}}, \quad n\tau < t \leq (n+1)\tau.$$

记

$$R_0 = \frac{\tau\mu_1(g - b_2\mu_2)}{cb_2(r + s_1\tau)}.$$

定理 3 当 $R_0 < 1$ 时,模型(2)的无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是局部渐近稳定的.

证明 令 $x(t) = T(t) - T^*(t)$, $y(t) = V(t)$, 则模型(2)在无感染周期解处的线性化系统为

$$\begin{cases} x'(t) = -\mu_1 x - \left[kT^*(t) + \frac{s_2}{b_1} \right] y, \\ y'(t) = \left[\frac{g}{b_2} - \mu_2 - cT^*(t) \right] y, \\ x(t^+) = x(t), \\ y(t^+) = y(t), \end{cases} \quad \begin{array}{l} t \neq n\tau, \\ \\ \\ t = n\tau. \end{array} \quad (6)$$

由系统(6)的后两个方程知 $x(t)$ 和 $y(t)$ 均不受脉冲的影响,故考虑如下系统:

$$\begin{cases} x'(t) = -\mu_1 x - \left[kT^*(t) + \frac{s_2}{b_1} \right] y, \\ y'(t) = \left[\frac{g}{b_2} - \mu_2 - cT^*(t) \right] y. \end{cases} \quad (7)$$

因 $T^*(t)$ 是以 τ 为周期的周期函数,故系统(7)是一个线性齐次周期系数系统.系统(7)的一个基解矩阵是

$$\Phi(t) = \begin{pmatrix} e^{-\mu_1 t} & \varphi_{12}(t) \\ 0 & \varphi_{22}(t) \end{pmatrix},$$

其中

$$\begin{aligned} \varphi_{12}(t) &= -\frac{1}{b_1} \int_0^t [(b_1 k T^*(\theta) + s_2) \varphi_{22}(\theta) e^{\mu_1(\theta-t)}] d\theta, \\ \varphi_{22}(t) &= \exp \left[\frac{1}{b_2} \int_0^t (g - \mu_2 b_2 - c b_2 T^*(u)) du \right]. \end{aligned}$$

显然, $\Phi(0)$ 是单位矩阵.经验证, $\Phi(t + \tau)$ 也是系统(7)的基解矩阵.于是,相应于 $\Phi(t)$ 的单值矩阵为

$$M = \Phi(\tau) = \begin{pmatrix} e^{-\mu_1 \tau} & \varphi_{12}(\tau) \\ 0 & \varphi_{22}(\tau) \end{pmatrix}, \quad \varphi_{22}(\tau) = e^{\frac{c(s_1\tau+r)}{\mu_1}(R_0-1)}.$$

显然, M 的 Floquet 乘子为 $\lambda_1 = e^{-\mu_1 \tau} < 1$, $\lambda_2 = \varphi_{22}(\tau)$. 当 $R_0 < 1$ 时,有 $|\lambda_2| < 1$.由引理 2 知,系统(7)的零解是局部渐近稳定的.因此当 $R_0 < 1$ 时,模型(2)的无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是局部渐近稳定的.证毕.

定理 4 当 $R_1 < 1$ 时, 无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是全局渐近稳定的, 其中

$$R_1 = \frac{\tau(g - \mu_2 b_2)(\mu_1 + kV_m)(b_1 + V_m)}{cb_2[s_1 b_1 \tau + (s_1 - s_2)\tau V_m + r(b_1 + V_m)]}, \quad V_m = \frac{g - b_2 \mu_2}{\mu_2}.$$

证明 令

$$R(x) = \frac{\tau(g - \mu_2 b_2)(\mu_1 + kx)(b_1 + x)}{cb_2[s_1 b_1 \tau + (s_1 - s_2)\tau x + r(b_1 + x)]}, \quad x \in [0, +\infty).$$

因

$$R'(x) = \frac{\tau(g - \mu_2 b_2)k[(s_1 - s_2)\tau + r](b_1 + x)^2 + b_1 s_2 \tau [k(b_1 + 2x) + \mu_1]}{cb_2 [s_1 b_1 \tau + (s_1 - s_2)\tau x + r(b_1 + x)]^2} > 0,$$

故 $R(x)$ 是 $[0, +\infty)$ 上的增函数, 并且 $R(0) = R_0, R(V_m) = R_1$. 由于 $g > b_2 \mu_2$, 所以 $V_m > 0$. 由 $R(x)$ 的单调性可得 $R(0) < R(V_m)$, 即 $R_0 < R_1$. 因此当 $R_1 < 1$ 时, 必有 $R_0 < 1$ 成立.

因 $R(V_m) < 1$, 故存在充分小的 $\varepsilon > 0$ 使得 $R(V_m + \varepsilon) < 1$, 并且

$$\delta = \frac{g}{b_2} \tau - \mu_2 \tau + c\varepsilon \tau - \frac{c\tau[s_1 b_1 + (s_1 - s_2)(V_m + \varepsilon)] + cr(b_1 + \varepsilon + V_m)}{(\mu_1 + k\varepsilon + kV_m)(b_1 + \varepsilon + V_m)} < 0.$$

由模型(2)的第二个方程得

$$\frac{dV}{dt} \leq \left(\frac{g}{b_2 + V} - \mu_2 \right) V,$$

有

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) \leq \frac{g - b_2 \mu_2}{\mu_2} \triangleq V_m.$$

对上述 ε , 存在 $T_1 > 0$, 使得当 $t > T_1$ 时, 有 $V(t) < V_m + \varepsilon$, 进而有

$$\frac{dT}{dt} \geq s_1 - \frac{s_2(\varepsilon + V_m)}{b_1 + \varepsilon + V_m} - \mu_1 T - k(\varepsilon + V_m)T, \quad t > T_1.$$

当 $n\tau > T_1$ 时, 考虑

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = s_1 - \frac{s_2(\varepsilon + V_m)}{b_1 + \varepsilon + V_m} - (\mu_1 + k\varepsilon + kV_m)x_1, & t \neq n\tau, \\ x_1(t^+) = x_1(t) + r, & t = n\tau. \end{cases}$$

由引理 1 知, 上述系统存在唯一的正周期解

$$x_1^*(t) = \frac{s_1 b_1 + (s_1 - s_2)(V_m + \varepsilon)}{(\mu_1 + k\varepsilon + kV_m)(b_1 + \varepsilon + V_m)} + \frac{re^{-(\mu_1 + k\varepsilon + kV_m)(t - n\tau)}}{1 - e^{-(\mu_1 + k\varepsilon + kV_m)\tau}},$$

$$n\tau < t \leq (n+1)\tau,$$

它是全局渐近稳定的. 由脉冲微分方程比较定理得 $T(t) \geq x_1(t)$. 并且对于上述 ε 存在 $T_2 > T_1$, 使得当 $t > T_2$ 时, $T(t) > x_1^*(t) - \varepsilon$ 成立.

由模型(2)的第二个方程得

$$\frac{dV}{dt} \leq [g - \mu_2 b_2 - cb_2 T(t)] \frac{V}{b_2}, \quad t > T_2.$$

当 $t \geq n\tau > T_2$ 时, 有

$$V(t) \leq V(n\tau) \exp \left[\frac{1}{b_2} \int_{n\tau}^t (g - \mu_2 b_2 - cb_2 T(t)) dt \right] \leq$$

$$V(n\tau) \exp \left[\frac{1}{b_2} \int_{n\tau}^t (g - \mu_2 b_2 + cb_2 \varepsilon - cb_2 x_1^*(t)) dt \right].$$

当 $R(V_m + \varepsilon) < 1$ 时, 即

$$\frac{1}{b_2} \int_0^\tau [g - \mu_2 b_2 - cb_2 x_1^*(t)] dt < 0.$$

对上述 ε , 因 $\delta < 0$, 所以不等式

$$\frac{1}{b_2} \int_0^\tau [g - \mu_2 b_2 - cb_2 x_1^*(t) + cb_2 \varepsilon] dt < 0$$

成立. 于是,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \exp \left[\frac{1}{b_2} \int_{n\tau}^t (g - \mu_2 b_2 - cb_2 x_1^*(t) + cb_2 \varepsilon) dt \right] = 0.$$

故 $\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) \leq 0$. 结合 $V(t)$ 的非负性, 有 $\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$. 因此, 由极限系统理论知, 脉冲微分系统

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s_1 - \frac{s_2 V}{b_1 + V} - \mu_1 T - kVT, & t \neq n\tau, \\ T(t^+) = T(t) + r, & t = n\tau \end{cases}$$

有极限系统

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s_1 - \mu_1 T, & t \neq n\tau, \\ T(t^+) = T(t) + r, & t = n\tau. \end{cases}$$

由引理 1 知, 上述系统存在全局渐近稳定的正周期解 $T^*(t)$. 于是, 当 $R(V_m + \varepsilon) < 1$ 时, 无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是全局吸引的. 由于 $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} R(V_m + \varepsilon) = R_1$, 故当 $R_1 < 1$ 时, 无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是全局吸引的. 因 $R_0 < R_1$, 故当 $R_1 < 1$ 时, 无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是渐近稳定的. 因此, 当 $R_1 < 1$ 时, 无感染周期解 $(T^*(t), 0)$ 是全局渐近稳定的. 证毕.

4 病毒的一致持续性

由于集合 Ω 是模型(2)的一个正不变集, 故对任意的 $u_0 = (T_0, V_0) \in \Omega$, 模型(2) 都有定义在 \mathbf{R}_+ 上, 且满足 $\pi(u_0, 0) = u_0$ 的唯一解 $\pi(u_0, t) = (T, V)(t; u_0)$, 所以对于 $t \in \mathbf{R}_+$ 有 $\pi(u_0, t) \in \Omega$ 且 π 是 Ω 内的半动力系统.

下证当 $R_0 > 1$ 时, $\Sigma = \{(T, V) \in \Omega; V = 0\}$ 是模型(2)的一个一致斥子, 即半动力系统 π 是一致持续的.

定理 5 当 $R_0 > 1$ 时, 病毒 $V(t)$ 是一致持续的.

证明 由于 $V = 0$ 即 Σ 是模型(2)的一个不变集, 故 $\Omega \setminus \Sigma$ 也是模型(2)的一个正不变集, 并且集合 Σ 是 Ω 的一个紧子集. 定义 $P: \Omega \rightarrow \mathbf{R}_+$ 为 $P(T, V) = V$, 记 $U = \{(T, V) \in \Omega; P(T, V) < \rho\}$, 其中 $\rho > 0$ 充分小, 满足

$$\frac{b_2 R_0}{b_2 + \rho} - \frac{\mu_1 \tau \rho (\mu_2 + cb_2 + c\rho)}{c(s_1 \tau + r)(b_2 + \rho)} > 1.$$

假设存在 $\bar{u} \in U(\bar{u} = (\bar{T}, \bar{V}))$ 使得对每一个 $t > 0$ 都有 $P(\pi(\bar{u}, t)) < P(\bar{u}) < \rho$, 即当 $t > 0$ 时, $V(t; \bar{u}) < \rho$ 成立. 由模型(2)的第一个方程得

$$\frac{dT}{dt} \leq s_1 - \mu_1 T.$$

考虑脉冲微分系统

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = s_1 - \mu_1 x_1, & t \neq n\tau, \\ x_1(t^+) = x_1(t) + r, & t = n\tau. \end{cases}$$

由引理 1 知,上述系统存在全局渐近稳定的正周期解

$$x_1^*(t) = \frac{s_1}{\mu_1} + \frac{re^{-\mu_1(t-n\tau)}}{1 - e^{-\mu_1\tau}} = T^*(t), \quad n\tau < t \leq (n+1)\tau.$$

由比较定理得 $T(t) \leq x_1(t)$. 对于上述 ρ 存在 $t_1 > 0$, 使得当 $t > t_1$ 时, $T(t) < T^*(t) + \rho$ 成立.

定义辅助函数 $L(t) = V(t)$, 则 $L(t)$ 沿着 $\pi(\bar{u}, t)$ 的导数为

$$\frac{dL}{dt} = \frac{gV}{b_2 + V} - \mu_2 V - cVT,$$

对于 $V(t) < \rho$ 和 $t > T_1$ 有

$$\frac{dL}{dt} \geq \left[\frac{g}{b_2 + \rho} - \mu_2 - c\rho - cT^*(t) \right] V.$$

因

$$\frac{b_2 R_0}{b_2 + \rho} - \frac{\mu_1 \tau \rho (\mu_2 + cb_2 + c\rho)}{c(s_1 \tau + r)(b_2 + \rho)} > 1$$

成立, 即

$$\frac{g}{b_2 + \rho} - \mu_2 - c\rho - cT^*(t) > 0,$$

所以 $\lim_{t \rightarrow \infty} L(t) = \infty$. 由定理 2 知, $V(t)$ 在 Ω 上是有界的. 因此, 上述假设不成立.

于是, 对每一个 $u \in \Omega \setminus \Sigma$ 且 u 属于 Σ 的某个适当的邻域时, 都存在一个 T_u 使得 $P(\pi(u, T_u)) > P(u)$. 因此, 由引理 3 知, 当 $R_0 > 1$ 时, $\Sigma = \{(T, V) \in \Omega : V = 0\}$ 是模型(2)的一个一致斥子, 故病毒是一致持续的. 证毕.

5 数值模拟与讨论

下面借助文献[2, 15, 20]中的部分参数值和初始值对模型进行一系列数值模拟. 显然, $g > b_2 \mu_2$ 成立.

$$\begin{aligned} s_1 &= 2 \text{ mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}, \quad s_2 = 1.5 \text{ mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}, \quad c = 0.01 \text{ mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}, \quad k = 2.5 \times 10^{-4} \text{ mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}, \\ g &= 30 \text{ d}^{-1}, \quad b_1 = 14 \text{ mm}^3, \quad b_2 = 1 \text{ mm}^3, \quad \mu_1 = 0.01 \text{ d}^{-1}, \quad \mu_2 = 3.1 \text{ d}^{-1}, \\ T_0 &= 1 \text{ 000 mm}^{-3}, \quad V_0 = 1 \text{ 000 mL}^{-1}. \end{aligned}$$

本文已得到如下结论: 当基本再生数 $R_0 < 1$ 时无感染周期解是局部渐近稳定的, 当 $R_1 < 1$ 时无感染周期解是全局渐近稳定的以及当 $R_0 > 1$ 时病毒是一致持续的. 因为 $R_0 < R_1$, 所以当 $R_0 < R_1 < 1$ 时病毒被根除, 当 $1 < R_0 < R_1$ 时病毒持续存在. 对于 $R_0 < 1 < R_1$ 的情形, 由上述结论可知无感染周期解是局部渐近稳定的但不是全局渐近稳定的. 下面通过数值模拟验证上述结论, 并分析 $R_0 < 1 < R_1$ 情形下无感染周期解的稳定性.

考虑 $1 < R_0 < R_1$, $R_0 < 1 < R_1$ 和 $R_0 < R_1 < 1$ 这 3 种情形下, 模型(2)中各变量随时间的变化情况. 选取药物输入量 $r = 100$, 服药间隔 $\tau = 3, 4, 5$ 分别进行数值模拟, 相应的动力学行

为如图 1 所示.图 1 表明:当 $\tau = 3$ 时,基本再生数 $R_0 = 0.761 < R_1 = 0.942 < 1$,此时病毒是绝灭的;当 $\tau = 5$ 时,有 $1 < R_0 = 1.223 < R_1 = 1.528$,此时病毒是持续存在的.显然,上述结论是正确的.对于 $\tau = 4, R_0 < 1 < R_1$ 的情形,数值模拟发现病毒是被根除的,具体理论研究将后续进行.因此,在理论上当 $R_0 < R_1 < 1$ 或 $R_0 < 1 < R_1$ 时病毒绝灭,当 $1 < R_0 < R_1$ 时病毒持续存在.

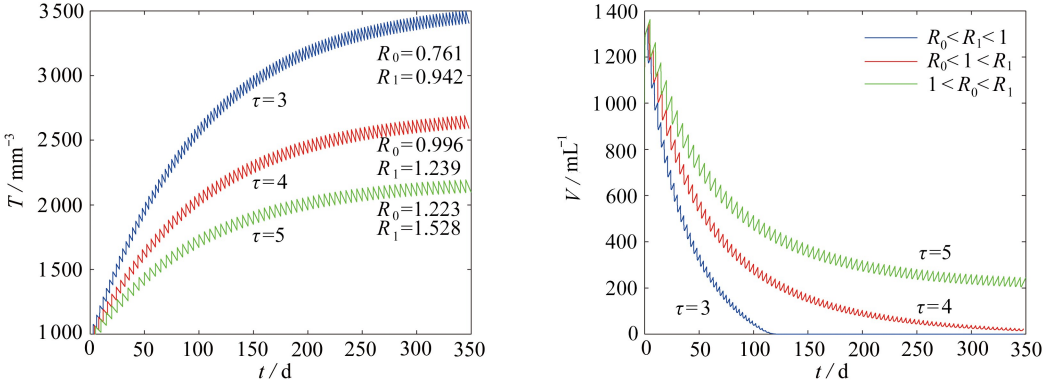


图 1 当 $1 < R_0 < R_1, R_0 < 1 < R_1, R_0 < R_1 < 1$ 时,模型(2)的动力学行为

Fig. 1 The dynamics of model (2) for $1 < R_0 < R_1, R_0 < 1 < R_1, R_0 < R_1 < 1$

接下来将比较 3 种不同治疗方案的效果,分别为: 1) 不治疗(即 $r = 0$); 2) 服药间隔 τ 固定,药物输入量 r 变化; 3) 药物输入量 r 固定,服药间隔 τ 变化.

首先,考虑不治疗即 $r = 0$ 时,病人体内 CD4^+ T 细胞计数和 HIV 病毒载量的变化情况.此时,模型(2)是一个常微分方程,基本再生数 $R_0 = 13.45$,表示一个病毒在其生命周期内平均感染 13.45 个 CD4^+ T 细胞.另外,图 2 刻画了在不治疗情形下, CD4^+ T 细胞计数随时间延长呈递减趋势,HIV 病毒载量随时间延长而增加.显然,不治疗时病毒是持续存在的.

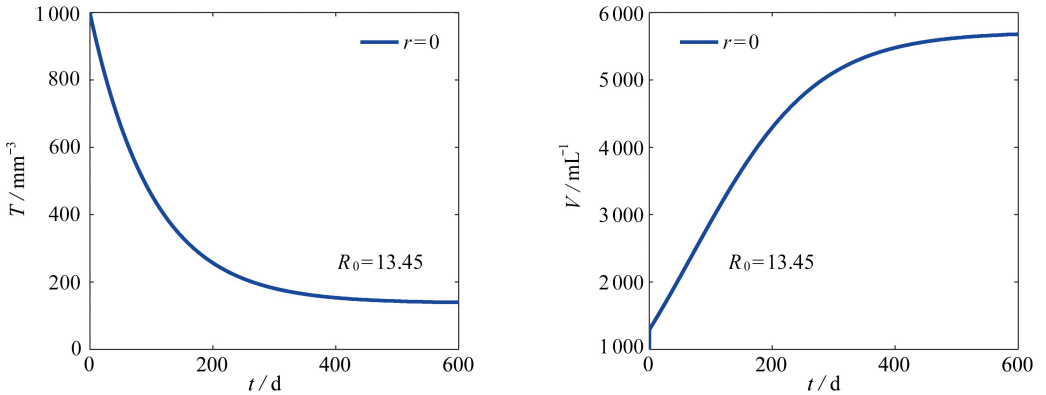


图 2 无治疗时,模型(2)的动力学行为

Fig. 2 The dynamics of model (2) without therapy

其次,分析服药间隔 $\tau = 5$,药物输入量 $r = 50$ 和 $r = 60$ 时的脉冲免疫治疗情形.基于上述参数值和初始值,图 3 分别用深色实线和浅色实线刻画了 $r = 50$ 和 $r = 60$ 时模型(2)的动力学行为.易见, $r = 50$ 和 $r = 60$ 的基本再生数分别为 $R_0 = 2.24$ 和 $R_0 = 1.92$.注意到,周期环境和自治传染病模型中所定义的基本再生数的生物意义是不同的.文献[24]将周期环境基本再生数的生物意义解释为“渐近的每代增长率”,在本文中, R_0 表示每代病毒的增殖速率.也就是说,当 r

$r = 50$ 时, 每代病毒以 2.24 的速率增殖; $r = 60$ 时, 每代病毒以 1.92 的速率增殖. 显然, 药物输入量 r 越大, 病毒的增殖率相对较小, 体现了药物对病毒强的抑制作用. 另外, 因 $R_0 > 1$, 由定理 5 知病毒是持续存在的, 与数值模拟的结果是一致的. 同时, 也说明了 $r = 50$ 和 $r = 60$ 时的药物输入量不够大, 不足以将病毒彻底根除, 只能将病毒控制到一定水平.

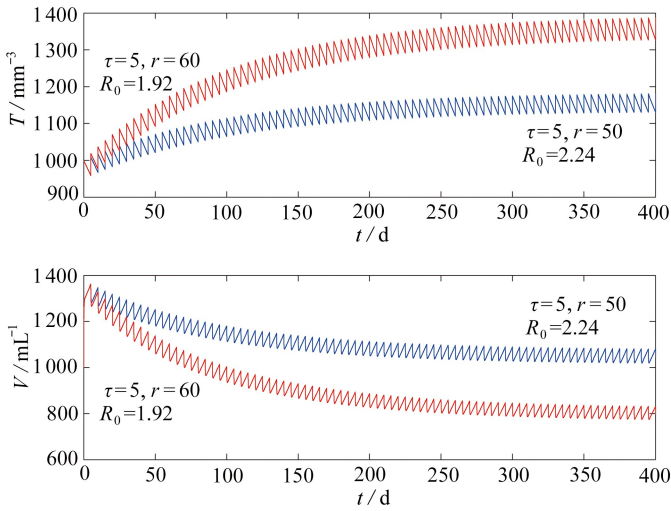


图 3 服药间隔 $\tau = 5$ 时, 模型 (2) 的动力学行为

Fig. 3 The dynamics of model (2) for dosing interval $\tau = 5$

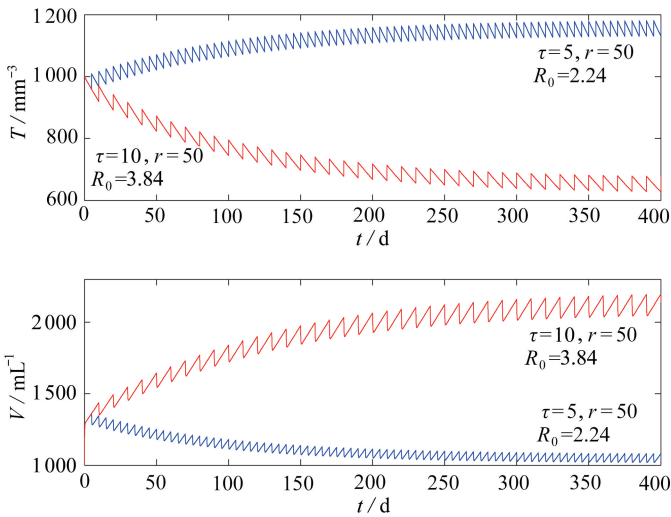


图 4 药物输入量 $r = 50$ 时, 模型 (2) 的动力学行为

Fig. 4 The dynamics of model (2) for drug input $r = 50$

最后, 讨论药物输入量 $r = 50$, 服药间隔 τ 变化的情形. 图 4 用深色实线和浅色实线刻画了 $\tau = 5$ 和 $\tau = 10$ 时 $CD4^+T$ 细胞和病毒随时间的变化情况. 显然病毒和 $CD4^+T$ 细胞的数量随时间延长分别呈递减和递增趋势, 最终均维持在某一固定水平. 此时, 因 $R_0 > 1$, 故病毒是持续存在的. 对于 $\tau = 10$ 时的脉冲免疫治疗来说, $R_0 = 3.84$ 表明每代病毒以 3.84 的速率增殖. 与 $\tau = 5$ 相比, 服药间隔扩大了两倍后病毒的增殖速率约扩大了 1.7 倍, 体现了服药间隔越长越有利于病毒的生存. 因此, 当药物输入量固定时, 适当短的服药间隔更有利于对病毒的控制.

考虑一种特殊情形,当服药间隔足够短时,系统(2)近似于一种连续治疗模型.数值模拟发现,药物用量固定时,连续治疗的效果优于某一服药间隔下脉冲免疫治疗的效果.但连续服药是不符合常理的,而且药物具有一定的毒副作用,综合考虑连续治疗是不符合实际的,而脉冲免疫治疗更符合实际临床治疗.因此,在治疗 HIV 过程中,建议采用脉冲疗法.

综上所述,当药物输入量 r 足够大或服药间隔 τ 适当短时,从理论上可以有效控制甚至根除病毒,体现了脉冲免疫治疗的有效性.另外,因 R_0 表示“每代病毒的渐近增殖率”,由 R_0 表达式可知:服药间隔 τ 越短或药物输入量 r 越大时, R_0 越小,即病毒的增殖率越小.这一关系进一步说明了 τ 适当短或 r 足够大更有助于病毒载量的控制.同时,与连续治疗相比,脉冲免疫治疗更符合临床 HIV 的治疗.

6 总 结

通过考虑按固定时刻定量注射 IL-2 的方式治疗 HIV 感染,本文建立并分析了一类具有脉冲免疫治疗 HIV 感染的动力学模型.借助 Floquet 理论和比较定理等,得到了 HIV 感染消除的条件,又应用一致斥子理论给出了 HIV 感染一致持续的相应条件.这些条件对控制 HIV 的感染具有一定的理论指导作用.同时,通过数值模拟验证了所得的理论结果,并比较了 3 种不同治疗方案的治疗效果.数值模拟也显示每次注射 IL-2 的量和用药间隔对治疗效果有着直接的影响.

致谢 本文作者衷心感谢陕西科技大学学术团队项目(2013XSD39)对本文的资助.

参考文献(References):

- [1] AIDS, information on HIV[EB/OL]. [2018-11-29]. <https://aidsinfo.nih.gov/clinical-trials>.
- [2] KIRSCHNER D E, WEBB G F. Immunotherapy of HIV-1 infection[J]. *Journal of Biological Systems*, 1998, **6**(1): 71-83.
- [3] PERELSON A S, NELSON P W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo[J]. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1999, **41**(1): 3-44.
- [4] CALLAWAY D S, PERELSON A S. HIV-1 infection and low steady state viral loads[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2002, **64**(1): 29-64.
- [5] LEENHEER P D, SMITH H L. Virus dynamics: a global analysis[J]. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 2003, **63**(4): 1313-1327.
- [6] HUANG Y X, ROSENKRANZ S L, WU H L. Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity[J]. *Mathematical Biosciences*, 2003, **184**(2): 165-186.
- [7] SMITH R J, WAHL L M. Distinct effects of protease and reverse transcriptase inhibition in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2004, **66**(5): 1259-1283.
- [8] 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.
- [9] GAO T, WANG W D, LIU X N. Mathematical analysis of an HIV model with impulsive antiretroviral drug doses[J]. *Mathematics and Computers in Simulation*, 2012, **82**(4): 653-665.
- [10] MIRON R E, SMITH R J. Resistance to protease inhibitors in a model of HIV-1 infection with impulsive drug effects[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2014, **76**(1): 59-97.

- [11] 宋保军, 娄洁, 文清芝. 使用 T-20 治疗 HIV-1 患者的不同策略的数学建模与研究[J]. 应用数学和力学, 2011, **32**(4): 400-416. (SONG Baojun, LOU Jie, WEN Qingzhi. Modelling two different therapy strategies for drug T-20 on HIV-1 patients[J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2011, **32**(4): 400-416. (in Chinese))
- [12] 韩溢. 具有脉冲免疫因子的 HIV 模型的稳定性研究[J]. 重庆工商大学学报(自然科学版), 2013, **30**(3): 77-82. (HAN Yi. Research on stability for an HIV model with impulsive releasing immune factor[J]. *Journal of Chongqing Technology and Business University(Natural Science)*, 2013, **30**(3): 77-82. (in Chinese))
- [13] ROY P K, CHATTERJEE A N, LI X Z. The effect of vaccination to dendritic cell and immune cell interaction in HIV disease progression[J]. *International Journal of Biomathematics*, 2016, **9**(1): 1-20.
- [14] CHATTERJEE A N, ROY P K. Anti-viral drug treatment along with immune activator IL-2: a control-based mathematical approach for HIV infection[J]. *International Journal of Control*, 2012, **85**(2): 220-237.
- [15] JOLY M, ODLOAK D. Modeling interleukin-2-based immunotherapy in AIDS pathogenesis[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2013, **335**(4): 57-78.
- [16] ABRAMS D, LEVY Y, LOSSO M H. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, **361**(16): 1548-1559.
- [17] BELL C J M, SUN Y L, NOWAK U M, et al. Sustained in vivo signaling by long-lived IL-2 induces prolonged increases of regulatory T cells[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2015, **56**: 66-80.
- [18] READ S W, LEMPICKI R A, MASCIO M D, et al. CD4 T cell survival after intermittent interleukin-2 therapy is predictive of an increase in the CD4 T cell count of HIV-infected patients [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008, **198**(6): 843-850.
- [19] 胡晓虎, 唐三一. 血管外给药的非线性房室模型解的逼近[J]. 应用数学和力学, 2014, **35**(9): 1033-1045. (HU Xiaohu, TANG Sanyi. Approximate solutions to the nonlinear compartmental model for extravascular administration[J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2014, **35**(9): 1033-1045. (in Chinese))
- [20] KIRSCHNER D E, WEBB G F. A mathematical model of combined drug therapy of HIV infection[J]. *Journal of Theoretical Medicine*, 2014, **1**(1): 25-34.
- [21] 宋新宇, 郭红建, 师向云. 脉冲微分方程理论及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 2011. (SONG Xinyu, GUO Hongjian, SHI Xiangyun. *Impulsive Differential Equation Theory and Its Application*[M]. Beijing: Science Press, 2011. (in Chinese))
- [22] 陆启韶. 常微分方程的定性方法和分叉[M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 1989. (LU Qishao. *Qualitative Methods and Bifurcations of Ordinary Differential Equations*[M]. Beijing: Beihang University Press, 1989. (in Chinese))
- [23] FONDA A. Uniformly persistent semidynamical systems[J]. *Proceedings of the American Mathematical Society*, 1988, **104**(1): 111-116.
- [24] 白振国. 周期传染病模型的基本再生数[J]. 工程数学学报, 2013, **30**(2): 175-183. (BAI Zhen-guo. Basic reproduction number of periodic epidemic models[J]. *Chinese Journal of Engineering Mathematics*, 2013, **30**(2): 175-183. (in Chinese))

Dynamic Analysis of a Class of HIV-1 Infection Models With Pulsed Immunotherapy

WANG Xiaoe, LIN Xiaolin, LI Jianquan

(School of Arts and Sciences, Shaanxi University of Science and Technology,
Xi'an 710021, P.R.China)

Abstract: Based on a class of HIV-1 infection immunotherapy models, an HIV-1 infection model with pulsed immunotherapy was addressed. The non-negativity and uniform boundedness of the solutions to the pulsed immunotherapy model were studied with the pulsed differential equation theory. According to the Floquet multiplier theory and the comparison theorem for differential equations, the threshold conditions for the local and global asymptotic stability of the infection-free periodic solution as well as uniform persistence of HIV-1 were obtained. Through numerical simulation, the therapeutic effects of 3 different treatment regimens were compared, and the effectiveness of the pulsed immunotherapy was verified. The numerical results show that, the virus can be effectively controlled or eliminated theoretically when the drug input is large enough or the dosing interval is short properly.

Key words: HIV-1 infection model; infection-free periodic solution; uniform persistence; immunotherapy

Foundation item: The National Natural Science Foundation of China(11371031;11371369)

引用本文/Cite this paper:

王小娥, 蔺小林, 李建全. 一类具有脉冲免疫治疗的 HIV-1 感染模型的动力学分析[J]. 应用数学和力学, 2019, 40(7): 728-740.

WANG Xiaoe, LIN Xiaolin, LI Jianquan. Dynamic analysis of a class of HIV-1 infection models with pulsed immunotherapy[J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2019, 40(7): 728-740.