第 19 卷 第 3 期
2013年6月
上海大学学报(自然科学版)
JOURNAL OF SHANGHAI UNIVERSITY (NATURAL SCIENCE)
Vol. 19 No. 3
Jun. 2013
DOI: 10.3969/j.issn.1007-2861.2013.03.017

一类具有病菌信息交流机制的时滞模型的稳定性

张仲华[1], 孟庆勋[2], 锁要红[1]
(1. 西安科技大学 理学院, 西安 710054; 2. 上海大学 上海市应用数学和力学研究所, 上海 200072)

摘要: 考虑病菌的群体感应机理建立了一类人体免疫细胞与病菌竞争的时滞微观动力学模型, 并综合运用 Liapunov 稳定性理论、中心流形定理及规范型理论等, 讨论了无菌平衡点的局部及全局渐近稳定性, 正平衡点的存在性、全局渐近稳定性无菌平衡点在奇异条件下的稳定性.
关键词: 群体感应; 免疫; 稳定性; 非双曲平衡点; 时滞
中图分类号: O 175 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2861(2013)03-0308-07

Stability of a Delayed Model with the Mechanism of Information Exchange

ZHANG Zhong-hua[1], MENG Qing-xun[2], SUO Yao-hong[1]
(1. School of Sciences, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, China;
2. Shanghai Institute of Applied Mathematics and Mechanics, Shanghai University, Shanghai 200072, China)

Abstract: To characterize the competition between immune cells and bacteria, a microcosmic dynamical model with delayed quorum sensing mechanism is constructed. According to the Liapunov staiblity theory, the center manifold theorem and the norm form theory, local and global stability of the bacteria free equilibrium, existence and globally asymptotical stability of the positive equilibrium, and stability of the nonhyperbolic bacteria free equilibrium are studied for any positive delay.
Key words: quorum sensing; immunity; stability; nonhyperbolic equilibrium; time delay

20 世纪 70 年代, 人们发现当环境中费式弧菌菌群浓度达到一定的阈值时会产生生物发光现象[1]. 1994 年, Fuqua 等[2]提出了群体感应这一概念, 它是指微生物群在其生长过程中, 由于群体密度的增大, 会导致其生理和生化特征的变化, 显示出少量菌体或单个菌体所不具备的特征. 变化的原因在于当环境中微生物种群浓度达到一定阈值时, 信号分子(或称自体诱导物)的浓度也达到一定的水平, 通过包括受体蛋白在内的相关蛋白信号的传递, 诱导或抑制信号最终传递到细胞内, 影响特定基因的表达, 调控微生物群体的生理特征, 如生物发光等[3]. 利用群体感应机理进行"细胞对细胞的交流", 使微生物能够在复杂的环境中协调一致, 以"团体作战能力"使整个种群更好地存活下来. 目前, 生物学上观测及研究病菌群体感应的方法有 DNA 微阵列分析法、从转录激活蛋白和合成酶蛋白着手研究其结构分布及蛋白的表达情况、检测或监测酰化高丝氨酸内酯信息分子[3]. 学者们期望通过研究及运用病菌的上述生理机制, 开发针对阻断病菌的信息系统为靶子的新型抗菌药物, 以解决日趋严重的慢性耐药性病菌感染. 进入 21 世纪后, 病菌的信息交流机理已成为生物学界的一个新的研究热点, 而数学模型无疑是研究病菌群体感应机理并定性及定量地研究病菌的载量随时间变化规律的最佳方法之一. 近年来, 国内外许多数学工作者已经注意到病菌的群体感应机理并建立了相应的数学模型, 得到大量的理论和数值结果, 为更好地了解病菌群体感应机理及其对疾

收稿日期: 2012-12-26
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11201277, 10971064, 11271125); 中国博士后基金资助项目(20090461281); 陕西省教育厅专项科研计划基金资助项目(09JK601, 12JK0581, 2013JK0611); 信阳师范学院种群生态模拟与控制重点试验室开放课题基金资助项目(201004)
通信作者: 张仲华(1977—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为生物数学. E-mail: wwwzhangzhonghua@163.com

病发生及发展的影响提供了重要的理论和数值依据[4]. 本工作主要是建立具有群体感应机理的刻画病菌与免疫系统竞争规律的数学模型, 并通过多种数学方法研究模型的动力学性态, 如平衡点的存在性、稳定性等.

1 模型的建立

将人体内病菌作用的目标细胞称为靶细胞, 靶细胞分为被病菌感染的靶细胞及未感染的靶细胞. 记 t 时刻人体内病菌的密度为 $B(t)$, 感染靶细胞的密度为 $X_{\mathrm{I}}(t)$, 未感染靶细胞的密度为 $X_{\mathrm{U}}(t)$, 天然免疫细胞的密度为 $I_{\mathrm{R}}(t)$, 获得性免疫细胞的密度为 $I_{\mathrm{A}}(t)$; 未感染靶细胞的自然出生常数为 S_{U}, 死亡率常数为 $\mu_{X_{\mathrm{U}}}$(细胞的死亡包括凋亡和坏死), 被病菌感染率为 $\alpha_1 X_{\mathrm{U}} B$; 感染靶细胞被天然免疫系统清除率为 $\alpha_2 X_{\mathrm{I}} I_{\mathrm{A}}$, 死亡率常数为 $\mu_{X_{\mathrm{I}}}$. 根据这些假设可得 $X_{\mathrm{I}}(t), X_{\mathrm{U}}(t)$ 的动力学方程为

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}X_{\mathrm{U}}}{\mathrm{d}t}=S_{\mathrm{U}}-\alpha_1 X_{\mathrm{U}}B-\mu_{X_{\mathrm{U}}}X_{\mathrm{U}},\\ \dfrac{\mathrm{d}X_{\mathrm{I}}}{\mathrm{d}t}=\alpha_1 X_{\mathrm{U}}B-\alpha_2 X_{\mathrm{I}}I_{\mathrm{A}}-\mu_{X_{\mathrm{I}}}X_{\mathrm{I}}.\end{cases} \tag{1}$$

假设天然免疫细胞增长常数为 $S_{I_{\mathrm{R}}}$, 它主要来源于宿主的第一道防线, 如自然杀伤细胞、多形核细胞、巨噬细胞和树枝状的细胞. 设获得性免疫细胞也有一个常数增长项 $S_{I_{\mathrm{A}}}$, 显然这部分增长来源于先前的感染或者预防接种, $S_{I_{\mathrm{A}}}=0$ 表示宿主第一次感染该病原体且没有进行过预防接种. 设天然免疫细胞及获得性免疫细胞的密度都会随病毒载量的增加而线性增长, 增长常数分别为 β_1, β_2, 两种免疫细胞都有死亡, 且死亡率常数分别为 $\mu_{I_{\mathrm{R}}}, \mu_{I_{\mathrm{A}}}$, 从而得到描述两种免疫细胞增长的微分方程为

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}I_{\mathrm{R}}}{\mathrm{d}t}=S_{I_{\mathrm{R}}}+\beta_1 B-\mu_{I_{\mathrm{R}}}I_{\mathrm{R}},\\ \dfrac{\mathrm{d}I_{\mathrm{A}}}{\mathrm{d}t}=S_{I_{\mathrm{A}}}+\beta_2 B-\mu_{I_{\mathrm{A}}}I_{\mathrm{A}}.\end{cases} \tag{2}$$

最后, 假设病菌种群按 Logistic 函数增长, 即 $\alpha_{20}B(1-\frac{B}{\sigma})$, 这里 α_{20} 为病菌的内禀增长率(即出生率−死亡率), σ 为环境容纳量. 设病菌被自然免疫细胞及活动性免疫细胞清除率分别为 $\alpha_3 B I_{\mathrm{R}}$, $\alpha_4 B I_{\mathrm{R}}$. 此外, 设群体感应在 $t=0$ 时刻发生, 引入时滞 τ 刻画病菌从接收到分子信息至其参加与免疫系统的竞争所需要的时间, 则 t 时刻由于群体感应而参与免疫细胞竞争的病菌的密度为 $\alpha_{20}\frac{B(t-\tau)}{B_0}B(t)$, 其中 B_0 为正常数. 由此, 不难得到描述病菌种群变化规律的微分方程为

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}B(t)}{\mathrm{d}t}=&\alpha_{20}\left(1+\frac{B(t-\tau)}{B_0}-\frac{B(t)}{\sigma}\right)B(t)-\\ &\alpha_3 B(t)I_{\mathrm{R}}(t)-\alpha_4 B(t)I_{\mathrm{R}}(t).\end{aligned} \tag{3}$$

综上所述, 可得人体细胞与病菌、病菌与免疫细胞竞争的时滞微分方程模型为

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}B(t)}{\mathrm{d}t}=\alpha_{20}\left(1+\frac{B(t-\tau)}{B_0}-\frac{B(t)}{\sigma}\right)B(t)-\\ \qquad \alpha_3 B(t)I_{\mathrm{R}}(t)-\alpha_4 B(t)I_{\mathrm{R}}(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}X_{\mathrm{U}}(t)}{\mathrm{d}t}=S_{\mathrm{U}}-\alpha_1 X_{\mathrm{U}}(t)B(t)-\mu_{X_{\mathrm{U}}}X_{\mathrm{U}}(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}X_{\mathrm{I}}(t)}{\mathrm{d}t}=\alpha_1 X_{\mathrm{U}}(t)B(t)-\alpha_2 I_{\mathrm{A}}(t)X_{\mathrm{I}}(t)-\mu_{X_{\mathrm{I}}}X_{\mathrm{I}}(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}I_{\mathrm{R}}(t)}{\mathrm{d}t}=S_{I_{\mathrm{R}}}+\beta_1 B(t)-\mu_{I_{\mathrm{R}}}I_{\mathrm{R}}(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}I_{\mathrm{A}}(t)}{\mathrm{d}t}=S_{I_{\mathrm{A}}}+\beta_2 B(t)-\mu_{I_{\mathrm{A}}}I_{\mathrm{A}}(t).\end{cases} \tag{4}$$

设模型 (方程 (4)) 中的参数都为正, 则不难证明方程 (4) 的解始终保持非负.

2 平衡点的存在性及稳定性

为了讨论方便, 引入记号 $R_0=\frac{\alpha_3 S_{I_{\mathrm{R}}}}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}+\frac{\alpha_4 S_{I_{\mathrm{A}}}}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$, $a=\frac{1}{B_0}, \epsilon=\frac{1}{\sigma}-a$, 对于方程 (4), 不难得到以下结论.

定理 1 当 $(1-R_0)(\epsilon+\frac{\alpha_3\beta_1}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}+\frac{\alpha_4\beta_2}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}})>0$ 时, 即 $R_0<1$, $\epsilon>-\frac{\alpha_3\beta_1}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}-\frac{\alpha_4\beta_2}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$, 或者 $R_0>1$, $\epsilon<-\frac{\alpha_3\beta_1}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}-\frac{\alpha_4\beta_2}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$, 方程 (4) 存在唯一的正平衡点 $\boldsymbol{E}^*=(B^*, X_{\mathrm{U}}^*, X_{\mathrm{I}}^*, I_{\mathrm{R}}^*, I_{\mathrm{A}}^*)$ 及一个无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0=(0, X_{\mathrm{U}}^0, 0, I_{\mathrm{R}}^0, I_{\mathrm{A}}^0)$; 否则, 方程 (4) 仅存在无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$, 其中 $B^*=\frac{1-R_0}{\epsilon+\frac{\alpha_3\beta_1}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}+\frac{\alpha_4\beta_2}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}}}$, $X_{\mathrm{U}}^*=\frac{S_{\mathrm{U}}}{\mu_{X_{\mathrm{U}}}+\alpha_2 B^*}$, $X_{\mathrm{I}}^*=\frac{\alpha_1 X_{\mathrm{U}}^* B^*}{\mu_{X_{\mathrm{I}}}+\alpha_2 I_{\mathrm{A}}^*}$, $I_{\mathrm{R}}^*=\frac{S_{I_{\mathrm{R}}}+\beta_1 B^*}{\mu_{I_{\mathrm{R}}}}$, $I_{\mathrm{A}}^*=\frac{S_{I_{\mathrm{A}}}+\beta_2 B^*}{\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$, $X_{\mathrm{U}}^0=\frac{S_{\mathrm{U}}}{\mu_{X_{\mathrm{U}}}}$, $I_{\mathrm{R}}^0=\frac{S_{I_{\mathrm{R}}}}{\mu_{I_{\mathrm{R}}}}$, $I_{\mathrm{A}}^0=\frac{S_{I_{\mathrm{A}}}}{\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$.

对于任意的 $\tau\geqslant 0$, 由线性化方法不难得到以下关于 $\boldsymbol{E}_0$ 的渐近稳定的结论.

定理 2 当 $R_0>1$ 时, 无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 局部渐近稳定; 当 $R_0<1$ 时, 无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 不稳定.

下面讨论 $\boldsymbol{E}_0$ 在 $\tau\geqslant 0$ 时的稳定性. 首先, 将正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 平移到原点, 令 $x_1(t)=B(t)-B^*$, $x_2(t)=X_{\mathrm{U}}(t)-X_{\mathrm{U}}^*$, $x_3(t)=X_{\mathrm{I}}(t)-X_{\mathrm{I}}^*$, $x_4(t)=I_{\mathrm{R}}(t)-I_{\mathrm{R}}^*$, $x_5(t)=I_{\mathrm{A}}(t)-I_{\mathrm{A}}^*$, 则由模型 (方程 (4)) 可得线性系统为

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{x}(t)}{\mathrm{d}t}=\boldsymbol{M}\boldsymbol{x}(t)+\boldsymbol{N}\boldsymbol{x}(t-\tau), \tag{5}$$

式中, $\boldsymbol{x}(t)=(x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t))^{\mathrm{T}}$,

$$\boldsymbol{M}=\begin{pmatrix}-\alpha_{20}B^*(a+\epsilon) & 0 & 0 & -\alpha_3B^* & -\alpha_4B^*\\ -\alpha_1X_{\mathrm{U}}^* & -\mu_{X_{\mathrm{U}}}-\alpha_1B^* & 0 & 0 & 0\\ \alpha_1X_{\mathrm{U}}^* & \alpha_1B^* & -\mu_{X_{\mathrm{I}}}-\alpha_2I_{\mathrm{A}}^* & 0 & -\alpha_2X_{\mathrm{I}}^*\\ \beta_1 & 0 & 0 & -\mu_{I_{\mathrm{R}}} & 0\\ \beta_2 & 0 & 0 & 0 & -\mu_{I_{\mathrm{A}}}\end{pmatrix},\quad \boldsymbol{N}=\begin{pmatrix}a\alpha_{20}B^* & 0 & 0 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0\end{pmatrix}.$$

当 $\tau=0$ 时, 由 Routh-Hurwitz 判据可得如下定理.

定理 3 当 $\epsilon<-\frac{\beta_1\alpha_3}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}-\frac{\beta_2\alpha_4}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$, $R_0>1$ 时, 正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 不稳定; 当$\epsilon>-\frac{\beta_1\alpha_3}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}}-\frac{\beta_2\alpha_4}{\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{A}}}}$, $R_0<1$, 且条件 ① $\epsilon\geqslant 0$, ② $\epsilon<0$, $a_1>0$, $a_2>0$, $a_1a_2-a_3>0$ 中有一个成立时, 正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 局部渐近稳定, 其中 $a_1=\epsilon B^*\alpha_{20}+\mu_{I_{\mathrm{R}}}+\mu_{I_{\mathrm{A}}}$, $a_2=(\beta_1\alpha_3+\beta_2\alpha_4)B^*+\epsilon B^*\alpha_{20}(\mu_{I_{\mathrm{R}}}+\mu_{I_{\mathrm{A}}})+\mu_{I_{\mathrm{R}}}\mu_{I_{\mathrm{A}}}$, $a_3=B^*(\beta_1\alpha_3\mu_{I_{\mathrm{A}}}+\beta_2\alpha_4\mu_{I_{\mathrm{R}}})+\epsilon B^*\alpha_{20}\mu_{I_{\mathrm{R}}}\mu_{I_{\mathrm{A}}}$.

为研究 $\boldsymbol{E}^*$ 在 $\tau>0$ 时的稳定性, 假设正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 在$\tau=0$ 时渐近稳定, 则不难得到系统 (方程 (5)) 的特征方程为

$$(\lambda+\mu_{X_{\mathrm{I}}}+\alpha_2I_{\mathrm{A}}^*)(\lambda+\mu_{X_{\mathrm{U}}}+\alpha_1B^*)(\lambda^3+p_1\lambda^2+p_2\lambda+p_3+(q_1\lambda^2+q_2\lambda+q_3)\mathrm{e}^{-\lambda\tau})=0,\tag{6}$$

式中,

$$\begin{aligned}p_1&=\mu_{I_{\mathrm{R}}}+\mu_{I_{\mathrm{A}}}+(a+\epsilon)B^*\alpha_{20},\\ p_2&=\mu_{I_{\mathrm{R}}}\mu_{I_{\mathrm{A}}}+(\mu_{I_{\mathrm{R}}}+\mu_{I_{\mathrm{A}}})(a+\epsilon)B^*\alpha_{20}+\\&\quad\beta_1\alpha_3B^*+\beta_2\alpha_4B^*,\\ p_3&=\mu_{I_{\mathrm{A}}}\mu_{I_{\mathrm{R}}}B^*\alpha_{20}(a+\epsilon)+\beta_1\alpha_3B^*\mu_{I_{\mathrm{A}}}+\\&\quad\beta_2\alpha_4\mu_{I_{\mathrm{R}}}B^*,\\ q_1&=-\alpha_{20}aB^*,q_2=-\alpha_{20}aB^*(\mu_{I_{\mathrm{A}}}+\mu_{I_{\mathrm{R}}}),\\ q_3&=-\alpha_{20}aB^*\mu_{I_{\mathrm{A}}}\mu_{I_{\mathrm{R}}}.\end{aligned}$$

显然, 方程 (6) 具有 2 个负解 $-\mu_{X_{\mathrm{I}}}-\alpha_2I_{\mathrm{A}}^*$ 和 $-\mu_{X_{\mathrm{U}}}-\alpha_1B^*$, 且其他解由如下方程决定:

$$\lambda^3+p_1\lambda^2+p_2\lambda+p_3+(q_1\lambda^2+q_2\lambda+q_3)\mathrm{e}^{-\lambda\tau}=0.\tag{7}$$

证明 设方程 (7) 具有一对纯虚根$\pm\mathrm{i}\omega$, $\omega>0$, 则有

$$-\mathrm{i}\omega^3-p_1\omega^2+\mathrm{i}p_2\omega+p_3+(-q_1\omega^2+q_2\mathrm{i}\omega+q_3)\mathrm{e}^{-\mathrm{i}\omega\tau}=0.\tag{8}$$

将方程 (8) 的实部、虚部分开, 并消去三角函数, 可得

$$\omega^6+(p_1^2-2p_2-q_1^2)\omega^4+(p_2^2-2p_1p_3+2q_1q_3-q_2^2)\omega^2+p_3^2-q_3^2=0.$$

设 $z=\omega^2$, $A_1=p_1^2-2p_2-q_1^2$, $A_2=p_2^2-2p_1p_3+2q_1q_3-q_2^2$, $A_3=p_3^2-q_3^2$, 则上式可变为

$$z^3+A_1z^2+A_2z+A_3=0.\tag{9}$$

类似文献 [5] 中的讨论, 可有以下定理.

定理 4 (1) 若 $A_1^2-3A_2\leqslant 0$, 则方程 (9) 没有正实根; (2) 若 $A_1^2-3A_2>0$, 则方程 (9) 具有一个正实根当且仅当 $z^*=\frac{1}{3}(-A_1+\sqrt{A_1^2-3A_2})>0$, $(z^*)^3+A_1(z^*)^2+A_2z^*+A_3\leqslant 0$.

定理 5 当 $R_0<1$, $A_1^2-3A_2\leqslant 0$ 时, 正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 局部渐近稳定.

下面通过构造 Liapunov 函数研究方程 (4) 平衡点的全局渐近稳定性.

定理 6 当 $B_0\geqslant\sigma$, $R_0>1$ 时, 无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 全局渐近稳定.

证明 设 $V_1(t)=B(t)$, $V_2(t)=(I_{\mathrm{R}}(t)-I_{\mathrm{R}}^0)^2$, $V_3(t)=(I_{\mathrm{A}}(t)-I_{\mathrm{A}}^0)^2$, 则 V_j $(j=1,2,3)$ 关于模型方程 (4) 的全微分为

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}V_1(t)}{\mathrm{d}t}=&\alpha_{20}B(t)-\Big(\frac{\alpha_{20}}{\sigma}-k\Big)B^2(t)-k\Big(B(t)-\\&\frac{\alpha_{20}}{2kB_0}B(t-\tau)\Big)^2+\frac{\alpha_{20}^2}{4kB_0^2}B^2(t-\tau)-\\&\alpha_3B(t)I_{\mathrm{R}}(t)-\alpha_4B(t)I_{\mathrm{A}}(t),\\ \frac{\mathrm{d}V_2(t)}{\mathrm{d}t}=&2\left(-\mu_{I_{\mathrm{R}}}\left(I_{\mathrm{R}}(t)-\frac{S_{I_{\mathrm{R}}}}{\mu_{I_{\mathrm{R}}}}\right)^2+\beta_1B(t)(I_{\mathrm{R}}(t)-I_{\mathrm{R}}^0)\right),\\ \frac{\mathrm{d}V_3(t)}{\mathrm{d}t}=&2\left(-\mu_{I_{\mathrm{A}}}\left(I_{\mathrm{A}}(t)-\frac{S_{I_{\mathrm{A}}}}{\mu_{I_{\mathrm{A}}}}\right)^2+\beta_2B(t)(I_{\mathrm{A}}(t)-I_{\mathrm{A}}^0)\right),\end{aligned}$$

这里 k 为一个待定常数. 设$V_4(t)=V_1(t)+\frac{\alpha_3}{2\beta_1}V_2(t)+\frac{\alpha_4}{2\beta_2}V_3(t)$, 则

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}V_4(t)}{\mathrm{d}t}=&(\alpha_{20}-\alpha_3I_{\mathrm{R}}^0-\alpha_4I_{\mathrm{A}}^0)B(t)-\\&\left(\frac{\alpha_{20}}{\sigma}-k\right)B^2(t)+\frac{\alpha_{20}^2}{4kB_0^2}B^2(t-\tau)-\\&k\left(B(t)-\frac{\alpha_{20}}{2kB_0}B(t-\tau)\right)^2-\\&\frac{\alpha_3\mu_{I_{\mathrm{R}}}}{\beta_1}\left(I_{\mathrm{R}}(t)-\frac{S_{I_{\mathrm{R}}}}{\mu_{I_{\mathrm{R}}}}\right)^2-\end{aligned}$$

$$\frac{\alpha_4\mu_{I_A}}{\beta_2}\left(I_A(t)-\frac{S_{I_A}}{\mu_{I_A}}\right)^2.$$

定义

$$V_5(t)=\int_{t-\tau}^{t}B^2(s)\mathrm{d}s, V(t)=V_4(t)+\frac{\alpha_{20}^2}{4kB_0^2}V_5(t),$$

可求得 $V(t)$ 关于系统模型(方程 (4)) 的全微分为

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}=-\frac{\alpha_{20}}{2kB_0}B^2(t-\tau)-\frac{\alpha_3\mu_{I_R}}{\beta_1}\left(I_R(t)-\frac{S_{I_R}}{\mu_{I_R}}\right)^2-\frac{\alpha_4\mu_{I_A}}{\beta_2}\left(I_A(t)-\frac{S_{I_A}}{\mu_{I_A}}\right)^2.$$

由上式可得, 当

$$\begin{cases}\alpha_{20}-\alpha_3 I_R^0-\alpha_4 I_A^0<0,\\ \dfrac{\alpha_{20}}{\sigma}-k-\dfrac{\alpha_{20}^2}{4kB_0^2}>0\end{cases}\tag{10}$$

时, $\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t}$ 是负定的. 由式 (10) 中的第 2 个不等式, 可得

$$k_1<k<k_2,$$

其中 $k_1=\frac{\alpha_{20}(B_0+\sqrt{B_0^2-\sigma^2})}{2\sigma B_0}$, $k_2=\frac{\alpha_{20}(B_0-\sqrt{B_0^2-\sigma^2})}{2\sigma B_0}$, $B_0\geqslant\sigma$.

为保证式 (10) 中的第 2 个不等式成立, 不妨取 $k=\frac{k_1+k_2}{2}$. 由 Liapunov 稳定性理论[6]可得, 当 $B_0\geqslant\sigma$, $R_0>1$ 时, 无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 全局渐近稳定.

下面讨论正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 的全局渐近稳定性. 令 $x_1(t)=\ln(\frac{B(t)}{B^*})$, $x_2(t)=X_U(t)-X_U^*$, $x_3(t)=X_I(t)-X_I^*$, $x_4(t)=I_R(t)-I_R^*$, $x_5(t)=I_A(t)-I_A^*$, 则模型(方程 (4)) 可变为

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}x_1(t)}{\mathrm{d}t}=\alpha_{20}B^*\Big(\dfrac{1}{B_0}(\mathrm{e}^{x_1(t-\tau)}-1)-\dfrac{1}{\sigma}(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)\Big)-\alpha_3x_4(t)-\alpha_4x_5(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}x_2(t)}{\mathrm{d}t}=-\alpha_1X_U^*B^*(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)-\mu_{X_U}x_2(t)-\alpha_1B^*\mathrm{e}^{x_1(t)}x_2(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}x_3(t)}{\mathrm{d}t}=-(\alpha_2I_A^*+\mu_{X_U})x_3(t)-\alpha_2X_I^*x_5(t)+\alpha_1B^*X_U^*(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)+\alpha_1B^*x^{x_1(t)}x_2(t)-\alpha_2x_3(t)x_5(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}x_4(t)}{\mathrm{d}t}=\beta_1B^*(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)-\mu_{I_R}x_4(t),\\ \dfrac{\mathrm{d}x_5(t)}{\mathrm{d}t}=\beta_2B^*(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)-\mu_{I_A}x_5(t).\end{cases}\tag{11}$$

定理 7　当 $\epsilon>\frac{\beta_1\alpha_3}{\alpha_{20}\mu_{I_R}}+\frac{\beta_2\alpha_4}{\alpha_{20}\mu_{I_A}}$, $R_0<1$ 时, 正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 全局渐近稳定.

证明　令 $\overline{V}_j(t)=|x_j(t)|$, $j=1,2,3$, 则 $\overline{V}_j(t)$ 关于方程 (11) 的广义导数为

$$D^+\overline{V}_1(t)=\frac{\alpha_{20}B^*}{B_0}\mathrm{sgn}\,x_1(t)(\mathrm{e}^{x_1(t-\tau)}-1)-\frac{\alpha_{20}B^*}{\sigma}|\mathrm{e}^{x_1(t)}-1|-\mathrm{sgn}\,x_1(t)(\alpha_3x_4(t)+\alpha_4x_5(t)),$$

$$D^+\overline{V}_2(t)=\beta_1B^*\mathrm{sgn}\,x_4(t)(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)-\mu_{I_R}|x_4(t)|,$$

$$D^+\overline{V}_3(t)=\beta_2B^*\mathrm{sgn}\,x_5(t)(\mathrm{e}^{x_1(t)}-1)-\mu_{I_A}|x_5(t)|.$$

为得到 $\boldsymbol{E}^*$ 的稳定性, 令

$$\overline{V}_4(t)=\int_{t-\tau}^{t}|\mathrm{e}^{x_1(s)}-1|\mathrm{d}s,$$

$$\overline{V}(t)=\overline{V}_1(t)+\frac{\alpha_{20}B^*}{B_0}\overline{V}_4(t)+(1+\delta)\left(\frac{\alpha_3}{\mu_{I_R}}\overline{V}_2(t)+\frac{\alpha_4}{\mu_{I_A}}\overline{V}_3(t)\right),$$

其中 δ 为一个任意的正常数.

经过计算, 可得 $\overline{V}(t)$ 的广义导数为

$$D^+\overline{V}(t)\leqslant\alpha_{20}B^*\Big(\frac{1}{B_0}-\frac{1}{\sigma}+(1+\delta)\Big(\frac{\beta_1\alpha_3}{\alpha_{20}\mu_{I_R}}+\frac{\beta_2\alpha_4}{\alpha_{20}\mu_{I_A}}\Big)\Big)\cdot|\mathrm{e}^{x_1(t)}-1|-\delta(\alpha_3|x_4(t)|+\alpha_4|x_5(t)|).$$

由 δ 的任意性可知, $\epsilon>\frac{\beta_1\alpha_3}{\alpha_{20}\mu_{I_R}}+\frac{\beta_2\alpha_4}{\alpha_{20}\mu_{I_A}}$ 成立, 且当 $t\to\infty$ 时, $x_1(t)$, $x_4(t)$, $x_5(t)$ 均收敛于 0, 则由 L'Hospital 法则不难证明, 当 $t\to\infty$ 时, $x_2(t)$, $x_3(t)$ 收敛于 0.

因此, 当 $\epsilon>\frac{\beta_1\alpha_3}{\alpha_{20}\mu_{I_R}}+\frac{\beta_2\alpha_4}{\alpha_{20}\mu_{I_A}}$, $R_0<1$ 时, 正平衡点 $\boldsymbol{E}^*$ 全局渐近稳定.

3　无菌平衡点在奇异条件下的稳定性

根据第 2 节的讨论可知, 当 $R_0=1$ 时, 对于所有的 $\tau\geqslant 0$ 模型 (方程 (4)) 在无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 处的 Jacobi 矩阵具有唯一的 0 特征根. 下面将利用中立性泛函微分方程的理论和方法[7-8]讨论无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 在 $R_0=1$, $\tau>0$ 条件下的稳定性.

首先, 把 α_{20} 写为扰动形式 $\alpha_{20}=d+\mu$, 其中 $d=\frac{S_{I_R}\alpha_3}{\mu_{I_R}}+\frac{S_{I_A}\alpha_4}{\mu_{I_A}}$, μ 为充分小的参数.

显然, 当 $\mu=0$ 时, $R_0=1$. 为讨论非双曲平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 的稳定性, 令 $x_1(t)=B(t)$, $x_2(t)=X_U(t)-X_U^0$, $x_3(t)=X_I(t)$, $x_4(t)=I_R(t)-I_R^0$, $x_5(t)=I_A(t)-I_A^0$, $t\to\frac{t}{\tau}$, 且记 $x_i(\tau t)$ 为 $u_i(t)$, $i=1,2,\cdots,5$, 可得

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{u}(t)}{\mathrm{d}t}=\tau(\boldsymbol{M}(\mu)\boldsymbol{u}(t)+\boldsymbol{f}(\boldsymbol{u}(t),\boldsymbol{u}(t-1),\mu),\tag{12}$$

式中, $\boldsymbol{u}=(u_1,u_2,u_3,u_4,u_5)^{\mathrm{T}}$,

$$\boldsymbol{M}(\mu)=\begin{pmatrix}\mu & 0 & 0 & 0 & 0\\ -\alpha_1X_{\rm U}^0 & -\mu_{X_{\rm U}} & 0 & 0 & 0\\ \alpha_1X_{\rm U}^0 & 0 & -\alpha_2I_{\rm A}^0-\mu_{X_{\rm I}} & 0 & 0\\ \beta_1 & 0 & 0 & -\mu_{I_{\rm R}} & 0\\ \beta_2 & 0 & 0 & 0 & -\mu_{I_{\rm A}}\end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{f}(\boldsymbol{u}(t),\boldsymbol{u}(t{-}1),\mu)=\begin{pmatrix}(d{+}\mu)u_1(t)(au_1(t{-}1){-}(a{+}\epsilon)u_1(t)){-}u_1(t)(\alpha_3u_4(t){+}\alpha_1u_5(t))\\ -\alpha_1u_1(t)u_2(t)\\ \alpha_1u_1(t)u_2(t)-\alpha_2u_3(t)u_5(t)\\ 0\\ 0\end{pmatrix}.$$

设 $\mathcal{C}=\mathcal{C}([-1,0],\mathbf{R}^5)$ 为 $[-1,0]$ 到 $\mathbf{R}^5$ 上具有极大值泛数的连续函数空间. 定义 $\boldsymbol{z}_t\in\mathcal{C}$, $\boldsymbol{z}_t(\theta)=\boldsymbol{z}(t+\theta),\theta\in[-1,0]$, 则式 (12) 可写为如下泛函微分方程:

$$\dot{\boldsymbol{z}}(t)=\boldsymbol{L}(\mu)(\boldsymbol{z}_t)+\boldsymbol{F}(\boldsymbol{z}_t,\mu), \tag{13}$$

式中, V 为 0 在实数空间的一个邻域, $L:\mathcal{C}\times V\to\mathbf{R}^5$ 为一个有界算子族, $\boldsymbol{F}:\mathcal{C}\times V\to\mathbf{R}^5$ 为一个连续可微函数, 它们满足 $\boldsymbol{F}(0,\mu)=\boldsymbol{0}, \frac{\partial\boldsymbol{F}(0,\mu)}{\partial z}=\boldsymbol{0}, \boldsymbol{L}(\mu)(\boldsymbol{\varphi})=\boldsymbol{L}(0)\boldsymbol{\varphi}+\boldsymbol{L}_1(\mu)\boldsymbol{\varphi}, \boldsymbol{F}(\boldsymbol{\varphi},\mu)=\boldsymbol{F}_2(\boldsymbol{\varphi},\mu)+\boldsymbol{F}_3(\boldsymbol{\varphi},\mu)$ 且 $\boldsymbol{\varphi}=(\varphi_1,\varphi_2,\varphi_3,\varphi_4,\varphi_5)^{\rm T}\in\mathcal{C}$,

$$\boldsymbol{L}(0)\boldsymbol{\varphi}=\tau\begin{pmatrix}0\\ -\alpha_1X_{\rm U}^0\varphi_1(0)-\mu_{X_{\rm I}}\varphi_2(0)\\ \alpha_1X_{\rm U}^0\varphi_1(0)-(\alpha_2I_{\rm A}^0+\mu_{X_{\rm I}})\varphi_3(0)\\ \beta_1\varphi_1(0)-\mu_{I_{\rm R}}\varphi_4(0)\\ \beta_2\varphi_1(0)-\mu_{I_{\rm A}}\varphi_5(0)\end{pmatrix},\quad \boldsymbol{L}_1(\mu)\boldsymbol{\varphi}=\tau\begin{pmatrix}\mu\varphi_1(-1)\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{F}_2(\boldsymbol{\varphi},\mu)=\tau\begin{pmatrix}d\varphi_1(0)(a\varphi_1(-1)-(a+\epsilon)\varphi_1(0))-\varphi_1(0)(\alpha_3\varphi_4(0)+\alpha_4\varphi_5(0))\\ -\alpha_1\varphi_1(0)\varphi_2(0)\\ \alpha_1\varphi_1(0)\varphi_2(0)-\alpha_2\varphi_3(0)\varphi_5(0)\\ 0\\ 0\end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{F}_3(\boldsymbol{\varphi},\mu)=\tau\begin{pmatrix}\mu\varphi_1(0)(a\varphi_1(-1)-(a+\epsilon)\varphi_1(0))\\ 0\\ 0\\ 0\\ 0\end{pmatrix}.$$

由 Riesz 引理可知, 线性算子 $\boldsymbol{L}$ 可表示为如下积分形式:

$$\boldsymbol{L}(\mu)(\boldsymbol{\varphi})=\int_{-1}^{0}{\rm d}\eta_\mu(\theta)\boldsymbol{\varphi}(\theta),$$

式中,

$$\eta_\mu(\theta)=\begin{cases}\tau\boldsymbol{M}(\mu), & \theta=0,\\ 0, & -1\leqslant\theta<0\end{cases}$$

为 $[-1,0]$ 上的有界变分矩阵值函数.

令 $\mathbf{R}^{5*}$ 为 5-维行向量空间, $\mathcal{C}^*=\mathcal{C}([-1,0],\mathbf{R}^{5*})$, 定义 $\mathcal{C}^*\times\mathcal{C}$ 上的双线性型为

$$\langle\boldsymbol{\psi}(s),\boldsymbol{\varphi}(\theta)\rangle=\boldsymbol{\psi}(0)\boldsymbol{\varphi}(0)-\int_{-1}^{0}\int_{0}^{\theta}\boldsymbol{\psi}(\xi-\theta)\mathrm{d}\eta_\mu(\theta)\boldsymbol{\varphi}(\xi)\mathrm{d}\xi,$$

式中, $\boldsymbol{\varphi}\in\mathcal{C}$, $\boldsymbol{\psi}\in\mathcal{C}^*$.

设 $\boldsymbol{A}(\mu)$ 为系统 $\dot{\boldsymbol{z}}(t)=\boldsymbol{L}(\mu)\boldsymbol{z}_t$ 的解的无穷小生成元, $\sigma[\boldsymbol{A}(\mu)]$ 为 $\boldsymbol{A}(\mu)$ 的谱, 则 $\boldsymbol{A}(\mu)$ 的共轭算子 $\boldsymbol{A}^*(\mu)$ 为系统 $\dot{\boldsymbol{w}}(t)=-\int_{-1}^{0}\boldsymbol{w}(t-\theta)\mathrm{d}\eta_\mu(\theta)$ 的解的无穷小生成元.

为方便起见, 记 $\boldsymbol{A}(0)=\boldsymbol{A}_0$, $\Lambda_0=\{\lambda\in\sigma(A_0)|\mathrm{Re}\,\lambda=0\}$. 根据上面的讨论, 有 $\Lambda_0=\{0\}$.

运用泛函微分方程中的结论[7]可知, 像空间 $\mathcal{C}$ 可被 Λ_0 分解为 $\mathcal{C}=\boldsymbol{P}\bigoplus\boldsymbol{Q}$, 其中 $\boldsymbol{P}$ 为 Λ_0 中特征值的广义特征向量空间, $\boldsymbol{Q}=\{\boldsymbol{\varphi}\in\mathcal{C}|<\boldsymbol{\psi},\boldsymbol{\varphi}>=0$ 对于所有的 $\boldsymbol{\psi}\in\boldsymbol{P}^*\}$, 对偶空间 $\boldsymbol{P}^*$ 为 $\boldsymbol{A}^*(0)$ 相应于 Λ_0 的广义特征空间. 设 $\boldsymbol{\Phi}$ 和 $\boldsymbol{\Psi}$ 分别是 $\boldsymbol{P}$ 和 $\boldsymbol{P}^*$ 的对偶基, 且满足 $\langle\boldsymbol{\Psi}(s),\boldsymbol{\Phi}(\theta)\rangle=1$. 通过计算可得

$$\boldsymbol{\Phi}(\theta)=\Big(1,-\frac{\alpha X_{\mathrm{U}}^0}{\mu_{X_{\mathrm{U}}}},\frac{\alpha_1X_{\mathrm{U}}^0}{\mu_{I_{\mathrm{A}}}+\alpha_2I_{\mathrm{A}}^0},\frac{\beta_1}{\mu_{I_{\mathrm{R}}}},\frac{\beta_2}{\mu_{I_{\mathrm{A}}}}\Big)^{\mathrm{T}},-1\leqslant\theta\leqslant0;$$

$$\boldsymbol{\Psi}(s)=(1,0,0,0,0),0\leqslant s\leqslant1.$$

令 $K=0$, 则 $\dot{\boldsymbol{\Phi}}=\boldsymbol{\Phi}K,\dot{\boldsymbol{\Psi}}=-K\boldsymbol{\Psi}$ 同时成立. 采用文献 [8] 中的符号, 设 BC 为从 $[-1,0]$ 到 $\mathbf{R}^5$ 在 $[-1,0)$ 上一致连续且在 0 处不连续的函数组成的 Banach 空间. 不难发现, 空间 BC 中的元素 $\boldsymbol{f}$ 可表示为如下形式 $\boldsymbol{f}=\boldsymbol{\varphi}+\boldsymbol{X}_0\boldsymbol{\rho}$, 其中 $\boldsymbol{\varphi}\in\mathcal{C}$, $\boldsymbol{\rho}\in\mathbf{R}^5$, $\boldsymbol{X}_0(\theta)=\begin{cases}\boldsymbol{I}, & \theta=0,\\ 0, & -1\leqslant\theta<0.\end{cases}$ 因此, 可以将空间 BC 赋予范数 $\|\boldsymbol{f}\|=\|\boldsymbol{\varphi}+\boldsymbol{X}_0\boldsymbol{\rho}\|=\|\boldsymbol{\varphi}\|_{\mathcal{C}}+\|\boldsymbol{\rho}\|_{\mathbf{R}^5}$, 其中 $\|\cdot\|_{\mathcal{C}}$, $\|\cdot\|_{\mathbf{R}^5}$ 分别为 $\mathcal{C}$ 和 $\mathbf{R}^5$ 中的范数. 设 π 为 BC 到 $\boldsymbol{P}$ 上的投影算子, 则 $\pi(\boldsymbol{\varphi}+\boldsymbol{X}_0\boldsymbol{\rho})=\boldsymbol{\Phi}(<\boldsymbol{\Psi},\boldsymbol{\varphi}>+\boldsymbol{\Psi}(0)\boldsymbol{\rho})$. 将 BC 分解为 $BC=\boldsymbol{P}\bigoplus\mathrm{Ker}\ \pi$, 其中 $Q\subsetneqq\mathrm{Ker}\ \pi$, Q 是 $\boldsymbol{P}$ 在 $\mathcal{C}$ 上的无穷维补空间. 对任意一个 t, $z_t\in\mathcal{C}^1$ 可分解为 $z_t=\boldsymbol{\Phi}x(t)+y$, 其中 $x(t)\in\mathbf{R}$, $y\in Q^1=Q\cap\mathcal{C}^1$, $\mathcal{C}^1$ 为 $\mathcal{C}$ 中所有的连续可微函数组成的空间.

将式 (13) 重新表达, 可转化为

$$\dot{\boldsymbol{z}}(t)=\boldsymbol{L}_0\boldsymbol{z}_t+\boldsymbol{L}_1(\mu)\boldsymbol{z}_t+\boldsymbol{F}(\boldsymbol{z}_t,\mu).$$

进一步, 系统方程 (13) 在方程 (4) 下可分解为如下形式:

$$\begin{cases}\dot{x}=Kx+f_2^1(x,y,\mu)+f_3^1(x,y,\mu),\\ \dot{y}=\boldsymbol{A}_{Q^1}y+f_2^2(x,y,\mu)+f_3^2(x,y,\mu),\end{cases}\tag{14}$$

式中, $\boldsymbol{A}_{Q^1}=\dot{y}+\boldsymbol{X}_0(\boldsymbol{L}_0(y)-\dot{y}(0))$ 为 $\boldsymbol{A}$ 在 Q^1 上的限制, 且

$$f_2^1(x,y,\mu)=\boldsymbol{\Psi}(0)\big(\boldsymbol{L}_1(\mu)(\boldsymbol{\Phi}x+y)+\boldsymbol{F}_2(\boldsymbol{\Phi}x+y,\mu)\big),$$
$$f_2^2(x,y,\mu)=(\boldsymbol{I}-\pi)\boldsymbol{X}_0\big(\boldsymbol{L}_1(\mu)(\boldsymbol{\Phi}x+y)+\boldsymbol{F}_2(\boldsymbol{\Phi}x+y,\mu)\big),$$
$$f_3^1(x,y,\mu)=\boldsymbol{\Psi}(0)\boldsymbol{F}_3(\boldsymbol{\Phi}x+y,\mu),$$
$$f_3^2(x,y,\mu)=(\boldsymbol{I}-\pi)\boldsymbol{X}_0\boldsymbol{F}_3(\boldsymbol{\Phi}x+y,\mu).$$

接下来, 运用文献 [8] 中的方法计算系统方程 (14) 的规范型. 假设由第 $2,3,\cdots,j-1$ 步变换得到如下系统:

$$\begin{cases}\dot{x}=Kx+\sum\limits_{l\geqslant2}^{j-1}\dfrac{1}{l!}g_j^1(x,y,\mu)+\\ \qquad\dfrac{1}{j!}\widetilde{f}_j^1(x,y,\mu)+h\cdot o\cdot t,\\ \dot{y}=\boldsymbol{A}_{Q^1}y+\sum\limits_{l\geqslant2}^{j-1}\dfrac{1}{l!}g_j^2(x,y,\mu)+\\ \qquad\dfrac{1}{j!}\widetilde{f}_j^2(x,y,\mu)+h\cdot o\cdot t,\end{cases}\tag{15}$$

式中, $\widetilde{f}_j\in(\widetilde{f}_j^1,\widetilde{f}_j^2)$ 为关于 (x,y,μ) 的 j 次项, $h\cdot o\cdot t$ 为高次项. 令

$$(x,y)=(\widehat{x},\widehat{y})+\boldsymbol{U}_j(\widehat{x},\mu)\equiv(\widehat{x},\widehat{y})+(\boldsymbol{U}_j^1(\widehat{x},\mu),\boldsymbol{U}_j^2(\widehat{x},\mu)),$$

式中, $x,\widehat{x}\in\mathbf{R}$, $y,\widehat{y}\in Q^1$, 且 $\boldsymbol{U}_j^1:\mathbf{R}^2\to\mathbf{R}$, $\boldsymbol{U}_j^2:\mathbf{R}^2\to Q^1$ 为关于 (x,μ) 的 j 次多项式. 忽略 $\widehat{\ }$, 则系统方程 (14) 可变为如下规范型:

$$\begin{cases}\dot{x}=Kx+\sum\limits_{j\geqslant2}\dfrac{1}{j!}g_j^1(x,y,\mu),\\ \dot{y}=\boldsymbol{A}_{Q^1}y+\sum\limits_{j\geqslant2}\dfrac{1}{j!}g_j^2(x,y,\mu),\end{cases}\tag{16}$$

式中,

$$\begin{aligned}g_j^1(x,y,\mu)&=\tilde{f}_j^1(x,y,\mu)-(D_x\boldsymbol{U}_j^1(x,\mu)K_x-\\&\qquad K\boldsymbol{U}_j^1(x)),\\ g_j^2(x,y,\mu)&=\tilde{f}_j^2(x,y,\mu)-(D_x\boldsymbol{U}_j^2(x,\mu)K_x-\\&\qquad \boldsymbol{A}_{Q^1}\boldsymbol{U}_j^2(x)).\end{aligned}\tag{17}$$

不难验证, 系统方程 (13) 关于 $\Lambda_0=\{0\}$ 满足非共振条件[8], 则在不变流行上方程 (13) 可简化为如下一维常微分方程模型:

$$\dot{x}=Kx+\frac{1}{2!}g_2^1(x,0,\mu)+\frac{1}{3!}g_3^1(x,0,\mu)+h\cdot o\cdot t,$$

式中, $g_j^1(x,0,\mu)$ 由下述过程确定.

定义 1 对任意的 $j\geqslant 2$, 定义从 $V_j^2(\mathbf{R}^2\times\mathrm{Ker}\,\pi)$ 到其自身的算子 M_j, 有

$$M_j(h_1,h_2)=(M_j^1h_1,M_j^2h_2),$$
$$(M_j^1h_1)(x,\mu)=D_xh_1(x,\mu)Bx-Bh_1(x,\mu),$$
$$(M_j^2h_2)(x,\mu)=D_xh_2(x,\mu)Bx-\boldsymbol{A}_{Q^1}(h_2(x,\mu),$$

式中, $V_j^2(Y)$ 为 Y 上关于 $(x,\mu)\in\mathbf{R}^2$ 的二元 j 次多项式空间.

由文献 [8] 可得, $\boldsymbol{U}_j(x)=M_j^{-1}P_{I,j}\tilde{f}_j(x,0,\mu)\in\mathrm{Ker}(M_j)^c$, 进一步有 $g_j^1(x,0,\mu)=(I-P_{I,j})\tilde{f}_j^1(x,0,\mu)\in\mathrm{Im}(M_j^1)^c$, 其中 $P_{I,j}=(P_{I,j}^1,P_{I,j}^2)$为$V_j^2(\mathbf{R}^2)\times V_j^2(\mathrm{Ker}\,\pi)$ 到 $\mathrm{Im}(M_j^1)\times\mathrm{Im}(M_j^2)$ 上的投影算子.

由于 $K=0$, 不难得到 $[\mathrm{Im}(M_2^1)]^c=\mathrm{span}\{x^2,x\mu,\mu^2\}$, 则

$$\frac{1}{2}g_2^1(x,0,\mu)=\tau\Big(\mu x-\Big(d\epsilon-\frac{\beta_1\alpha_3}{\mu_{I_\mathrm{R}}}-\frac{\beta_2\alpha_4}{\mu_{I_\mathrm{A}}}\Big)x^2\Big).$$

在不变流形 $y=0$ 上方程 (13) 的规范型为

$$\dot{x}=\tau\Big(\mu x-\Big(d\epsilon-\frac{\beta_1\alpha_3}{\mu_{I_\mathrm{R}}}-\frac{\beta_2\alpha_4}{\mu_{I_\mathrm{A}}}\Big)x^2+f_3(x,0,\mu)\Big),\quad(18)$$

式中, $f_3(x,0,\mu)$ 为关于 (x,μ) 的次数大于等于 3 的项.

定理 8 当 $R_0=1$, $\epsilon\neq\frac{\beta_1\alpha_3}{d\mu_{I_\mathrm{R}}}+\frac{\beta_2\alpha_4}{d\mu_{I_\mathrm{A}}}$ 时, 无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 不稳定.

4 结束语

从生物学观点来看, $\frac{S_{I_\mathrm{R}}}{\mu_{I_\mathrm{R}}}$ 表示天然免疫系统在无菌平衡点的密度, $\frac{S_{I_\mathrm{R}}}{\mu_{I_\mathrm{R}}}$ 与病菌清除率常数 α_3 的乘积表示天然免疫系统对病菌的挑战力, α_{20} 表示病菌对免疫系统的反抗力, 因此 $R_0=\frac{\alpha_3S_{I_\mathrm{R}}}{\alpha_{20}\mu_{I_\mathrm{R}}}$ 表示天然免疫系统的清除力与病菌自身的反抗力的比. 当 $R_0>1$时, 天然免疫系统的挑战力大于病菌自身的反抗力, 在系统方程 (4) 无菌平衡点 $\boldsymbol{E}_0$ 的吸引域内, 病菌将被彻底清除; 当 $R_0<1$ 时, 天然免疫系统的挑战力小于病菌自身的反抗力, 病菌和免疫细胞共存于宿主体内. 类似地, $\frac{S_{I_\mathrm{A}}}{\mu_{I_\mathrm{A}}}$ 表示获得性免疫细胞在无菌平衡点处的密度, $\frac{S_{I_\mathrm{A}}}{\mu_{I_\mathrm{A}}}$ 与获得性免疫系统对病菌的清除率常数 α_4 的乘积表示获得性免疫系统对病菌的挑战力, 因此 $R_0=\frac{\alpha_3S_{I_\mathrm{R}}}{\alpha_{20}\mu_{I_\mathrm{R}}}+\frac{\alpha_4S_{I_\mathrm{A}}}{\alpha_{20}\mu_{I_\mathrm{A}}}$ 表示整个免疫系统的挑战力与病菌自身反抗力的比值. 当 $R_0>1$ 时, 病菌的反抗力小于整个免疫系统的挑战力, 在系统方程 (4) 的无菌平衡点的吸引域内, 病菌被彻底清除; 当 $R_0<1$ 时, 病菌的反抗力大于整个免疫系统的抵抗力, 病菌和免疫系统细胞共存于宿主体内. 很明显, 整个免疫系统的挑战力大于单个免疫系统(天然免疫系统或获得性免疫系统)的挑战力, 这说明了通过预防接种来提高人体抵抗疾病能力的科学性.

参考文献:

[1] HEALSON K H, PLATT T, HASTINGS J W. Cellular control of the syntesis and activity of the bacterial luminescent system [J]. J Bacteriol, 1970, 104(1): 313-322.

[2] FUQUA W C, WINANS S C, GREENBERG E P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-Luxl family of cell density-responsive transcriptional regulations [J]. J Bacteriol, 1994, 176(2): 269-275.

[3] 吴红, 宋志军, NIELS H, 等. 细菌与细菌之间的信息交流—革兰氏阴性细菌的 Quorum-sensing 系统 [J]. 自然科学进展, 2003, 13(7): 679-687.

[4] ZHANG Z H, PENG J G, ZHANG J. Analysis of a bacteria-immunity model with delay quorum sensing [J]. J Math Appl Anal, 2008, 340(1): 102-115.

[5] SONG Y, HAN M, WEI J. Stability and Hopf bifurcation on a simplified BAM neural network with delays [J]. Physica D, 2005, 200(3/4): 85-204.

[6] KUANG Y. Delay differential equations with applications in population dynamics [M]. New York: Academic Press, 1993.

[7] HALE J K, VERDUYN-LUNEL S M. Introduction to functional differential equations [M]. New York: Springer Verlag, 1993.

[8] FARIA T, MAGALHAES L T. Normal forms for retarded differential equations and applications to Bogdanov-Takens singularity [J]. J Diff Equations, 1995, 122(2): 201-224.