

# 具有两种传播方式和适应性免疫时滞的 HBV 感染模型研究\*

王泽东, 张龙<sup>†</sup>

(新疆大学 数学与系统科学学院, 新疆 乌鲁木齐 830017)

**摘要:** 提出了一类具有饱和发生率 and 适应性免疫反应时滞的 HBV 感染模型, 同时考虑两种感染途径. 该模型包括未感染肝细胞、感染肝细胞、游离 HBV 病毒、CTL 免疫反应和抗体响应 5 个仓室. 定义 5 个阈值: 感染基本再生数  $R_0$ , 抗体免疫再生数  $R_1$ , CTL 免疫再生数  $R_2$ , CTL 免疫竞争再生数  $R_3$  和抗体免疫竞争再生数  $R_4$ . 得到了模型平衡点的存在唯一性. 通过分析特征方程、构造 Lyapunov 泛函和 Lasalle 不变原理, 建立了各类平衡点局部以及全局渐近稳定性的判定准则.

**关键词:** 适应性免疫反应; 离散时滞; 全局渐近稳定; Lyapunov 泛函; 饱和发生率

**DOI:** 10.13568/j.cnki.651094.651316.2023.11.29.0001

**中图分类号:** O175.1; R512.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-7675(2024)05-0519-013

**引文格式:** 王泽东, 张龙. 具有两种传播方式和适应性免疫时滞的 HBV 感染模型研究[J]. 新疆大学学报(自然科学版中英文), 2024, 41(5): 519-531.

**英文引文格式:** WANG Zedong, ZHANG Long. Study on HBV infection model with two kinds of transmission routes and adaptive immune delays[J]. Journal of Xinjiang University(Natural Science Edition in Chinese and English), 2024, 41(5): 519-531.

## Study on HBV Infection Model with Two Kinds of Transmission Routes and Adaptive Immune Delays

WANG Zedong, ZHANG Long

(School of Mathematics and System Sciences, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang 830017, China)

**Abstract:** In this paper, we propose a delayed HBV infection model with saturation incidence and adaptive immune response, considering two infection pathways. The model includes five compartments of uninfected hepatocytes, infected hepatocytes, free HBV virus, CTL immune response, and antibodies. Define five thresholds: infection basic reproductive number  $R_0$ , antibody immune reproductive number  $R_1$ , CTL immune reproductive number  $R_2$ , CTL immune competition reproductive number  $R_3$  and antibody immune competition reproductive number  $R_4$ . Five kinds of equilibria of the model are obtained. By analyzing the characteristic equations and constructing suitable Lyapunov functionals and Lasalle invariance principles, the criteria for local and global asymptotic stability of each equilibrium are established.

**Key words:** adaptive immune response; discrete delays; global asymptotically stable; Lyapunov functional; saturation incidence

## 0 引言

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的疫苗可预防的肝脏炎症. 当病毒感染者的血液、精液或其它体液进入未感染者的体内时, 乙型肝炎就会传播<sup>[1]</sup>. 乙肝目前被认为是世界上已知的最危险的疾病之一, 每年可导

\* 收稿日期: 2023-11-29

**基金项目:** 国家自然科学基金“多毒株-斑块间-体内外耦合传播动力学模型研究及应用”(12261087), “马尔可夫转换下的生态动力学模型研究及应用”(11861065); 新疆维吾尔自治区自然科学基金“具有空间扩散及多毒株耦合传播的传染病模型研究及应用”(2022D01E41); 新疆维吾尔自治区高校科研重点项目“多系统随机切换下的生态动力学模型研究及应用”(XJEDU20211002); 新疆维吾尔自治区应用数学重点实验室开放课题“生态稳定与传染病防控动力学研究”(2021D04014).

**作者简介:** 王泽东 (1995—), 男, 硕士生, 从事传染病动力学的研究, E-mail: 2469010092@qq.com.

**† 通讯作者:** 张龙 (1977—), 男, 博士, 教授, 主要从事传染病动力学的研究, E-mail: longzhang\_xj@sohu.com.

致约 110 万人死亡, 高于结核病和艾滋病相关的死亡人数, 并且全球约有 2.96 亿人为 HBV 携带者<sup>[1]</sup>.

近年来, 数学建模已经被广泛用来描述各种病毒感染的宿主内病毒动力学, 它们对于理解和刻画病原体在人体内的传播十分重要<sup>[2-3]</sup>. Nowak 等<sup>[2]</sup>首次研究了三维病毒-细胞感染模型.

人体的适应性免疫系统能在 HBV 病毒感染期间对病毒和受感染的细胞作出有效反应, 其中特异性的 CD4<sup>+</sup> T 细胞, CD8<sup>+</sup> T 细胞与中和性抗体应答有助于对 HBV 传播的控制<sup>[4-6]</sup>. CD4<sup>+</sup> T 细胞促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞与中和抗体的产生和保持<sup>[7]</sup>. CD8<sup>+</sup> T 细胞杀死被感染的肝细胞<sup>[8]</sup>. 中和抗体限制了病毒在肝脏细胞中的传播<sup>[9]</sup>. 这些免疫反应中一个或多个失调都会导致持续的 HBV 感染, 从而可能导致肝细胞发生癌变. Yousfi 等<sup>[3]</sup>提出了具有抗体和 CTL 免疫应答的 HBV 感染模型.

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \lambda - dx(t) - \frac{\beta v(t)x(t)}{x(t)+y(t)} \\ \dot{y}(t) = \frac{\beta v(t)x(t)}{x(t)+y(t)} - ay(t) - py(t)z(t) \\ \dot{v}(t) = ky(t) - uv(t) - qv(t)w(t) \\ \dot{w}(t) = gv(t)w(t) - hw(t) \\ \dot{z}(t) = cy(t)z(t) - bz(t) \end{cases} \quad (1)$$

其中:  $x(t)$  代表健康肝细胞,  $y(t)$  代表感染肝细胞,  $v(t)$  代表游离病毒,  $w(t)$  代表抗体,  $z(t)$  代表 CTL 免疫细胞, 健康肝细胞以速率  $\lambda$  产生, 死亡率为  $d$ , 被病毒感染的速率为  $\beta v(t)x(t)/(x(t)+y(t))$ , 感染肝细胞的死亡率为  $a$ , 游离病毒的释放率为  $k$ , 由 CTL 免疫反应杀死的感染细胞的速率为  $p$ . 病毒被抗体以  $q$  速率中和. 由病毒刺激产生抗体的速率为  $g$ , 衰亡速率为  $h$ . 由感染细胞刺激产生的 CTL 免疫细胞的速率为  $c$ , 衰亡速率为  $b$ .

此外, 在免疫反应模型中, 免疫反应时滞是不可忽视的<sup>[10-13]</sup>. HBV 的人和动物模型研究表明, 暴露在 HBV 感染中 7~10 周后, 会发生抗病毒特异性 T 细胞免疫反应<sup>[12]</sup>. 同样, 在黑猩猩最初感染 HCV 时, 在感染 8~12 周后检测到该病毒的特异性抗体反应<sup>[13]</sup>. Canabarro 等<sup>[11]</sup>研究了一个带有  $\dot{z}(t) = cz(t-\tau_2)y(t-\tau_2) - bz(t)$  的四维模型, 其中  $\tau_2$  表示抗原刺激 CTL 反应产生的时滞. Hattaf<sup>[10]</sup> 研究了一个带有  $\dot{w}(t) = rv(t-\tau_1)w(t-\tau_1) - hw(t)$  的四维模型, 其中  $\tau_1$  表示病毒刺激抗体反应产生的时滞.

进一步研究发现, 用来描述各种病毒感染的宿主内动力学的数学模型, 病毒的传播方式主要集中在病毒-细胞感染<sup>[14-15]</sup>. 然而有证据表明, 外泌体可以在细胞之间传递遗传物质<sup>[16]</sup>. Gummuluru 等<sup>[17]</sup>的数据表明, 细胞-细胞的传播是 HIV 病毒在人体内传播的主要方式. Bangham<sup>[18]</sup> 指出, HTLV-I 的感染主要也是通过细胞间的接触来实现的. 基于上述研究结果, Pan 等<sup>[19]</sup>构建了具有细胞-细胞和病毒-细胞传播方式的宿主内病毒感染模型.

考虑到健康的肝细胞具有增殖能力<sup>[20]</sup>, 因此它的生长具有密度依赖性. 所以健康肝细胞的 Logistic 增长和更一般的生长假设已被用于 HBV/HCV 感染模型中<sup>[15,21-23]</sup>. 在很多 HBV 感染模型中通常假设发生率是双线性<sup>[15]</sup>, 但实验表明, 在宿主细胞和病毒的相互作用范围内, 发病率可能不是线性的<sup>[24]</sup>. 陈和 Song 等<sup>[25-26]</sup>考虑了具有饱和发生率的病毒感染模型.

受到上述研究的启发, 本文建立了包含具有饱和发生率、免疫时滞、Logistic 增长和两种染病方式的 HBV 感染模型.

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \lambda + rx(t)\left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) - \mu_1 x(t) - \frac{\beta_1 x(t)v(t)}{1 + \alpha v(t)} - \frac{\beta_2 x(t)y(t)}{1 + \alpha y(t)} \\ \dot{y}(t) = \frac{\beta_1 x(t)v(t)}{1 + \alpha v(t)} + \frac{\beta_2 x(t)y(t)}{1 + \alpha y(t)} - \mu_2 y(t) - c_1 y(t)z(t) \\ \dot{v}(t) = ky(t) - \mu_3 v(t) - g_1 v(t)w(t) \\ \dot{w}(t) = g_2 w(t-\tau_1)v(t-\tau_1) - \mu_4 w(t) \\ \dot{z}(t) = c_2 z(t-\tau_2)y(t-\tau_2) - \mu_5 z(t) \end{cases} \quad (2)$$

其中:  $rx(t)(1-x(t)/K)$  代表肝细胞以 Logistic 函数增长,  $r$  为每个健康肝细胞的最大增殖率,  $K$  为承载能力.  $\beta_1 x(t)v(t)/(1+\alpha v(t))$  和  $\beta_2 x(t)y(t)/(1+\alpha y(t))$  代表在病毒-细胞和细胞-细胞的传播方式下产生感染细胞的速率, 模型 (2) 中所有参数都为正常数.

### 1 解的有界性、非负性和平衡点的存在性

令  $\tau = \max\{\tau_1, \tau_2\}$ ,  $R_+^5 = \{(u_1, u_2, u_3, u_4, u_5) : u_i \geq 0, i = 1, 2, 3, 4, 5\}$ ,  $C([- \tau, 0], R_+^5)$  表示将区间  $[- \tau, 0]$  映射到  $R_+^5$  的连续函数 Banach 空间. 模型 (2) 的初始条件如下

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

其中:  $\|\phi\| = \sup_{-\tau \leq t \leq 0} \{\phi(t)\}$ ,  $\phi(\theta) = (\phi_1(\theta), \phi_2(\theta), \phi_3(\theta), \phi_4(\theta), \phi_5(\theta)) \in C([- \tau, 0], R_+^5)$ . 由泛函微分方程<sup>[27]</sup>的基础理论, 容易验证模型 (2) 满足初始条件 (3) 的解  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t))^T$  在  $[0, T]$  上存在且唯一, 其中  $T \leq \infty$  为饱和解的最大存在范围. 关于模型 (2) 解的非负性和最终有界性有如下结论.

**定理 1** 令  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t))$  是模型 (2) 满足初始条件 (3) 的任意解, 则其在  $[0, +\infty)$  上是非负且最终有界.

**证明** 由模型 (2) 的前三个方程观察到

$$\begin{cases} \dot{x}(t) |_{x(t)=0} = \lambda \\ \dot{y}(t) |_{y(t)=0} = \frac{\beta_1 x(t)v(t)}{1 + \alpha v(t)} \\ \dot{v}(t) |_{v(t)=0} = ky(t) \end{cases} \quad (4)$$

假设  $\dot{v}(t) |_{v(t)=0} \geq 0$  对某些  $t \in [0, T]$  不成立, 即存在  $t_v$ ,

$$t_v = \inf \{t | v(t) = 0, \dot{v}(t) < 0, t \in [0, T]\},$$

因此,  $\dot{v}(t) |_{v(t_v)=0} = ky(t_v) < 0$ , 即可定义  $t_y$ ,

$$t_y = \inf \{t | y(t) = 0, \dot{y}(t) < 0, t \in [0, T]\},$$

很明显,  $t_y < t_v$ . 而根据  $t_y$  的定义, 有  $\dot{y}(t) |_{y(t_y)=0} = \beta_1 x(t_y)v(t_y)/(1 + \alpha v(t_y)) < 0$ , 而  $v(t_y) > 0$ , 那么有  $x(t_y) < 0$ . 然后可定义  $t_x$ .

$$t_x = \inf \{t | x(t) = 0, \dot{x}(t) < 0, t \in [0, T]\},$$

此时有  $t_x < t_y < t_v$ , 而  $\dot{x}(t_x) |_{x(t_x)=0} = \lambda$ , 这与  $t_x$  的定义  $\dot{x}(t_x) |_{x(t_x)=0} < 0$  相矛盾. 所以假设不成立, 即  $\dot{v}(t) |_{v(t)=0} \geq 0$  对所有的  $t \in [0, T]$  都成立. 所以  $v(t) \geq 0$  对于所有的  $t \in [0, T]$  都是成立的. 同理, 对于所有的  $t \in [0, T]$ , 都有  $x(t) \geq 0$  和  $y(t) \geq 0$  成立. 假设  $\dot{w}(t) |_{w(t)=0} \geq 0$  对某些  $t \in [0, T]$  不成立, 即存在  $t_w \in [0, T]$ , 使得  $w(t_w) = 0$ ,  $\dot{w}(t) |_{w(t)=0} < 0$ , 这与  $\dot{w}(t_w) |_{w(t_w)=0} = g_2 w(t_w - \tau_1)v(t_w - \tau_2) > 0$  矛盾. 假设不成立, 故当  $t \in [0, T]$  时, 有  $w(t) \geq 0$  成立. 同理可证对所有的  $t \in [0, T]$ ,  $z(t) \geq 0$  成立.

综上所述, 当  $t \in [0, +\infty)$  时, 满足初始条件 (3) 的模型 (2) 的解  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t))$  是非负的. 为了证明模型 (2) 解的有界性, 定义如下函数  $N(t)$ :

$$N(t) = x(t) + y(t) + \frac{\mu_2}{2k}v(t) + \frac{\mu_2 g_1}{2k g_2}w(t + \tau_1) + \frac{c_1}{c_2}z(t + \tau_2),$$

计算  $N(t)$  沿着模型 (2) 的解的导数可得

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= \lambda + rx(t)(1 - \frac{x(t)}{K}) - \mu_1 x(t) - \frac{1}{2}\mu_2 y(t) - \frac{\mu_2 \mu_3}{2k}v(t) - \frac{\mu_2 g_1 \mu_4}{2k g_2}w(t + \tau_1) - \frac{c_1}{c_2}\mu_5 z(t + \tau_2) \\ &\leq \lambda + \frac{rK}{4} - \mu_1 x(t) - \frac{1}{2}\mu_2 y(t) - \frac{\mu_2 \mu_3}{2k}v(t) - \frac{\mu_2 g_1 \mu_4}{2k g_2}w(t + \tau_1) - \frac{c_1}{c_2}\mu_5 z(t + \tau_2) \\ &\leq \lambda + \frac{rK}{4} - sN(t). \end{aligned}$$

其中:  $s = \min\{\mu_1, \mu_2/2, \mu_3, \mu_4, \mu_5\}$ . 根据比较原理可得:  $N(t) \leq (\lambda + rK/4)/s + B_1 e^{-st}$ , 且  $\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = (\lambda + rK/4)/s$ , 所以  $N(t)$  在  $[0, T]$  上是有界的. 故  $x(t), y(t), v(t), w(t), z(t)$  在  $[0, T]$  上也是有界的, 因此, 具有初始

条件(3)的模型(2)的任意解  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t))$  在  $[0, T)$  上都是非负且最终有界的. 由解的延拓定理知  $T = +\infty$ , 即模型(2)在初始条件(3)下的任意解  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t))$  在  $[0, +\infty)$  上是非负且最终有界的.

接下来, 讨论模型(2)平衡点的存在性. 首先, 模型(2)总是存在唯一的无感染平衡点  $E_0 = (x_0, 0, 0, 0, 0)$ , 其中  $x_0 = K[(r - \mu_1) + \sqrt{(r - \mu_1)^2 + 4\lambda r/K}]/2r$ .

定义模型(2)的基本再生数如下<sup>[19]</sup>:

$$R_0 = \frac{\mu_3 \beta_2 x_0}{\mu_2 \mu_3} + \frac{k \beta_1 x_0}{\mu_2 \mu_3} = R_{01} + R_{02} \quad (5)$$

它从生物学上描述了一个被感染的细胞在感染开始时产生的继发感染(二次感染细胞)的平均数量, 其中  $R_{01} = \mu_3 \beta_2 x_0 / \mu_2 \mu_3$  和  $R_{02} = k \beta_1 x_0 / \mu_2 \mu_3$  分别是细胞-细胞传播模式和病毒-细胞传播模式的基本再生数.

当  $R_0 > 1$  时, 模型(2)存在无免疫感染平衡点  $E_1 = (x_1, y_1, v_1, 0, 0)$ , 其中

$$y_1 = \frac{1}{\mu_2} \left[ \lambda + r x_1 \left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1 \right], v_1 = \frac{k}{\mu_2 \mu_3} \left[ \lambda + r x_1 \left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1 \right].$$

根据模型(2)的第二个等式和  $y_1$  的表达式可构造函数:

$$y = F_1(x) = \frac{1}{\mu_2} \left[ \lambda + r x \left(1 - \frac{x}{K}\right) - \mu_1 x \right], x = G_1(y) = \frac{k \alpha^2 \mu_2 y^2 + (\mu_2 \mu_3 \alpha + k \alpha \mu_2) y + \mu_2 \mu_3}{(k \alpha \beta_2 + k \alpha \beta_1) y + (\beta_2 \mu_3 + k \beta_1)},$$

$$G_1'(y) = \frac{k \alpha^2 \mu_2 (k \alpha \beta_2 + k \alpha \beta_1) y^2 + 2 k \alpha^2 \mu_2 (\beta_2 \mu_3 + k \beta_1) y + (\mu_2 \mu_3 \alpha \beta_2 \mu_3 + k^2 \beta_1 \alpha \mu_2)}{[(k \alpha \beta_2 + k \alpha \beta_1) y + (\beta_2 \mu_3 + k \beta_1)]^2} > 0,$$

即  $x$  是关于  $y$  的增函数. 对于函数  $G_1(y)$  来说, 令  $y = 0$ , 可得  $x_1' = \mu_2 \mu_3 / (k \beta_1 + \beta_2 \mu_3)$ . 而当  $R_0 > 1$  时, 有  $x_0 > \mu_2 \mu_3 / (k \beta_1 + \beta_2 \mu_3) = x_1'$ . 而  $G_1(y)$  为增函数, 由图 1(a) 可知, 存在唯一正的常数  $x_1 \in (x_1', x_0)$ . 使得  $y_1, v_1$  也是唯一正的常数. 即当  $R_0 > 1$  时, 模型(2)存在唯一正的非免疫感染平衡点  $E_1$ .

定义抗体免疫再生数<sup>[28]</sup>

$$R_1 = \frac{g_2 v_1}{\mu_4} = \frac{g_2 k}{\mu_4 \mu_3 \mu_2} \left[ \lambda + r x_1 \left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1 \right] \quad (6)$$

$R_1$  表示当病毒成功感染且 CTL 免疫应答尚未建立时, 被病毒激活的抗体免疫细胞的平均数量.

定义 CTL 免疫再生数<sup>[23]</sup>

$$R_2 = \frac{c_2 y_1}{\mu_5} = \frac{c_2}{\mu_5 \mu_2} \left[ \lambda + r x_1 \left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1 \right] \quad (7)$$

$R_2$  表示当病毒成功感染且抗体免疫应答尚未建立时, 被感染细胞激活的 CTL 免疫细胞的平均数量.

当  $R_1 > 1$  时, 模型(2)存在具有抗体免疫感染平衡点  $E_2 = (x_2, y_2, v_2, w_2, 0)$ , 其中

$$y_2 = \frac{1}{\mu_2} \left[ \lambda + r x_2 \left(1 - \frac{x_2}{K}\right) - \mu_1 x_2 \right], v_2 = \frac{\mu_4}{g_2}, w_2 = \frac{\mu_3}{g_1} \left[ \frac{k g_2}{\mu_4 \mu_3 \mu_2} (\lambda + r x_2 (1 - \frac{x_2}{K}) - \mu_1 x_2) - 1 \right].$$

根据模型(2)的第二个等式构造函数可得:

$$x = G_2(y) = \frac{\mu_2 y (1 + \alpha y) (g_2 + \alpha \mu_4)}{\beta_2 y (g_2 + \alpha \mu_4) + \beta_1 \mu_4 (1 + \alpha y)},$$

$$G_2'(y) = \frac{(g_2 + \alpha \mu_4) \mu_2 \alpha [\beta_2 (g_2 + \alpha \mu_4) + \beta_1 \mu_4 \alpha] y^2 + 2 (g_2 + \alpha \mu_4) \mu_2 \alpha \beta_1 \mu_4 y + (g_2 + \alpha \mu_4) \mu_2 \beta_1 \mu_4}{[(\beta_2 (g_2 + \alpha \mu_4) + \beta_1 \mu_4 \alpha) y + \beta_1 \mu_4]^2} > 0.$$

即  $G_2(y)$  关于  $y$  单调增. 对于  $G_2(y)$  来说:  $y = 0$  时,  $x = G_2(y) = 0$ . 当  $y = \mu_3 \mu_4 / k g_2$  时,  $x = G_1(y) = G_2(y)$ . 当  $R_1 > 1$  时, 有  $y_1 > \mu_3 \mu_4 / k g_2$ . 我们不妨设  $x_2' = G_1(\mu_3 \mu_4 / k g_2) = G_2(\mu_3 \mu_4 / k g_2)$ , 根据图 1(b), 有  $y_2 > \mu_3 \mu_4 / k g_2$ , 自然有  $w_2 > 0$ . 且由图 1(b) 可知:  $x_2, w_2, y_2$  都是唯一的. 即当  $R_1 > 1$  时, 模型(2)存在唯一具有抗体免疫反应的感染平衡点  $E_2 = (x_2, y_2, v_2, w_2, 0)$ .

当  $R_2 > 1$  时, 模型(2)存在具有 CTL 免疫反应的感染平衡点  $E_3 = (x_3, y_3, v_3, 0, z_3)$ , 其中

$$y_3 = \frac{\mu_5}{c_2}, v_3 = \frac{k \mu_5}{c_2 \mu_3}, z_3 = \frac{\mu_2}{c_1} \left[ \frac{c_2}{\mu_5 \mu_2} (\lambda + r x_3 (1 - \frac{x_3}{K}) - \mu_1 x_3) - 1 \right].$$

根据模型 (2) 的第二个等式和  $z_3$  的表达式可构造函数:

$$x = G_3(z) = \frac{(c_1 z + \mu_2)(c_2 \mu_3 + k \alpha \mu_5)(c_2 + \alpha \mu_5)}{k \beta_1 (c_2^2 + c_2 \alpha \mu_5) + \beta_2 (c_2^2 \mu_3 + k \alpha c_2 \mu_5)},$$

$$z = F_3(x) = \frac{\mu_2}{c_1} \left[ \frac{c_2}{\mu_5 \mu_2} (\lambda + r x (1 - \frac{x}{K}) - \mu_1 x) - 1 \right].$$

且  $G_3(z)$  关于  $z$  单调增. 设  $z = F_3(x)$  的一个正根为  $x_3''$ . 由图 1(c) 可知,  $x_3'' > x_1$ . 而对于  $x = G_3(z)$  来说, 令  $z = 0$ , 可得  $x_3' = [\mu_2(c_2 \mu_3 + k \alpha \mu_5)(c_2 + \alpha \mu_5)] / [k \beta_1 (c_2^2 + c_2 \alpha \mu_5) + \beta_2 (c_2^2 \mu_3 + k \alpha c_2 \mu_5)] = G_1(y_3)$ .

当  $R_2 > 1$  时, 有  $y_1 > \mu_5/c_2 = y_3$ , 而  $G_1(y)$  是增函数, 所以有  $x_3' < x_1 < x_3''$ . 又因为  $G_3(z)$  为增函数,  $G_3(z)$  和  $F_3(x)$  的交点为  $x_3$ , 由图 1(c) 可知  $x_3' < x_3 < x_3''$ , 此时有  $z_3 > 0$  且  $z_3$  是唯一的.

综上, 当  $R_2 > 1$  时, 模型 (2) 存在唯一具有 CTL 免疫反应的感染平衡点  $E_3 = (x_3, y_3, v_3, 0, z_3)$ .

定义模型 (2) 的 CTL 免疫竞争基本再生数<sup>[28]</sup>

$$R_3 = \frac{c_2}{\mu_5} y_2 = \frac{c_2}{\mu_5} \left[ \lambda + r x_2 (1 - \frac{x_2}{K}) - \mu_1 x_2 \right] \tag{8}$$

$R_3$  表示在建立抗体免疫应答的条件下, 被感染细胞激活的 CTL 免疫细胞的平均数量.

定义模型 (2) 的抗体免疫竞争基本再生数<sup>[28]</sup>

$$R_4 = g_2 \frac{1}{\mu_4} v_3 = g_2 \frac{1}{\mu_4} \frac{k \mu_5}{c_2 \mu_3} \tag{9}$$

$R_4$  表示在建立 CTL 免疫应答的条件下, 被病毒刺激产生的抗体免疫细胞的平均数量.

当  $R_3 > 1$  且  $R_4 > 1$  时, 模型 (2) 存在具有适应性免疫 (同时带有 CTL 免疫和抗体免疫) 的感染平衡点  $E_4 = (x_4, y_4, v_4, w_4, z_4)$ , 其中

$$y_4 = \frac{\mu_4}{g_2}, v_4 = \frac{\mu_5}{c_2}, w_4 = \frac{k \mu_5 g_2 - c_2 \mu_3 \mu_4}{g_1 \mu_4 c_2}, z_4 = \frac{\mu_2}{c_1} \left[ \frac{c_2}{\mu_2 \mu_5} (\lambda + r x_4 (1 - \frac{x_4}{K}) - \mu_1 x_4) - 1 \right].$$

根据模型 (2) 的第二个等式  $\beta_1 x_4 v_4 / (1 + \alpha v_4) + \beta_2 x_4 y_4 / (1 + \alpha y_4) - \mu_2 y_4 - c_1 y_4 z_4 = 0$  可构造函数,

$$x = G_4(z) = \frac{c_1 \mu_5 z (g_2 + \alpha \mu_4)(c_2 + \alpha \mu_5) + \mu_2 \mu_5 (g_2 + \alpha \mu_4)(c_2 + \alpha \mu_5)}{c_2 [\beta_1 \mu_4 (c_2 + \alpha \mu_5) + \beta_2 \mu_5 (g_2 + \alpha \mu_4)]}.$$

$z = F_3(x) = (\mu_2/c_1)[c_2/(\mu_2 \mu_5)(\lambda + r x (1 - x/K) - \mu_1 x) - 1]$ . 且  $x = G_4(z)$  关于  $z$  单调增, 而  $F_3(x)$  的正根依然是  $x_3''$ .

当  $R_3 > 1$  时, 有  $y_2 > \mu_5/c_2$ , 根据图 1(d) 可知  $x_3'' > x_2$ . 对于函数  $G_4(z)$  来说, 令  $z = 0$ , 有  $x_4' = \mu_2 \mu_5 (g_2 + \alpha \mu_4)(c_2 + \alpha \mu_5) / c_2 [\beta_1 \mu_4 (c_2 + \alpha \mu_5) + \beta_2 \mu_5 (g_2 + \alpha \mu_4)]$ , 而对于函数  $x = G_2(y) = \mu_2 y (1 + \alpha y)(g_2 + \alpha \mu_4) / [\beta_2 y (g_2 + \alpha \mu_4) + \beta_1 \mu_4 (1 + \alpha y)]$ , 当  $y = \mu_5/c_2$  时, 有  $x_2' = x_4'$ . 由图 1(d) 可知,  $x_4' < x_4 < x_4''$ , 且  $x_4$  是唯一的, 此时有  $z_4 = F_3(x_4) > 0$ . 且  $z_4$  是唯一的. 当  $R_4 > 1$  时, 有  $k \mu_5 g_2 > c_2 \mu_3 \mu_4$ , 于是有  $w_4 > 0$ .

综上所述, 当  $R_3 > 1$  和  $R_4 > 1$  时, 模型 (2) 存在具有适应性免疫 (同时带有 CTL 免疫和抗体免疫) 的感染平衡点  $E_4 = (x_4, y_4, v_4, w_4, z_4)$ .

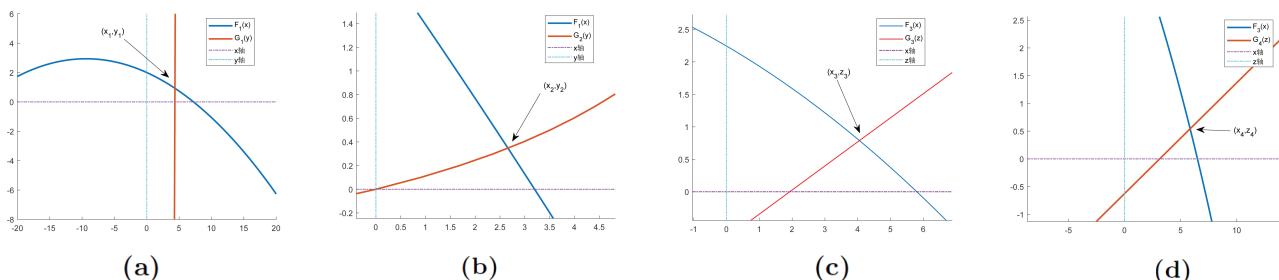


图 1 模型 (2) 存在且唯一的四类感染平衡点  $E_1, E_2, E_3, E_4$

## 2 平衡点的局部渐近稳定性

**定理 2** 当  $R_0 < 1$  (或  $R_0 > 1$ ) 时, 模型 (2) 的无感染平衡点  $E_0$  局部渐近稳定 (或不稳定).

**证明** 模型 (2) 在平衡点  $E_0$  处的线性化系统的特征方程是

$$\left(s + \sqrt{(r - \mu_1)^2 + \frac{4\lambda r}{K}}\right)(s + \mu_4)(s + \mu_5)f_1(s) = 0,$$

其中

$$f_1(s) = s^2 - (\beta_2 x_0 - \mu_2 - \mu_3)s + \mu_2 \mu_3 - (\beta_2 \mu_3 x_0 + k\beta_1 x_0).$$

特征方程的 3 个特征值为  $s_1 = -\sqrt{(r - \mu_1)^2 + 4\lambda r/K}$ ,  $s_2 = -\mu_4$ ,  $s_3 = -\mu_5$ . 所以  $E_0$  的稳定性取决于  $f_1(s)$ .  $f_1(s) = 0$  的两个根分别设为  $s_4$  和  $s_5$ . 根据韦达定理,

$$s_4 + s_5 = \beta_2 x_0 - \mu_2 - \mu_3, \quad s_4 s_5 = \mu_2 \mu_3 - (\beta_2 \mu_3 x_0 + k\beta_1 x_0).$$

当  $R_0 < 1$  时,  $(\beta_2 \mu_3 + k\beta_1)x_0 < \mu_2 \mu_3$ ,  $\beta_2 x_0 < \mu_2$ . 所以有  $s_4 + s_5 < 0$ ,  $s_4 s_5 > 0$ . 故当  $R_0 < 1$  时, 二次方程  $f(s)$  的根具有负实部.

同样的, 当  $R_0 > 1$  时,  $(\beta_2 \mu_3 + k\beta_1)x_0 > \mu_2 \mu_3$ . 所以  $s_4 s_5 < 0$ . 故当  $R_0 > 1$  时, 二次方程  $f(s)$  有一个正实根.

所以, 当  $R_0 < 1$  时, 在  $E_0$  处特征方程的所有特征值都具有负实部, 所以无感染平衡点  $E_0$  局部渐近稳定. 当  $R_0 > 1$  时, 在  $E_0$  处存在特征方程的一个正的特征值, 所以无感染平衡点  $E_0$  不稳定.

**定理 3** 当  $R_0 > 1$ ,  $R_1 < 1$ ,  $R_2 < 1$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 的无免疫感染平衡点  $E_1$  局部渐近稳定.

**证明** 模型 (2) 在  $E_1$  处线性化后的特征方程是

$$[s - (e^{-s\tau_1} g_2 v_1 - \mu_4)][s - (e^{-s\tau_2} c_2 y_1 - \mu_5)]f_2(s) = 0.$$

令  $g_1(s) = s - (e^{-s\tau_1} g_2 v_1 - \mu_4)$ ,  $g_2(s) = s - (e^{-s\tau_2} c_2 y_1 - \mu_5)$ . 当  $R_1 > 1$  时, 有  $g_1(0) < 0$ ,  $g_1(+\infty) = +\infty$ . 且  $g_1(s)$  是连续函数, 那么  $g_1(s) = 0$  至少有一个非负的实根. 同理, 当  $R_2 > 1$  时, 有  $g_2(0) < 0$ ,  $g_2(+\infty) = +\infty$ . 且  $g_2(s)$  是连续函数, 那么  $g_2(s) = 0$  至少也有一个非负的实根. 故当  $R_1 > 1$  或  $R_2 > 1$  时,  $E_1$  是不稳定的.

而当  $R_1 < 1$  且  $R_2 < 1$  时, 令  $g_2(s) = 0$ , 并假设  $s = x + iy$  ( $x, y \in R, x > 0$ ), 则

$$1 = \frac{e^{-s\tau_2} c_2 y_1}{s + \mu_5} < \frac{|e^{-s\tau_2} c_2 y_1|}{|s + \mu_5|} < \frac{|c_2 y_1|}{|\mu_5|} < 1.$$

矛盾, 假设不成立, 所以  $x < 0$ . 因此, 函数  $g_1(s) = 0$  的根具有负实部. 同理,  $g_2(s) = 0$  的根也具有负实部. 所以  $E_1$  的稳定性取决于  $f_2(s)$ . 由计算易得

$$f_2(s) = \lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C, \text{ 其中}$$

$$A = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 - r + \frac{2rx_1}{K} + \frac{\beta_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + \frac{\beta_2 y_1}{1 + \alpha y_1} - \frac{\beta_2 x_1}{(1 + \alpha y_1)^2},$$

$$B = \left(\frac{\beta_2 x_1}{1 + \alpha y_1} - \mu_2 - \mu_3\right)\left(r - \frac{2rx_1}{K} - \mu_1\right) + (\mu_2 + \mu_3)\left(\frac{\beta_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + \frac{\beta_2 y_1}{1 + \alpha y_1}\right) + \mu_3\left(\mu_2 - \frac{\beta_2 x_1}{(1 + \alpha y_1)^2}\right) - \frac{k\beta_1 x_1}{(1 + \alpha v_1)^2},$$

$$C = \left(r - \frac{2rx_1}{K} - \mu_1\right)\left(\frac{k\beta_1 x_1}{(1 + \alpha v_1)^2} + \frac{\mu_3 \beta_2 x_1}{(1 + \alpha y_1)^2} - \mu_3 \mu_2\right) + \mu_2 \mu_3 \left(\frac{\beta_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + \frac{\beta_2 y_1}{1 + \alpha y_1}\right).$$

这里假设  $r < \mu_1$ . 那么对于  $A$  来说,  $\mu_1 - r > 0$ ,  $\mu_2 - (\beta_2 x_1)/(1 + \alpha y_1)^2$ , 故  $A > 0$ . 对于  $B$  来说,  $((\beta_2 x_1)/(1 + \alpha y_1) - \mu_2 - \mu_3)(r - (2rx_1/K) - \mu_1) > 0$ ,  $\mu_3 \mu_2 - (\beta_2 x_1 \mu_3)/(1 + \alpha y_1)^2 - (k\beta_1 x_1)/(1 + \alpha v_1)^2 > 0$ , 故  $B > 0$ . 对于  $C$  来说,  $r - (2rx_1/K) - \mu_1 < 0$ ,  $(k\beta_1 x_1)/(1 + \alpha v_1)^2 + (\mu_3 \beta_2 x_1)/(1 + \alpha y_1)^2 - \mu_3 \mu_2 < 0$ , 故  $C > 0$ .

$$\begin{aligned} A \times B - C &= \left[\left(\mu_1 + \mu_3 + \frac{2rx_1}{K} - r\right) + \left(\mu_2 + \frac{\beta_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + \frac{\beta_2 y_1}{1 + \alpha y_1} - \frac{\beta_2 x_1}{(1 + \alpha y_1)^2}\right)\right] \\ &\times \left[\left(\frac{\beta_2 x_1}{1 + \alpha y_1} - \mu_2 - \mu_3\right)\left(r - \frac{2rx_1}{K} - \mu_1\right) + (\mu_2 + \mu_3)\left(\frac{\beta_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + \frac{\beta_2 y_1}{1 + \alpha y_1}\right)\right. \\ &\left. + \left(\mu_3 \mu_2 - \frac{\beta_2 x_1 \mu_3}{(1 + \alpha y_1)^2} - \frac{k\beta_1 x_1}{(1 + \alpha v_1)^2}\right)\right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & - \left[ \left( r - \frac{2rx_1}{K} - \mu_1 \right) \left( \frac{k\beta_1x_1}{(1+\alpha v_1)^2} + \frac{\mu_3\beta_2x_1}{(1+\alpha y_1)^2} - \mu_3\mu_2 \right) + \mu_2\mu_3 \left( \frac{\beta_1v_1}{1+\alpha v_1} + \frac{\beta_2y_1}{1+\alpha y_1} \right) \right] \\
 & > \left( \mu_2 + \frac{\beta_1v_1}{1+\alpha v_1} + \frac{\beta_2y_1}{1+\alpha y_1} - \frac{\beta_2x_1}{(1+\alpha y_1)^2} \right) \left[ \left( \frac{\beta_2x_1}{1+\alpha y_1} - \mu_2 - \mu_3 \right) \left( r - \frac{2rx_1}{K} - \mu_1 \right) \right. \\
 & \left. + \left( \mu_3\mu_2 - \frac{\beta_2x_1\mu_3}{(1+\alpha y_1)^2} - \frac{k\beta_1x_1}{(1+\alpha v_1)^2} \right) \right] > 0.
 \end{aligned}$$

根据 Routh-Hurwitz 准则, 可知  $f_2(s) = 0$  的 3 个根都具有负实部. 即当  $R_0 > 1, R_1 < 1, R_2 < 1$ , 且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 在点  $E_1$  处特征方程的特征根都具有负实部, 所以无免疫感染平衡点  $E_1$  局部渐近稳定.

注: 由于模型 (2) 的其余各类感染平衡点  $E_2, E_3, E_4$  线性化系统的特征方程很复杂, 在此我们没有进行局部稳定性的理论分析.

### 3 平衡点的全局渐近稳定性

假设  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t))$  是模型 (2) 满足初始条件 (3) 的正解.

**定理 4** 当  $R_0 \leq 1$  时, 模型 (2) 的无感染平衡点  $E_0$  全局渐近稳定.

**证明** 定义函数  $H(\xi) = \xi - 1 - \ln \xi, \xi > 0$  以及 Lyapunov 泛函  $L_1(t)$  如下

$$L_1(t) = L_{11}(t) + L_{12}(t),$$

$$L_{11}(t) = x_0 H\left(\frac{x(t)}{x_0}\right) + y(t) + \frac{\beta_1x_0}{\mu_3}v(t) + \frac{\beta_1g_1x_0}{g_2\mu_3}w(t) + \frac{c_1}{c_2}z(t),$$

$$L_{12}(t) = \frac{\beta_1x_0g_1}{\mu_3} \int_{t-\tau_1}^t v(\theta)w(\theta)d\theta + c_1 \int_{t-\tau_2}^t z(\theta)y(\theta)d\theta.$$

对于  $L_1(t)$  沿着模型 (2) 的解关于  $t$  求导, 可得:

$$\begin{aligned}
 \frac{dL_1(t)}{dt} &= \frac{x(t) - x_0}{x(t)} \left[ \lambda + rx(t) \left( 1 - \frac{x(t)}{K} \right) - \mu_1x(t) - \frac{\beta_1x(t)v(t)}{1+\alpha v(t)} + \frac{\beta_2x(t)y(t)}{1+\alpha y(t)} \right] \\
 &+ \frac{\beta_1x(t)v(t)}{1+\alpha v(t)} + \frac{\beta_2x(t)y(t)}{1+\alpha y(t)} - \mu_2y(t) - c_1z(t)y(t) + \frac{\beta_1x_0}{\mu_3}(ky(t) - \mu_3v(t) - g_1v(t)w(t)) \\
 &+ \frac{\beta_1g_1x_0}{g_2\mu_3}(g_2w(t-\tau_1)v(t-\tau_1) - \mu_4w(t)) + \frac{c_1}{c_2}(c_2z(t-\tau_2)y(t-\tau_2) - \mu_5z(t)) \\
 &+ \frac{\beta_1x_0g_1}{\mu_3}(v(t)w(t) - v(t-\tau_1)w(t-\tau_1)) + c_1(z(t)y(t) - z(t-\tau_2)y(t-\tau_2)) \\
 &= \frac{r - \mu_1}{x(t)}(x(t) - x_0)^2 - \frac{r}{K}(x(t) + x_0)(x(t) - x_0)^2 + \frac{\beta_1x_0v(t)}{1+\alpha v(t)} + \frac{\beta_2x_0y(t)}{1+\alpha y(t)} \\
 &- \mu_2y(t) + \frac{\beta_1x_0ky(t)}{\mu_3} - \beta_1x_0v(t) - \frac{\mu_4g_1\beta_1x_0}{g_2\mu_3}w(t) - \frac{c_1\mu_5}{c_2}z(t) \\
 &\leq \beta_2x_0y(t) - \mu_2y(t) + \frac{\beta_1x_0ky(t)}{\mu_3} = \mu_2y(t) \left( \frac{\beta_2x_0}{\mu_2} + \frac{\beta_1x_0k}{\mu_2\mu_3} - 1 \right) = \mu_2y(t)(R_0 - 1) \leq 0.
 \end{aligned}$$

因此, 当  $R_0 \leq 1$  时,  $dL_1(t)/dt \leq 0$ .  $dL_1(t)/dt = 0$  当且仅当  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t)) = (x_0, 0, 0, 0, 0)$ . 由 Lasalle 不变原理可知, 当  $R_0 \leq 1$  时, 无感染平衡点  $E_0$  全局渐近稳定.

**定理 5** 当  $R_0 > 1, R_1 \leq 1, R_2 \leq 1$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 的无免疫感染平衡点  $E_1$  全局渐近稳定.

**证明** 定义 Lyapunov 泛函  $L_2(t)$  如下

$$L_2(t) = L_{21}(t) + L_{22}(t) + L_{23}(t)$$

$$L_{21}(t) = x_1 H\left(\frac{x(t)}{x_1}\right) + y_1 H\left(\frac{y(t)}{y_1}\right) + \frac{\beta_1x_1v_1}{ky_1(1+\alpha y_1)}v_1 H\left(\frac{v(t)}{v_1}\right) + \frac{c_1}{c_2}z(t) + \frac{\beta_1g_1x_1v_1}{kg_2y_1(1+\alpha v_1)}w(t).$$

$$L_{22}(t) = \frac{\beta_1g_1v_1x_1}{ky_1(1+\alpha v_1)} \int_{t-\tau_1}^t w(\theta)v(\theta)d\theta + c_1 \int_{t-\tau_2}^t y(\theta)z(\theta)d\theta.$$

$$L_{23}(t) = \frac{\beta_1 x_1 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v_1)}{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v(\theta))}\right) d\theta + \frac{\beta_2 x_1 y(t)}{1 + \alpha y(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y_1)}{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y(\theta))}\right) d\theta.$$

对  $L_2(t)$  沿着模型 (2) 的解关于  $t$  求导, 可得

$$\begin{aligned} \frac{dL_{21}(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{x_1}{x(t)}\right) \left[\lambda + rx(t)\left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) - \mu_1 x(t) - \frac{\beta_1 x(t)v(t)}{1 + \alpha v(t)} - \frac{\beta_2 x(t)y(t)}{1 + \alpha y(t)}\right] \\ &\quad + \left(1 - \frac{y_1}{y(t)}\right) \left[\frac{\beta_1 x(t)v(t)}{1 + \alpha v(t)} + \frac{\beta_2 x(t)y(t)}{1 + \alpha y(t)} - \mu_2 y(t) - c_1 y(t)z(t)\right] \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_1 v_1}{ky_1(1 + \alpha y_1)} \left(1 - \frac{v_1}{v(t)}\right) (ky(t) - \mu_3 v(t) - g_1 v(t)w(t)) \\ &\quad + \frac{c_1}{c_2} [c_2 z(t - \tau_2)y(t - \tau_2) - \mu_5 z(t)] + \frac{\beta_1 g_1 x_1 v_1}{kg_2 y_1(1 + \alpha v_1)} [g_2 w(t - \tau_1)v(t - \tau_1) - \mu_4 w(t)], \\ \frac{dL_{22}(t)}{dt} &= \frac{\beta_1 g_1 x_1 v_1}{ky_1(1 + \alpha v_1)} [w(t)v(t) - w(t - \tau_1)v(t - \tau_1)] + c_1 [y(t)z(t) - y(t - \tau_2)z(t - \tau_2)], \\ \frac{dL_{23}(t)}{dt} &= \frac{\beta_1 x_1 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \left[\frac{\beta_1 v(t)/(1 + \alpha v_1)}{\beta_1 v(t)/(1 + \alpha v(t))} - 1 - \ln \frac{\beta_1 v(t)/(1 + \alpha v_1)}{\beta_1 v(t)/(1 + \alpha v(t))}\right] \\ &\quad + \frac{\beta_2 x_1 y(t)}{1 + \alpha y(t)} \left[\frac{\beta_2 y(t)/(1 + \alpha y_1)}{\beta_2 y(t)/(1 + \alpha y(t))} - 1 - \ln \frac{\beta_2 y(t)/(1 + \alpha y_1)}{\beta_2 y(t)/(1 + \alpha y(t))}\right]. \\ \frac{dL_2(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{x_1}{x(t)}\right) \left[(\lambda + rx(t)\left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) - \mu_1 x(t)) - (\lambda + rx_1\left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1)\right] \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} - \frac{x_1}{x(t)} \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} - \frac{v_1}{v(t)} \frac{y(t)}{y_1} \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + (R_1 - 1) + (R_2 - 1) \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} \left(2 - \frac{x(t)v(t)y_1/(1 + \alpha v(t))}{x_1 v_1 y(t)/(1 + \alpha v_1)} - \frac{v(t)(1 + \alpha v_1)}{v_1(1 + \alpha v(t))} \ln \frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_1}\right), \\ \frac{dL_2(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{x_1}{x(t)}\right) \left[(\lambda + rx(t)\left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) - \mu_1 x(t)) - (\lambda + rx_1\left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1)\right] \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} - \frac{x_1}{x(t)} \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} - \frac{v_1}{v(t)} \frac{y(t)}{y_1} \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} + (R_1 - 1) + (R_2 - 1) \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} \left(2 - \frac{x(t)v(t)y_1/(1 + \alpha v(t))}{x_1 v_1 y(t)/(1 + \alpha v_1)} - \frac{v(t)(1 + \alpha v_1)}{v_1(1 + \alpha v(t))} \ln \frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_1}\right) \\ &\quad + \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} \left(2 - \frac{x_1}{x(t)} - \frac{x(t)v(t)y_1/(1 + \alpha v(t))}{x_1 v_1 y(t)/(1 + \alpha v_1)} - \frac{y(t)(1 + \alpha y_1)}{y_1(1 + \alpha y(t))} \ln \frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_1}\right), \\ &= \left(1 - \frac{x_1}{x(t)}\right) \left[(\lambda + rx(t)\left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) - \mu_1 x(t)) - (\lambda + rx_1\left(1 - \frac{x_1}{K}\right) - \mu_1 x_1)\right] + (R_1 - 1) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} H\left(\frac{x_1}{x(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} H\left(\frac{x(t)v(t)y_1(1 + \alpha v_1)}{x_1 v_1 y(t)(1 + \alpha v(t))}\right) - \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} H\left(\frac{x_1}{x(t)}\right) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} \left[\ln \frac{y_1 v(t)(1 + \alpha v_1)}{y(t)v_1(1 + \alpha v(t))} + \frac{v(t)(1 + \alpha v_1)}{v_1(1 + \alpha v(t))} \ln \frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_1}\right] + (R_2 - 1) \\ &\quad - \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} \left[\ln \frac{1 + \alpha y_1}{1 + \alpha y(t)} + \frac{y(t)(1 + \alpha y_1)}{y_1(1 + \alpha y(t))} \ln \frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_1}\right] + \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} - \frac{v_1 y(t)\beta_1 x_1 v_1}{v(t)y_1(1 + \alpha v_1)} \\ &\quad - \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} H\left(\frac{x(t)}{x_1} \frac{1 + \alpha y_1}{1 + \alpha y(t)}\right), \\ &= \left(1 - \frac{x_1}{x(t)}\right) [n(x(t)) - n(x_1)] + (R_1 - 1) + (R_2 - 1) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} H\left(\frac{x_1}{x(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} H\left(\frac{x(t)v(t)y_1(1 + \alpha v_1)}{x_1 v_1 y(t)(1 + \alpha v(t))}\right) - \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} H\left(\frac{x_1}{x(t)}\right) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} \left(\frac{v(t) - v_1}{v_1(1 + \alpha v(t))}\right) \ln \frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_1} - \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} \left(\frac{y(t) - y_1}{y_1(1 + \alpha y(t))}\right) \ln \frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_1} \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_1 v_1}{1 + \alpha v_1} H\left(\frac{y(t)v_1}{y_1 v(t)}\right) - \frac{\beta_2 x_1 y_1}{1 + \alpha y_1} H\left(\frac{x(t)}{x_1} \frac{(1 + \alpha y_1)}{(1 + \alpha y(t))}\right). \end{aligned}$$

此时  $n(x) = \lambda + rx(1 - (x/K)) - \mu_1 x$ . 根据图 1 可知  $(x - x_1)(n(x(t)) - n(x_1)) \leq 0$  ( $r < \mu_1$ ).

所以当  $R_0 > 1$  且  $R_1 \leq 1, R_2 \leq 1, r < \mu_1$  时, 有  $dL_2(t)/dt \leq 0$ .  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t)) = (x_1, y_1, v_1, 0, 0)$  当且仅当  $dL_2(t)/dt = 0$ . 由 Lasalle 不变原理可知, 当  $R_0 > 1, R_1 \leq 1, R_2 \leq 1$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 无免疫感染平衡点  $E_1$  全局渐近稳定.

**定理 6** 当  $R_0 > 1, R_1 > 1, R_3 \leq 1, \tau_1 = 0$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 具抗体免疫感染平衡点  $E_2$  全局渐近稳定.

**证明** 定义 Lyapunov 泛函  $L_3(t)$  如下

$$L_3(t) = L_{31}(t) + L_{32}(t) + L_{33}(t),$$

$$L_{31}(t) = x_2 H\left(\frac{x(t)}{x_2}\right) + y_2 H\left(\frac{y(t)}{y_2}\right) + \frac{\beta_1 x_2 v_2}{k y_2 (1 + \alpha v_2)} v_2 H\left(\frac{v(t)}{v_2}\right) + \frac{\beta_1 g_1 x_2 v_2}{k g_2 y_2 (1 + \alpha v_2)} w_2 H\left(\frac{w(t)}{w_2}\right),$$

$$L_{32}(t) = \frac{c_1}{c_2} z(t) + c_1 \int_{t-\tau_2}^t y(\theta) z(\theta) d\theta,$$

$$L_{33}(t) = \frac{\beta_1 x_2 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v_2)}{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v(\theta))}\right) d\theta + \frac{\beta_2 x_2 y(t)}{1 + \alpha y(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y_2)}{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y(\theta))}\right) d\theta.$$

对  $L_3(t)$  沿着模型 (2) 的解关于  $t$  求导可得,

$$\begin{aligned} \frac{dL_3(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{x_2}{x(t)}\right) \left[ n(x(t)) - n(x_2) + \frac{\beta_1 x_2 v_2}{1 + \alpha v_2} + \frac{\beta_2 x_2 y_2}{1 + \alpha y_2} - \frac{\beta_1 x(t) v(t)}{1 + \alpha v(t)} - \frac{\beta_2 x(t) y(t)}{1 + \alpha y(t)} \right] \\ &+ \left(1 - \frac{y_2}{y(t)}\right) \left[ \frac{\beta_1 x(t) v(t)}{1 + \alpha v(t)} + \frac{\beta_2 x(t) y(t)}{1 + \alpha y(t)} - \frac{y(t)}{y_2} \left( \frac{\beta_1 x_2 v_2}{1 + \alpha v_2} + \frac{\beta_2 x_2 y_2}{1 + \alpha y_2} \right) - c_1 y(t) z(t) \right] \\ &+ \frac{\beta_1 x_2 v_2}{k y_2 (1 + \alpha v_2)} \left(1 - \frac{v_2}{v(t)}\right) \left[ k y(t) - \frac{v(t)}{v_2} (k y_2 - g_1 v_2 w_2) - g_1 v(t) w(t) \right] + \frac{\beta_1 x_2 v(t)}{1 + \alpha v_2} \\ &+ \frac{\beta_1 g_1 x_2 v_2}{k g_2 y_2 (1 + \alpha v_2)} \left(1 - \frac{w_2}{w(t)}\right) (g_2 v(t) w(t) - w(t) g_2 v_2) - \frac{\beta_1 x_2 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \ln\left(\frac{\beta_1 v(t)/(1 + \alpha v_2)}{\beta_1 v(t)/(1 + \alpha v(t))}\right) \\ &+ \frac{c_1}{c_2} (c_2 z(t - \tau_2) y(t - \tau_2) - \mu_5 z(t)) + c_1 y(t) z(t) - c_1 y(t - \tau_2) z(t - \tau_2) - \frac{\beta_1 x_2 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \\ &+ \left[ \frac{\beta_2 x_2 y(t)}{1 + \alpha y_2} - \frac{\beta_2 x_2 y(t)}{1 + \alpha y(t)} - \frac{\beta_2 x_2 y(t)}{1 + \alpha y(t)} \ln\left(\frac{\beta_2 y(t)/(1 + \alpha y_2)}{\beta_2 y(t)/(1 + \alpha y(t))}\right) \right], \\ &= \left(1 - \frac{x_2}{x(t)}\right) (n(x(t)) - n(x_2)) + (R_3 - 1) - \frac{\beta_2 x_2 y_2}{1 + \alpha y_2} H\left(\frac{x(t)}{x_2} \frac{1 + \alpha y_2}{1 + \alpha y(t)}\right) \\ &- \frac{\beta_1 x_2 v_2}{1 + \alpha v_2} H\left(\frac{x_2}{x(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_2 v_2}{1 + \alpha v_2} H\left(\frac{x(t) v(t) y_2 (1 + \alpha v_2)}{x_2 v_2 y(t) (1 + \alpha v(t))}\right) - \frac{\beta_2 x_2 y_2}{1 + \alpha y_2} H\left(\frac{x_2}{x(t)}\right) \\ &- \frac{\beta_1 x_2 v_2}{1 + \alpha v_2} \left(\frac{v(t) - v_2}{v_2 (1 + \alpha v(t))}\right) \ln\left(\frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_2}\right) - \frac{\beta_2 x_2 y_2}{1 + \alpha y_2} \left(\frac{y(t) - y_2}{y_2 (1 + \alpha y(t))}\right) \ln\left(\frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_2}\right) \\ &- \frac{\beta_1 x_2 v_2}{1 + \alpha v_2} H\left(\frac{y(t) v_2}{y_2 v(t)}\right). \end{aligned}$$

此时  $n(x) = \lambda + rx(1 - (x/K)) - \mu_1 x$ . 根据图 1 可知  $(x - x_2)(n(x(t)) - n(x_2)) \leq 0$  ( $r < \mu_1$ ).

故当  $R_3 \leq 1$  时, 有  $dL_3(t)/dt \leq 0$ . 当且仅当  $(x(t), y(t), v(t), w(t), 0) = (x_2, y_2, v_2, w_2, 0)$  时,  $dL_3(t)/dt = 0$ . 根据 Lasalle 不变原理, 当  $R_0 > 1, R_1 > 1, R_3 \leq 1, \tau_1 = 0$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 具有抗体免疫的感染平衡点  $E_2$  全局渐近稳定.

**定理 7** 当  $R_0 > 1, R_2 > 1, R_4 \leq 1, \tau_2 = 0, r < \mu_1$  时, 模型 (2) 具 CTL 免疫的感染平衡点  $E_3$  全局渐近稳定.

**证明** 定义 Lyapunov 泛函  $L_4(t)$  如下

$$L_4(t) = L_{41}(t) + L_{42}(t) + L_{43}(t),$$

$$L_{41}(t) = x_3 H\left(\frac{x(t)}{x_3}\right) + y_3 H\left(\frac{y(t)}{y_3}\right) + \frac{\beta_1 x_3 v_3}{k y_3 (1 + \alpha v_3)} v_3 H\left(\frac{v(t)}{v_3}\right) + \frac{c_1 z_3}{c_2} H\left(\frac{z(t)}{z_3}\right),$$

$$L_{42}(t) = \frac{\beta_1 g_1 x_3 v_3}{k g_2 y_3 (1 + \alpha v_3)} w(t) + \frac{\beta_1 g_1 x_3 v_3}{k y_3 (1 + \alpha v_3)} \int_{t-\tau_1}^t w(\theta) v(\theta) d\theta,$$

$$L_{43}(t) = \frac{\beta_1 x_3 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v_3)}{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v(\theta))}\right) d\theta + \frac{\beta_2 x_3 y(t)}{1 + \alpha y(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y_3)}{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y(\theta))}\right) d\theta.$$

对  $L_4(t)$  沿着模型 (2) 的解关于  $t$  求导可得,

$$\begin{aligned} \frac{dL_4(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{x_3}{x(t)}\right) (n(x(t)) - n(x_3)) + (R_4 - 1) + \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} - \frac{x_3}{x(t)} \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} - \frac{v_3}{v(t)} \frac{y(t)}{y_3} \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} \left(2 - \frac{x(t)v(t)y_3/(1 + \alpha v(t))}{x_3 v_3 y(t)/(1 + \alpha v_3)} - \frac{v(t)(1 + \alpha v_3)}{v_3(1 + \alpha v(t))} \ln \frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_3}\right) \\ &\quad + \frac{\beta_2 x_3 y_3}{1 + \alpha y_3} \left(2 - \frac{x_3}{x(t)} - \frac{x(t)v(t)y_3/(1 + \alpha y(t))}{x_3 v_3 y(t)/(1 + \alpha y_3)} - \frac{y(t)(1 + \alpha y_3)}{y_3(1 + \alpha y(t))} \ln \frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_3}\right), \\ &= \left(1 - \frac{x_3}{x(t)}\right) (n(x(t)) - n(x_3)) - \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} H\left(\frac{x_3}{x(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} H\left(\frac{x(t)v(t)y_3(1 + \alpha v_3)}{x_3 v_3 y(t)(1 + \alpha v(t))}\right) \\ &\quad - \frac{\beta_2 x_3 y_3}{1 + \alpha y_3} H\left(\frac{x_3}{x(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_3 y_3}{1 + \alpha y_3} H\left(\frac{x(t)}{x_3} \frac{1 + \alpha y_3}{1 + \alpha y(t)}\right) + (R_4 - 1) - \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} H\left(\frac{y(t)v_3}{y_3 v(t)}\right) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_3 v_3}{1 + \alpha v_3} \left(\frac{v(t) - v_3}{v_3(1 + \alpha v(t))}\right) \ln \left(\frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_3}\right) - \frac{\beta_2 x_3 y_3}{1 + \alpha y_3} \left(\frac{y(t) - y_3}{y_3(1 + \alpha y(t))}\right) \ln \left(\frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_3}\right). \end{aligned}$$

此时  $n(x) = \lambda + rx(1 - (x/K)) - \mu_1 x$ . 根据图 1 可知  $(x - x_3)(n(x(t)) - n(x_3)) \leq 0$  ( $r < \mu_1$ ).

故当  $R_4 \leq 1$  时, 有  $dL_4(t)/dt \leq 0$ . 当且仅当  $(x(t), y(t), v(t), 0, z(t)) = (x_3, y_3, v_3, 0, z_3)$  时,  $dL_4(t)/dt = 0$ . 根据 Lasalle 不变原理, 当  $R_0 > 1, R_2 > 1, R_4 \leq 1, \tau_2 = 0$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 具有 CTL 免疫的感染平衡点  $E_3$  全局渐近稳定.

**定理 8** 当  $R_0 > 1, R_1 > 1, R_2 > 1, R_3 > 1, R_4 > 1, \tau_1 = 0, \tau_2 = 0$ , 且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 具有 CTL 免疫和抗体免疫的感染平衡点  $E_4$  全局渐近稳定.

**证明** 定义 Lyapunov 泛函  $L_5(t)$  如下

$$L_5(t) = L_{51}(t) + L_{52}(t),$$

$$L_{51}(t) = x_4 H\left(\frac{x(t)}{x_4}\right) + y_4 H\left(\frac{y(t)}{y_4}\right) + \frac{\beta_1 x_4 v_4}{k y_4 (1 + \alpha v_4)} v_4 H\left(\frac{v(t)}{v_4}\right) + \frac{c_1 z_4}{c_2} H\left(\frac{z(t)}{z_4}\right),$$

$$\begin{aligned} L_{52}(t) &= \frac{\beta_1 x_4 v(t)}{1 + \alpha v(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v_4)}{\beta_1 v(\theta)/(1 + \alpha v(\theta))}\right) d\theta + \frac{\beta_2 x_4 y(t)}{1 + \alpha y(t)} \int_0^t H\left(\frac{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y_4)}{\beta_2 y(\theta)/(1 + \alpha y(\theta))}\right) d\theta \\ &\quad + \frac{\beta_1 g_1 x_4 v_4 w_4}{k g_2 y_4 (1 + \alpha v_4)} H\left(\frac{w(t)}{w_4}\right). \end{aligned}$$

对  $L_5(t)$  沿着模型 (2) 的解关于  $t$  求导可得,

$$\begin{aligned} \frac{dL_5(t)}{dt} &= \left(1 - \frac{x_4}{x(t)}\right) (n(x(t)) - n(x_4)) + \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} - \frac{x_4}{x(t)} \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} - \frac{v_4}{v(t)} \frac{y(t)}{y_4} \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} \\ &\quad + \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} \left(2 - \frac{x(t)v(t)y_4/(1 + \alpha v(t))}{x_4 v_4 y(t)/(1 + \alpha v_4)} - \frac{v(t)(1 + \alpha v_4)}{v_4(1 + \alpha v(t))} \ln \left(\frac{1 + \alpha v(t)}{1 + \alpha v_4}\right)\right) \\ &\quad + \frac{\beta_2 x_4 y_4}{1 + \alpha y_4} \left(2 - \frac{x_4}{x(t)} - \frac{x(t)v(t)y_4/(1 + \alpha y(t))}{x_4 v_4 y(t)/(1 + \alpha y_4)} - \frac{y(t)(1 + \alpha y_4)}{y_4(1 + \alpha y(t))} \ln \frac{1 + \alpha y(t)}{1 + \alpha y_4}\right), \\ &= \left(1 - \frac{x_4}{x(t)}\right) (n(x(t)) - n(x_4)) - \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} H\left(\frac{y(t)v_4}{y_4 v(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_4 y_4}{1 + \alpha y_4} H\left(\frac{x(t)}{x_4} \frac{(1 + \alpha y_4)}{(1 + \alpha y(t))}\right) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} H\left(\frac{x_4}{x(t)}\right) - \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} H\left(\frac{x(t)v(t)y_4(1 + \alpha v_4)}{x_4 v_4 y(t)(1 + \alpha v(t))}\right) - \frac{\beta_2 x_4 y_4}{1 + \alpha y_4} H\left(\frac{x_4}{x(t)}\right) \\ &\quad - \frac{\beta_1 x_4 v_4}{1 + \alpha v_4} \left(\frac{v_4 - v(t)}{v_4(1 + \alpha v(t))}\right) \ln \left(\frac{1 + \alpha v_4}{1 + \alpha v(t)}\right) - \frac{\beta_2 x_4 y_4}{1 + \alpha y_4} \left(\frac{y_4 - y(t)}{y_4(1 + \alpha y(t))}\right) \ln \left(\frac{1 + \alpha y_4}{1 + \alpha y(t)}\right). \end{aligned}$$

此时  $n(x) = \lambda + rx(1 - (x/K)) - \mu_1 x$ . 根据图 1 可知  $(x - x_4)(n(x(t)) - n(x_4)) \leq 0$  ( $r < \mu_1$ ).

此时有  $dL_5(t)/dt \leq 0$ . 当且仅当  $(x(t), y(t), v(t), w(t), z(t)) = (x_4, y_4, v_4, w_4, z_4)$  时,  $dL_5(t)/dt = 0$ . 根据 Lasalle 不变原理, 当  $R_0 > 1, R_1 > 1, R_2 > 1, R_3 > 1, R_4 > 1, \tau_1 = 0, \tau_2 = 0$  且  $r < \mu_1$  时, 模型 (2) 具有抗体免疫和 CTL 免疫的感染平衡点  $E_4$  全局渐近稳定.

### 4 数值模拟

本节通过 MATLAB 软件进行数值模拟, 来演示模型 (2) 所有平衡点的稳定性. 取相应参数值为  $\lambda = 1, \mu_1 = 0.9, r = 0.8, \alpha = 0.001, K = 150$ .

1) 当  $\tau_1 = 2, \tau_2 = 1, \mu_2 = 0.5, \mu_3 = 20, \mu_4 = 20, \mu_5 = 0.5, \beta_1 = 0.03, \beta_2 = 0.04, k = 5, c_1 = 0.8, c_2 = 0.01, g_1 = 0.6, g_2 = 0.1$  时, 得到  $R_0 = 0.6859 < 1$ , 如图 2(a)、图 3(a) 所示, 模型 (2) 的解最终趋近于  $E_0 = (7.22, 0, 0, 0, 0)$ , 无感染平衡点  $E_0$  全局渐近稳定.

2) 当  $\tau_1 = 2, \tau_2 = 1, \mu_2 = 0.5, \mu_3 = 2, \mu_4 = 20, \mu_5 = 0.5, \beta_1 = 0.03, \beta_2 = 0.04, k = 5, c_1 = 0.8, c_2 = 0.01, g_1 = 0.6, g_2 = 0.1$  时, 得到  $R_0 = 1.6606 > 1, R_1 = 0.01158 < 1, R_2 = 0.0192 < 1$ . 由图 2(b)、图 3(b) 可知, 模型 (2) 的解最终趋近于  $E_1 = (4.3557, 0.9264, 2.316, 0, 0)$ , 无免疫感染平衡点  $E_1$  全局渐近稳定.

3) 当  $\tau_1 = 0, \tau_2 = 1, \mu_2 = 0.5, \mu_3 = 2, \mu_4 = 3, \mu_5 = 0.5, \beta_1 = 0.03, \beta_2 = 0.04, k = 23, c_1 = 0.8, c_2 = 0.01, g_1 = 4.5, g_2 = 1.75$  时, 得到  $R_1 = 1.351 > 1, R_3 = 0.0069 < 1$ , 由图 2(c)、图 3(c) 可知, 模型 (2) 的解最终趋近于  $E_2 = (2.6586, 0.3482, 1.7143, 0.5936, 0)$ , 带有抗体免疫的感染平衡点  $E_2$  全局渐近稳定.

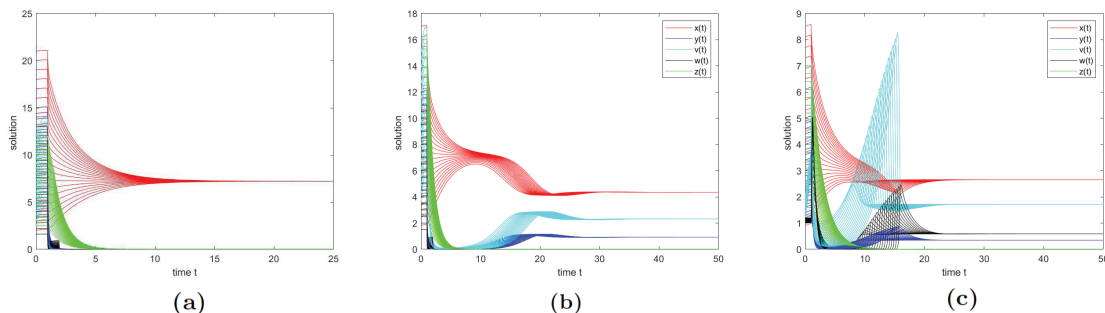


图 2 模型 (2) 平衡点  $E_0, E_1, E_2$  的时间序列图

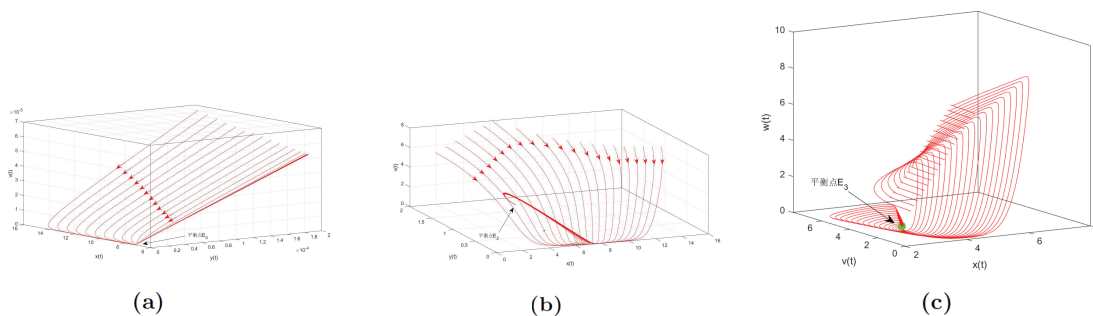


图 3 模型 (2) 平衡点  $E_0, E_1, E_2$  的三维空间相图

4) 当  $\tau_1 = 2, \tau_2 = 0, \mu_2 = 0.5, \mu_3 = 2.5, \mu_4 = 4.5, \mu_5 = 0.12, \beta_1 = 0.05, \beta_2 = 0.06, k = 10, c_1 = 0.7, c_2 = 0.25, g_1 = 0.7, g_2 = 0.65$  时, 得到  $R_2 = 1.9454 > 1, R_4 = 0.2772 < 1$ , 由图 4(a)、图 5(a) 可知, 模型 (2) 的解最终趋近于  $E_3 = (4.0608, 0.48, 1.9196, 0, 0.7915)$ , 带有 CTL 免疫的感染平衡点  $E_3$  全局渐近稳定.

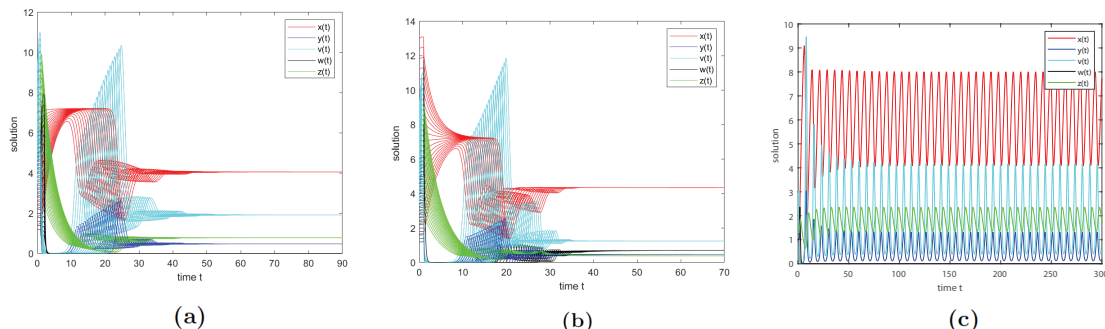


图 4 模型 (2) 平衡点  $E_3$  和  $E_4$  的时间序列图和模型 (2) 的周期解

5) 当  $\tau_1 = 0, \tau_2 = 0, \mu_2 = 0.5, \mu_3 = 2.5, \mu_4 = 2.5, \mu_5 = 0.12, \beta_1 = 0.07, \beta_2 = 0.04, k = 12, c_1 = 1.2, c_2 = 0.25, g_1 = 3, g_2 = 2$  时, 得到  $R_0 = 5.429 4 > 1, R_1 = 1.848 2 > 1, R_2 = 1.913 6 > 1, R_3 = 1.323 3 > 1, R_4 = 1.536 2 > 1, r < \mu_1$ . 由图 4(b)、图 5(b) 可知, 模型 (2) 的解最终趋近于  $E_4 = (4.352 4, 0.476, 1.25, 0.696 8, 0.389 3)$ , 带有适应性免疫的感染平衡点全局渐近稳定.

6) 为了更好地体现适应性免疫时滞对模型 (2) 稳定性的影响, 本文还模拟了两种免疫反应时滞同时存在时模型 (2) 解的时间序列图和三维空间相位图. 如图 4(c)、图 5(c) 所示, 模型 (2) 存在周期解, 说明了适应性免疫反应时滞会引起更加复杂的动力学行为.

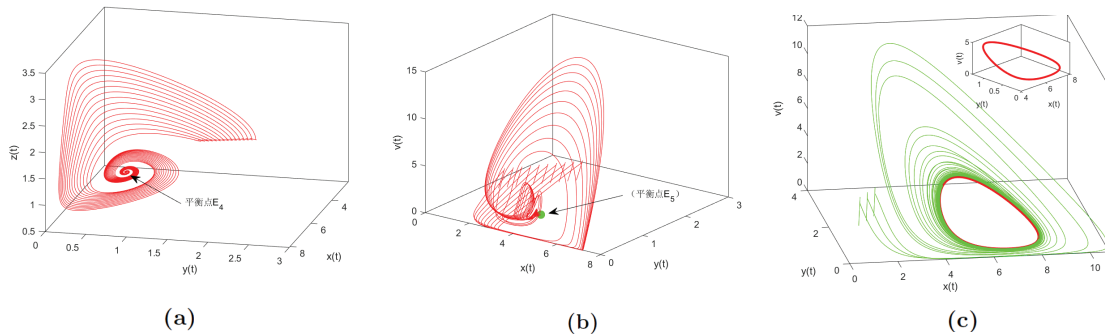


图 5 模型 (2) 平衡点  $E_3$  和  $E_4$  的三维空间相图和模型 (2) 的周期解

## 5 结语

本文建立了具有饱和发生率 and 适应性免疫时滞的 HBV 感染模型, 为了使模型更加符合生物学意义, 还考虑了两种传播方式, 定义了模型的 5 个阈值条件, 得到了模型的 5 类平衡点: 无感染平衡点  $E_0$ , 免疫灭活感染平衡点  $E_1$ , 抗体免疫激活感染平衡点  $E_2$ , CTL 免疫激活感染平衡点  $E_3$  和适应性免疫激活感染平衡点  $E_4$ . 通过分析该模型的特征方程, 证明该模型的平衡点  $E_0$  和  $E_1$  的局部渐近稳定性. 通过构造合适的 Lyapunov 泛函, 并利用 Lasalle 不变原理, 证明了平衡点  $E_0, E_1, E_2, E_3, E_4$  的全局渐近稳定性. 最后通过数值模拟验证了本文结论的有效性, 并说明了抗体免疫反应和 CTL 免疫反应时滞同时存在会引起更加复杂的动力学行为.

## 参考文献:

- [1] World Health Organization. Hepatitis Pandemic[R/OL]. (2022-10-15)[2023-04-26]. <https://www.who.int/health-topics/hepatitis>.
- [2] NOWAK M A, BONHOEFFER S, HILL A M, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(9): 4398-4402.
- [3] YOUSFI N, HATTAF K, TRIDANE A. Modeling the adaptive immune response in HBV infection[J]. Journal of Mathematical Biology, 2011, 63(5): 933-957.
- [4] GUIDOTTI L G, ISOGAWA M, CHISARI F V. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection[J]. Current Opinion in Immunology, 2015, 36: 61-66.
- [5] BERTOLETTI A, FERRARI C. Adaptive immunity in HBV infection[J]. Journal of Hepatology, 2016, 64(1): S71-S83.
- [6] BERTOLETTI A, GEHRING A J. The immune response during hepatitis B virus infection[J]. The Journal of General Virology, 2006, 87(6): 1439-1449.
- [7] CHISARI F V, FERRARI C. Hepatitis B virus immunopathogenesis[J]. Annual Review of Immunology, 1995, 13: 29-60.
- [8] HU X L, LI J Q, FENG X M. Threshold dynamics of a HCV model with virus to cell transmission in both liver with CTL immune response and the extrahepatic tissue[J]. Journal of Biological Dynamics, 2021, 15(1): 19-34.
- [9] CIUPE S M, RIBEIRO R M, PERELSON A S. Antibody responses during hepatitis B viral infection[J]. PLoS Computational Biology, 2014, 10(7): e1003730.
- [10] HATTAF K. Global stability and Hopf bifurcation of a generalized viral infection model with multi-delays and humoral immunity[J]. Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications, 2020, 545: 123689.
- [11] CANABARRO A A, GLÉRIA I M, LYRA M L. Periodic solutions and chaos in a non-linear model for the delayed cellular immune response[J]. Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications, 2004, 342(1/2): 234-241.

- [12] BERTOLETTI A. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 4-13.
- [13] MAJOR M E, MIHALIK K, FERNANDEZ J, et al. Long-term follow-up of chimpanzees inoculated with the first infectious clone for hepatitis C virus[J]. *Journal of Virology*, 1999, 73(4): 3317-3325.
- [14] NOWAK M A, BANGHAM C R. Population dynamics of immune responses to persistent viruses[J]. *Science*, 1996, 272(5258): 74-79.
- [15] ZHANG F Q, LI J Q, ZHENG C W, et al. Dynamics of an HBV/HCV infection model with intracellular delay and cell proliferation[J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2017, 42: 464-476.
- [16] WU Q Y, GLITSCHER M, TONNEMACHER S, et al. Presence of intact hepatitis B virions in exosomes[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 15(1): 237-259.
- [17] GUMMULURU S, KINSEY C M, EMERMAN M. An in vitro rapid-turnover assay for human immunodeficiency virus type 1 replication selects for cell-to-cell spread of virus[J]. *Journal of Virology*, 2000, 74(23): 10882-10891.
- [18] BANGHAM C R M. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1[J]. *The Journal of General Virology*, 2003, 84(12): 3177-3189.
- [19] PAN S, CHAKRABARTY S P. Threshold dynamics of HCV model with cell-to-cell transmission and a non-cytolytic cure in the presence of humoral immunity[J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2018, 61: 180-197.
- [20] MICHALOPOULOS G K. Liver regeneration[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2007, 213(2): 286-300.
- [21] LI J Q, MA X X, LI J, et al. Dynamics of a chronic virus infection model with viral stimulation delay[J]. *Applied Mathematics Letters*, 2021, 122: 107547.
- [22] YANG Y, ZOU L, RUAN S G. Global dynamics of a delayed within-host viral infection model with both virus-to-cell and cell-to-cell transmissions[J]. *Mathematical Biosciences*, 2015, 270(B): 183-191.
- [23] SHU H Y, WANG L, WATMOUGH J. Global stability of a nonlinear viral infection model with infinitely distributed intracellular delays and CTL immune responses[J]. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 2013, 73(3): 1280-1302.
- [24] WANG Z P, XU R. Stability and Hopf bifurcation in a viral infection model with nonlinear incidence rate and delayed immune response[J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2012, 17(2): 964-978.
- [25] 陈伟,张龙. 具有饱和发生率的两毒株时滞 HIV 感染模型的阈值动力学[J]. *新疆大学学报(自然科学版)(中英文)*, 2022, 39(4): 401-411+420.
- CHEN W, ZHANG L. Threshold dynamics in two-strain delayed HIV infection model with saturated incidence[J]. *Journal of Xinjiang University(Natural Science Edition in Chinese and English)*, 2022, 39(4): 401-411+420. (in Chinese)
- [26] SONG B, ZHANG Y R, SANG Y, et al. Stability and Hopf bifurcation on an immunity delayed HBV/HCV model with intra- and extra-hepatic coinfection and saturation incidence[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2023, 111(15): 14485-14511.
- [27] KUANG Y. *Delay differential equations: With applications in population dynamics*[M]. Amsterdam: Elsevier, 1993.
- [28] MIAO H, TENG Z D, ABDURAHMAN X. Stability and Hopf bifurcation for a five-dimensional virus infection model with Beddington-DeAngelis incidence and three delays[J]. *Journal of Biological Dynamics*, 2018, 12(1): 146-170.

责任编辑: 赵新科