

Study on the HIV Model Based on Logistic Growth, Drug Treatment and Latent Infection

Man Zhou, Xin Che, Xuemeng Fan, Linwei Xiao, Yan Wang

Science Department, China University of Petroleum (East China), Qingdao Shandong
Email: 1522458837@qq.com

Received: Oct. 19th, 2016; accepted: Nov. 7th, 2016; published: Nov. 11th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

According to HIV infection process in infected individuals, this paper establishes HIV dynamics model of logistic growth, drug treatment and latent infection, to simulate the relationship among virus particles, T cells and drug treatment in the infection process. Then the stability theory of differential equations is used to analyze and discuss the global dynamics of the model. Finally by the way of comparatively analyzing different models, we get a more realistic process of HIV infection, which is benefit to research the mechanism of HIV infection.

Keywords

HIV Virus, Latent Infection, Drug Treatment, Logistic Growth

基于Logistic增长、药物治疗和潜伏感染的HIV模型研究

周漫, 车欣, 范雪萌, 肖林伟, 王艳

中国石油大学(华东)理学院, 山东 青岛
Email: 1522458837@qq.com

收稿日期: 2016年10月19日; 录用日期: 2016年11月7日; 发布日期: 2016年11月11日

文章引用: 周漫, 车欣, 范雪萌, 肖林伟, 王艳. 基于 Logistic 增长、药物治疗和潜伏感染的 HIV 模型研究[J]. 应用数学进展, 2016, 5(4): 577-590. <http://dx.doi.org/10.12677/aam.2016.54067>

摘要

本文根据HIV在感染者体内的感染过程,建立具有Logistic增长、药物治疗和潜伏感染的HIV动力学模型来模拟感染过程中病毒颗粒、T细胞和药物治疗之间的相互关系;然后运用微分方程的稳定性理论,对模型进行全局动力学分析;最后建立对比模型,分析得到了更真实的HIV感染过程,进而研究HIV的感染机理。

关键词

HIV病毒, 潜伏感染, 药物治疗, Logistic增长

1. 引言

艾滋病是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染人体后,导致被感染者免疫功能的部份或完全丧失,CD4⁺T细胞数目减少,继而发生机会性感染、肿瘤等最终导致死亡的一种综合症。

据世界卫生组织统计,截至2013年年底,全球约有3500万名艾滋病病毒感染者。2013年全球新增的艾滋病病毒感染者约210万人。

目前,人类正在面临着艾滋病感染的长期而严峻的威胁,对艾滋病的发病机理、传染规律和防治策略研究的重要性日益突出,而HIV潜伏库的形成机制以及彻底清除潜伏HIV的策略正是当下国内外研究的热门话题。

迄今为止,许多国内外科研人员已经在基本的HIV病毒动力学模型基础上考虑了潜伏感染因素、药物治疗等因素。2015年,Khan等人研究了潜伏细胞的激活与细胞凋亡的关系,并指出宿主细胞凋亡信号可能使潜伏病毒暴露从而清除潜伏HIV [1]。刘叔文等人在2015年发表了一篇相关的医学文章,主要研究了HIV潜伏库的形成机制以及将潜伏细胞激活的激活剂,总结了将整合后潜伏的病毒从机体彻底清除,实现HIV的根本治愈的方法[2]。但是,要想彻底清除潜伏HIV,必须了解HIV潜伏感染机制。

因此,在这些研究的基础上,本项目从HIV潜伏感染机制着手,在潜伏感染模型中考虑了潜伏感染细胞以一定比率恢复成健康T细胞,T细胞以Logistic形式增长以及药物治疗因素,然后求出了模型的两个平衡点,分别是未感染病毒平衡点 E_0 和感染病毒平衡点 \tilde{E} ,并从理论上研究了系统在这两个平衡点的稳定性。此外,根据目前的一些医学数据对模型进行了数值模拟,验证了在未感染病毒平衡点和感染病毒平衡点处系统的稳定性。最后将不同的模型进行比较,得到了更真实的HIV感染过程,从而研究HIV的感染机理。

2. 基于 Logistic 增长、潜伏感染和药物治疗的 HIV 模型

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}T(t) &= \lambda - d_T T - (1 - n_n)kVT + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) + qL \\
 \frac{d}{dt}L(t) &= a_L(1 - n_n)kVT - d_L L - aL - qL \\
 \frac{d}{dt}T^*(t) &= (1 - a_L)(1 - n_n)kVT - \delta T^* + aL \\
 \frac{d}{dt}V(t) &= (1 - n_p)N\delta T^* - cV
 \end{aligned}
 \tag{2-1}$$

其中 $T(t), L(t), T^*(t)$ 和 $V(t)$ 分别为在 t 时刻未感染的 T 细胞的浓度, 被感染后潜伏的 T 细胞的浓度, 受感染的 T 细胞的浓度和具有传染性的病毒颗粒的浓度; q 为潜伏感染细胞转化为健康细胞的转化率; λ 为产生健康 T 细胞的速率; N 为每个感染 T 细胞释放病毒的数量; a_L 为易感 T 细胞潜伏的概率; a 为潜伏 T 细胞被激活的速率; n_p 为蛋白酶抑制剂的药效; n_r 为逆转录酶抑制剂的药效; 且初始条件为 $T(0) \geq 0, L(0) \geq 0, T^*(0) \geq 0, V(0) \geq 0$ 。

该模型考虑了药物治疗、T 细胞以 Logistic 形式增长和具有潜伏感染细胞, 并且还考虑了潜伏感染细胞以一定比率恢复到易感细胞的生物学机理[3]。

3. 模型平衡点

首先, 模型(2-1)有一个未感染平衡点 $E_0(T_0, 0, 0, 0)$ 。

$$\text{其中, } T_0 = \frac{T_{\max}}{2r} \left[r - d_T + \sqrt{(r - d_T)^2 + \frac{4\lambda r}{T_{\max}}} \right]。$$

接着, 我们定义基本再生数[4]

$$R_0 = \frac{kNT_0(1-\varepsilon)(1-a_L)(d_L+q)+a}{c(d_L+a+q)}。$$

其中 $1-\varepsilon = (1-n_r)(1-n_p)$ 。

当基本再生数 $R_0 < 1$ 时, 平均每个病毒在它的存活期间要感染小于一个的 T 细胞, 所以 HIV 病毒可以清除; 当基本再生数 $R_0 > 1$ 时, HIV 病毒将继续感染健康 T 细胞, R_0 越大, 病毒感染也就越快, 此时病毒感染无法控制。

此外, 当基本再生数 $R_0 > 1$ 时, 模型(2-1)存在一个感染平衡点 $\tilde{E}(\tilde{T}, \tilde{L}, \tilde{T}^*, \tilde{V})$ 。

其中:

$$\begin{aligned} \tilde{T} &= \frac{c(d_L+a+q)}{Nk(1-\varepsilon)[(1-a_L)(d_L+q)+a]} = \frac{T_0}{R_0}, \quad \tilde{T}^* = \frac{c\tilde{V}}{(1-n_p)N\delta} \\ \tilde{L} &= \frac{c\tilde{V}}{N(1-n_p)[(1-a_L)(d_L+q)+a]} \\ \tilde{V} &= \frac{\left[\lambda - d_T\tilde{T} + r\tilde{T} \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right) \right] (d_L+a+q)}{k\tilde{T}(1-n_r)[d_L+a+q(1-a_L)]} = \frac{\left[\frac{\lambda}{\tilde{T}} - d_T + r \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right) \right] (d_L+a+q)}{k(1-n_r)[d_L+a+q(1-a_L)]} \end{aligned}$$

$$\text{因为 } \lambda = d_T T_0 - r T_0 \left(1 - \frac{T_0}{T_{\max}} \right)$$

$$\text{所以 } \tilde{V} = \frac{\left(\frac{T_0}{\tilde{T}} - 1 \right) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) (d_L+a+q)}{k(1-n_r)[d_L+a+q(1-a_L)]} = \frac{(R_0-1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) (d_L+a+q)}{k(1-n_r)[d_L+a+q(1-a_L)]}$$

4. 解的非负性与有界性

在初始条件 $T(0) \geq 0, L(0) \geq 0, T^*(0) \geq 0, V(0) \geq 0$ 下, 模型(2-1)存在唯一非负解, 并且此解是最终有界的。

证明: 由微分方程解的存在唯一性定理[3]知, 模型(2-1)在非负初始条件下存在唯一解。

解的非负性:

可知: $\left. \frac{dT}{dt} \right|_{T=0} = \left[\lambda - d_r T + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}} \right) - \frac{d_L + a + q(1 - a_L)}{d_L + a + q} (1 - n_r) kVT \right] \Big|_{T=0} = \lambda > 0$, 所以对于所有 $t \geq 0$ 都有 $T(t) \geq 0$ 。

同理有: $\left. \frac{dL}{dt} \right|_{L=0} = a_L (1 - n_r) kVT \geq 0$, 对于所有 $t \geq 0$ 都有 $L(t) \geq 0$ 。

假设存在 $t_1 = \inf \{t | L(t) = 0, t > 0\}$, 使得 $\left. \frac{d}{dt} L(t) \right|_{t=t_1} = a_L (1 - n_r) kV(t_1)T(t_1) \leq 0$, 从而 $V(t_1) \leq 0$, 由于 $V(0) \geq 0$ 则存在 $t_2 = \inf \{t | V(t) = 0, t \in [0, t_1]\}$ 使得 $\left. \frac{d}{dt} V(t) \right|_{t=t_2} \leq 0$ 。

此时, 当 $T^*(t_2) > 0$, 则 $\left. \frac{d}{dt} V(t) \right|_{t=t_2} = (1 - n_p) N \delta T^*(t_2) > 0$, 与假设所得到的结果矛盾; 当 $T^*(t_2) \leq 0$, 则 $t_3 = \inf \{t | T^*(t) = 0, t \in [0, t_2]\}$, $\left. \frac{d}{dt} T^*(t) \right|_{t=t_3} = (1 - a_L)(1 - n_r) kV(t_3)T(t_3) + aL(t_3) \leq 0$ 。

因为 $L(t_3) > 0, T(t_3) \geq 0$, 所以 $V(t_3) < 0$ 。由于 $V(0) \geq 0$, 则存在 $t_4 = \inf \{t | V(t) = 0, t \in [0, t_3]\}$, 这与假设中定义的 t_2 相矛盾; 因此, 假设不成立。

解是最终有界的:

可知: $\frac{dT}{dt} = \lambda - d_r T + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}} \right) - \frac{d_L + a + q(1 - a_L)}{d_L + a + q} (1 - n_r) kVT \leq \lambda - d_r T + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}} \right)$ 。因此: $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq T_0$ 。

令 $W_1(t) = T + \frac{L}{a_L}$, 沿模型解的方向求导得到:

$$\begin{aligned} W_1'(t) &= \frac{dT}{dt} + \frac{1}{a_L} \frac{dL}{dt} = \lambda - d_r T + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}} \right) + qL - \frac{d_L + a + q}{a_L} L \\ &\leq \lambda + rT - d_r T - \frac{d_L + a + (1 - a_L)q}{a_L} L \leq -s_1 W_1 + H_1 \end{aligned}$$

其中, $s_1 = \min \{d_r, d_L + a + (1 - a_L)q\}$, $H_1 = \lambda + rT_{\max}$ 。显然 $W_1(t)$ 最终有界, 又 $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq T_0$, 因此 $L(t)$ 最终有界, 记为 H_2 。

同理, 得到 $T^*(t)$ 、 $V(t)$ 最终有界, 记为 H_3 、 H_4 。

令 $H = \max \{H_2, H_3, H_4\}$, 则当时间 t 充分大时有 $T(t) \leq T_0, L(t) \leq H, T^*(t) \leq H, V(t) \leq H$, 即模型(2-1)的解最终是有界的。

令 $\Gamma = \{(T, L, T^*, V) | 0 \leq T(t) \leq T_0, 0 \leq L(t) \leq H, 0 \leq T^*(t) \leq H, 0 \leq V(t) \leq H\}$ 易知模型(2-1)的解都在 Γ 中并且 Γ 是系统的正向不变集。

5. 平衡点的稳定性

5.1. 未感染平衡点的局部稳定性

定理 1 当 $R_0 < 1$ 时, 未感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的。

证明: 模型(2-1)在未感染平衡点 E_0 处的 Jacobi 矩阵为 $J(E_0)$, 令 $|\xi I - J(E_0)| = 0$, 即

$$\begin{vmatrix} \xi + d_T - r + \frac{2rT_0}{T_{\max}} & 0 & 0 & (1-n_r)kT_0 \\ 0 & \xi + d_L + a + q & 0 & -a_L(1-n_r)kT_0 \\ 0 & -a & \xi + \delta & -(1-a_L)(1-n_r)kT_0 \\ 0 & 0 & -(1-n_p)N\delta & \xi + c \end{vmatrix} = 0$$

$$\xi^3 + a_1\xi^2 + a_2\xi + a_3 = 0$$

其中,

$$a_1 = d_L + a + q + c + \delta, \quad a_2 = (\delta + c) + c\delta - (1-\varepsilon)(1-a_L)kN\delta T_0$$

$$a_3 = (d_L + a + q)[c\delta - (1-\varepsilon)(1-a_L)kN\delta T_0] - aa_L(1-\varepsilon)kN\delta T_0$$

$$1) \quad H_1 = a_1 > 0$$

$$2) \quad H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1a_2 - a_3$$

$$H_2 = (d_L + a + q + c + \delta)[(\delta + c) + c\delta - (1-\varepsilon)(1-a_L)kN\delta T_0]$$

$$- (d_L + a + q)c\delta + (1-\varepsilon)[(1-a_L)(d_L + q) + a]kN\delta T_0$$

$$> (d_L + a + q + c + \delta)(\delta + c) + (\delta + c)c\delta - (c + \delta)(1-\varepsilon)(1-a_L)kN\delta T_0$$

$$\text{因为 } R_0 = \frac{kNT_0(1-\varepsilon)(1-a_L)(d_L + q) + a}{c(d_L + a + q)} < 1,$$

$$\text{即 } (1-\varepsilon)kNT_0 < \frac{c(d_L + a + q)}{(1-a_L)(d_L + q) + a} < \frac{c(d_L + a + q)}{(1-a_L)(d_L + q + a)}. \text{ 所以 } (1-a_L)(1-\varepsilon)kNT_0 < c.$$

因此 $H_2 > (d_L + a + q + \delta + c\delta)(\delta + c) > 0$ 。

$$a_3 = (d_L + a + q)[c\delta - (1-\varepsilon)(1-a_L)kN\delta T_0] - aa_L(1-\varepsilon)kN\delta T_0$$

$$3) \quad = c\delta(d_L + a + q) - kN\delta T_0(1-\varepsilon)[(1-a_L)(d_L + q) + a]$$

$$= c\delta(d_L + a + q)(1 - R_0) > 0$$

$$\text{所以 } H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_3H_2 > 0.$$

因此, 由 Routh-Hurwitz 判据[5]可知特征方程的所有根都具有负实部。

综上可得, 当 $R_0 < 1$ 时, 未感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的。定理 1 得证。

5.2. 未感染平衡点的全局渐近稳定性

定理 2 当 $R_0 < 1$ 时, 未感染平衡点 E_0 是全局渐近稳定的。

证明: 构造 Lyapunov 函数

$$W_L(t) = Na(1-n_p)L + N(d_L + a + q)(1-n_p)T^* + (d_L + a + q)V$$

计算 $W_L(t)$ 的导数, 得到:

$$W'_L(t) = Na(1-n_p)\frac{dL}{dt} + N(d_L + a + q)(1-n_p)\frac{dT^*}{dt} + (d_L + a + q)\frac{dV}{dt}$$

$$= kNVT(1-\varepsilon)[(d_L + q)(1-a_L) + a] - (d_L + a + q)cV$$

由 $\limsup_{t \rightarrow \infty} T(t) \leq T_0$ 得 $W'_L(t) \leq (R_0 - 1)(d_L + a + q)cV$ 。

当 $R_0 < 1$ 时, 有 $W'_L(t) \leq 0$, 当且仅当 $V = 0$ 或 $R_0 = 1$ 且 $T = T_0$ 时, $W'_L(t) = 0$ 。

因为集合 $\{(T, L, T^*, V) \in \Gamma | W'_L(t) = 0\}$ 的最大正向不变集是 $\{E_0\}$, 根据 Lasalle 不变原理[6]和 Lyapunov 稳定性定理[7]知, 未感染平衡点 E_0 是全局渐近稳定的。定理 2 得证。

5.3. 感染平衡点的局部稳定性

定理 3 当 $R_0 > 1$ 且 $d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} > 0$ 时, 感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的。

证明:

感染平衡点 $\tilde{E}(\tilde{T}, \tilde{L}, \tilde{T}^*, \tilde{V})$ 处的 Jacobi 矩阵为 $J(\tilde{E})$, 令 $|\xi I - J(\tilde{E})| = 0$, 即:

$$\begin{vmatrix} \xi + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} & -q & 0 & (1 - n_r)k\tilde{T} \\ -a_L(1 - n_r)k\tilde{V} & \xi + d_L + a + q & 0 & -a_L(1 - n_r)k\tilde{T} \\ -(1 - a_L)(1 - n_r)k\tilde{V} & -a & \xi + \delta & -(1 - a_L)(1 - n_r)k\tilde{T} \\ 0 & 0 & -(1 - n_p)N\delta & \xi + c \end{vmatrix} = 0$$

$$\xi^4 + a_1\xi^3 + a_2\xi^2 + a_3\xi + a_4 = 0$$

$$a_1 = c + \delta + d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}},$$

$$a_2 = (d_L + a + q) \left[d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] + (c + \delta) \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] - (1 - \varepsilon)(1 - a_L)kN\delta\tilde{T} - a_Lq(1 - n_r)k\tilde{V} + c\delta,$$

$$a_3 = (c + \delta) \left[(d_L + a + q) \left(d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) - a_Lq(1 - n_r)k\tilde{V} \right] - (1 - \varepsilon)kN\delta\tilde{T} \left[\left(d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} + d_L + q \right) (1 - a_L) + a \right] + c\delta \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right],$$

$$a_4 = (1 - \varepsilon)kN\delta\tilde{T} \left[d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] \left[a + (1 - a_L)(d_L + q) \right] + a_L \left[(d_L + a + q) \left(d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) + 2(1 - \varepsilon)(1 - a_L)kN\delta\tilde{T} \left[(1 - a_L)(q + d_L) + a \right] (1 - n_r)k\tilde{V} - a_Lq(1 - n_r)k\tilde{V} \right].$$

因为 $(1 - n_r)k\tilde{V} > \frac{\lambda}{\tilde{T}} - d_T + r \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right)$, 所以 $d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} > \frac{\lambda}{\tilde{T}} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}}$ 。

1) $H_1 = a_1$

因为 $\tilde{V} = \frac{\left[\frac{\lambda}{\tilde{T}} - d_T + r \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right) \right] (d_L + a + q)}{k(1 - n_r)[d_L + a + q(1 - a_L)]} > \frac{\frac{\lambda}{\tilde{T}} - d_T + r \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right)}{k(1 - n_r)}$, 所以

$$(1 - n_r)k\tilde{V} > \frac{\lambda}{\tilde{T}} - d_T + r \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right)。$$

$$\begin{aligned}
H_1 &= a_1 > c + \delta + d_L + a + q + d_T + \frac{\lambda}{\tilde{T}} - d_T + r \left(1 - \frac{\tilde{T}}{T_{\max}} \right) - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \\
&= c + \delta + d_L + a + q + \frac{\lambda}{\tilde{T}} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} > 0
\end{aligned}$$

$$2) \quad H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 \cdot a_2 - a_3$$

$$\text{并且 } d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} > \frac{\lambda}{\tilde{T}} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} > 0$$

$$A_1 = (d_L + a + q) \left[d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] > 0$$

$$A_2 = (c + \delta) \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] > 0$$

$$A_3 = (c + \delta)(d_L + a + q) \left(d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) > 0$$

$$A_4 = c\delta \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] > 0$$

$$B_1 = (1 - \varepsilon)(1 - a_L)kN\delta\tilde{T} > 0, \quad B_2 = (c + \delta)a_Lq(1 - n_r)k\tilde{V} > 0$$

$$B_3 = (1 - \varepsilon)kN\delta\tilde{T} \left[\left(d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) (1 - a_L) + (1 - a_L)(q + d_L) + a \right] > 0$$

$$a_2 = A_1 + A_2 - B_1 + c\delta, \quad a_3 = A_3 + A_4 - B_2 - B_3$$

于是:

$$H_2 = a_1 \cdot a_2 - a_3 = B_2 + \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] A_1 + (c + \delta)c\delta + a_1 \cdot A_2 > 0$$

$$H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_3 \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} - a_4 \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 0 & a_1 \end{vmatrix} = a_3 H_2 - a_4 a_1^2$$

$$\begin{aligned}
H_2 &= B_2 + \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] A_1 + (c + \delta)c\delta + a_1 \cdot A_2 \\
&= a_Lq(1 - n_r)k\tilde{V} + \left[d_L + a + q + d_T + (1 - n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] \\
3) \quad &= B_2 + (a_1 - c - \delta)A_1 + (c + \delta)c\delta + a_1A_2,
\end{aligned}$$

$$a_4 = B_3 - B_1 \left(d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) + 2B_1 \left[(1 - a_L)(q + d_L) + a \right] (1 - n_r)k\tilde{V} + a_L(A_1 - B_2),$$

$$A_1 = [a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q), \quad A_2 = (a_1 - c - \delta)(c + \delta),$$

$$A_3 = [a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q)(c + \delta),$$

$$A_4 = (a_1 - c - \delta)c\delta, \quad B_3 = a_1B_1.$$

$$\text{已知 } \tilde{T} = \frac{c(d_L + a + q)}{Nk(1 - \varepsilon)[(1 - a_L)(d_L + q) + a]} > \frac{c[(1 - a_L)(d_L + q) + a]}{Nk(1 - \varepsilon)[(1 - a_L)(d_L + q) + a]}, \text{ 因此 } kN\delta\tilde{T}(1 - \varepsilon) > c\delta.$$

同理

$$\tilde{V} = \frac{(R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) (d_L + a + q)}{k(1 - n_r) [d_L + a + q(1 - a_L)]},$$

$$\tilde{V} > \frac{(R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) [d_L + a + q(1 - a_L)]}{k(1 - n_r) [d_L + a + q(1 - a_L)]}, \quad \tilde{V} < \frac{(R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) (d_L + a + q)}{k(1 - n_r) (d_L + a + q)(1 - a_L)}.$$

$$\text{因此 } k(1 - n_r)\tilde{V} > (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right), \quad k(1 - n_r)(1 - a_L)\tilde{V} < (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{r\tilde{T}}{T_{\max}} \right).$$

$$\begin{aligned} H_3 &> [a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)]^2 (d_L + a + q)^2 (c + \delta)(a_1 - c - \delta) \\ &\quad + c\delta(a_1 - c - \delta)[a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q) \\ &\quad + a_L q (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) (a_1 - c - \delta)(d_L + a + q)[a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q) \\ &\quad - a_1(1 - a_L)(a_1 - c - \delta)c\delta[a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q) \\ &\quad - a_L q (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) [a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q)(c + \delta) \\ &\quad + a_L q c \delta (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) (a_1 - c - \delta) - a_L^2 q^2 (R_0 - 1)^2 \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right)^2 \\ &\quad - a_1 a_L q (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) (1 - n_r) \delta c - a_1(1 - a_L) \delta c (c\delta + a_1^2 - ca_1 - \delta a_1)(c + \delta) \\ &\quad + c\delta(a_1 - c - \delta)(c\delta + a_1^2 - ca_1 - \delta a_1)(c + \delta) \\ &\quad - a_L q (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) (c\delta + 2a_1^2 - ca_1 - \delta a_1)(c + \delta) \\ &\quad + (c + \delta)^2 [c\delta + a_1(a_1 - c - \delta)](1 - a_L)[a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)] \\ &\quad - a_1^3(1 - a_L) \delta c - 2a_1^2(1 - a_L) \delta c (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) [(1 - a_L)(d_L + q) + a] \\ &\quad - a_1^2 a_L [a_1 - c - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q) + a_1^2 a_L q (1 - a_L) (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) \\ &= [a_1 - \delta - (d_L + a + q)](d_L + a + q)^2 (c + \delta)(a_1 - c)(1 - a_L) \\ &\quad + (a_1 - c - \delta + 1 - a_L) c\delta + a_1(a_1 - c - \delta) + a_L q [c\delta + a_1^2 + a_1(c + \delta)] \\ &\quad + (c + \delta)^2 [c\delta + a_1(a_1 - c - \delta)](1 - a_L)[a_1 - c - (d_L + a + q)] \\ &\quad + a_1 a_L q (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) [a_1 - c - (d_L + a + q)](d_L + a + q) \\ &\quad + a_L q (R_0 - 1) \left(\frac{\lambda}{T_0} + \frac{rT}{T_{\max}} \right) [c\delta + a_1(c + \delta)] \\ &> 0 \end{aligned}$$

$$H_4 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & 0 \\ 0 & 1 & a_2 & a_4 \end{vmatrix} = a_4 \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_4 H_3$$

$$\begin{aligned} 4) \quad a_4 &= (1-\varepsilon)kN\delta\tilde{T} \left[d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right] \left[a + (1-a_L)(d_L + q) \right] \\ &\quad + 2(1-\varepsilon)(1-a_L)kN\delta\tilde{T} \left[(1-a_L)(q + d_L) + a \right] (1-n_r)k\tilde{V} \\ &\quad + a_L q \left(d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) + a_L \left[(d_L + a) \left(d_T + (1-n_r)k\tilde{V} - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} \right) - a_L q (1-n_r)k\tilde{V} \right] \end{aligned}$$

因此, 当 $d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} > 0$ 时, $a_4 > 0$, 即 $H_4 > 0$ 。

综上, 由 Routh-Hurwitz 判据可知特征方程的所有根都具有负实部。因此, 当 $R_0 > 1$ 且 $d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} > 0$

时, 感染平衡点 \tilde{E} 是局部渐近稳定的。

6. 数值模拟

参数见表 1。

6.1. 未感染平衡点的局部渐近稳定性

各参数的数值如表 1 的数据 1, 可知基本再生数 $R_0 = 0.0208 < 1$, 所以未感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的。选取初值为 $T(0) = 2000, L(0) = 10^{-3}, T^*(0) = 10^{-3}, V(0) = 10^{-3}$ 。运用 Matlab 软件进行编程计算并绘图, 得出结果见图 1。

从图 1 可以看出, 模型的数值模拟结果趋于未感染平衡点 E_0 , 其中, 经计算未感染细胞的值为 $T = 1467.6$ 与平衡状态 $T_0 = 1467.6$ 相吻合, 而潜伏感染细胞 L , 感染细胞 T^* , 自由病毒 V 数量都趋于均衡值 0。故从数值模拟上未感染平衡点 E_0 是局部渐近稳定的。

Table 1. The meaning and value of the parameters in the model (2-1)

表 1. 模型(2-1)中参数的含义与取值

参数	含义	单位	数据 1	数据 2	数据 3	数据 4
d_T	T 细胞死亡率	day ⁻¹	0.01	0.01	0.008	0.008
r	T 细胞增长率	day ⁻¹	0.09	0.09	0.1	0.09
d_L	潜伏感染细胞的死亡率	day ⁻¹	0.002	0.004	0.001	0.008
δ	感染细胞的死亡率	day ⁻¹	1	1.4	1	1.4
N	病毒爆发数	—	20	2000	2000	2000
c	HIV 病毒的清除率	day ⁻¹	23	13	23	23
q	潜伏感染细胞的转化率	day ⁻¹	0.01	0.001	0.001	0.01
T_{\max}	T 细胞的最大浓度	μl ⁻¹	1500	1500	1500	2000

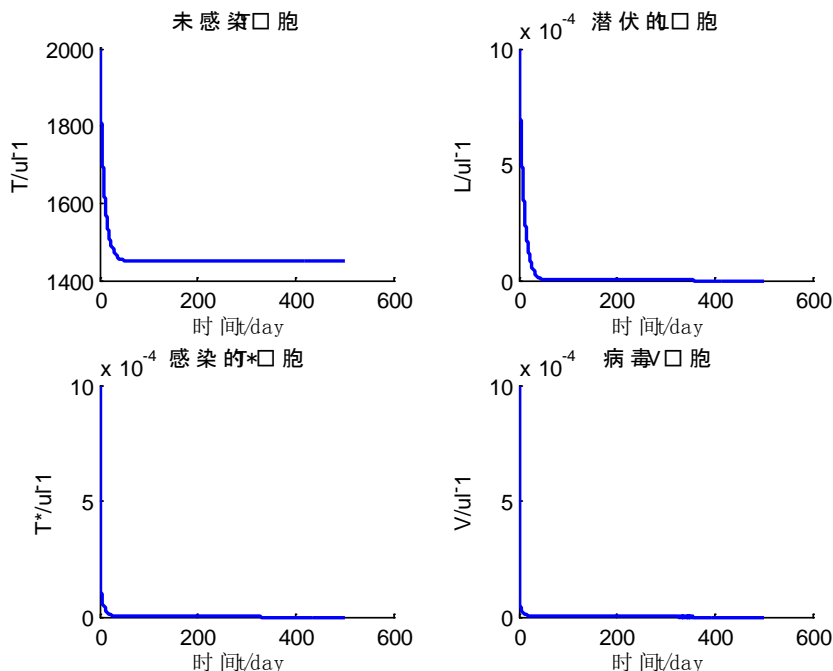


Figure 1. The local asymptotic stability of the uninfected equilibrium point of the model (2-1)
图 1. 模型(2-1)的未感染平衡点的局部渐近稳定性

6.2. 感染平衡点的局部渐近稳定性

各参数的数值如表 1 的数据 2，选初值：

$$E_1 = (1400, 10^{-2}, 10^{-2}, 10^{-2}); E_2 = (1000, 10^{-3}, 10^{-3}, 10^{-3}); E_3 = (2000, 10, 10, 10)。$$

运用 Matlab 软件进行编程计算并作图，得出结果见图 2。

从图 2 可以看出，对于不同的初值经过数值模拟得到的四个值最终都趋于定值经过计算得 $R_0 = 1.43 > 1$ ，

$d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} = 0.001 > 0$ ，通过数值计算得到的数据为 $T = 510.15, L = 39.79, T^* = 28.96, V = 654.87$ ，与在感染平衡点 \tilde{E} 处的数据值 $\tilde{T} = 510.15, \tilde{L} = 39.79, \tilde{T}^* = 28.96, \tilde{V} = 654.87$ 相吻合，因此，从数值模拟上来说感染平衡点 \tilde{E} 是局部渐近稳定的。

7. 模型比较

7.1. 与非 Logistic 增长模型比较

当不考虑 T 细胞的自身增殖的情况下，HIV 感染动力学模型为：

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} T(t) &= \lambda - d_T T - (1 - n_r) kVT + qL \\ \frac{d}{dt} L(t) &= \alpha_L (1 - n_r) kVT - d_L L - aL - qL \\ \frac{d}{dt} T^*(t) &= (1 - \alpha_L) (1 - n_r) kVT - \delta T^* + aL \\ \frac{d}{dt} V(t) &= (1 - n_p) N \delta T^* - cV \end{aligned} \tag{7-1}$$

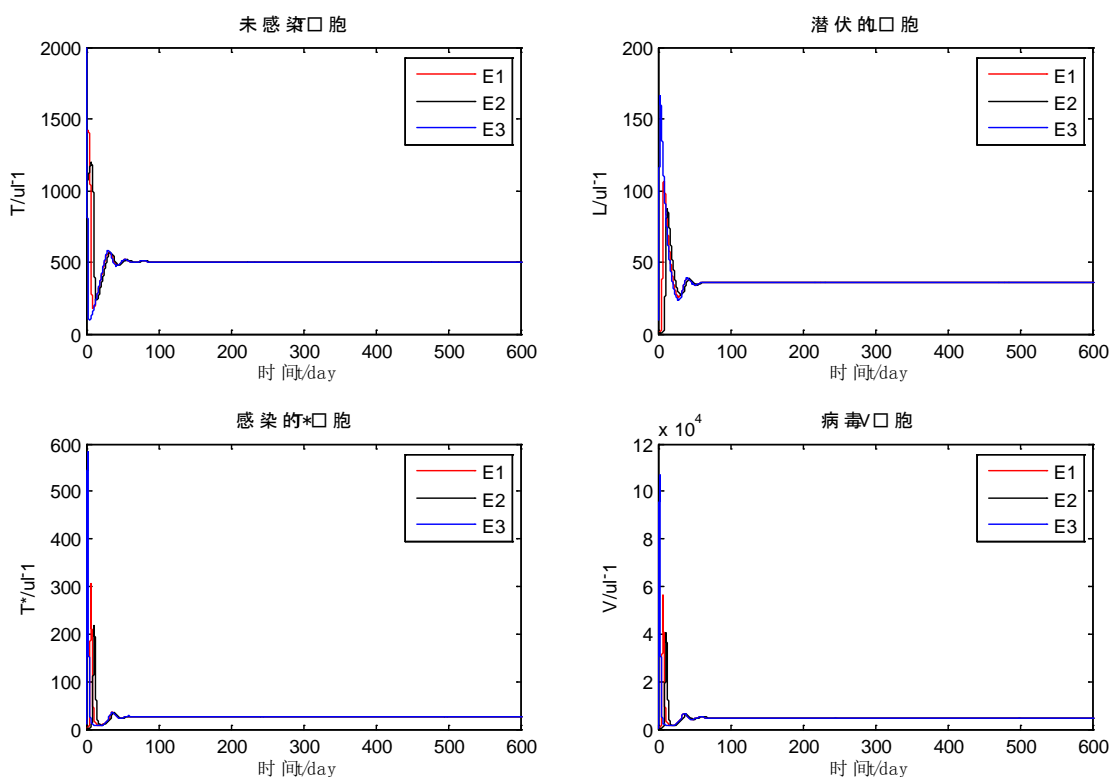


Figure 2. The local asymptotic stability of the infected equilibrium point of the model (2-1)

图 2. 模型(2-1)的感染平衡点的局部渐近稳定性

下面通过数值模拟来比较模型(7-1)和含模型(2-1)的区别。各参数的数值参看表 1 的数据 3, 选取初值为 $T(0) = 1400$, $L(0) = 10^{-3}$, $T^*(0) = 10^{-3}$, $V(0) = 10^{-3}$ 。运用 Matlab 软件进行编程计算并作图得出结果见图 3。

从图 3 可以看出在 T 细胞具有 Logistic 增长的情况下, 潜伏感染的 T 细胞浓度 L, 受感染的 T 细胞浓度 T^* 和自由病毒浓度 V 都明显大于 T 细胞不具有 Logistic 增长的情况, 即在不考虑 T 细胞自身增殖的情况下低估了潜伏感染的 T 细胞、受感染的 T 细胞和自由病毒的浓度。

7.2. 与非潜伏感染模型比较

当不考虑存在潜伏感染的 T 细胞的情况时, HIV 感染动力学模型为:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}T(t) &= \lambda - d_T T - (1 - n_{rt})kVT + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) \\ \frac{d}{dt}T^*(t) &= (1 - n_{rt})kVT - \delta T^* \\ \frac{d}{dt}V(t) &= (1 - n_p)N\delta T^* - cV \end{aligned} \quad (7-2)$$

通过数值模拟来比较模型(2-1)和模型(7-2)的区别。各参数的数值仍参看参数表的数据 3, 选取初值为 $T(0) = 1400$, $T^*(0) = 10^{-3}$, $V(0) = 10^{-3}$ 。运用 Matlab 软件进行编程计算并作图, 得出结果见图 4。

由图 4 可以看出, 在具有潜伏感染 T 细胞的情况下体内 T 细胞的总量要比非潜伏模型多, 而病毒载量基本相同。这说明非潜伏模型低估了人体内 T 细胞数量, 而对病毒载量的影响不是很明显。

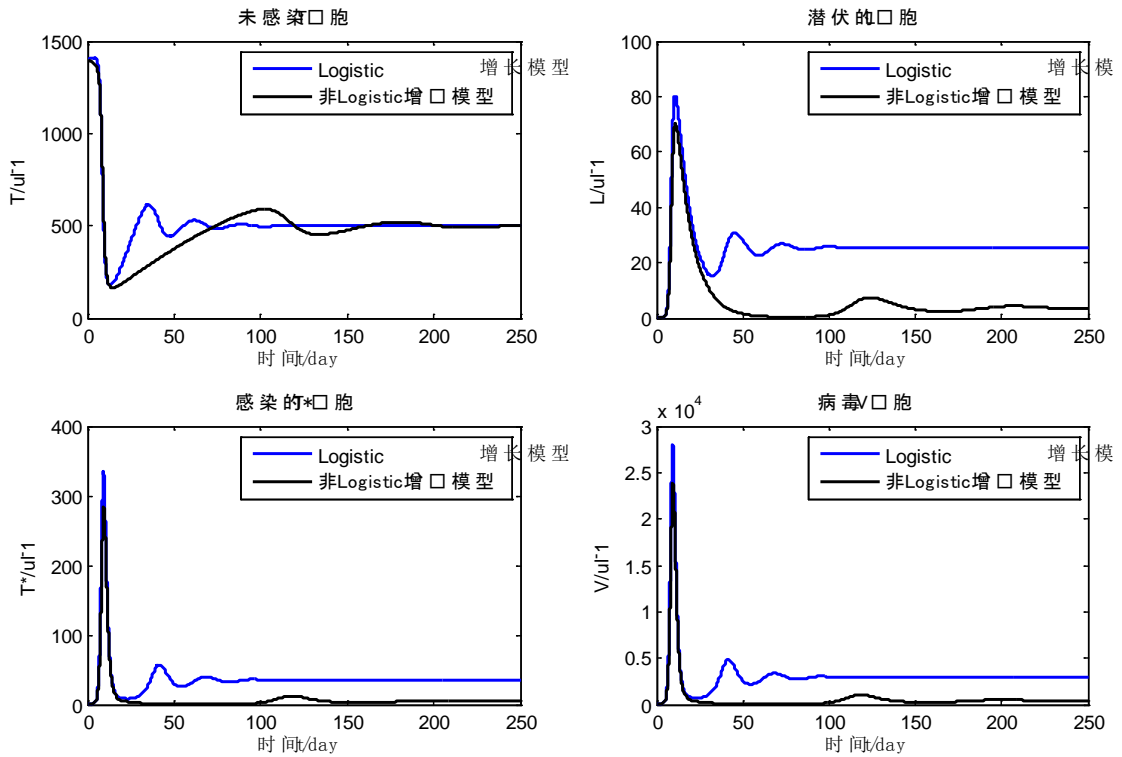


Figure 3. The comparison results of model (2-1) and model (7-1)
 图 3. 模型(7-1)和模型(2-1)的比较结果

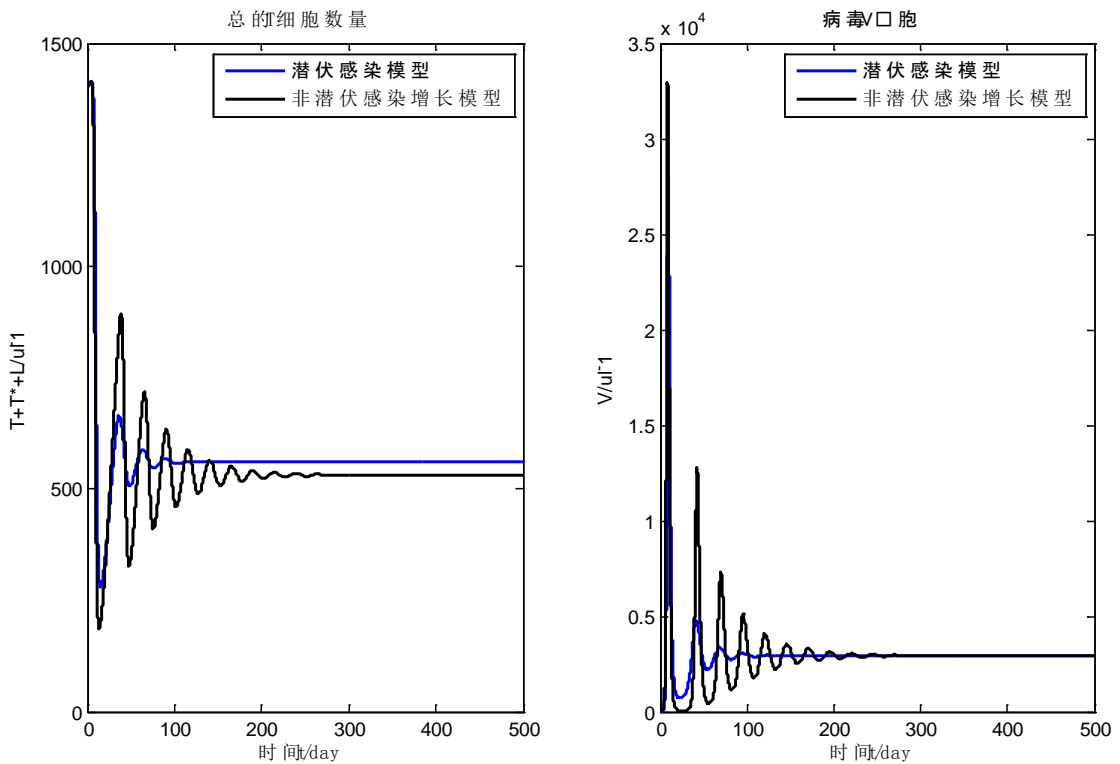


Figure 4. The comparison results of model (2-1) and model (7-2)
 图 4. 模型(2-1)和模型(7-2)的比较结果

7.3. 与非药物治疗模型比较

当不考虑存在药物治疗的情况时，HIV 感染动力学模型为：

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}T(t) &= \lambda - d_r T - kVT + rT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) + qL \\ \frac{d}{dt}L(t) &= \alpha_L kVT - d_L L - aL - qL \\ \frac{d}{dt}T^*(t) &= (1 - \alpha_L)kVT - \delta T^* + aL \\ \frac{d}{dt}V(t) &= N\delta T^* - cV \end{aligned} \quad (7-3)$$

通过数值模拟来比较模型(2-1)和模型(7-3)的区别。各参数的数值参看表 1 的数据 4，选取初值为 $T(0)=1400, L(0)=10^{-3}, T^*(0)=10^{-3}, V(0)=10^{-3}$ 。运用 Matlab 软件进行编程计算并作图，得出结果见图 5。

由图 5 可以看出，进行药物治疗时健康的 T 细胞浓度、感染的 T 细胞浓度、病毒载量的浓度都明显大于不进行药物治疗时的细胞浓度，而进行药物治疗时潜伏感染的 T 细胞浓度略大于不进行药物治疗时的细胞浓度，这说明在不考虑药物治疗的情况下低估了 T 细胞、潜伏感染的 T 细胞、受感染的 T 细胞、病毒载量的浓度。

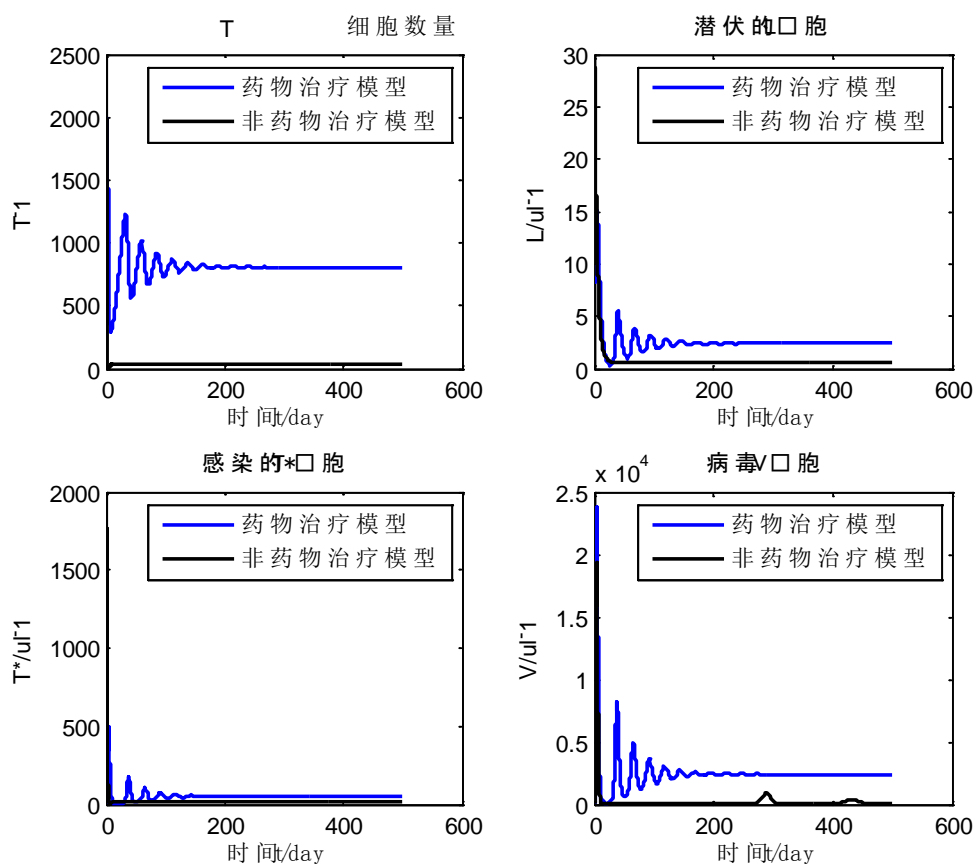


Figure 5. The comparison results of model (2-1) and model (7-3)

图 5. 模型(2-1)和模型(7-3)的比较结果

8. 结语

本文在具有潜伏感染的 HIV 模型中考虑了潜伏感染细胞以一定比率恢复成健康 T 细胞、T 细胞具有 Logistic 增长以及药物治疗因素。首先求出了模型的两个平衡点, 并通过微分方程稳定性理论证明了在基本再生数小于 1 时是 E_0 局部渐近稳定的, 进一步通过构造 Lyapunov 函数证明了 E_0 是全局渐近稳定的。

当 $R_0 > 1$ 时且 $d_T - r + \frac{2r\tilde{T}}{T_{\max}} > 0$ 时感染平衡点 \tilde{E} 是局部渐近稳定的。接下来根据一些国际权威杂志发表的文献中的数据对模型进行了数值模拟, 验证了平衡点的稳定性。最后通过将具有 Logistic 增长与不具有 Logistic 增长, 具有潜伏感染与不具有潜伏感染, 具有药物治疗与不具有药物治疗的模型进行比较来显示 HIV 的感染过程, 揭示其潜伏规律, 从而为相关医学工作者提供理论基础与数据依据。

基金项目

中国石油大学(华东)大学生创新创业训练计划资助项目(20151344)。

参考文献 (References)

- [1] Khan, S.Z., Hand, N. and Zeichner, S.L. (2015) Apoptosis-Induced Activation of HIV-1 in Latently Infected Cell Lines. *Retrovirology*, **12**, 42. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0169-1>
- [2] 刘叔文, 潘晓彦, 赵伟. HIV 治愈: 潜伏 HIV 的清除及其策略[J]. 遵义医学院学报, 2015, 38(2): 105-110.
- [3] Rong, L. and Perelson, A.S. (2008) Asymmetric Division of Activated Latently Infected Cells May Explain the Decay Kinetics of the HIV-1 Latent Reservoir and Intermittent Viral Blips. *Mathematical Biosciences*, **217**, 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2008.10.006>
- [4] 闫银翠, 王稳地. 考虑 CTL 免疫作用的 HIV 感染模型的全局动力学性态[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2011 33(5): 22-27.
- [5] Rong, L. and Perelson, A.S. (2009) Modeling Latently Infected Cell Activation: Viral and Latent Reservoir Persistence, and Viral Blips in HIV-Infected Patients on Potent Therapy. *Theoretical Biology and Biophysics*, **5**, e1000533. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000533>
- [6] Lv, C.F., Huang, L.H. and Yuan, Z.H. (2014) Global stability for an HIV-1 infection model with beddington–deangelis incidence rate and CTL immune response. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **19**, 121-127. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnsns.2013.06.025>
- [7] Pankavich, S. (2015) The Effects of Latent Infection on the Dynamics of HIV. *Differential Equations and Dynamical Systems*, **24**, 281-303. <https://doi.org/10.1007/s12591-014-0234-6>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: aam@hanspub.org