信阳师范学院学报: 自然科学版
第 27 卷 第 3 期 2014 年 7 月

Journal of Xinyang Normal University
Natural Science Edition Vol. 27 No. 3 Jul. 2014

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0972.2014.03.002

一类具有时间依赖的病毒动力学模型

王 霞*, 郭淑利

(信阳师范学院 数学与信息科学学院, 河南 信阳 464000)

摘 要: 研究了一类具有时间依赖的病毒动力学模型. 在引入基本再生率 R_0 的基础上, 运用持久性理论, 证明了当 $R_0>1$ 时, 系统至少存在一个正周期解且病毒持续; 当 $R_0<1$ 时, 病毒清除.

关键词: 正周期解; 基本再生率; 持续; Acyclicity 定理

中图分类号: O175.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-0972(2014)03-0316-03

Analysis of a Time-dependent Virus Dynamics Model

Wang Xia*, Guo Shuli

(College of Mathematics and Information Science, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China)

Abstract: A time-dependent virus dynamics model was considered. Based on introducing the basic reproduction ratio, it was proved by applying the persistence theory that there exists at least one positive periodic solution and that the virus persists when $R_0>1$, the virus will dies out if $R_0<1$.

Key words: positive periodic solution; basic reproduction ratio; persistence; Acyclicity theorem

0 引言

近年来, 基于传染病的周期性、季节性等特点, 许多研究者开始考虑具有时变系数的传染病模型, 并通常选取周期函数作为模型的参数[1-4]. 考虑到抗病毒治疗的时变性, 在常系数的病毒动力学模型[5-8]的基础上, 本文选取时间依赖函数作为模型参数, 研究以下非自治病毒模型:

$$\begin{cases}\dot{x}(t)=\lambda(t)-\mu(t)x(t)-\beta_1(t)x(t)v(t),\\ \dot{y}(t)=\beta_1(t)x(t)v(t)-\delta(t)y(t),\\ \dot{v}(t)=b(t)y(t)-\gamma(t)v(t),\end{cases}\tag{1}$$

其中: x,y 及 v 分别表示健康细胞、被感染的细胞以及病毒颗粒在 t 时刻的密度; 函数 $\lambda(t)$ 表示健康细胞的输入率; $\mu(t),\delta(t)$ 表示健康细胞、被感染的细胞的死亡率; $\beta_1(t)$ 表示健康细胞接触病毒颗粒后被感染的速率; 被感染的细胞死亡后产生的病毒颗粒速率为 $b(t)$; 游离的病毒颗粒从体内移除的比率为 $\gamma(t)$, 并且设函数 $\lambda(t),\mu(t),\beta_1(t),\delta(t),b(t),\gamma(t)$ 为正的连续有界函数且有正的下界.

1 主要结果

首先, 定义"染病"类为被感染的细胞或者病毒颗粒. 为得到无病平衡态, 令 $y(t)\equiv v(t)\equiv 0$, 则有

$$\dot{x}(t)=\lambda(t)-\mu(t)x(t).\tag{2}$$

显然, 系统(1)存在唯一的无病平衡态 $(x^*(t),0,0)$, 其中 $x^*(t)$ 为系统(2)的正周期解,

$$x^*(t)=\mathrm{e}^{-\int_0^t\mu(s)\,\mathrm{d}s}\Big(\frac{\int_0^{\omega}\lambda(s)\,\mathrm{e}^{\int_0^s\mu(\theta)\,\mathrm{d}\theta}\mathrm{d}s}{\mathrm{e}^{\int_0^{\omega}\mu(s)\,\mathrm{d}s}-1}+\int_0^t\lambda(s)\,\mathrm{e}^{\int_0^s\mu(\theta)\,\mathrm{d}\theta}\mathrm{d}s\Big).$$

根据文献[1]中的结果, 引入系统的基本再生率. 为此, 将系统(2)在无病周期解 $(x^*(t),0,0)$ 处线性化, 得到以下系统:

$$\begin{cases}\dot{y}(t)=\beta_1(t)x^*(t)v(t)-\delta(t)y(t),\\ \dot{v}(t)=b(t)y(t)-\gamma(t)v(t).\end{cases}\tag{3}$$

记

$$F(t)=\begin{pmatrix}0&\beta_1(t)x^*(t)\\0&0\end{pmatrix},\quad V(t)=\begin{pmatrix}\delta(t)&0\\-b(t)&\gamma(t)\end{pmatrix},$$

则系统(3)可以改写为

$$\dot{u}(t)=(F(t)-V(t))u(t),\quad u(t)=(y(t),v(t))^{\mathrm{T}}.$$

假设 $Y(t,s),t\geqslant s$ 为线性周期系统 $\dot{T}(t)=-V(t)T(t)$ 的解算子, 则对任意 $s\in\mathbf{R}$, 2×2 矩阵 $Y(t,s)$ 满足

收稿日期: 2013-03-26; 修订日期: 2013-10-10; *. 通信联系人, E-mail: xywangxia@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(11171284, 11301453); 河南省基础与前沿科技计划立项项目(122300410034, 132300410344, 142300410198), 河南省教育厅科学技术研究项目(13A110775, 12A110019)

作者简介: 王霞(1978-), 女, 河南潢川人, 副教授, 博士, 主要从事生物数学研究.

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}Y(t,s)=-V(t)Y(t,s),\forall t\geqslant s,Y(s,s)=I,\quad(4)$$

其中 I 为 2×2 单位阵.

令 C_ω 为所有 $\mathbf{R}$ 到 $\mathbf{R}^2$ 上的 ω–周期函数全体构成的 Banach 空间，且具有最大值范数. 设 $\varphi(s)\in C_\omega$ 为感染个体在周期环境下的初始分布函数. 因此，定义下一代感染算子 $L:C_\omega\to C_\omega$ 的形式为

$$(L\varphi)(t)=\int_0^{+\infty}Y(t,t-a)F(t-a)\varphi(t-a)\,\mathrm{d}a,$$

$\forall t\in\mathbf{R},\varphi\in C_\omega$，则系统的基本再生率可以定义为

$$R:=\rho(L)^{[1]}.$$

令 $W(t,\lambda)$ 为线性 ω–周期系统

$$W(t)=\left(-V(t)+\frac{F(t)}{\sigma}\right)W(t),t\in\mathbf{R},$$

具有参数 $\sigma\in(0,+\infty)$ 的单值矩阵. 由于 $F(t)$ 非负且 $-V(t)$ 是合作的，由此可见 $\rho(W(\omega,\sigma))$ 为 $\sigma\in(0,+\infty)$ 上的连续且非增函数，且 $\lim\limits_{\sigma\to0}\rho(W(\omega,\sigma))<1$.

引理 1[1] 下述命题成立:

(i) 若 $\rho(W(\omega,\sigma))=1$ 存在正解 σ_0，则 σ_0 为算子 L 的一个特征值，且 $R_0>0$;

(ii) 若 $R_0>0$，则 $\sigma=R_0$ 为 $\rho(W(\omega,\sigma))=1$ 的唯一解;

(iii) 对于所有的 $\sigma>0$，$R_0=0$ 当且仅当 $\rho(W(\omega,\sigma))<1$.

其次，令 $\Phi_A(\omega)$ 以及 $\rho(\Phi_A(\omega))$ 分别为线性 ω–周期系统

$$\dot{Q}(t)=A(t)Q(t),\quad(5)$$

的单值矩阵和 $\Phi_A(\omega)$ 的谱半径，则有以下引理.

引理 2[1] 下述命题成立:

(i) $R_0=1$ 当且仅当 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega))=1$;

(ii) $R_0>1$ 当且仅当 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega))>1$;

(iii) $R_0<1$ 当且仅当 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega))<1$;

(iv) 若 $R_0<1(R_0>1)$，

则无病平衡态 $(x^*(t),0,0)$ 是局部渐近稳定(不稳定)的.

定理 1 若 $R_0>1$，则存在常数 $\eta>0$ 使得系统(1)具有初值 $\varphi(0)=(\varphi_1(0),\varphi_2(0),\varphi_3(0))$，存在 $i=2,3$，$\varphi_i(0)>0$ 的任意解 $(x(t),y(t),v(t))$ 满足

$$\liminf_{t\to+\infty}y(t)>\eta,\liminf_{t\to+\infty}v(t)>\eta,$$

且系统(1)至少存在一个正周期解.

证明 记 $X=\mathbf{R}_+^3$，$X_0=\{\varphi=(\varphi_1,\varphi_2,\varphi_3)\in X:\varphi_i(0)>0,\forall i=2,3\}$，$\partial X_0=X\backslash X_0=\{\varphi\in X:\varphi_2(0)=0$ 或 $\varphi_3(0)=0\}$. 显然，X_0 为 X 的一个开集，∂X 为 X 的边界.

令 $u(t,\varphi)$ 为系统(1)具有初值 $u_0(\varphi)=\varphi$ 的唯一解，$\Phi(t)\varphi=u_t(\varphi)$ 且 $P:X\to X$ 为系统(1)相对应的庞加莱映射，也即 $\forall\varphi\in X$，

$$P(\varphi)=u_\omega(\varphi)=(x(\omega,\varphi),y(\omega,\varphi),v(\omega,\varphi)).\quad(6)$$

对所有 $t\geqslant0$，易得 $\Phi(t)(X_0)\subset X_0$. 由引理 1 以及系统(1)非负解的一致最终有界性，可知 $P:X\to X$ 是点耗散的.

定义 $\Omega_\partial=\{\varphi\in\partial X_0:\Phi(t)\varphi\in\partial X_0,\forall t\geqslant0\}$，$D=\{\varphi\in X:\varphi_2=\varphi_3=0\}$.

下证 $\Omega_\partial=D$. 为此，先证明 $D\subseteq\Omega_\partial$. 事实上，对任意的 $\varphi\in D$，定义 $z(t)\in C(\mathbf{R}_+,\mathbf{R}_+^3)$ 使得 $z_i(t)\equiv0,\forall t\geqslant0,i=2,3$.

令 $z_1(t)$ 为 $\dot{z}_1(t)=\lambda(t)-\mu(t)z_1(t)$，对 $t\geqslant0$ 且 $z_1(0)=\varphi_1(0)$ 的解，则 $z(t)$ 为系统(1)通过 φ 的一个解. 由解的存在唯一性，有 $u(t,\varphi)=z(t),t\geqslant0$，因此 $D\subseteq\Omega_\partial$.

其次证明 $\Omega_\partial\subseteq D$，对任意 $\psi=(\psi_1,\psi_2,\psi_3)\in\Omega_\partial$，要证 $\psi_2=\psi_3\equiv0$. 为此，假设存在一个 $t_0>0$ 使得(i) $\psi_2(t_0)>0,\psi_3(t_0)=0$ 或(ii) $\psi_2(t_0)=0,\psi_3(t_0)>0$.

对于情形(i)，由系统(1)的第三个方程得，$\dot\psi_3(t_0)=b(t_0)\psi_2(t_0)-\gamma(t_0)\psi_3(t_0)=b(t_0)\psi_2(t_0)>0$. 根据解对初值的连续依赖性，易证得 $\psi_2(t)>0$ 且 $\psi_3(t)>0,\forall t>t_0$.

进一步，对所有 $t>t_0,\psi_3(t)>0$ 蕴含着 $u_2(t,\psi)>0$ 及 $u_3(t,\psi)>0$. 因此，对任意 $t>t_0$，有 $u(t,\psi)\in X_0$. 从而对任意 $\psi\in\Omega_\partial\backslash D$，必存在 $n(\omega)>t_0$ 使得 $P^n(\psi)\notin\Omega_\partial$. 因此 $\Omega_\partial\subseteq D$.

对于情形(ii)，由系统(1)的第二个方程及引理 1 得，

$$\dot\psi_2(t_0)=\beta_1(t_0)\psi_1(t_0)\psi_3(t_0)-\delta(t_0)\psi_2(t_0)=\beta_1(t_0)\psi_1(t_0)\psi_3(t_0)>0.$$

类似于(i)，可得 $\Omega_\partial\subseteq D$.

记 $M_0=\{(x^*(t),0,0)\}$，其中 $x^*(t)$ 为系统(2)的一个正的周期解. 令

$$M_\varepsilon(t)=\begin{pmatrix}-\delta(t) & \beta_1(t)(x^*(t)-\varepsilon)\\ b(t) & -\gamma(t)\end{pmatrix}.\quad(7)$$

由引理 2，可得 $R_0>1$ 等价于 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega))>1$，再由解关于参数 ε 的连续性，得到 $\lim\limits_{\varepsilon\to0^+}\Phi_{M_\varepsilon}(\omega)=\Phi_{F-V}(\omega)$.

与此同时，由矩阵谱的连续性[8]可得，

$$\lim_{\varepsilon\to0^+}\rho(\Phi_{M_\varepsilon}(\omega))=\rho(\Phi_{F-V}(\omega)).$$

因此，存在常数 $\varepsilon_1>0$ 使得 $\rho(\Phi_{M_\varepsilon}(\omega))>1,\forall\varepsilon\in[0,\varepsilon_1]$.

由于 $\lim\limits_{\varphi\to M_0}(\Phi(t)\varphi-\Phi(t)M_0)=0$，在 $t\in[0,\omega]$ 内一致地成立，则存在充分小的常数 $\delta_1>0$ 使得 $\|\varphi-M_0\|\leqslant\delta_1$，$x(t,\varphi)\geqslant x^*(t)-\varepsilon_1,\forall t\in[0,\omega]$. 再证明

$$\limsup_{n\to\infty}\|\Phi(n\omega)\varphi-M_0\|\geqslant\delta_1,\forall\varphi\in X_0.$$

若不然，则存在 $\bar\psi$ 使得 $\limsup\limits_{n\to\infty}\|\Phi(n\omega)\bar\psi-M_0\|<\delta_1$. 因此存在 $N_1>0$ 使得

$$\|\Phi(n\omega)\bar\psi-M_0\|<\delta_1,\forall n\geqslant N_1.$$

对任意 $t\geqslant N_1\omega$，则

$$\begin{cases}\dot y(t)\geqslant\beta_1(t)(x^*(t)-\varepsilon_1)v(t)-\delta(t)y(t),\\ \dot v(t)=b(t)y(t)-\gamma(t)v(t).\end{cases}\quad(8)$$

考虑比较系统

$$\begin{cases}\dot y(t)=\beta_1(t)(x^*(t)-\varepsilon_1)v(t)-\delta(t)y(t),\\ \dot v(t)=b(t)y(t)-\gamma(t)v(t),\end{cases}\quad(9)$$

以及线性系统

$$\dot{U}(t) = M_{\varepsilon_1}(t)U(t). \tag{10}$$

根据文献[10]中的引理 2.1,于是存在一个正的 ω-周期函数 $\theta(t)$ 满足 $U(t) = e^{ht}\theta(t)$ 为系统(10)的一个解,其中 $h = \frac{1}{\omega}\ln(\rho(\Phi_{M_{\varepsilon_1}}(\omega))) > 0$. 由 $\rho(\Phi_{M_{\varepsilon_1}}(\omega)) > 1$,因此当 $t \to +\infty$ 时,有 $U(t) = e^{ht}\theta(t) \to +\infty$.

对任意非负初值 $\varphi \in X_0$,当 $t \geqslant t_0$ 时,$\Phi(t)\varphi \in X_0$,则存在一个整数 $N_2 \geqslant N_1$ 及一个正数 $\eta_1 > 0$ 使得

$$(y(N_2\omega), v(N_2\omega)) \geqslant \eta_1 U(0) = \eta_1\theta(0).$$

根据标准的比较定理[11],有

$$(y(t+N_2\omega), v(t+N_2\omega)) \geqslant \eta_1 U(t), \forall t \geqslant 0.$$

因此,当 $t \to +\infty$ 时,$y(t) \to +\infty$ 及 $v(t) \to +\infty$. 此与解的有界性相矛盾.

由以上讨论可知,M_0 为一个孤立点集,且 $W^s(M_0) \cap X_0 = \varnothing$,其中 $W^s(M_0)$ 为 M_0 的稳定流形. 显然,Ω_∂ 上的每一个轨道均趋于 M_0,且 M_0 是 Ω_∂ 上唯一不变集.

根据非循环覆盖定理[12],可得 $P: X \to X$ 关于 $(X_0, \partial X_0)$ 是一致持续的. 由文献[12]中的定理 3.1.1 可知,周期半流 $\Phi(t): X \to X$ 关于 $(X_0, \partial X_0)$ 也是一致持续的. 因此,若存在某个 $i \in \{2,3\}$,使得 $\varphi_i(0) > 0$,则 $y(t,\varphi) > 0$ 且 $v(t,\varphi) > 0$. 即,存在 $\eta > 0$ 使得系统(1)具有初值 $\varphi \in \{\varphi \in X: \varphi_i \neq 0$,对某个 $i \in \{2,3\}\}$ 的解 $(x(t,\varphi), y(t,\varphi), v(t,\varphi))$ 满足

$$\liminf_{t\to\infty} y(t) > \eta, \liminf_{t\to\infty} v(t) > \eta.$$

从而可知庞加莱映射 P 存在不动点 $\varphi^* \in X_0$. 由此,通过 φ^* 的解 $u(t,\varphi^*) = (x(t,\varphi^*), y(t,\varphi^*), v(t,\varphi^*))$ 是一个正的 ω-周期解. 证毕.

定理 2　若 $R_0 < 1$,则系统(1)的无病周期解 $(x^*(t), 0, 0)$ 是全局渐近稳定的.

证明　只需证明当 $R_0 < 1$ 时,$(x^*(t), 0, 0)$ 是全局吸引的. 由引理 2,$\rho(\Phi_{F-V}(\omega)) < 1$. 因此,可选取充分小的 $\varepsilon' > 0$ 使得 $\rho(\Phi_{\tilde{M}_{\varepsilon'}}(\omega)) < 1$,其中

$$\tilde{M}_{\varepsilon'} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta_1(t)(x^*(t)+\varepsilon') \\ b(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix}.$$

根据解关于参数 ε' 的连续性,有

$$\lim_{\varepsilon'\to 0^+} \Phi_{\tilde{M}_{\varepsilon'}}(\omega) = \Phi_{F-V}(\omega),$$

以及矩阵谱的连续性

$$\lim_{\varepsilon'\to 0^+} \rho(\Phi_{\tilde{M}_{\varepsilon'}}(\omega)) = \rho(\Phi_{F-V}(\omega)).$$

因此,存在 $\varepsilon' > 0$ 使得 $\rho(\Phi_{\tilde{M}_{\varepsilon'}}(\omega)) < 1$. 相应地,存在 $N_3 = N_3(\varepsilon')$ 使得 $x(t) \leqslant x^*(t) + \varepsilon'$, $\forall t \geqslant N_3\omega$. 于是,对于 $t \geqslant N_3\omega$,则有

$$\begin{cases} \dot{y}(t) \leqslant \beta_1(t)(x^*(t)+\varepsilon')v(t) - \delta(t)y(t), \\ \dot{v}(t) = b(t)y(t) - \gamma(t)v(t). \end{cases} \tag{11}$$

由文献[10]可知存在正的 ω-周期函数 $\tilde{\theta}(t)$ 使得 $\tilde{w}(t) = e^{lt}\tilde{\theta}(t)$ 为系统 $\dot{\tilde{w}}(t) = \tilde{M}_{\varepsilon'}(t)\tilde{w}(t)$ 的一个解,其中 $l = \frac{1}{\omega}\ln\rho(\Phi_{\tilde{M}_{\varepsilon'}}(\omega)) < 0$. 由于 ω 周期函数 $\tilde{\theta}(t)$ 的有界性,可得当 $t \to \infty$ 时,$\tilde{w}(t) \to 0$. 类似于定理 1,则有 $\lim_{t\to\infty}(y(t), v(t)) = (0,0)$,所以由周期半流的渐近性理论[12]可得

$$\lim_{t\to\infty}(x(t) - x^*(t)) = 0.$$

从而无病周期解 $(x^*(t), 0, 0)$ 是全局吸引的. 证毕.

2　结论

本文基于病毒感染和治疗的时变性以及抗逆转录药物(逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂)药效的可变性,主要研究了具有时变系数的非自治病毒动力学模型. 运用周期系统的持久性理论以及下一代感染算子的方法,推导出一般非自治病毒动力学系统持久生存的充分条件和病毒清除的充分条件.

参考文献:

[1] Wang W, Zhao X Q. *Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments*[J]. J Dynam Differential Equations, 2008, 20: 699-717.

[2] Dowell S F. *Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases*[J]. Emerg Infect Dis, 2001, 7: 369-374.

[3] Lou Y, Zhao X Q. *A climate-based malaria transmission model with structured vector population*[J]. SIAM J Appl Math, 2010, 70: 2023-2044.

[4] Thieme H R. *Uniform weak implies uniform strong persistence also for non-autonomous semiflows*[J]. Proc Am Math Soc, 1999, 127: 2395-2403.

[5] Thieme H R. *Uniform persistence and permanence for non-autonomous semiflows in population biology*[J]. Math Biosci, 2000, 166: 173-201.

[6] Zhang T L, Teng Z D. *On a nonautonomous SEIRS model in epidemiology*[J]. Bull Math Biol, 2007, 69: 2537-2559.

[7] 王霞, 陈建启. 一类具有非线性感染率的 HBV 传染病模型的全局性研究[J]. 信阳师范学院学报: 自然科学版, 2012, 25(2): 141-145.

[8] 王霞, 郭红涛. 一类带有饱和感染率的时滞 SIR 传染病模型研究[J]. 信阳师范学院学报: 自然科学版, 2011, 24(4): 421-424.

[9] Smith H L. *Monotone dynamical systems: an introduction to the theory of competitive and cooperative systems*[M]. Math Surveys Monogr 41, AMS Providence RI, 1995.

[10] Kato T. *Perturbation theory for linear operators*[M]. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1976.

[11] Zhang F, Zhao X Q. *A periodic epidemic model in a patchy environment*[J]. J Math Anal Appl, 2007, 325: 496-516.

[12] Zhao X Q. *Dynamical systems in population biology*[M]. New York: Springer-Verlag, 2003.

责任编辑: 郭红建