doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2024.03.002

一类具有年龄结构的溶瘤病毒模型的动力学行为分析

田小江,谭远顺,颜　莉

(重庆交通大学数学与统计学院,重庆 400074)

[**摘要**]　本文考虑到溶瘤病毒感染肿瘤细胞的可能性取决于可以感染的肿瘤细胞的数量,引入了频率依赖性函数,建立了一类具有年龄结构的溶瘤病毒感染模型,并研究了模型的全局动力学行为.首先证明了模型解的存在唯一性,计算了基本再生数 R_0,得到了稳态的存在定理.之后通过分析特征方程特征根的分布,得到了稳态的局部稳定性结论.最后通过构造 Lyapunov 函数和运用 LaSalle 不变集原理,得到模型无感染稳态 E^0 和感染稳态 E^* 的全局稳定性结论:当 $R_0<1$ 时,无感染稳态 E^0 是全局渐近稳定的;当 $R_0>1$ 时,感染稳态 E^* 是全局渐近稳定的.

[**关键词**]　年龄结构病毒模型,溶瘤病毒,稳态,Lyapunov 函数,全局稳定性

[**中图分类号**]O175.1　[**文献标志码**]A　[**文章编号**]1001-4616(2024)03-0008-07

Global Dynamic Analysis of an Oncolytic Virus Model with Age Structure

Tian Xiaojiang, Tan Yuanshun, Yan Li

(School of Mathematics and Statistics, Chongqing Jiaotong University, Chongqing 400074, China)

Abstract: In this paper, considering that the possibility of oncolytic virus infection of tumor cells depends on the number of tumor cells that can be infected, a frequency-dependent function is introduced to establish an age-structured oncolytic virus infection model, and the global dynamic behavior of the model is studied. Firstly, the existence and uniqueness of the solution of the model are proved, the basic reproduction number R_0 is calculated, and the existence theorem of the steady state is obtained. Then, by analyzing the distribution of the characteristic roots of the characteristic equation, the local stability conclusion of the steady state is obtained. Finally, by constructing the Lyapunov function and using the LaSalle invariant set principle. The global stability theory of the infection-free steady state E^0 and the infected steady state E^* are obtained: When $R_0<1$, the infection-free steady state E^0 is globally asymptotically stable; when $R_0>1$, the infected steady state E^* is globally asymptotically stable.

Key words: age-structured virus model, oncolytic virus, steady state, Lyapunov functional, global stability

溶瘤病毒治疗是一种备受瞩目的癌症治疗方法[1]. 研究溶瘤病毒模型的动力学行为,对于理解溶瘤病毒的生长规律、优化治疗方案、提高治疗效果和减少治疗副作用具有重要意义. 在研究溶瘤病毒治疗方面,重要的进展是利用数学模型来研究溶瘤病毒宿主内动力学的相互作用[2]. 由于年龄结构是建立病毒模型的一个重要因素,已经有许多年龄结构的数学模型来描述体内病毒感染的动态[3-7]. 结合 Gompertz 生长函数,Jenner 等[8]推导出一个数学模型,描述了肿瘤细胞和溶瘤病毒之间的相互作用,并优化参数,提供了一个平台,从该平台可以预测癌症生长对实验之外的其他治疗方案的反应. Jenner 等[9]为此模型提供了局部稳定性分析和分叉图等模型参数,以研究典型的动力学系统. Anelone 等[10]将控制理论引入该数学模型,以推进溶瘤病毒治疗的分析. 然而,这些论文中的模型并未考虑年龄结构的影响,并且论文主要是对数值模拟的分析,本文将年龄结构加入该模型并对全局动力学行为进行分析.

收稿日期:2023-10-18.

基金项目:国家自然科学基金项目(12271068、11961024).

通讯作者:谭远顺,博士,教授,博士生导师,研究方向:生物数学模型的建立与分析. E-mail:tanys625@163.com

1 模型的建立

为了模拟肿瘤生长,Jenner 假设易感种群 S 是肿瘤细胞增殖的唯一种群,由 Gompertz 生长函数 $r\ln\left(\frac{L}{S}\right)S$ 描述,并且考虑到溶瘤病毒感染肿瘤细胞的可能性取决于可以感染的肿瘤细胞的数量,建立了以下数学模型:

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}=r\ln\left(\dfrac{L}{S(t)}\right)S(t)-\dfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+I(t)},\\ \dfrac{\mathrm{d}I(t)}{\mathrm{d}t}=\dfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+I(t)}-d_I I(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}=-d_V V(t)+\alpha d_I I(t).\end{cases}\tag{1}$$

然而,他们的模型(1)忽略了不同感染年龄的肿瘤细胞之间病毒反应的差异. 因此,本文提出具有年龄结构的溶瘤病毒模型(2),其可以描述未感染的肿瘤细胞 S,感染的肿瘤细胞 i,病毒 V 之间的复杂作用机制:

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}=r\ln\left(\dfrac{L}{S(t)}\right)S(t)-\dfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a},\\ \dfrac{\partial i(t,a)}{\partial t}+\dfrac{\partial i(t,a)}{\partial a}=-d_I(a)i(t,a),\\ \dfrac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}=-d_V V(t)+\int_0^{\infty}\alpha d_I(a)i(t,a)\mathrm{d}a.\end{cases}\tag{2}$$

初值边界条件:

$$\begin{cases}i(t,0)=\dfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a},\\ S(0)=S_0,i(0,a)=i_0(a),V(0)=V_0.\end{cases}$$

式中,$S(t)$、$V(t)$分别表示在 t 时刻未感染的肿瘤细胞、病毒体的密度. $i(t,a)$表示在 t 时刻具有感染年龄 a 的感染肿瘤细胞的密度,r 代表肿瘤细胞生长的速率,L 代表体内环境对肿瘤细胞的耐受性,β 代表病毒对肿瘤细胞的感染率,$d_I(a)$代表被感染肿瘤细胞在年龄 a 时的衰减率,d_V 代表病毒粒子的死亡率,$\alpha d_I(a)$代表被感染肿瘤细胞在年龄 a 时释放病毒颗粒的速率,函数 $\alpha d_I(a)$属于 $L_+^{\infty}((0,+\infty),\mathbb{R})\backslash\{0_{L^\infty}\}$,所有参数都是正数.

2 模型的分析

在这一节中,首先研究了模型(2)解的存在唯一性,给出了模型的再生数,研究了稳态的存在性,并证明了稳态的局部稳定性.

2.1 解的存在唯一性

t 时刻肿瘤细胞总数 $T(t)$可表示为

$$T(t)=S(t)+\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a,$$

由模型(2)一式、二式可得

$$\frac{\mathrm{d}T(t)}{\mathrm{d}t}\leqslant rL-\mu T(t),$$

式中,$\mu=\min(r,\underline{d}_I)$,$\underline{d}_I=\inf d_I(a)$. 可以得到

$$\limsup_{t\to\infty}T(t)\leqslant\frac{rL}{\mu}.$$

由模型(2)三式可得

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}=-d_V V(t)+\int_0^{\infty}\alpha d_I(a)i(t,a)\mathrm{d}a\leqslant\alpha\bar{d}_I\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a-d_V V(t),$$

式中,$\bar{d}_I=\operatorname{esssup} d_I(a)$,并且 $\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a\leqslant T(t)\leqslant\frac{rL}{\mu}$,因此得到

$$\limsup_{t\to\infty} V(t)\leqslant\frac{\alpha\bar{d}_I rL}{\mu d_V}.$$

定义可行域

$$\varphi=\left\{(S,i,V)\in\mathbb{R}_+\times L_+^1((0,+\infty),\mathbb{R}_+)\times\mathbb{R}_+:S+\int_0^{\infty}i(a)\mathrm{d}a\leqslant\frac{rL}{\mu},V\leqslant\frac{\alpha\bar{d}_I rL}{\mu d_V}\right\}.$$

φ 是模型(2)的正不变集. 从现在开始,本文总是假设初始值 $S(0)$,$i_0(a)$,$V(0)$,$T(0)\in\varphi$.在下文中,本文将具有边界和初始条件的系统(2)重新表示为半线性柯西问题,为了考虑边界条件,扩大了状态空间

$$\mathfrak{X}=\mathbb{R}\times L^1((0,+\infty),\mathbb{R})\times\mathbb{R}\times\mathbb{R}.$$

定义线性算子 $F:\mathrm{Dom}(F)\subset\mathfrak{X}\to\mathfrak{X}$

$$F\begin{pmatrix}S\\\begin{pmatrix}i\\0\end{pmatrix}\\V\end{pmatrix}=F\begin{pmatrix}0\\\begin{pmatrix}-i'-d_I(a)i\\-i(0)\end{pmatrix}\\-d_V V\end{pmatrix}$$

$$\mathrm{Dom}(F)=\mathbb{R}\times W^{1,1}((0,+\infty),\mathbb{R})\times\{0\}\times\mathbb{R},$$

这里 $W^{1,1}$是一个 Sobolev 空间,有

$$\mathfrak{X}_0=\mathbb{R}\times L^1((0,+\infty),\mathbb{R})\times\{0\}\times\mathbb{R},\mathfrak{X}_+=\mathbb{R}_+\times L_+^1((0,+\infty),\mathbb{R}_+)\times\{0\}\times\mathbb{R}_+.$$

定义非线性算子 H,U

$$H\begin{pmatrix}S\\\begin{pmatrix}i\\0\end{pmatrix}\\V\end{pmatrix}=H\begin{pmatrix}r\ln\left(\dfrac{L}{S(t)}\right)S(t)-\dfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a}\\\begin{pmatrix}0_{L^1}\\\dfrac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^{\infty}i(t,a)\mathrm{d}a}\end{pmatrix}\\\int_0^{\infty}\alpha d_I(a)i(t,a)\mathrm{d}a\end{pmatrix},\quad U(t)=\begin{pmatrix}S(t)\\\begin{pmatrix}i(t,\cdot)\\0\end{pmatrix}\\V(t)\end{pmatrix}$$

可以用以下具有初值边界的抽象柯西问题重新描述模型(2):

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}U(t)}{\mathrm{d}t}=F(U(t))+H(U(t)),\quad t\geqslant0,\\U(0)=x\in\mathfrak{X}_{0+}.\end{cases}\tag{3}$$

应用 Hale[11] 的结果,本文得到以下定理.

定理 1　系统(3)在 $\mathfrak{X}_{0+}$上产生唯一的渐近光滑且有界耗散的连续解半流$\{U(t)\}_{t\geqslant0}$.

2.2　稳态的存在性以及局部稳定性

接下来,研究模型稳态的存在性. 模型(2)存在一个未感染稳态 $E^0=(L,0,0)$和可能存在一个感染稳态 $E^*=(S^*,i^*(a),V^*)$.

利用特征线法计算出

$$i(t,a)=\begin{cases}\dfrac{\beta S(t-a)V(t-a)}{S(t-a)+\int_0^{\infty}i(t-a,a)\mathrm{d}a}\mathrm{e}^{-\int_0^a d_I(\tau)\mathrm{d}\tau},\quad t>a>0,\\i_0(a-t)\mathrm{e}^{-\int_0^t d_I(a-t+\tau)\mathrm{d}\tau},\qquad a>t>0.\end{cases}$$

一个被感染细胞在其生命周期中产生的病毒颗粒总数等于

$$N=\int_0^\infty \alpha d_I(a)\ \mathrm{e}^{-\int_0^a d_I(\tau)\mathrm{d}\tau}\mathrm{d}a.$$

对于感染稳态 $E^*=(S^*,i^*(a),V^*)$ 有

$$r\ln\left(\frac{L}{S^*}\right)S^*-\frac{\beta S^*V^*}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}=0,\qquad \frac{\mathrm{d}i^*(a)}{\mathrm{d}a}=-d_I(a)i^*(a),$$

$$-d_VV^*+\int_0^\infty \alpha d_I(a)i^*(a)\mathrm{d}a=0,\qquad i^*(0)=\frac{\beta S^*V^*}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}.$$

得

$$i^*(a)=i^*(0)\ \mathrm{e}^{-\int_0^a d_I(\tau)\mathrm{d}\tau},\ d_V=\frac{\beta S^*N}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a},\ V^*=\frac{1}{d_V}r\ln\left(\frac{L}{S^*}\right)S^*N.$$

定义一个在区间$[0,S^0]$上的 g 函数

$$g(S^*)=\frac{\beta S^*N}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}-d_V.$$

有

$$g(0)=-d_V<0,\quad g(S^0)=d_V\left(\frac{\beta N}{d_V}-1\right),\quad g'(S^*)=\frac{(\beta NS^*)^2br}{d_V\left(2\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a+S^*\right)\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}>0,$$

式中,$b=\int_0^\infty \mathrm{e}^{-\int_0^a d_I(\tau)\mathrm{d}\tau}\ \mathrm{d}a$. 定义基本繁殖数 $R_0=\dfrac{\beta N}{d_V}$,则当 $R_0>1$ 时方程 $g(S^*)=0$ 有唯一的解 $S^*\in(0,S^0)$,即当 $R_0>1$ 时有唯一感染稳态 $E^*=(S^*,i^*(a),V^*)$. 综上所述,我们得到了如下结果.

定理 2

(1)如果 $R_0<1$,模型(2)具有唯一的未感染稳态 $E^0=(L,0,0)$,其中 $S^0=L$;

(2)如果 $R_0>1$,模型(2)具有唯一的感染稳态 $E^*=(S^*,i^*(a),V^*)$,其中 $S^*\in(0,S^0)$,$V^*=\dfrac{1}{d_V}r\ln\left(\dfrac{L}{S^*}\right)S^*N$,$i^*(a)=i^*(0)\ \mathrm{e}^{-\int_0^a d_I(\tau)\mathrm{d}\tau}$.

现在利用它们对应的特征方程来研究稳态的局部稳定性.当特征方程的所有特征值都具有负实部时,平衡点是局部渐近稳定的;当至少一个特征值有正实部时,平衡点是不稳定的.设 $\tilde{E}(\tilde{S},\tilde{i}(a),\tilde{V})$ 是系统(2)的任意平衡,然后给出 $\tilde{E}$ 处的线性化系统并且考虑指数形式的解.

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}=\left(r\ln\dfrac{L}{\tilde{S}}-r-\dfrac{\beta\tilde{V}\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a}{\left(\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right)S(t)+\dfrac{\beta\tilde{S}\tilde{V}\int_0^\infty i(t,a)\mathrm{d}a}{\left(\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a\right)^2}-\dfrac{\beta\tilde{S}}{\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a}V(t),\\ \dfrac{\partial i(t,a)}{\partial t}+\dfrac{\partial i(t,a)}{\partial a}=-d_I(a)i(t,a),\\ \dfrac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}=-d_VV(t)+\int_0^\infty\alpha d_I(a)i(t,a)\mathrm{d}a,\\ i(t,0)=\dfrac{\beta\tilde{S}\tilde{V}}{\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a}+\dfrac{\beta\tilde{V}\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a}{(\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a)^2}S(t)-\dfrac{\beta\tilde{S}\tilde{V}}{(\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a)^2}\int_0^\infty i(t,a)\mathrm{d}a+\dfrac{\beta\tilde{S}}{\tilde{S}+\int_0^\infty\tilde{i}(a)\mathrm{d}a}V(t).\end{cases}$$

本文首先研究未感染稳态的稳定性.

定理 3 未感染稳态 $E^0=(L,0,0)$ 在 $R_0<1$ 时局部渐近稳定.

证明 当 $t>0$ 时,对于 $E^0=(L,0,0)$,模型(2)在 E^0 的特征方程为

$$(\lambda+r)(\lambda+d_V-\widetilde{N}(\lambda)\beta)=0.$$

式中,$\widetilde{N}(\lambda)=\int_0^\infty k(a)\mathrm{e}^{-\lambda a}\mathrm{e}^{-\int_0^a d(\tau)\mathrm{d}\tau}\mathrm{d}a, k(a)=\alpha d_I(a)$.

因为 $\lambda=-r<0$ 是一个负根,所以只用考虑等式

$$\lambda+d_V-\widetilde{N}(\lambda)\beta=0.$$

如果 $\mathrm{Re}(\lambda)\geqslant 0$ 可以得到

$$|\widetilde{N}(\lambda)|=\left|\int_0^\infty k(a)\mathrm{e}^{-\lambda a}\mathrm{e}^{-\int_0^a d(\tau)\mathrm{d}\tau}\mathrm{d}a\right|\leqslant N,\quad d_V\leqslant|\lambda+d_V|=|\widetilde{N}(\lambda)\beta|\leqslant N\beta.$$

有 $R_0\geqslant 1$,因此当 $R_0<1$ 时特征方程所有根的实部为负,未感染稳态 E^0 局部渐近稳定.

接下来研究感染稳态的稳定性.

定理 4　感染稳态 E^* 在 $R_0>1$ 时局部渐近稳定.

证明　当 $t>0$ 时,对于 $E^*=(S^*,i^*(a),V^*)$,模型(2)在 E^* 的特征方程为

$$(d_V+\lambda)\left[\lambda+r\left(1-\ln\frac{L}{S^*}\right)+\frac{\beta V^*\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right]-$$

$$\left[\frac{\beta S^*\widetilde{N}(\lambda)}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}-\frac{\beta S^*V^*(d_V+\lambda)\widetilde{M}(\lambda)}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right]\left[\lambda+r\left(1-\ln\frac{L}{S^*}\right)\right]=0.$$

式中,$\widetilde{N}(\lambda)=\int_0^\infty k(a)\mathrm{e}^{-\lambda a}\mathrm{e}^{-\int_0^a d(\tau)\mathrm{d}\tau}\mathrm{d}a, k(a)=\alpha d_I(a), \widetilde{M}(\lambda)=\int_0^\infty \mathrm{e}^{-\lambda a}\mathrm{e}^{-\int_0^a d(\tau)\mathrm{d}\tau}\mathrm{d}a$.

因为 $\lambda=-r\left(1-\ln\frac{L}{S^*}\right)$ 不是特征方程的解,所以特征方程可以改写成

$$(d_V+\lambda)+\frac{\beta V^*\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}P-\left[\frac{\beta S^*\widetilde{N}(\lambda)}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}-\frac{(d_V+\lambda)\beta S^*V^*\widetilde{M}(\lambda)}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right]=0.$$

$$P=\frac{d_V+\lambda}{\lambda+r\left(1-\ln\frac{L}{S^*}\right)},$$ 当 $L<eS^*$,如果 $Re(\lambda)\geqslant 0$,则

$$d_V\leqslant\left|(d_V+\lambda)+\frac{\beta V^*\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}P\right|=\left|\left[\frac{\beta S^*\widetilde{N}(\lambda)}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}-\frac{(d_V+\lambda)\beta S^*V^*\widetilde{M}(\lambda)}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right]\right|\leqslant$$

$$\left|\left[\frac{\beta S^*N}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}-\frac{(d_V+\lambda)\beta S^*V^*\widetilde{M}(\lambda)}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right]\right|\leqslant\left|d_V-\frac{d_V\beta S^*V^*\widetilde{M}(\lambda)}{\left(S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a\right)^2}\right|.$$

这与 S^*,V^* 大于 0 矛盾,所以当 $R_0>1$ 时,特征方程的特征根只有负实部,感染稳态 E^* 局部渐近稳定.

3　模型稳态的全局稳定性

在本节中,将进一步研究模型(2)稳态的全局稳定性.

定理 5　如果 $R_0<1$,那么未感染稳态 E^0 是全局渐近稳定的.

证明　本文定义了下列 Lyapunov 函数

$$W(t)=S(t)-S^0-\int_{S^0}^{S(t)}\frac{f(S^0)}{f(\theta)}\mathrm{d}\theta+\frac{1}{N}\int_0^\infty g(a)i(t,a)\mathrm{d}a+\frac{1}{N}V(t).$$

式中,$f(s)=\frac{\beta s}{s+\int_0^\infty i(a)\mathrm{d}a}$, $g(a)=\int_a^\infty k(\xi)\mathrm{e}^{-\int_a^\xi d_I(\tau)\mathrm{d}\tau}\mathrm{d}\xi$, $g(a)$ 满足 $g(a)'=d_I(a)g(a)-k(a)$.

计算 $W(t)$ 沿系统(2)解的时间导数

$$\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}=\left[1-\frac{f(S^0)}{f(S(t))}\right]\frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}+\frac{1}{N}\int_0^\infty g(a)\frac{\partial i(t,a)}{\partial t}\mathrm{d}a+\frac{1}{N}\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}.$$

因为 $g(0)=N$ 可以得到

$$\int_0^\infty g(a)\frac{\partial i(t,a)}{\partial a}\mathrm{d}a=\int_0^\infty g(a)\mathrm{d}i(t,a)=g(a)i(t,a)|_{a=\infty}-N\frac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^\infty i(t,a)\mathrm{d}a}-$$
$$\int_0^\infty i(t,a)d_I(a)g(a)\mathrm{d}a+\int_0^\infty i(t,a)k(a)\mathrm{d}a.$$

因为 $S^0=L$ 可以得到

$$\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}=\left[1-\frac{f(S^0)}{f(S(t))}\right]\left(rS(t)\ln\frac{S^0}{S(t)}-\frac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^\infty i(t,a)\mathrm{d}a}\right)-\frac{1}{N}\int_0^\infty g(a)\left(\frac{\partial i(t,a)}{\partial a}+d_I(a)i(t,a)\right)\mathrm{d}a+$$
$$\frac{1}{N}\int_0^\infty k(a)i(t,a)\mathrm{d}a-\frac{1}{N}d_VV=\left[1-\frac{f(S^0)}{f(S(t))}\right]\left[rS(t)\ln\frac{S^0}{S(t)}\right]-\frac{1}{N}g(a)i(t,a)|_{a=\infty}-\frac{1}{N}d_VV(t)+$$
$$\frac{f(S^0)}{f(S(t))}\frac{\beta S(t)V(t)}{S(t)+\int_0^\infty i(t,a)\mathrm{d}a}=\left[1-\frac{f(S^0)}{f(S(t))}\right]\left[rS(t)\ln\frac{S^0}{S(t)}\right]-\frac{1}{N}g(a)i(t,a)|_{a=\infty}+\frac{Vd_V}{N}(R_0-1).$$

因为 $f(s)$ 是单调递增的函数，可以得到

$$\left[1-\frac{f(S^0)}{f(S(t))}\right]\left[rS(t)\ln\frac{S^0}{S(t)}\right]\leqslant 0.$$

因此，$R_0<1$ 保证了 $\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}\leqslant 0$，等式 $\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}=0$ 成立当且仅当在 E^0 处，根据文[12]渐近稳定性定理，证明了系统(2)的无感染稳态 E^0 对 $R_0<1$ 是全局渐近稳定的.

定理 6 如果 $R_0>1$，那么感染稳态 E^* 是全局渐近稳定的.

证明 本文定义了下列 Lyapunov 函数

$$W(t)=S(t)-S^*-\int_{S^*}^{S(t)}\frac{f(S^*)}{f(\theta)}\mathrm{d}\theta+\frac{1}{N}\int_0^\infty g(a)i^*(a)\mathcal{H}\left(\frac{i(t,a)}{i^*(a)}\right)\mathrm{d}a+\frac{1}{N}V^*(t)\mathcal{H}\left(\frac{V(t)}{V^*}\right).$$

式中，$\mathcal{H}(x)=x-1-\ln x$.

计算 $W(t)$ 沿系统(2)解的时间导数

$$\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}=\left[1-\frac{f(S^*)}{f(S(t))}\right]\frac{\mathrm{d}S(t)}{\mathrm{d}t}-\frac{1}{N}\int_0^\infty g(a)\left(1-\frac{i^*(a)}{i(t,a)}\right)\left[\frac{\partial i(t,a)}{\partial a}+d_I(a)i(t,a)\right]\mathrm{d}a+$$
$$\frac{1}{N}\left(1-\frac{V^*}{V}\right)\left[\int_0^\infty k(a)i(t,a)\mathrm{d}a-d_VV\right].$$

因为

$$\int_0^\infty g(a)\left(1-\frac{i^*(a)}{i(t,a)}\right)\frac{\partial i(t,a)}{\partial a}\mathrm{d}a=\int_0^\infty g(a)i^*(a)\mathrm{d}\left[\frac{i(t,a)}{i^*(a)}-1-\ln\frac{i(t,a)}{i^*(a)}\right]=$$
$$g(a)i^*(a)\left[\frac{i(t,a)}{i^*(a)}-1-\ln\frac{i(t,a)}{i^*(a)}\right]|_\infty-Ni^*(0)\left[\frac{i(t,0)}{i^*(0)}-1-\ln\frac{i(t,0)}{i^*(0)}\right]-$$
$$\int_0^\infty\left[\frac{i(t,a)}{i^*(a)}-1-\ln\frac{i(t,a)}{i^*(a)}\right]\left[g(a)'i^*(a)+g(a)\frac{\mathrm{d}i^*(a)}{\mathrm{d}a}\right]\mathrm{d}a,$$

并且

$$\left[g(a)'i^*(a)+g(a)\frac{\mathrm{d}i^*(a)}{\mathrm{d}a}\right]=i^*(a)[d_I(a)g(a)-k(a)]-i^*(a)d_I(a)g(a)=-k(a)i^*(a),$$

$$r\ln\left(\frac{L}{S^*}\right)S^*=f(S^*)V^*,\quad \ln L=\frac{1}{rS^*}f(S^*)V^*+\ln(S^*),\quad d_VV^*=\int_0^\infty k(a)i^*(a)\mathrm{d}a, Nf(S^*)=d_V,$$

$$g(0)=N,\quad i(t,0)=f(S(t))V(t),\quad i^*(0)=\frac{\beta S^* V^*}{S^*+\int_0^\infty i^*(a)\mathrm{d}a}=f(S^*)V^*.$$

可以得到

$$\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}=\left[1-\frac{f(S^*)}{f(S(t))}\right]\left[rS(t)\ln\frac{S^*}{S(t)}\right]-\frac{1}{N}g(a)i^*(a)\mathcal{H}\left(\frac{i(t,a)}{i^*(a)}\right)\Bigg|_{a=\infty}-\frac{1}{N}\int_0^\infty k(a)i^*(a)\mathcal{H}\left(\frac{V^*i(t,a)}{V(t)i^*(a)}\right)\mathrm{d}a-$$
$$f(S^*)V^*\left(\mathcal{H}\left(\frac{f(S^*)}{f(S(t))}\right)\right)+f(S^*)V^*\left[\left(\frac{S^*}{S(t)}-1\right)\left(1-\frac{f(S^*)}{f(S(t))}\right)\right].$$

因为$f(s)$是单调递增的函数,可以得到

$$\left[1-\frac{f(S^*)}{f(S(t))}\right]\left[rS(t)\ln\frac{S^*}{S(t)}\right]\leqslant 0,\quad \left(\frac{S^*}{S(t)}-1\right)\left(1-\frac{f(S^*)}{f(S(t))}\right)\leqslant 0.$$

因为$x>0$,$\mathcal{H}(x)>0$,所以$R_0>1$时$\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}\leqslant 0$. 等式$\frac{\mathrm{d}W(t)}{\mathrm{d}t}=0$成立当且仅当在$E^*$处,利用Lyapunov-LaSalle渐近稳定性定理,证明了系统(2)的感染稳态E^*对$R_0>1$是全局渐近稳定的.

[参考文献]

[1] AGHI M,MARTUZA R L. Oncolytic viral therapies—the clinical experience[J]. Oncogene,2005,24(52):7802-7816.

[2] 马知恩,周义仓,王稳地,等. 传染病动力学的数学建模与研究[M]. 北京:科学出版社,2004.

[3] DUAN X,TAN Y S. Global dynamics of an age-structured virus model with saturation effects[J]. Mathematical methods in the applied sciences,2016,40(6):1851-1864.

[4] KWON H D,LEE J,YOON M. An age-structured model with immune responses of hiv infection:modeling and optimal control approach[J]. Discrete and continuous dynamical systems-series b,2014,19(1):153-172.

[5] XIE Z Z,LIU X. Global dynamics in an age-structured hiv model with humoral immunity[J]. International journal of biomathematics,2021,14(6):1793-5245.

[6] 刘艳娜. 年龄结构传染病模型的动力学分析[D]. 西安:西安理工大学,2021.

[7] KHALID H,YU Y. Global dynamics of an age-structured viral infection model with general incidence function and absorption[J]. International journal of biomathematicsvol,2018,11(5):65-83.

[8] JENNER A L. Mathematical modelling of the interaction between cancer cells and an oncolytic virus:insights into the effects of treatment protocols[J]. Bulletin of mathematical biology,2018,80(6):1615-1629.

[9] JENNER A L,Kim P S,Frascoli F. Oncolytic virotherapy for tumours following a gompertz growth law[J]. Journal of theoretical biology,2021,48(10):129-140.

[10] ANELONE J N. Oncolytic virus therapy benefits from control theory[J]. Royal society open science,2020,7(7):73-94.

[11] HALE J K. Asymptotic behavior of dissipative systems[M]. New York:American Mathematical Society,1987.

[12] 马知恩,周义仓,李承治. 常微分方程定性与稳定性方法[M]. 北京:科学出版社,2015.

[责任编辑:陆炳新]