文章编号:1000-2367(2015)06-0016-09　　DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2015.06.003

具有非线性发生率和时滞的 HIV 感染模型分析

程贝贝，胡志兴，廖福成

(北京科技大学 数理学院,北京 100083)

摘　要:研究了一类具有 Beddington-DeAngelis 发生率和免疫反应时滞的艾滋病传染模型.首先通过构造适当的 Lyapunov 泛函并利用 LaSalle 不变原理证明了无病平衡点以及染病无免疫平衡点的全局渐近稳定性;其次讨论了感染免疫平衡点局部渐近稳定的充分条件,CTL 免疫反应时滞可以改变感染免疫平衡点的稳定性并产生 Hopf 分支现象;最后利用数值模拟验证了以上结论.

关键词: Beddington-DeAngelis 发生率;CTL 免疫反应;时滞;稳定性;Lyapunov 泛函

中图分类号:O175.13　　**文献标志码:**A

近几年,艾滋病传染模型引起了学界广泛的关注[1-6].HIV 能大范围的感染人体细胞,破坏人体的免疫系统,使人体成为各种病毒的载体.适当的模型可以为病毒感染群体动力学提供深刻的见解,研究此类模型对控制疾病的传播以及艾滋病的防治有重大意义.

从生物学意义和数学角度不难注意到采用更具一般形式的 Beddington-DeAngelis 型功能性反应函数 $\frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu}$ 作为正常细胞被传染的速率可以更为客观地描述病毒与正常细胞之间的动态演化作用.文献[7-12]均引入了这种功能性反应函数,并通过构造 Lyapunov 泛函研究了多种病毒动力学模型的全局渐近稳定性.袁朝晖等人研究了一类具有 Beddington-DeAngelis 发生率及 CTL 免疫反应的艾滋病传染模型[10]:

$$\begin{cases}\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=s-\mathrm{d}x-\frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu}+\delta w,\\ \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t}=\frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu}-(\delta+\eta+q)w,\\ \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t}=qw-\alpha y-pyz,\\ \frac{\mathrm{d}\nu}{\mathrm{d}t}=N\alpha y-\gamma\nu,\\ \frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t}=cyz-rz.\end{cases}\tag{1}$$

其中状态变量 $x(t),w(t),y(t),\nu(t),z(t)$ 分别表示 t 时刻正常细胞的浓度、处于潜伏期的感染细胞的浓度、病毒感染细胞的浓度、游离病毒粒子的浓度、CTL 免疫细胞的浓度;参数 d,η,α,γ,r 分别表示正常细胞、处于潜伏期的感染细胞、病毒感染的细胞、游离病毒粒子、CTL 免疫细胞的死亡速率;s 为产生正常细胞的速率;δ 为处于潜伏期的感染细胞恢复为正常细胞的速率;q 为处于潜伏期的感染细胞变为活性感染细胞的速率;p 为 CTL 免疫细胞反应清除感染细胞的速率;N 为每个活性感染细胞产生病毒粒子的平均个数;c 为已感染细胞激发产生 CTL 免疫细胞的速率;Beddington-DeAngelis 型功能性反应函数 $\frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu}$ 为正常细胞被感染

收稿日期:2014-12-08;**修回日期:**2015-09-20.

基金项目:国家自然科学基金(61174209);北京科技大学冶金工程研究院基础研究基金资助(YJ2012-001).

第 1 作者简介:程贝贝(1990-),女,河北石家庄人,北京科技大学助教,研究方向为生物数学,E-mail:chengbb90@126.com.

通信作者:胡志兴(1962-),男,陕西汉中人,北京科技大学教授,博士,研究方向为生物数学,E-mail:huzhixing@ustb.edu.cn.

的速率. 以上参数均大于零.

为了更准确地描述病毒传染的动力学特征，可考虑在系统中引入时滞来研究病毒感染细胞的过程[13-19]. 因此，本文研究了一个新的带有时滞的病毒感染模型：

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t}=s-\mathrm{d}x-\dfrac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu}+\delta w,\\ \dfrac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t}=\dfrac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu}-(\delta+\eta+q)w,\\ \dfrac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t}=qw-\alpha y-pyz,\\ \dfrac{\mathrm{d}v}{\mathrm{d}t}=N\alpha y-\gamma\nu,\\ \dfrac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t}=cy(t-\tau)z(t-\tau)-rz,\end{cases}\tag{2}$$

其中 τ 表示从抗原受到刺激到产生 CTL 免疫细胞的时间[13]，并且 $\tau\geq 0$.

系统(2) 的初始条件为

$$x(\theta)=\phi_1(\theta),w(\theta)=\phi_2(\theta),y(\theta)=\phi_3(\theta),\nu(\theta)=\phi_4(\theta),z(\theta)=\phi_5(\theta),$$
$$\phi_i(\theta)\geq 0,\theta\in[-\tau,0),\phi_i(0)>0(i=1,2,3,4,5),\tag{3}$$

这里 $(\phi_1(\theta),\phi_2(\theta),\phi_3(\theta),\phi_4(\theta),\phi_5(\theta))\in C([-\tau,0],\mathbf{R}^5_{+0})$，$C([-\tau,0],\mathbf{R}^5_{+0})$ 为 Banach 空间从 $[-\tau,0]$ 到 $\mathbf{R}^5_{+0}$ 的连续函数映射，其中 $\mathbf{R}^5_{+0}=\{(x_1,x_2,x_3,x_4,x_5):x_i\geq 0,i=1,2,3,4,5\}$.

1　平衡点的存在性及稳定性

系统(2) 的基本再生数和免疫反应再生数分别为

$$R_0=\frac{Ns\beta q}{\gamma(sa+d)(\delta+\eta+q)},R_1=\frac{sqc\gamma(sa+d)(R_0-1)}{rsN\alpha qdb+r\alpha\gamma(\eta+q)[dR_0+as(R_0-1)]}.$$

系统(2) 存在 3 个平衡点，其总是存在无病平衡点 $E_0=\left(\dfrac{s}{d},0,0,0,0\right)$.

若 $R_0>1$，则存在染病无免疫平衡点 $E_1=(x_1,w_1,y_1,v_1,0)$，其中

$$x_1=\frac{s(1+b\nu_1)}{dR_0+sa(R_0-1)},w_1=\frac{\gamma\nu_1}{Nq},y_1=\frac{\gamma\nu_1}{N\alpha},$$
$$\nu_1=\frac{N\alpha r}{c\gamma}R_1=\frac{sNq(sa+d)(R_0-1)}{sNqdb+\gamma(\eta+q)[dR_0+as(R_0-1)]}.$$

若 $R_1>1$，则存在感染免疫平衡点 $E_2=(x_2,w_2,y_2,\nu_2,z_2)$，其中

$$w_2=\frac{s-dx_2}{\eta+q},y_2=\frac{r}{c},\nu_2=\frac{N\alpha r}{\gamma c},z_2=\frac{cq(s-dx_2)}{(\eta+q)pr}-\frac{\alpha}{p}.$$

x_2 是 $F(x)=0$ 的一个正根，其中

$$F(x)=adx^2+\left[\frac{cd\gamma+bdrN\alpha}{c\gamma}+\frac{\beta N\alpha r(\eta+q)}{c\gamma(\delta+\eta+q)}-sa\right]x-\frac{sc\gamma+bsrN\alpha}{c\gamma}.$$

在研究系统(2) 的稳定性前，先证明系统(2) 的解是有界的.

定理 1　对于满足初始条件(3) 的系统(2) 的解 $x(t),w(t),y(t),\nu(t),z(t)$，存在 $\overline{M}>0$ 使得对于任意大的 t 都有 $x(t)<\overline{M},w(t)<\overline{M},y(t)<\overline{M},\nu(t)<\overline{M},z(t)<\overline{M}$.

证明　设 $X(t)=x(t)+w(t)+y(t)+\dfrac{1}{2N}\nu(t)+\dfrac{p}{c}z(t+\tau)$，$\rho=\min\left\{d,\eta,\dfrac{\alpha}{2},\gamma,r\right\}$，则 $\dfrac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t}=s-\mathrm{d}x(t)-\eta w(t)-\dfrac{\alpha}{2}y(t)-\dfrac{\gamma}{2N}\nu(t)-\dfrac{pr}{c}z(t+\tau)\leq s-\rho X$，所以，对任意大的 t 都有 $X(t)<\dfrac{s}{\rho}+\varepsilon$，其中 ε 是任意小的正常数，则存在 $\overline{M}>0$ 使得对于任意大的 t 都有 $x(t)<\overline{M},w(t)<\overline{M},y(t)<\overline{M},\nu(t)<\overline{M},z(t)<\overline{M}$. 证毕.

关于 E_0 的稳定性，有如下结论.

定理 2 若 $R_0 \le 1$,则无病平衡点 E_0 是全局渐近稳定的.若 $R_0 > 1$,E_0 是不稳定的.

证明 定义一个 Lyapunov 泛函如下,

$$L_1(t) = \frac{x_0}{1+ax_0}\left(\frac{x(t)}{x_0} - 1 - \ln\frac{x(t)}{x_0}\right) + \frac{\delta}{2(1+ax_0)(d+\eta+q)x_0}(x(t)-x_0+w(t))^2 + w(t) + \frac{\delta+\eta+q}{q}y(t) + \frac{(\delta+\eta+q)}{Nq}\nu(t) + \frac{p(\delta+\eta+q)}{cq}z(t) + \frac{p(\delta+\eta+q)}{q}\int_{t-\tau}^{t} y(\theta)z(\theta)\mathrm{d}\theta.$$

由 $s = \mathrm{d}x_0$,可得

$$\frac{\mathrm{d}L_1}{\mathrm{d}t} = \frac{x_0}{1+ax_0}\left(\frac{1}{x_0} - \frac{1}{x}\right)\left(dx_0 - dx - \frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu} + \delta w\right) + \frac{\delta}{(1+ax_0)(d+\eta+q)x_0}(x - x_0 + w)[dx_0 - dx - (\eta+q)w] + \frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu} - (\delta+\eta+q)w + \frac{\delta+\eta+q}{q}(qw - \alpha y - pyz) + \frac{\delta+\eta+q}{Nq}(N\alpha y - \gamma\nu) + \frac{p(\delta+\eta+q)}{cq}(cy(t-\tau)z(t-\tau) - rz) + \frac{p(\delta+\eta+q)}{q}(yz - y(t-\tau)z(t-\tau)) = -\left(\frac{1}{x} + \frac{\delta}{(d+\eta+q)x_0}\right)\frac{d(x-x_0)^2}{1+ax_0} + \frac{\delta w}{1+ax_0}\left(2 - \frac{x_0}{x} - \frac{x}{x_0}\right) - \frac{\delta(\eta+q)w^2}{(1+ax_0)(d+\eta+q)x_0} + \frac{\gamma(\delta+\eta+q)}{Nq}(R_0 - 1)\nu - \frac{rp(\delta+\eta+q)}{cq}z - \frac{b\beta x_0\nu^2}{(1+ax_0)(1+ax+b\nu)}.$$

因为 $R_0 \le 1$ 并且 $2 - \frac{x_0}{x} - \frac{x}{x_0} \le 0$,则 $\frac{\mathrm{d}L_1}{\mathrm{d}t} \le 0$,当且仅当 $x = x_0, w = y = \nu = z = 0$ 时等号成立.由 LaSalle 不变原理知无病平衡点 E_0 在 $R_0 \le 1$ 时是全局渐近稳定的.

系统(2) 在平衡点 E_0 处的特征方程为

$$(\lambda + r)(\lambda + d)\left\{[\lambda + (\delta+\eta+q)](\lambda+\alpha)(\lambda+\gamma) - \frac{qN\alpha\beta x_0}{1+ax_0}\right\} = 0,$$

即 $(\lambda+r)(\lambda+d)H_0(\lambda) = 0$,其中

$$H_0(\lambda) = \lambda^3 + (\delta+\eta+q+\alpha+\gamma)s^2 + [\alpha(\delta+\eta+q+\gamma) + \gamma(\delta+\eta+q)]\lambda + \alpha\gamma(\delta+\eta+q)(1-R_0),$$

若 $R_0 > 1$,则 $H_0(0) = \alpha\gamma(\delta+\eta+q)(1-R_0) < 0$,并且 $\lim\limits_{\lambda\to+\infty} H_0(\lambda) > 0$.则上述特征方程有正实根.所以当 $R_0 > 1$ 时,E_0 是不稳定的.证毕.

定理 3 当 $1 < R_0 \le 1 + \frac{bdsNq + d\gamma(\eta+q)}{\delta\gamma(sa+d)}$,且 $R_1 < 1$ 时,染病无免疫平衡点 E_1 是全局渐近稳定的.若 $R_1 > 1$,则 E_1 是不稳定的.

证明 构造 Lyapunov 泛函如下,

$$L_2(t) = x(t) - x_1 - E\int_{x_1}^{x}\frac{1+a\theta+b\nu_1}{\beta\theta\nu_1}\mathrm{d}\theta + w(t) - w_1 - w_1\ln\frac{w(t)}{w_1} + \frac{\delta(1+b\nu_1)}{2(1+ax_1+b\nu_1)(d+\eta+q)x_1}(x(t)-x_1+w(t)-w_1)^2 + \frac{E}{qw_1}\left(y(t) - y_1 - y_1\ln\frac{y(t)}{y_1}\right) + \frac{E}{Nqw_1}\left(\nu(t) - \nu_1 - \nu_1\ln\frac{\nu(t)}{\nu_1}\right) + \frac{pE}{cqw_1}z(t) + \frac{pE}{qw_1}\int_{t-\tau}^{t}y(\theta)z(\theta)\mathrm{d}\theta.$$

其中 $E = \frac{\beta x_1\nu_1}{(1+mx_1+n\nu_1)}$,则

$$\frac{\mathrm{d}L_2}{\mathrm{d}t} = \left[1 - \frac{(1+ax+b\nu_1)E}{\beta x\nu_1}\right]\left(s - dx - \frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu} + \delta w\right) + \frac{E}{qw_1}\left(1 - \frac{y_1}{y}\right)(qw - \alpha y - pyz) + \left(1 - \frac{w_1}{w}\right)\left[\frac{\beta x\nu}{1+ax+b\nu} - (\delta+\eta+q)w\right] + \frac{E}{Nqw_1}\left(1 - \frac{\nu_1}{\nu}\right)(N\alpha y - \gamma\nu) + \frac{\delta(1+b\nu_1)}{(1+ax_1+b\nu_1)(d+\eta+q)x_1}(x - x_1 + w - w_1)[s - dx - (\eta+q)w] + \frac{pE}{cqw_1}(cy(t-\tau)z(t-\tau) - rz) + \frac{pE}{qw_1}(yz - y(t-\tau)z(t-\tau)).$$

因为 $s = dx_1 + E - \delta w_1$，$\frac{E}{w_1} = \delta + \eta + q$，$Nqw_1 = N\alpha y_1 = \gamma\nu_1$，可得

$$\frac{\mathrm{d}L_2}{\mathrm{d}t} = -\left(dx_1 - \delta w_1 + \delta w + \frac{d\delta x}{d+\eta+q}\right)\frac{(1+b\nu_1)(x-x_1)^2}{xx_1(1+ax_1+b\nu_1)} - \frac{\delta(1+b\nu_1)(\eta+q)(w-w_1)^2}{x_1(1+ax_1+b\nu_1)(d+\eta+q)} - \frac{Eb(1+ax)(\nu-\nu_1)^2}{\nu_1(1+ax+b\nu_1)(1+ax+b\nu)} + \frac{Epr}{cqw_1}(R_1-1)z - E\Big(\frac{x_1(1+ax+b\nu_1)}{x(1+ax_1+b\nu_1)} + \frac{xw_1\nu(1+ax_1+b\nu_1)}{x_1w\nu_1(1+ax+b\nu)} + \frac{1+ax+b\nu}{1+ax+b\nu_1} + \frac{y_1w}{yw_1} + \frac{y\nu_1}{y_1\nu} - 5\Big).$$

因为 $\frac{x_1(1+ax+b\nu_1)}{x(1+ax_1+b\nu_1)} + \frac{xw_1\nu(1+ax_1+b\nu_1)}{x_1w\nu_1(1+ax+b\nu)} + \frac{1+ax+b\nu}{1+ax+b\nu_1} + \frac{y_1w}{yw_1} + \frac{y\nu_1}{y_1\nu} - 5 \geq 0$，当且仅当 $x = x_1$，$w = w_1$，$y = y_1$，$\nu = \nu_1$ 时上述不等式的等号成立. 若 $R_1 < 1$ 且 $dx_1 \geq \delta w_1$，则 $\frac{\mathrm{d}L_2}{\mathrm{d}t} \leq 0$. 当且仅当 $x = x_1$，$w = w_1$，$y = y_1$，$\nu = \nu_1$，$z = 0$ 时 $\frac{\mathrm{d}L_2}{\mathrm{d}t} = 0$，而 $dx_1 \geq \delta w_1$ 等价于 $R_0 \leq 1 + \frac{bdsNq + d\gamma(\eta+q)}{\delta\gamma(sa+d)}$. 由 LaSalle 不变原理可得无免疫平衡点 E_1 在 $1 < R_0 \leq 1 + \frac{bdsNq + d\gamma(\eta+q)}{\delta\gamma(sa+d)}$ 且 $R_1 < 1$ 时是全局渐近稳定的.

系统(2) 在平衡点 E_1 处的特征方程为 $(\lambda + r - cy_1\mathrm{e}^{-\lambda\tau})H_1(\lambda) = 0$，其中 $H_1(\lambda)$ 是关于 λ 的多项式. 设 $H_2(\lambda) = (\lambda + r - cy_1\mathrm{e}^{-\lambda\tau})$，则当 $R_1 > 1$ 时，$H_2(0) = r(1-R_1) < 0$，且 $\lim_{\lambda\to+\infty} H_2(\lambda) > 0$. 则上述特征方程有正实根. 所以当 $R_1 > 1$ 时，E_1 是不稳定的. 证毕.

2　正平衡点的稳定性和 Hopf 分支

系统(2) 在 E_2 处的线性近似方程为

$$\begin{cases} \frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = -\left(\frac{\beta\nu_2(1+b\nu_2)}{(1+ax_2+b\nu_2)^2} + \mathrm{d}\right)x + \delta w - \frac{\beta x_2(1+ax_2)}{(1+ax_2+b\nu_2)^2}\nu, \\ \frac{\mathrm{d}w}{\mathrm{d}t} = \frac{\beta\nu_2(1+b\nu_2)}{(1+ax_2+b\nu_2)^2}x - (\delta+\eta+q)w + \frac{\beta x_2(1+ax_2)}{(1+ax_2+b\nu_2)^2}\nu, \\ \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = qw - (\alpha + pz_2)y - py_2z, \\ \frac{\mathrm{d}\nu}{\mathrm{d}t} = N\alpha y - \gamma\nu, \\ \frac{\mathrm{d}z}{\mathrm{d}t} = cz_2y(t-\tau) + cy_2z(t-\tau) - rz. \end{cases} \tag{4}$$

系统(4) 在零点的特征方程形如

$$G(\lambda) = \lambda^5 + M_1\lambda^4 + M_2\lambda^3 + M_3\lambda^2 + M_4\lambda + M_5 - (N_1\lambda^4 + N_2\lambda^3 + N_3\lambda^2 + N_4\lambda + N_5)\mathrm{e}^{-\lambda\tau} = 0, \tag{5}$$

其中

$$M_1 = R + P + \gamma + r, M_2 = Q + P(R+\gamma) + r(R+P+\gamma) + \gamma R,$$
$$M_3 = rP\gamma + R[(\gamma+r)P + r\gamma] + Q(P+\gamma+r) - qBN\alpha,$$
$$M_4 = RrP\gamma + Q[(\gamma+r)P + r\gamma] - qBN\alpha(d+r), M_5 = QrP\gamma - rdqBN\alpha,$$
$$N_1 = r, N_2 = r(R+P+\gamma) - cpy_2z_2, N_3 = r[P\gamma + R(P+\gamma) + Q] - cpy_2z_2(R+\gamma),$$
$$N_4 = r[RP\gamma + Q(P+\gamma) - qBN\alpha] - cpy_2z_2(R\gamma + Q),$$
$$N_5 = QrP\gamma - rdqBN\alpha - Q\gamma pcy_2z_2,$$
$$A = \frac{\beta\nu_2(1+b\nu_2)}{(1+ax_2+b\nu_2)^2}, B = \frac{\beta x_2(1+ax_2)}{(1+ax_2+b\nu_2)^2}, P = \alpha + pz_2,$$
$$Q = d(\delta+\eta+q) + A(\eta+q), R = d + A + \delta + \eta + q.$$

定理 4　假设 $\tau = 0$，若 $R_1 > 1$ 且 $\gamma \leq \min\{\alpha, d, \delta+\eta+q\}$，则感染免疫平衡点 E_2 是局部渐近稳定的.

证明　若 $\tau = 0$，则(5) 变为

$$\lambda^5+(M_1-N_1)\lambda^4+(M_2-N_2)\lambda^3+(M_3-N_3)\lambda^2+(M_4-N_4)\lambda+(M_5-N_5)=0. \qquad (6)$$

因为

$$qBN\alpha=\left(\frac{\beta x_2}{1+ax_2+bv_2}-\frac{b\beta x_2 v_2}{(1+ax_2+bv_2)^2}\right)qN\alpha<\frac{\beta x_2 v_2}{1+ax_2+bv_2}\cdot\frac{1}{v_2}qN\alpha=(\delta+\eta+q)(\alpha+pz_2)\gamma,$$

所以 $qBN\alpha<(\delta+\eta+q)(\alpha+pz_2)\gamma=(\delta+\eta+q)P\gamma$.

又因为 $x_2>0, w_2>0, y_2>0, v_2>0$ 且 $z_2>0$,所以

$$\Delta_1=M_1-N_1=R+P+\gamma>0,$$

$$\Delta_2=(M_1-N_1)(M_2-N_2)-(M_3-N_3)=(R+P+\gamma)[Q+P(R+\gamma)+R\gamma+cpy_2z_2]-RP\gamma-Q(P+\gamma)-cpy_2z_2(R+\gamma)+qBN\alpha=QR+Pcpy_2z_2+(R+P+\gamma)R\gamma+qBN\alpha+(R+P+\gamma)RP+(P+\gamma)P\gamma>0,$$

$$\Delta_3=\{(M_3-N_3)[(M_1-N_1)(M_2-N_2)-(M_3-N_3)]+(M_1-N_1)[(M_5-N_5)-(M_1-N_1)(M_4-N_4)]=A_1(pcy_2z_2)^2+B_1pcy_2z_2+C_1,$$

其中

$$A_1=(R+\gamma)P>0,$$

$$B_1=(R+\gamma)[QR+(P+\gamma)P\gamma+qBN\alpha+R(P+\gamma)(R+P+\gamma)]+P[Q(P+\gamma)+RP\gamma-qBN\alpha]+(R+P+\gamma)Q\gamma+(R\gamma+Q)(R+P+\gamma)^2>PR[A(\delta+A+d+P+\gamma)+d(A+d+P+\gamma)+\delta(\delta+\eta+q+A+P+\gamma)+(\eta+q)(\delta+\eta+q+P+\gamma)]+P^2(A+d)\gamma+P(R+\gamma)(P+\gamma)\gamma+(P+\gamma)qBN\alpha>0,$$

$$C_1=\{[Q+(R+\gamma)P+R\gamma](R+P+\gamma)+qBN\alpha-RP\gamma-Q(P+\gamma)\}\times[RP\gamma+Q(P+\gamma)-qBN\alpha]-(R+P+\gamma)^2(QP\gamma-dqBN\alpha)>[QR+(P+\gamma)P\gamma+qBN\alpha+R(R+P+\gamma)(P+\gamma)](A+d)P\gamma+Q^2R(P+\gamma)+QR[(R+P+\gamma)P^2+(R+\gamma)(P+\gamma)\gamma]+[(A+d)P\gamma+Q(P+\gamma)]qBN\alpha+(R+P+\gamma)^2dqBN\alpha>0,$$

所以 $\Delta_3>0$.

$$\Delta_4=\begin{vmatrix} M_1-N_1 & 1 & 0 & 0 \\ M_3-N_3 & M_2-N_2 & M_1-N_1 & 1 \\ M_5-N_5 & M_4-N_4 & M_3-N_3 & M_2-N_2 \\ 0 & 0 & M_5-N_5 & M_4-N_4 \end{vmatrix}=$$

$$(M_4-N_4)\Delta_3-(M_5-N_5)(M_2-N_2)[(M_1-N_1)(M_2-N_2)-(M_3-N_3)]+(M_5-N_5)[(M_1-N_1)(M_4-N_4)-(M_5-N_5)]=A_2(pcy_2z_2)^3+B_2(pcy_2z_2)^2+C_2pcy_2z_2+D_2,$$

其中

$$A_2=P[(R+\gamma)R\gamma+RQ]>0,$$

$$B_2>(Q+R\gamma)B_1+AP(\eta+q)\gamma A_1+Q\gamma[(R+P+\gamma)R\gamma+Q(R+P)]-QP\gamma[Q+P(R+\gamma)+R\gamma]-Q\gamma[RQ+(P+\gamma)P\gamma+R(R+P+\gamma)(P+\gamma)+qBN\alpha]=[A(\delta+A+d+P+\gamma)+d(A+d+P+\gamma)+\delta(\delta+\eta+q+A)+(\eta+q)(\delta+\eta+q)]\times R^2P\gamma+RP\gamma(P+\gamma)^2[\delta(\delta+\eta+q+A)+(\eta+q)(\delta+\eta+q)+(R+\gamma)\gamma]+(R+\gamma)R\gamma qBN\alpha+QP^2\gamma^2+QRP[A(\delta+A+d+P)+d(A+d+P)+\delta(\delta+\eta+q+A+P)+(\eta+q)(\delta+\eta+q+P)]+Q[(A+d)P^2\gamma+RqBN\alpha]+AP^2(\eta+q)(R+\gamma)\gamma>0.$$

因为 $\gamma\leq\min\{\alpha,d,\delta+\eta+q\}$,所以

$$C_2>A(\eta+q)P\gamma B_1+(Q+R\gamma)C_1+(R+P+\gamma)(QP\gamma-dqBN\alpha)Q\gamma-Q\gamma[Q+(R+\gamma)P+R\gamma][RQ+(R+P+\gamma)(P+\gamma)R+(P+\gamma)P\gamma+qBN\alpha]=A(\eta+q)P\gamma B_1+[Q\gamma^2+Q(A+d)\gamma+Q^2]PqBN\alpha+Q(P+\gamma)P^2\gamma^3+[(R+P+\gamma)^2R\gamma+Q(R+P+\gamma)(R+P)]dqBN\alpha+(P+\gamma)[(R+P+\gamma)RPA\delta\gamma^2]+QP^2[A(\eta+q)(R+P)R+(P+\gamma)(A+d)\gamma^2]+QRP[Q^2-\gamma^3(\delta+\eta+q)]+RP\gamma^2(P+\gamma)(A+d)[A(\delta+A+d+P+\gamma)+d(A+d+P+\gamma)]>0.$$

因为

$$\Delta_4 = \begin{vmatrix} M_1 - N_1 & 1 & 0 & 0 \\ M_3 - N_3 & M_2 - N_2 & M_1 - N_1 & 1 \\ M_5 - N_5 & M_4 - N_4 & M_3 - N_3 & M_2 - N_2 \\ 0 & 0 & M_5 - N_5 & M_4 - N_4 \end{vmatrix} =$$

$$(M_4 - N_4)\Delta_3 - (M_5 - N_5)\begin{vmatrix} M_1 - N_1 & 1 & 0 \\ M_3 - N_3 & M_2 - N_2 & 1 \\ M_5 - N_5 & M_4 - N_4 & M_2 - N_2 \end{vmatrix},$$

则 D_2 等于 $(M_4 - N_4)\Delta_3$ 中 pcy_2z_2 的零次幂的系数，又因为 Δ_3 的常数项 $C_1 > 0$ 并且 $(M_4 - N_4)$ 的常数项大于零，所以 $D_2 > 0$.

综上 A_2, B_2, C_2, D_2 均大于零，所以

$$\Delta_4 = A_2(pcy_2z_2)^3 + B_2(pcy_2z_2)^2 + C_1 pcy_2z_2 + D_2 > 0.$$

因为 $\Delta_5 = (M_5 - N_5)\Delta_4$，又因为 $M_5 - N_5 = [A(\eta + q) + d(\delta + \eta + q)]\gamma pcy_2z_2 > 0$ 且 $\Delta_4 > 0$，则 $\Delta_5 > 0$，由 Routh-Hurwitz 判别准则得(6) 的所有根均具有负实部. 证毕.

由定理 4，当 $\tau = 0, R_1 > 1$ 且 $\gamma \le \min\{\alpha, d, \delta + \eta + q\}$ 时，$G(\lambda) = 0$ 的所有根均具有负实部，由根的连续性可得存在 $\bar{\tau} > 0$ 使得当 $\tau \in [0, \bar{\tau})$ 时，(5) 所有的根满足 $\mathrm{Re}(\lambda) < 0$，并且当 $\tau = \bar{\tau}$ 时 $\mathrm{Re}(\lambda) = 0$. 下面计算 $\bar{\tau}$ 及相关的纯虚根 $\bar{\varepsilon} i (\bar{\varepsilon} > 0)$.

假设 $\lambda = \omega \mathrm{i} (\omega > 0)$ 是(5) 的一个纯虚根，可得

$$\omega^5 \mathrm{i} + M_1\omega^4 - M_2\omega^3 \mathrm{i} - M_3\omega^2 + M_4\omega \mathrm{i} + M_5 - (N_1\omega^4 - N_2\omega^3\mathrm{i} - N_3\omega^2 + N_4\omega\mathrm{i} + N_5)\mathrm{e}^{-\mathrm{i}\omega\tau} = 0$$

分离实部和虚部，可得

$$\begin{aligned} &(N_1\omega^4 - N_3\omega^2 + N_5)\cos(\omega\tau) + (N_4\omega - N_2\omega^3)\sin(\omega\tau) = M_1\omega^4 - M_3\omega^2 + M_5, \\ &(N_4\omega - N_2\omega^3)\cos(\omega\tau) + (N_3\omega^2 - N_1\omega^4 - N_5)\sin(\omega\tau) = \omega^5 - M_2\omega^3 + M_4\omega. \end{aligned} \tag{7}$$

由(7) 可得

$$\cos(\omega\tau) = \frac{1}{\Delta}(P_1\omega^8 + P_2\omega^6 + P_3\omega^4 + P_4\omega^2 + P_5),\ \sin(\omega\tau) = -\frac{\omega}{\Delta}(Q_1\omega^8 + Q_2\omega^6 + Q_3\omega^4 + Q_4\omega^2 + Q_5). \tag{8}$$

其中

$$\begin{gathered} P_1 = N_1M_1 - N_2, P_2 = N_4 + N_2M_2 - N_1M_3 - N_3M_1, P_4 = N_4M_4 - N_3M_5 - N_5M_3, \\ P_3 = N_1M_5 + N_3M_3 + N_5M_1 - N_4M_2 - N_2M_4, P_5 = N_5M_5, \\ Q_1 = N_1, Q_2 = N_2M_1 - N_1M_2 - N_3, Q_3 = N_1M_4 + N_3M_2 + N_5 - N_4M_1 - N_2M_3, \\ Q_4 = N_4M_3 + N_2M_5 - N_3M_4 - N_5M_2, Q_5 = N_5M_4 - N_4M_5, \\ \Delta = (N_4\omega - N_2\omega^3)^2 + (N_3\omega^2 - N_1\omega^4 - N_5)^2 > 0. \end{gathered}$$

由(7) 得

$$\omega^{10} + q_1\omega^8 + q_2\omega^6 + q_3\omega^4 + q_4\omega^2 + q_5 = 0, \tag{9}$$

其中

$$\begin{gathered} q_1 = M_1^2 - 2M_2 - N_1^2, q_2 = M_2^2 + 2M_4 - 2M_1M_3 + 2N_1N_3 - N_2^2, \\ q_3 = M_3^2 + 2M_1M_5 - 2M_2M_4 + 2N_2N_4 - 2N_1N_5 - N_3^2, \\ q_4 = M_4^2 - 2M_3M_5 + 2N_3N_5 - N_4^2, q_5 = M_5^2 - N_5^2. \end{gathered}$$

令 $u = \omega^2$，则(9) 变为

$$u^5 + q_1u^4 + q_2u^3 + q_3u^2 + q_4u + q_5 = 0. \tag{10}$$

定义 $H(u) = u^5 + q_1u^4 + q_2u^3 + q_3u^2 + q_4u + q_5$，则 $H'(u) = 5u^4 + 4q_1u^3 + 3q_2u^2 + 2q_3u + q_4$.

若(5) 有纯虚根 $\omega\mathrm{i}$，则(10) 有正实根 ω^2. 不失一般性，设该方程有 $n(1 \le n \le 5)$ 个正根，分别定义为 $u_1 < u_2 < \cdots < u_n$. 则(9) 有 n 个正根 $\omega_1 = \sqrt{u_1}, \omega_2 = \sqrt{u_2}, \cdots, \omega_n = \sqrt{u_n}$.

由(8) 可得 $\tau_l^{(j)} = \frac{1}{\omega_l}\left(\arccos \frac{P_1\omega_l^8 + P_2\omega_l^6 + P_3\omega_l^4 + P_4\omega_l^2 + P_5}{(N_4\omega_l - N_2\omega_l^3)^2 + (N_3\omega_l^2 - N_1\omega_l^4 - N_5)^2} + 2j\pi\right)$,其中 $l = 1,2,\cdots,n,j = 0,1,2,3\cdots$,则 $\pm\omega\mathrm{i}$ 是关于 $\tau_l^{(j)}$ 的一对纯虚根.

(5) 关于 τ 求导得

$$\left[\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\right]^{-1} = \frac{-(5\lambda^4 + 4M_1\lambda^3 + 3M_2\lambda^2 + 2M_3\lambda + M_4)\mathrm{e}^{\lambda\tau}}{\lambda(N_1\lambda^4 + N_2\lambda^3 + N_3\lambda^2 + N_4\lambda + N_5)} + \frac{4N_1\lambda^3 + 3N_2\lambda^2 + 2N_3\lambda + N_4}{\lambda(N_1\lambda^4 + N_2\lambda^3 + N_3\lambda^2 + N_4\lambda + N_5)} - \frac{\tau}{\lambda}.$$

所以,

$$\begin{aligned}\mathrm{Re}\left[\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\right]^{-1}_{\tau=\tau_l^{(j)}} = &\frac{1}{\omega_l\Delta_l}\{(4M_1\omega_l^3 - 2M_3\omega_l)[(N_1\omega_l^4 - N_3\omega_l^2 + N_5)\cos(\omega_l\tau) + (N_4\omega_l - N_2\omega_l^3)\sin(\omega_l\tau)] + \\ &(5\omega_l^4 - 3M_2\omega_l^2 + M_4)[(N_4\omega_l - N_2\omega_l^3)\cos(\omega_l\tau) + (N_3\omega_l^2 - N_1\omega_l^4 - N_5)\sin(\omega_l\tau)] + \\ &(2N_3\omega_l - 4N_1\omega_l^3)(N_1\omega_l^4 - N_3\omega_l^2 + N_5) + (N_2\omega_l^3 - N_4\omega_l)(N_4 - 3N_2\omega_l^2)\}.\end{aligned} \tag{11}$$

将(7) 带入(11) 可得

$$\begin{aligned}\mathrm{Re}\left[\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\right]^{-1}_{\tau=\tau_l^{(j)}} = &\frac{1}{\Delta_l}[5\omega_l^8 + 4(M_1^2 - 2M_2 - N_1^2)\omega_l^6 + 3(M_2^2 - N_2^2 + 2M_4 + 2N_1N_3 - 2M_1M_3)\omega_l^4 + \\ &2(M_3^2 - N_3^2 + 2N_2N_4 + 2M_1M_5 - 2M_2M_4 - 2N_1N_5)\omega_l^2 + M_4^2 - \\ &N_4^2 + 2N_3N_5 - 2M_3M_5] = \frac{1}{\Delta_l}H'(u_l),\end{aligned}$$

其中 $\Delta_l = (N_4\omega_l - N_2\omega_l^3)^2 + (N_3\omega_l^2 - N_1\omega_l^4 - N_5)^2 > 0$,假设 $H'(u) \neq 0$,则

$$\mathrm{sign}\left\{\mathrm{Re}\left[\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\right]_{\tau=\tau_l^{(j)}}\right\} = \mathrm{sign}\left\{\mathrm{Re}\left[\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\right]^{-1}_{\tau=\tau_l^{(j)}}\right\} = \mathrm{sign}\left\{\frac{H'(u_l)}{\Delta_l}\right\} = \mathrm{sign}\{H'(u_l)\}, \tag{12}$$

应用定理 4 及 Hopf 分支定理,可得如下定理,

定理 5 当 $R_1 > 1$ 时,若 $\gamma \leq \min\{\alpha,d,\delta+\eta+q\}$,假设(10) 至少有一个单正根且 $\bar{\mu} = \bar{\varepsilon}^2$ 是(10) 的最后一个单正根,则系统(2) 在 $\tau = \bar{\tau}$ 时产生 Hopf 分支,即从正平衡点 E_2 处分支出周期解,其中

$$\bar{\tau} = \frac{1}{\bar{\varepsilon}}\left(\arccos \frac{P_1\bar{\varepsilon}^8 + P_2\bar{\varepsilon}^6 + P_3\bar{\varepsilon}^4 + P_4\bar{\varepsilon}^2 + P_5}{(N_4\bar{\varepsilon} - N_2\bar{\varepsilon}^3)^2 + (N_3\bar{\varepsilon}^2 - N_1\bar{\varepsilon}^4 - N_5)^2} + 2j\pi\right).$$

注 如果 $\bar{\mu}$ 是(10) 的最后一个单正根,则 $H'(\bar{\mu}) > 0$,由(12) 得 $\mathrm{Re}\left[\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\right]_{\tau=\bar{\tau}} > 0$.

3 数值模拟

这一部分,将利用数值模拟验证本文所给出的理论分析.

首先,选取参数值 $s = 2,d = 1,\beta = 0.0012,a = 1,b = 1,\delta = 1,q = 1,\alpha = 1,\eta = 1,p = 2,N = 50,\gamma = 1,c = 0.1,r = 3$. 通过简单计算可知 $R_0 = 0.0133 < 1$,且 $E_0 = (2,0,0,0,0)$. 因此,由定理 2,E_0 是全局渐近稳定的. 图 1 验证了这一结论.

另外,若选取参数 $s = 2,d = 0.01,\beta = 0.0012,a = 0.1,b = 3,\delta = 0.01,q = 0.01,\alpha = 0.1,\eta = 0.01,p = 2,N = 30,\gamma = 1,c = 0.1,r = 3$. 经过计算可 $R_0 = 1.1429 > 1$,且 $R_0 < 1 + \frac{bdsNq + d\gamma(\eta + q)}{\delta\gamma(sa + d)} = 86.8095$,$R_1 = 0.0011 < 1$,$E_1 = (199.3363,0.3319,0.0332,0.9956,0)$,因此,由定理 3,$E_1$ 是全局渐近稳定的. 图 2 验证了这一结论.

最后,若选取参数 $s = 32.5,d = 20,\beta = 0.01,a = 0.1,b = 0.0002,\delta = 1,q = 100,\alpha = 0.2,\eta = 1,p = 2,N = 85,\gamma = 0.1,c = 1,r = 2$. 经过计算可得免疫反应再生数 $R_1 = 52.8317 > 1$,且正平衡点为 $E_2 = (1.4266,0.0393,2,340,0.882)$. 将以上参数值带入(10) 可得

$$u^5 + 1.0918 \times 10^4 u^4 + 5.2914 \times 10^6 u^3 + 2.2199 \times 10^7 u^2 + 8.0145 \times 10^7 u + 4.2128 \times 10^5 = 0.$$

此方程只有一个正根 $u = 0.0052$,而其他的根均具有负实部,并且 $\gamma = 0.1 \leq \min\{\alpha,d,\delta+\eta+q\} = 0.2$,则满足了定理 4 的条件. 另外,经过计算可得 $\bar{\varepsilon} = \sqrt{u} = 0.0721$ 且 $\bar{\tau} = 21.7888$.

若 $\tau = 18 < \bar{\tau}$,则系统(2) 的正平衡点 E_2 是局部渐近稳定的(见图 3). 若 $\tau = 25 > \bar{\tau}$,则系统(2) 的正平

衡点 E_2 是不稳定的，并且在其附近出现了周期解(见图 4).

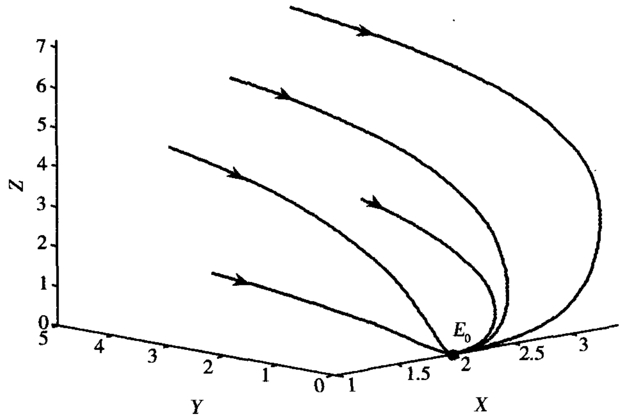

图1 当R_0=0.0133<1时,无病平衡点E_0是全局渐近稳定的

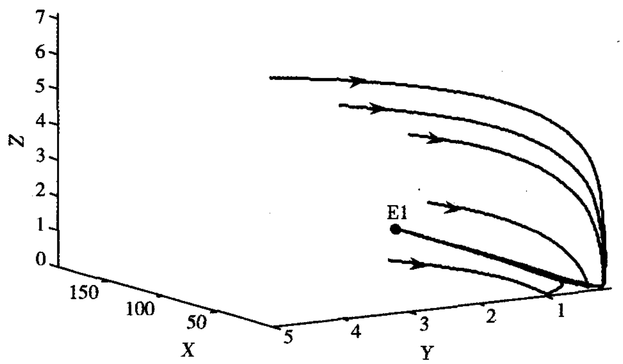

图2 当R_0=1.1429>1且$R_0<1+\frac{bsNqd+d\gamma(\eta+q)}{\delta\gamma(sa+d)}$=86.8095, R_1=0.0011<1时,E_1是全局渐近稳定的

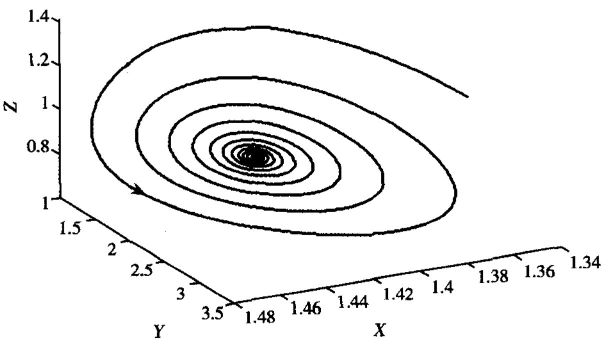

图3 当R_1=52.8317>1,$\gamma\le\min\{\alpha,d,\delta+\eta+q\}$且$\tau$=18<$\bar{\tau}$时,正平衡点$E_2$局部渐近稳定的

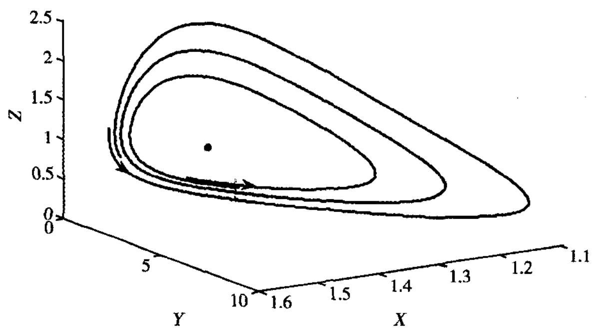

图4 当R_1=52.8317>1,$\gamma\le\min\{\alpha,d,\delta+\eta+q\}$且$\tau$=25>$\bar{\tau}$时,系统(2)的正平衡点$E_2$是不稳定的,并且在其附近出现了周期解

4 结　论

本文研究了一类具有 Beddington-DeAngelis 发生率和免疫反应时滞的艾滋病传染模型，并且此模型还考虑了处于潜伏期的感染细胞，这些细胞会以恒定的速率恢复为正常细胞. 通过构造适当的 Lyapunov 泛函并利用 LaSalle 不变原理证明了如下结论：当 $R_0\le 1$ 时，则无病平衡点 E_0 是全局渐近稳定的，这表明 HIV 病毒将不会传播；当 $1<R_0\le 1+\dfrac{bdsNq+d\gamma(\eta+q)}{\delta\gamma(sa+d)}$ 且 $R_1\le 1$ 时，染病无免疫平衡点 E_1 是全局渐近稳定的，这表明若没有免疫反应，则 HIV 病毒将会传播；当 $R_1>1$，时，若 $\tau\in[0,\bar{\tau})$，则感染免疫平衡点 E_2 是局部渐近稳定的，随着 τ 的增大，当 $\tau>\bar{\tau}$ 时，E_2 便不再稳定了并且出现了 Hopf 分支，这表明病毒载量和 CTL 的频率或者稳定在一定水平上，或者出现振荡. 显然，与之前的文献[10] 相比较，本文引入了免疫反应时滞，其改变了平衡点 E_2 的稳定性，但未改变无病平衡点 E_0 和染病无免疫平衡点 E_1 的稳定性.

参 考 文 献

[1] Nowak M A, Bangham C R. Population dynamics of immune responses to persistent viruses[J]. Science,1996,272(5258):74-79.

[2] Perelson A, Neumann A, Markowitz M. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time [J]. Science,1996,271(5255):1582-1586.

[3] Perelson A, Nelson P. Mathematical models of HIV dynamics in vivo[J]. SIAM Rev,1999,41(1):3-44.

[4] Zhu H, Zou X. Impact of delays in cell infection and virus production on HIV-1 dynamics[J]. Math Med Biol,2008,25(2):99-112.

[5] Zhou X, Song X, Shi X. Analysis of stability and Hopf bifurcation for an HIV Infection model with time delay[J]. Appl Math Comput, 2008, 199(1): 23-38.

[6] Yuan Z H, Ma Z G, Tang X H. Global stability of a delayed HIV infection model with nonlinear incidence rate[J]. Nonlinear Dyn, 2012, 68(1/2): 207-214.

[7] Huang G, Ma W B, Yasuhiro Takeuchia. Global analysis for delay virus dynamics model with Beddington-DeAngelis functional response [J]. Appl Math Lett, 2011, 24(7): 1199-1203.

[8] Cai L M, Guo B Z, Li X Z. Global stability for a delayed HIV-1 infection model with nonlinear incidence of infection[J]. Appl Math Comput, 2012, 219(2): 617-623.

[9] Xiang H, Feng L X, Huo H F. Stability of the virus dynamics model with Beddington-DeAngelis functional response and delays[J]. Appl Math Model, 2013, 37(7): 5414-5423.

[10] Lv C F, Huang L H, Yuan Z H. Global stability for an HIV-1 infection model with Beddington-DeAngelis incidence rate and CTL immune response[J]. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 2014, 19(1): 121-127.

[11] Wang X, Tao Y D, Song X Y. A delayed HIV-1 infection model with Beddington-DeAngelis functional response[J]. Nonlinear Dyn, 2010, 62(1/2): 67-72.

[12] Wang X, Tao Y D, Song X Y. Global stability of a virus dynamics model with Beddington-DeAngelis incidence rate and CTL immune response[J]. Nonlinear Dyn, 2011, 66(4): 825-830.

[13] Wang K F, Wang W D, Pang H Y. Complex dynamic behavior in a viral model with delayed immune response[J]. Phys D, 2007, 226 (2): 197-208.

[14] Zhu H Y, Zou X F. Dynamics of a HIV-1 infection model with cell-mediated immune response and intracellular delay[J]. Discrete Contin Dyn Syst Ser B, 2009, 12(2): 511-524.

[15] Xie Q Z, Huang D W, Zhang S D. Analysis of a viral infection model with delayed immune response[J]. Appl Math Model, 2010, 34(9): 2388-2395.

[16] Wang S L, Song X Y, Ge Z H. Dynamics analysis of a delayed viral infection model with immune impairment[J]. Appl Math Model, 2011, 35(10): 4877-4885.

[17] Zhu H Y, Luo Y, Chen M L. Stability and Hopf bifurcation of an HIV infection model with CTL-response delay[J]. Appl Math Comput, 2011, 62(8): 3091-3102.

[18] Wang Z P, Xu R. Stability and Hopf bifurcation in a viral infection model with nonlinear incidence rate and delayed immune response[J]. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 2012, 17(2): 964-978.

[19] Wang S F, Zou D Y. Global stability of in-host viral models with humoral immunity and intracellular delays[J]. Appl Math Model, 2012, 36(3): 1313-1322.

Dynamics Analysis of an HIV Infection Model with Nonlinear Incidence Rate and Delay

CHENG Beibei, HU Zhixing, LIAO Fucheng

(School of Mathematics and Physics, Beijing University of Science and Technology, Beijing 100083, China)

Abstract: An HIV infection model with Beddington-DeAngelis incidence rate and CTL-response delay is investigated. First, with suitable Lyapunov functional and the LaSalle's invariance principle, the global stabilities of the uninfected equilibrium and the infected equilibrium without immunity are proved. Then the sufficient conditions to the local stability of the infected equilibrium with immunity are dicussed. The time delay can change the stability of the infected equilibrium with immunity and lead to the existence of Hopf bifurcations. Finally, numerical simulations are carried out to support the main results.

Keywords: Beddington-DeAngelis incidence rate; CTL immune response; delay; stability; Lyapunov functional