

具有离散时滞和 Crowley-Martin 功能性反应的 HIV 动力学模型稳定性研究^{*}

刘永奇

(北京师范大学珠海分校应用数学学院, 珠海 519087)

(E-mail: liuyongqi1980@163.com)

刘德林

(许昌许继风电科技有限公司, 许昌 461000)

熊建栋

(河南师范大学数学科学学院, 新乡 453000)

摘要 本文研究了一类具有三个离散时滞四维 HIV 传染病动力学模型, 模型使用的是著名的 Crowley-Martin 功能性反应形式的非线性发生率, 还考虑了受感染细胞 CD4-T 细胞的潜伏特性, 也就是说被感染后没有立即具有传染性, 只有被外界物质激活或者本身免疫失效后才具有传染性. 首先我们求出了系统的基本再生数, 通过构建 Lyapunov 泛函, 利用 LaSalle 不变集原理, 得出了无病平衡点和染病平衡点的全局渐近稳定. 证明了当基本再生数小于 1, 对于任意的时滞, 无病平衡点都是全局渐近稳定的, 当基本再生数大于 1, 对于任意的时滞, 染病平衡点也是全局渐近稳定的. 最后用 Matlab 软件对模型平衡点的稳定性进行了数值模拟.

关键词 HIV 模型; 全局稳定分析; Crowley-Martin 功能性反应; 离散时滞

MR(2000) 主题分类 34D23; 34D20

中图分类 O175; O29

1 引言

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 主要攻击人体的免疫系统 CD4-T 细胞, 破坏人体的免疫系统, 当 CD4-T 细胞减少到一定程度, 最终导致了感染者艾滋病的爆发. 在过去的二十

本文 2016 年 5 月 3 日收到. 2018 年 1 月 8 日收到修改稿.

* 珠海市 2017-2018 年哲学社科规划课题 (2017YB048), 河南省科技攻关计划 (162102210265) 和北京师范大学珠海分校教师科研能力促进计划和资助项目.

年中,许多数学模型已经被建立来描述 HIV 与 CD4-T 细胞传播关系,从而认识 HIV 的动力学传播规律 ([1-4] 及相关论文). 在 [1,4] 中,作者提出了一个具有三个仓室的基本模型,即未被感染的 CD4-T 细胞,受感染的 CD4-T 细胞,和 HIV 病毒细胞,考虑了双线性发生率,建立了一个三维常微分方程模型. 后来不同形式的疾病发生率被学者们引入到模型中,通常考虑较多的非线性发生率形式为 $\beta T v$, Holling 型发生率 $\frac{\beta T v}{1+\alpha T}$ 和 $\frac{\beta T v}{1+\alpha v}$, Beddington-DeAngelis 功能性反应 $\frac{\beta T v}{1+\alpha T+\omega v}$, Crowley-Martin 功能性反应 $\frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}$ 等等各种发生率 [5-10]. Crowley-Martin 功能性反应是由 P.H. Crowley and E.K. Martin 首先引入生物系统 [9,11]. 在 [8,9] 中,作者提出了一个具有 Crowley-Martin 功能性反应的三维常微分模型:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))} - \delta I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = mI(t) - nv(t). \end{array} \right. \quad (1a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))} - \delta I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = mI(t) - nv(t). \end{array} \right. \quad (1b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))} - \delta I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = mI(t) - nv(t). \end{array} \right. \quad (1c)$$

作者分别用 Lyapunov 函数或者竞争性生物模型的理论研究了其全局渐近稳定性,找到了稳定的条件,证明了其全局渐近性能由基本再生数确定.

有些受感染的 CD4-T 细胞具有潜伏性 [7,12,13],这个期间没有传染性,经过一段时间其传染性才被重新激活,所以有必要把受感染的 CD4-T 细胞分成两类: 潜伏的和活跃的. 还有,由于细胞本身特性, HIV 细胞进入细胞到受感染细胞具有传染性有一定的延迟 [14],时滞模型能刻画此种关系. 基于以上工作和细胞特性分析,我们引入不同的时滞,考虑如下的时滞微分模型:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dE(t)}{dt} = e^{-m_1\tau_1} \frac{\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} - \delta E(t) - \mu E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = p e^{-m_2\tau_2} E(t-\tau_2) - c I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = m e^{-m_3\tau_3} I(t-\tau_3) - nv(t). \end{array} \right. \quad (2a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dE(t)}{dt} = e^{-m_1\tau_1} \frac{\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} - \delta E(t) - \mu E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = p e^{-m_2\tau_2} E(t-\tau_2) - c I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = m e^{-m_3\tau_3} I(t-\tau_3) - nv(t). \end{array} \right. \quad (2b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dE(t)}{dt} = e^{-m_1\tau_1} \frac{\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} - \delta E(t) - \mu E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = p e^{-m_2\tau_2} E(t-\tau_2) - c I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = m e^{-m_3\tau_3} I(t-\tau_3) - nv(t). \end{array} \right. \quad (2c)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}, \\ \frac{dE(t)}{dt} = e^{-m_1\tau_1} \frac{\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} - \delta E(t) - \mu E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = p e^{-m_2\tau_2} E(t-\tau_2) - c I(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} = m e^{-m_3\tau_3} I(t-\tau_3) - nv(t). \end{array} \right. \quad (2d)$$

我们简单的描述变量参数的意义. 变量 $T(t)$, $E(t)$, $I(t)$ 和 $v(t)$ 分别表示人体内未被感染的 CD4-T 细胞的数量, 潜伏的受感染的 CD4-T 细胞的数量, 活跃的受感染的 CD4-T 细胞的数量和病毒细胞数量. 正常的 CD4-T 细胞以速率 λ 产生, 以常数 d 的速率自然死亡, 受感染细胞以速率 $\frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}$ 产生进入潜伏阶段. 潜伏的受感染的 CD4-T 细胞以参数 δ 的速率变为活跃的受感染的 CD4-T 细胞并以参数 μ 的速率消亡(潜伏的受感染的 CD4-T 细胞平均生命周期). 活跃的受感染的 CD4-T 细胞以 p 的速率产生并以 c 的速率转化为 HIV 病毒细胞, 而病毒细胞产生的速率设为 m , 其被清除的速率假定为 n . τ_1 描述的是 HIV 进入 CD4-T 细胞到变为潜伏的时间间隔, τ_2 描述的是潜伏的受感染细胞到变为活跃的受感染细胞的时间间隔, τ_3 表示产生活跃的受感染细胞到其开始具有感染性感染正常的 CD4-T 细胞的时间间隔. $e^{-m_1\tau_1}$, $e^{-m_2\tau_2}$ 和 $e^{-m_3\tau_3}$

描述的是细胞转化过程中的存活概率. 基于生物学的意义, 系统里面所有参数假设为非负的. 当 $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = 0$, 系统就变成了对应的常微分方程系统. 假设初值条件为

$$\begin{aligned} T(t) &= \psi_1(t) \geq 0, & E(t) &= \psi_2(t) \geq 0, & I(t) &= \psi_3(t) \geq 0, \\ v(t) &= \psi_4(t) \geq 0, & t \in (-\tau, 0), \\ \tau &= \max \{\tau_1, \tau_2, \tau_3\}, & \psi_i(0) &> 0, \end{aligned} \quad (3)$$

其中 $\psi_i(t) \in C((- \tau, 0], R_+)$ ($i = 1, 2, 3, 4$) 和 $R_+ = [0, \infty)$. 通过泛函微分方程基本理论^[15], 我们可以得出在初值 (3) 条件下, 当 $t \geq 0$ 时, 系统 (2a-2b) 的解 $(T(t), E(t), I(t), v(t))$ 是存在唯一的. 在本论文中, 我们主要研究潜伏的受感染细胞对于 HIV 病毒传播的影响, 研究时滞性能否影响 HIV 动力学传播, 应用 Lyapunov 泛函来研究系统的全局渐近稳定性^[6, 16-19]. 在论文中^[17, 18], 作者给出了构造时滯系统 Lyapunov 泛函的一些方法. 在本论文中, 首先我们求出系统的非负性和有界性, 求出了基本再生数 R_0 , 接下来, 我们构造 Lyapunov 泛函证明了系统 (2a-2b) 的全局渐近稳定性. 章节安排如下: 在第 2 节我们给出平衡点和基本性质, 第 3 节探讨全局性质, 第 4 节给出数值模拟, 第 5 节是结论.

2 有界性和平衡点分析

首先我们建立解的非负性和有界性.

定理 1 设 $(T(t), E(t), I(t), v(t))$ 是系统 (2a-2b) 满足初值条件 (3) 的解, 那么 $T(t)$, $E(t)$, $I(t)$ 和 $v(t)$ 对所有的 $t > 0$ 都是非负的且有界的.

证 假定存在 $t > 0$ 使得 $T(t)$, $E(t)$, $I(t)$ 或者 $v(t)$ 等于 0. 令

$$t^* = \min \{t > 0 : T(t)E(t)I(t)v(t) = 0\}.$$

如果 $T(t^*) = 0$, 就有

$$\left. \frac{dT(t)}{dt} \right|_{t=t^*} = \lambda > 0.$$

可知 $T(t) < 0$ 对于所有的 $t \in (t^* - \varepsilon, t^*)$, 这里 $\varepsilon > 0$ 充分小, 这与条件 $T(t) > 0$ 矛盾. 所以对于 $t \geq 0$ 有 $T(t) > 0$.

如果 $E(t^*) = 0$, 当 $t \in [0, t^*]$, 我们有 $T(t^*) > 0$, $I(t^*) \geq 0$ 和 $v(t^*) \geq 0$. 对于 $t \in [0, t^*]$, 有 $\frac{dE(t)}{dt} \geq -\delta E(t) - \mu E(t)$. 可知 $E(t) \geq E(0)e^{-(\delta+\mu)t}$. 这与假定 $E(t^*) = 0$ 矛盾. 因此对于所有的 $t \geq 0$ 有 $E(t) > 0$. 相似的, 对于所有的 $t \geq 0$, 我们有 $I(t) > 0$ 和 $v(t) > 0$, 可知所有的解保持正的. 另外由方程 (2a) 我们可得 $\frac{dT(t)}{dt} \leq \lambda - dT(t)$. 相应的, 我们有

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq \frac{\lambda}{d}.$$

这意味着 $T(t)$ 是有界的. 令 $F(t) = T(t) + e^{m_1 \tau_1} E(t + \tau_1)$ 和 $\sigma = \min\{\mu + \delta, d\}$, 那么我们可得

$$\frac{dF(t)}{dt} = \lambda - dT(t) - e^{m_1 \tau_1} (\mu + \delta) E(t + \tau_1) \leq \lambda - \sigma F(t).$$

这意味着 $F(t)$ 也是有界的, 相似的我们能得到 $I(t)$ 和 $v(t)$ 也是有界的. 证毕.

系统 (2a-2b) 的平衡点满足下列方程

$$\begin{cases} \lambda - dT - \frac{\beta T v}{(1+aT)(1+bv)} = 0, \end{cases} \quad (4a)$$

$$\begin{cases} e^{-m_1\tau_1} \frac{\beta T v}{(1+aT)(1+bv)} - \delta E - \mu E = 0, \end{cases} \quad (4b)$$

$$\begin{cases} p e^{-m_2\tau_2} E - c I = 0, \end{cases} \quad (4c)$$

$$\begin{cases} m e^{-m_3\tau_3} I - n v = 0. \end{cases} \quad (4d)$$

很容易看到总是有一个无病平衡点 $E_1(T_0, 0, 0, 0)$, 这里 $T_0 = \frac{\lambda}{d}$. 计算基本再生数 R_0 为

$$R_0 = \frac{\lambda \beta pm}{(\mu + \delta)(d + \lambda a)cn} e^{-(m_1\tau_1 + m_2\tau_2 + m_3\tau_3)}.$$

R_0 表示单个受感染的细胞在它生命周期内, 能够感染其他细胞的数学期望值. 我们看到 R_0 是关于三个时滞的减函数, 另外我们发现 R_0 里面并没有包含参数 b . 还求得当 $R_0 > 1$, 系统仅有一个传染性平衡点 $E_2(T^*, E^*, I^*, v^*)$, 其中

$$\begin{aligned} T^* &= \frac{-A}{2abdpm} + \frac{\sqrt{A^2 + 4B}}{2abdpm}, \quad E^* = \frac{(\lambda - dT^*)e^{-m_1\tau_1}}{(\mu + \delta)}, \quad I^* = \frac{pe^{-(m_1\tau_1 + m_2\tau_2)}(\lambda - dT^*)}{c(\mu + \delta)}, \\ v^* &= \frac{pm(\lambda - dT^*)e^{-(m_1\tau_1 + m_2\tau_2 + m_3\tau_3)}}{cn(\mu + \delta)}, \\ A &= \beta pm + bdpm - \lambda abpm - (\mu + \delta)acne^{m_1\tau_1 + m_2\tau_2 + m_3\tau_3}, \\ B &= abdpm(\lambda bpm + (\mu + \delta)cne^{m_1\tau_1 + m_2\tau_2 + m_3\tau_3}). \end{aligned}$$

3 全局稳定性分析

定理 2 如果 $R_0 \leq 1$, 对于任意的时滞 $\tau_1 \geq 0$, $\tau_2 \geq 0$ 和 $\tau_3 \geq 0$, 系统 (2a-2b) 的无病平衡点 $E_1(T_0, 0, 0, 0)$ 是全局渐近稳定的.

证 首先, 我们可以看到函数 $(T(t) - T_0 - T_0 \ln \frac{T(t)}{T_0})$ 是非负的, 在 $T(t) = T_0$ 处等于 0. 定义 Lyapunov 泛函 $V_1(T(t), E(t), I(t), v(t))$ 为 (参考 [15,20]):

$$\begin{aligned} V_1(T(t), E(t), I(t), v(t)) &= \frac{1}{1+aT_0} \left(T(t) - T_0 - T_0 \ln \frac{T(t)}{T_0} \right) + e^{m_1\tau_1} E(t) + \frac{e^{m_1\tau_1} e^{m_2\tau_2} (\mu + \delta)}{p} I(t) \\ &\quad + \frac{e^{m_1\tau_1} e^{m_2\tau_2} e^{m_3\tau_3} (\mu + \delta) c}{pm} v(t) + U_1(t) + U_2(t) + U_3(t), \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} U_1(t) &= \int_{t-\tau_1}^t \frac{\beta T(s)v(s)}{(1+aT(s))(1+bv(s))} ds, \quad U_2(t) = e^{m_1\tau_1}(\mu + \delta) \int_{t-\tau_2}^t E(s) ds, \\ U_3(t) &= \frac{e^{m_1\tau_1} e^{m_2\tau_2} (\mu + \delta) c}{p} \int_{t-\tau_3}^t I(s) ds. \end{aligned}$$

为方便表达, 我们假定 $V_1(t) = V_1(T(t), E(t), I(t), v(t))$. 对于任意的 $(T(t), E(t), I(t), v(t)) > 0$, 很容易看到 $V_1(t) \geq 0$. 由定理 1 可知每个自变量都是非负的, 所以可得 $V_1(t) = 0$ 当且仅当 $T(t) = T_0$, $E(t) = I(t) = v(t) = 0$. 计算 $U_1(t)$, $U_2(t)$ 和 $U_3(t)$ 的导数, 我们可得

$$\begin{aligned}\frac{dU_1(t)}{dt} &= \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))} - \frac{\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))}, \\ \frac{dU_2(t)}{dt} &= e^{m_1\tau_1}(\mu+\delta)(E(t)-E(t-\tau_2)), \\ \frac{dU_3(t)}{dt} &= \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}(\mu+\delta)c}{p}(I(t)-I(t-\tau_3)).\end{aligned}$$

计算 $V_1(t)$ 的导数, 可得

$$\begin{aligned}\frac{dV_1(t)}{dt} &= \frac{1}{1+aT_0}\left(1-\frac{T_0}{T(t)}\right)\frac{dT(t)}{dt} + e^{m_1\tau_1}\frac{dE(t)}{dt} + \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}(\mu+\delta)c}{p}\frac{dI(t)}{dt} \\ &\quad + \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}e^{m_3\tau_3}(\mu+\delta)c}{pm}\frac{dv(t)}{dt} + \frac{dU_1(t)}{dt} + \frac{dU_2(t)}{dt} + \frac{dU_3(t)}{dt} \\ &= \frac{1}{1+aT_0}\left(1-\frac{T_0}{T(t)}\right)\left(\lambda - \frac{\beta T(t)v(t)}{(1+aT(t))(1+bv(t))}\right) \\ &\quad + e^{m_1\tau_1}\left(e^{-m_1\tau_1}\frac{\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} - \delta E(t) - \mu E(t)\right) \\ &\quad + \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}(\mu+\delta)}{p}(pe^{-m_2\tau_2}E(t-\tau_2) - cI(t)) \\ &\quad + \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}e^{m_3\tau_3}(\mu+\delta)c}{pm}(me^{-m_3\tau_3}I(t-\tau_3) - nv(t)) \\ &\quad + \frac{dU_1(t)}{dt} + \frac{dU_2(t)}{dt} + \frac{dU_3(t)}{dt} \\ &= -\frac{d(T(t)-T_0)^2}{T(t)(1+aT_0)} + \frac{\beta T_0 v(t)}{(1+aT_0)(1+bv(t))} - \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}e^{m_3\tau_3}(\mu+\delta)c n}{pm} v(t) \\ &= -\frac{d(T(t)-T_0)^2}{T(t)(1+aT_0)} - \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}e^{m_3\tau_3}(\mu+\delta)c n b}{pm(1+bv(t))} v^2(t) \\ &\quad + \frac{e^{m_1\tau_1}e^{m_2\tau_2}e^{m_3\tau_3}(\mu+\delta)c n}{pm(1+bv(t))} (R_0 - 1) v(t).\end{aligned}$$

因此可得, 如果 $R_0 \leq 1$, 就有 $\frac{dV_1(T(t), E(t), I(t), v(t))}{dt} \leq 0$. 可得 $E_1(T_0, 0, 0, 0)$ 是稳定的. 还有对于集合

$$\begin{aligned}&\left\{(T(t), E(t), I(t), v(t)) \in C^4 \mid \frac{dV_1(T(t), E(t), I(t), v(t))}{dt} = 0\right\} \\ &= \left\{(T(t), E(t), I(t), v(t)) \in C^4 \mid T(t) = T_0, v(t) \geq 0, E(t) \geq 0, I(t) \geq 0\right\}.\end{aligned}$$

可求得其最大不变集是单点集 $\{E_1\}$ (见 [2,17]). 所以由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可知当 $R_0 \leq 1$, $E_1(T_0, 0, 0, 0)$ 是全局渐近稳定的. 证毕.

定理 3 如果 $R_0 > 1$, 对于任意的时滞 $\tau_1 \geq 0$, $\tau_2 \geq 0$, 和 $\tau_3 \geq 0$, 系统 (2a-2b) 的传染性平衡点 $E_2(T^*, E^*, I^*, v^*)$ 是全局渐近稳定的.

证 定义 Lyapunov 泛函 $V_2(t) = V_2(T(t), E(t), I(t), v(t))$ 为:

$$\begin{aligned} V_2(t) = & \frac{e^{-m_1\tau_1}}{1+aT^*} \left(T(t) - T^* - T^* \ln \frac{T(t)}{T^*} \right) + \left(E(t) - E^* - E^* \ln \frac{E(t)}{E^*} \right) \\ & + \frac{e^{m_2\tau_2}(\mu+\delta)}{p} \left(I(t) - I^* - I^* \ln \frac{I(t)}{I^*} \right) \\ & + \frac{e^{(m_2\tau_2+m_3\tau_3)}(\mu+\delta)c}{pm} \left(v(t) - v^* - v^* \ln \frac{v(t)}{v^*} \right) \\ & + (\mu+\delta)E^*(U_4(t) + U_5(t) + U_6(t)), \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} U_4(t) = & \int_{t-\tau_1}^t \left[\frac{e^{-m_1\tau_1}\beta T(s)v(s)}{(\mu+\delta)E^*(1+aT(s))(1+bv(s))} \right. \\ & \left. - 1 - \ln \frac{e^{-m_1\tau_1}\beta T(s)v(s)}{(\mu+\delta)E^*(1+aT(s))(1+bv(s))} \right] ds, \\ U_5(t) = & \int_{t-\tau_2}^t \left[\frac{E(s)}{E^*} - 1 - \ln \frac{E(s)}{E^*} \right] ds, \\ U_6(t) = & \int_{t-\tau_3}^t \left[\frac{I(s)}{I^*} - 1 - \ln \frac{I(s)}{I^*} \right] ds. \end{aligned}$$

可知泛函 $V_2(t)$ 是非负的, 仅在 $E_2(T^*, E^*, I^*, v^*)$ 处等于 0. 计算 $V_2(t)$ 的微分, 我们有

$$\begin{aligned} \frac{dV_2(t)}{dt} = & \frac{e^{-m_1\tau_1}}{1+aT^*} \left(1 - \frac{T^*}{T(t)} \right) \frac{dT(t)}{dt} + \left(1 - \frac{E^*}{E(t)} \right) \frac{dE(t)}{dt} + \frac{e^{m_2\tau_2}(\mu+\delta)}{p} \left(1 - \frac{I^*}{I(t)} \right) \frac{dI(t)}{dt} \\ & + \frac{e^{(m_2\tau_2+m_3\tau_3)}(\mu+\delta)c}{pm} \left(1 - \frac{v^*}{v(t)} \right) \frac{dv(t)}{dt} \\ & + (\mu+\delta)E^* \left(\frac{dU_4(t)}{dt} + \frac{dU_5(t)}{dt} + \frac{dU_6(t)}{dt} \right). \end{aligned}$$

计算 $U_4(t)$, $U_5(t)$ 和 $U_6(t)$, 可得

$$\begin{aligned} \frac{dU_4(t)}{dt} = & \frac{e^{-m_1\tau_1}\beta T(t)v(t)}{(\mu+\delta)E^*(1+aT(t))(1+bv(t))} - \frac{e^{-m_1\tau_1}\beta T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(\mu+\delta)E^*(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} \\ & + \ln \left[\frac{T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} \frac{(1+aT(t))(1+bv(t))}{T(t)v(t)} \right], \\ \frac{dU_5(t)}{dt} = & \frac{E(t)}{E^*} - \frac{E(t-\tau_2)}{E^*} + \ln \frac{E(t-\tau_2)}{E(t)}, \\ \frac{dU_6(t)}{dt} = & \frac{I(t)}{I^*} - \frac{I(t-\tau_3)}{I^*} + \ln \frac{I(t-\tau_3)}{I(t)}. \end{aligned}$$

在平衡点 $E_2(T^*, E^*, I^*, v^*)$ 处, 我们有

$$\begin{aligned} \lambda = dT^* + \frac{\beta T^* v^*}{(1+aT^*)(1+bv^*)}, \quad & \frac{\beta e^{-m_1\tau_1} T^* v^*}{(1+aT^*)(1+bv^*)} = (\delta + \mu)E^*, \\ pe^{-m_2\tau_2} E^* = cI^*, \quad & me^{-m_3\tau_3} I^* = nv^*. \end{aligned}$$

因此, 可得

$$\begin{aligned} \frac{dV_2(t)}{dt} = & -\frac{e^{-m_1\tau_1} d(T(t) - T^*)^2}{T(t)(1+aT^*)} \\ & + (\mu + \delta)E^* \left[5 - \frac{T^*}{T(t)} \frac{1+aT(t)}{1+aT^*} - \frac{E(t-\tau_2)I^*}{E^*I(t)} - \frac{I(t-\tau_3)v^*}{I^*v(t)} \right. \\ & \left. - \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} - \frac{E^*T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)((1+aT^*)(1+bv^*))}{E(t)T^*v^*(1+aT(t-\tau_1)(1+bv(t-\tau_1)))} \right] \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(-1 - \frac{v(t)}{v^*} + \frac{v(t)}{v^*} \frac{1+bv^*}{1+bv(t)} + \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} \right) \\ & + (\mu + \delta)E^* \ln \left[\frac{T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} \frac{(1+aT(t))(1+bv(t))}{T(t)v(t)} \right] \\ & + (\mu + \delta)E^* \ln \frac{E(t-\tau_2)}{E(t)} + (\mu + \delta)E^* \ln \frac{I(t-\tau_3)}{I(t)}. \end{aligned}$$

还有

$$\begin{aligned} & \ln \left[\frac{T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)}{(1+aT(t-\tau_1))(1+bv(t-\tau_1))} \frac{(1+aT(t))(1+bv(t))}{T(t)v(t)} \right] \\ & + \ln \frac{E(t-\tau_2)}{E(t)} + \ln \frac{I(t-\tau_3)}{I(t)} \\ = & \ln \frac{T^*}{T(t)} \frac{1+aT(t)}{1+aT^*} + \ln \frac{E(t-\tau_2)I^*}{E^*I(t)} + \ln \frac{I(t-\tau_3)v^*}{I^*v(t)} + \ln \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} \\ & + \ln \frac{E^*T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)((1+aT^*)(1+bv^*))}{E(t)T^*v^*(1+aT(t-\tau_1)(1+bv(t-\tau_1)))}. \end{aligned}$$

所以我们可得

$$\begin{aligned} \frac{dV_2(t)}{dt} = & -\frac{e^{-m_1\tau_1} d(T(t) - T^*)^2}{T(t)(1+aT^*)} \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(1 - \frac{T^*}{T(t)} \frac{1+aT(t)}{1+aT^*} + \ln \frac{T^*}{T(t)} \frac{1+aT(t)}{1+aT^*} \right) \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(1 - \frac{E(t-\tau_2)I^*}{E^*I(t)} + \ln \frac{E(t-\tau_2)I^*}{E^*I(t)} \right) \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(1 - \frac{I(t-\tau_3)v^*}{I^*v(t)} + \ln \frac{I(t-\tau_3)v^*}{I^*v(t)} \right) \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(1 - \frac{E^*T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)((1+aT^*)(1+bv^*))}{E(t)T^*v^*(1+aT(t-\tau_1)(1+bv(t-\tau_1)))} \right. \\ & \left. + \ln \frac{E^*T(t-\tau_1)v(t-\tau_1)((1+aT^*)(1+bv^*))}{E(t)T^*v^*(1+aT(t-\tau_1)(1+bv(t-\tau_1)))} \right) \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(1 - \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} + \ln \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} \right) \\ & + (\mu + \delta)E^* \left(-1 - \frac{v(t)}{v^*} + \frac{v(t)}{v^*} \frac{1+bv^*}{1+bv(t)} + \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} \right). \end{aligned} \tag{5}$$

计算 (5) 的最后一项, 可得

$$\left(-1 - \frac{v(t)}{v^*} + \frac{v(t)}{v^*} \frac{1+bv^*}{1+bv(t)} + \frac{1+bv(t)}{1+bv^*} \right) = -\frac{b}{v^*(1+bv^*)(1+bv(t))}(v(t) - v^*)^2.$$

因为对于 $x > 0$, $f(x) = 1 - x + \ln x$ 总是为非正的. 可知 $f(0) = 0$ 当且仅当 $x = 1$. 由于 $T^*, E^*, I^*, v^* > 0$, 可得 $\frac{dV_2(t)}{dt} \leq 0$. 由于自变量都是非负的还可得 $\frac{dV_2(t)}{dt} = 0$ 当且仅当 $T(t) = T^*$, $E(t) = E^*$, $I(t) = I^*$ 和 $v(t) = v^*$. 所以当 $R_0 > 1$ 时, 由 Lyapunov-LaSalle 不变集原理可知对所有的 $\tau_1 \geq 0$, $\tau_2 \geq 0$ 和 $\tau_3 \geq 0$, 平衡点 E^* 是全局渐近稳定的. 证毕.

4 数值模拟

这一节, 我们进行数据仿真来阐述全局稳定性结果. 取下列参数 $\lambda = 8$, $d = 0.008$, $\beta = 0.012$, $a = 0.1$, $b = 0.01$, $\delta = 0.002$, $\mu = 0.4$, $p = 0.4$, $c = 0.048$, $m = 50$, $n = 0.1$, $m_1 = m_2 = m_3 = 0.1$. 在仿真中我们假定初值为 $[100, 100, 100, 100]$. 我们考虑不同的时滞对系统的稳定性的影响. 在图 1 中, 我们考虑时滞参数值为 $\tau_1 = \tau_2 = 5$, $\tau_3 = 70$, 可以看到当 $R_0 < 1$, 无病平衡点 E_1 是渐近稳定的. 还有在图 2 中, 选取时滞为 $\tau_1 = \tau_2 = 5$, $\tau_3 = 20$, 我们看到染病平衡点 E_2 是渐近稳定的. 可知随着时滞 τ_3 的增加, R_0 是越来越小. 对于图 3, 我们考虑的是相应的常微分方程模型, 即时滞 $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = 0$, 求得 $R_0 = 1231 > 1$, 可知其染病平衡点是渐近稳定的. 另外 R_0 与参数 b 无关, 不依赖 b , 可是 b 影响着平衡点的大小 (看图 4. 参数 b 越大, 正常的 CD4-T 细胞会越来越多, 而受感染的细胞和病毒细胞就越少, 但是由于 R_0 是大于 1, 所以受感染的细胞和病毒细胞趋向于 0, 但是不会等于 0, 这也为控制治疗疾病提供了参考价值).

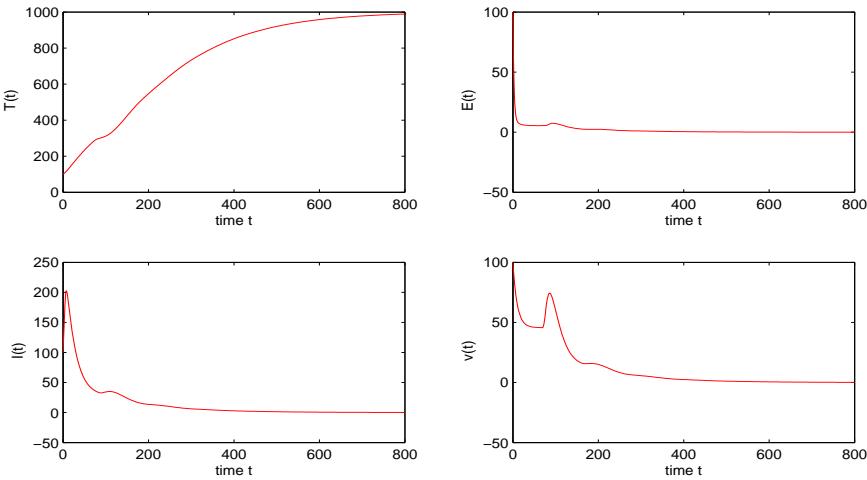


图 1 系统 (2a-2b) 的仿真图. 这里考虑参数: $\tau_1 = \tau_2 = 5$, $\tau_3 = 70$, 计算 $R_0 = 0.4131 < 1$.

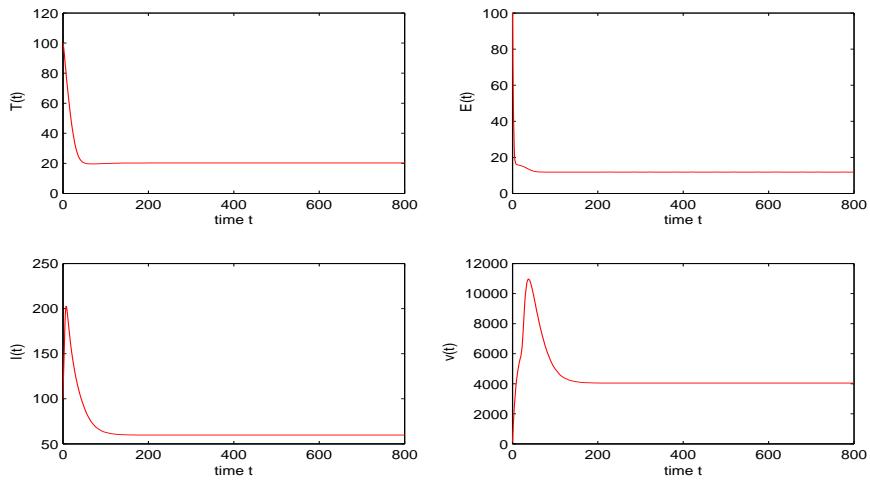


图 2 系统 (2a-2b) 的仿真图. 这里考虑参数: $\tau_1 = \tau_2 = 5, \tau_3 = 20$,
计算基本再生数 $R_0 = 61.31 > 1$.

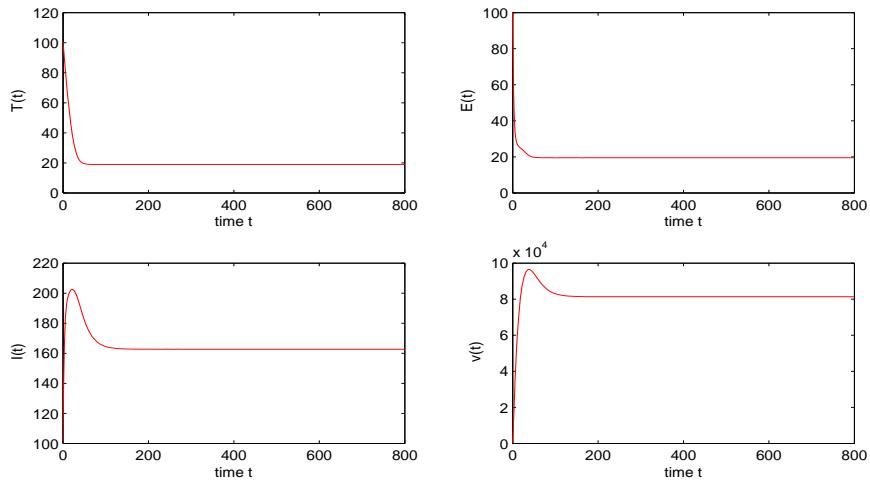


图 3 系统 (2a-2b) 的仿真图. 这里考虑参数: $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = 0$.
也就是说考虑的是相应的常微分模型, 计算 $R_0 = 1231 > 1$.

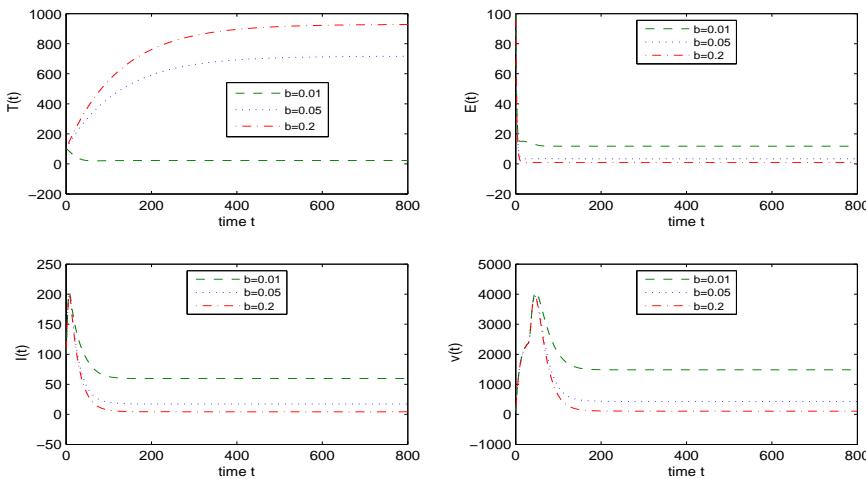


图 4 系统 (2a-2b) 的仿真图. 这里考虑参数: $\tau_1 = \tau_2 = 5$, $\tau_3 = 30$, 我们选取不同的参数 b ,

$b = 0.01$, $b = 0.05$ 和 $b = 0.2$. 而其他参数还是与上面的选取一样.

计算可得基本再生数 $R_0 = 25.55 > 1$ 是不变的

5 结论

本文考虑了一类具有 Crowley-Martin 功能性反应的四维带有三个时滞的微分方程, 我们引入了潜伏的受感染的 CD4-T 细胞, 探索潜伏的受感染的 CD4-T 细胞对传染病动力学的影响. 研究了系统解的非负性和有界性, 研究了平衡点的全局渐近稳定, 如果当基本再生数 R_0 小于 1, 无病平衡点全局渐近稳定, 病毒可以从人体内消除, 当再生数大于 1, 地方性平衡点是全局渐近的, 病毒将在人体内持续, 全局稳定性只与基本再生数有关. 我们可以提高潜伏细胞中的潜伏周期值 ($\delta + \mu$), 减少活性受感染的 CD4-T 细胞的转化率 p , 减少病毒细胞的产生率 m 来减少基本再生数, 使得其小于 1. 在基本再生数的条件下, 时间延迟并没有影响系统的稳定性, 并没有出现周期解, 极限环等动力学性质. 然而我们看到延迟影响 R_0 的值, 通过提高时滞能使 R_0 小于 1, 从而使系统只出现无病平衡点并且是全局稳定, 这为消除病毒细胞提供了帮助建议. 我们也通过数值仿真验证了我们的结论.

参 考 文 献

- [1] Perelson A S, Nelson P W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, 1999, 41: 3–44
- [2] Wang J L, Huang G, Takeuchi Y. Global asymptotic stability for HIV-1 dynamics with two distributed

- delays. *Mathematical Medicine and Biology*, 2011, 6: 1–18
- [3] Wang L C, Li M Y. Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of CD4+ T cells. *Mathematical Biosciences*, 2006, 200: 44–57
- [4] Nowak M A, Bangham C R. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 1996, 272: 74–79
- [5] Huang G, Ma W B, Takeuchi Y. Global properties for virus dynamics model with Beddington-DeAngelis functional response. *Applied Mathematics Letters*, 2009, 22: 1690–1693
- [6] Tripathi J P, Tyagi S, Abbas S. Global analysis of a delayed density dependent predator-prey model with Crowley-Martin functional response. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2016, 1: 45–69
- [7] Cai L M, Li X Z, Ghosh M. Global stability of a stage-structured epidemic model with a nonlinear incidence. *Applied Mathematics and Computation*, 2009, 14: 73–82
- [8] Xu S. Global stability of the viral dynamics with Crowley-Martin functional response. *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*, 2012, 9: 1–10
- [9] Zhou X Y, Cui J A. Global stability of the viral dynamics with Crowley-Martin functional response. *Bulletin of the Korean Mathematical Society*, 2011, 48: 555–574
- [10] Nakata Y. Global dynamics of a viral infection model with a latent period and Beddington-DeAngelis response. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods and Applications*, 2011, 74: 2929–2940
- [11] Crowley P H, Martin E K. Functional responses and interference within and between year classes of a dragonfly population. *Journal of the North American Bentholological Society*, 1989, 8: 211–221
- [12] Pankavich S. The effects of latent Infection on the dynamics of HIV. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 2015, 1: 1–23
- [13] Chun T W, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, 1997, 387: 183–188
- [14] Dixit N M, Perelson A S. Complex patterns of viral load decay under antiretroviral therapy: influence of pharmacokinetics and intracellular delay. *Journal of Theoretical Biology*, 2004, 226: 95–109
- [15] Kuang Y. Delay differential equations with applications in population dynamics. Boston: Academic Press, 1993
- [16] Korobeinikov A. Global properties of basic virus dynamics models. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2004, 66: 879–883
- [17] McCluskey C C. Complete global stability for an SIR epidemic model with delay-distributed or discrete. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 2010, 11: 55–59
- [18] Huang G, Ma W B, Takeuchi Y. Global analysis for delay virus dynamics model with Beddington-DeAngelis functional response. *Applied Mathematics Letters*, 2011, 24: 1199–1203
- [19] Hattaf K, Yousfi N, Tridane A. A delay virus dynamics model with general incidence rate. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 2014, 22: 181–190
- [20] Li D, Ma W B. Asymptotic properties of a HIV-1 infection model with time delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2007, 335: 683–691

A Note on Global Dynamics for an Hiv-1 Infection Model with Crowley-Martin Functional Response and Discrete Intracellular Delays

LIU YONGQI

(College of Applied Mathematics, Beijing Normal University, Zhuhai 519087, China)

(E-mail: liuyongqi1980@163.com)

LIU DELIN

(Xuchang XJ Wind Power Technology CO., LTD, Xuchang 461000, China)

XIONG JIANDONG

(College of Mathematics and Information Science, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

Abstract This paper investigates the global stability of an HIV dynamics model with discrete delays incorporating Crowley-Martin functional response infection rate. An eclipse stage of infected cells (i.e. latently infected cells), not yet producing virus, is included in our model. We consider nonnegativity, boundedness of solutions and global asymptotic stability of the uninfected and infected equilibria (steady states) by constructing suitable Lyapunov functionals. We have proved that if the basic reproduction number R_0 is less than unity, then the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable, and if R_0 is greater than unity, then the infected equilibrium is globally asymptotically stable. Numerical simulations have been presented to illustrate the asymptotical stability of equilibrium points by using Matlab.

Key words HIV model; global stability analysis; crowley-Martin functional response;
discrete intracellular delays

MR(2000) Subject Classification 34D23; 34D20

Chinese Library Classification O175; O29