

国家自然科学基金青年基金项目（11201277）资助

陕西省自然科学基金项目（2015JM1011）资助

陕西省教育厅自然科学专项基金项目（12JK0851）资助

具有病菌信息交流机制的 传染病模型的定性研究

张仲华 著



中国矿业大学出版社

China University of Mining and Technology Press

Mathematics Subject Classification (2010): 35R05, 35Q92
Key words and phrases: epidemic model, qualitative analysis
Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
Mathematics Subject Classification (2010): 35R05, 35Q92

具有病菌信息交流机制的 传染病模型的定性研究

周开华 著



中国海洋大学出版社

国家自然科学基金青年基金项目(11201277)资助

陕西省自然科学基金项目(2015JM1011)资助

陕西省教育厅自然科学专项基金项目(12JK0851)资助

具有病菌信息交流机制的 传染病模型的定性研究

张仲华 著

中国矿业大学出版社

内 容 提 要

群体感应影响病菌的一系列生理、生化特征,本书主要研究了几类具有离散时滞、分布时滞、周期变化及一般非线性群体感应机理的病菌与免疫系统作用的数学模型的动力学性态,得到了一个比较免疫系统的挑战力与病菌自身反抗力大小的阈值参数 R_0 . 综合运用分歧理论、Melnikov 方法等研究了模型的稳定性、Bogdanov-takens 等分歧的性质、混沌的存在性等.

本书可作为大中专院校教师和研究生学习资料,亦可作为相关科研人员的参考材料.

图书在版编目(CIP)数据

具有病菌信息交流机制的传染病模型的定性研究/

张仲华著. —徐州:中国矿业大学出版社, 2015. 9

ISBN 978 - 7 - 5646 - 2784 - 3

I. ①具… II. ①张… III. ①传染病学—研究 IV.

①R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 192245 号

书 名 具有病菌信息交流机制的传染病模型的定性研究
著 者 张仲华
责任编辑 徐 玮 黄本斌
出版发行 中国矿业大学出版社有限责任公司
(江苏省徐州市解放南路 邮编 221008)
营销热线 (0516)83885307 83884995
出版服务 (0516)83885767 83884920
网 址 <http://www.cumtp.com> E-mail: cumtpvip@cumtp.com
印 刷 徐州中矿大印发科技有限公司
开 本 787×1092 1/16 印张 14.25 字数 279 千字
版次印次 2015 年 9 月第 1 版 2015 年 9 月第 1 次印刷
定 价 30.00 元

(图书出现印装质量问题,本社负责调换)

符号表

符号	含义
$\mathbf{R}$	实数集合
$\mathbf{Z}$	整数集合
$\mathbf{R}^n$	n 维欧几里得空间
$\mathbf{R}_+^n$	$\mathbf{R}^n$ 中全体非负向量组成的子集
$C[a, b]$	区间 $[a, b]$ 上的连续函数空间
$\ \cdot\ $	元素 $\cdot$ 的范数
$\langle, \rangle$	两个元素的内积
$L^2(\mathbf{R}, C^n)$	实数集上平方可积向量值函数空间
$\operatorname{Re}\{z\}$	复数 z 的实部
$C([0, T], \mathbf{R}^n)$	连续函数 $\varphi: [a, b] \rightarrow \mathbf{R}^n$ 的空间
$L[a, b]$	区间 $[a, b]$ 上的可积函数空间
$L^\infty[a, b]$	区间 $[a, b]$ 上的本性有界可测函数空间
$B_r(x)$	以 x 为圆心 r 为半径的开球
$\dim X$	空间 X 的维数
$\operatorname{co} \dim X$	空间 X 的余维数
$\operatorname{Ker} L$	算子 L 的核
∇	梯度算子

前 言

群体感应(quorum sensing)是病菌等微生物间存在的一种信号交流机制,它通过可自由进出细胞膜的小分子化学信号,即自体诱导物(autoinducer),诱导或抑制相应目的基因的表达,从而影响病菌的一系列生理、生化特征,使其更有利于整个种群的生理代谢活动.群体感应对生物的许多生理功能都有调节作用,如生物体发光、毒素产生、质粒转移、根瘤菌结瘤、抗生素合成、生物膜形成等.许多病原菌在人体内的致病行为都受该机理的调控,包括铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*)、霍乱弧菌(*vibrio cholerae*)、大肠埃希菌(*escherichia coli*) and 金黄色葡萄球菌(*staphylococcus aureus*)等.生物学上观测及研究群体感应的方法有 DNA 微阵列分析法(DNA microarray),从对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(Acyl-HSL)信息分子.近几十年来,国内外一些专家和学者通过建立相应的数学模型并进行定性及定量的研究,得到了大量的理论和数值结果,对于疾病的控制和预防具有重要的理论意义.由于病菌对人体作用方式的复杂性及人类认识的局限性,现有的研究成果不能完全刻画群体感应机理对病菌在体内发生及发展的影响.

本书侧重于对群体感应机理的数学表述及模型的定性和定量研究.全书共分 9 章.第 1 章讲解传染病动力学的基本知识、研究方法及具有病菌群体感应机理的数学模型的研究进展,为初学读者进入专题学习奠定基础.第 2 章至第 7 章对群体感应机理进行不同的数学描述并建立了几类常微分方程模型、时滞微分方程模型及非自治微分方程模型,系统地研究了常微分方程模型平衡点的存在性、吸引域、局部及全局渐近稳定性、Bogdanov-takens 分歧的存在性等,非自治微分方程模型周期解的存在性及稳定性,次调和分歧的存在性,混沌及同宿分歧的存在性,时滞微分方程模型在具有零特征值条件下的稳定性、Hopf 分歧的存在性、方向及周期解稳定性等.第 8 章研究了具有染病年龄结构模型的地方病平

衡点的全局渐近稳定性. 第 9 章运用摄动方法研究了两类传染病模型的动力学性态.

本书希望能将对病菌的群体感应机理有兴趣的读者从初学引入到科研前沿. 书中综合了作者近几年研究的最新成果. 从内容上, 本书力求通俗易懂、由浅入深; 从讲解上, 本书突出建模思想, 通过对模型的系统研究, 介绍一些常用的和新发展的数学方法. 本书可供从事相关领域科研工作的人员参考, 也可供有关方向的研究生学习.

限于作者水平, 书中难免有错误和不妥之处, 所引用的结果和文献也会有所遗漏, 恳望广大读者批评指正.

作 者

2015 年 6 月

目 录

1 绪 论	1
1.1 具有病菌群体感应机理传染病模型研究概况	3
1.2 时滞传染病模型研究概况	4
1.3 染病年龄结构模型研究概况	5
2 具有群体感应机理的离散时滞模型的定性研究	7
2.1 建立模型	8
2.2 当 $\tau=0$ 时平衡点的稳定性	9
2.3 当 $\tau>0$ 时平衡点的稳定性	12
2.4 无菌平衡点在奇异条件下的稳定性	16
2.5 Hopf 分歧的性质	21
2.6 数值模拟	29
2.7 本章小结	31
3 具有群体感应机理的分布时滞模型的定性研究	33
3.1 建立模型	33
3.2 平衡点的局部稳定性	34
3.3 Hopf 分歧的存在性与稳定性	39
3.4 正平衡点的全局渐近稳定性	44
3.5 病菌与两种免疫系统竞争模型分析	46
3.6 数值实验结果	53
3.7 本章小结	55

4 一类病菌与免疫系统竞争模型周期解的存在性及稳定性、	
次调和分歧的存在性	56
4.1 预备知识	56
4.2 周期解的存在性及稳定性	57
4.3 周期解的次调和分歧	66
4.4 病菌与两种免疫系统竞争模型周期解的存在性及稳定性	74
4.5 本章小结	84
5 一类病菌与免疫系统竞争模型同宿分歧及混沌的存在性	85
5.1 Melnikov 方法	85
5.2 混沌的存在性	86
5.3 同宿分歧的存在性	91
5.4 本章小结	92
6 具有病菌群体感应机理模型的稳定性及 Bogdanov-takens 分歧	93
6.1 平衡点的存在性及稳定性	93
6.2 无菌平衡点 E_0 的吸引域	100
6.3 Bogdanov-takens 分歧	106
6.4 本章小结	113
7 一类具有时滞群体感应机理模型的稳定性及敏感性分析	115
7.1 平衡点的稳定性	115
7.2 E_4 在奇异条件下的稳定性	120
7.3 敏感性分析	126
7.4 本章小结	128
8 具有一般非线性接触率、非线性隔离函数及染病年龄结构的	
SIRS 模型分析	129
8.1 研究背景及建模	129
8.2 地方病平衡点的存在性及无病平衡点的稳定性	132

8.3	地方病平衡点的稳定性	134
8.4	双线性发生率模型的全局渐近稳定性	147
8.5	无隔离措施的模型的非负解的存在性	155
8.6	本章小结	162
9	两类传染病模型研究的新方法:摄动法	164
9.1	预备知识	164
9.2	一类 SIRS 模型的地方病平衡点吸引域估计	167
9.3	HIV-1 模型的渐近近似解	177
9.4	本章小结	182
10	结论	184
	参考文献	186

1 绪 论

传染病是由病菌、病毒、真菌等病原微生物或原虫、蠕虫等寄生虫感染人或其他生物后产生能在人群或相关生物群中引起传染的疾病^[1]。它是危害人类生存和国计民生的大敌。翻开人类的历史,就会看到一些触目惊心的数字^[2-8]。公元前 430 年,一场瘟疫席卷古希腊,夺走希腊城邦雅典近四分之一人口的生命。公元 2 世纪,安东尼大瘟疫在罗马帝国流行,引起人口的急剧下降和经济恶化,入侵者乘虚而入,最终导致罗马帝国的崩溃。1347~1351 年,西欧蔓延黑死病,致使西欧许多地方近一半的人口为此失去生命。1555 年,墨西哥天花大流行,200 万人不治而亡。艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是人类感染免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)后导致免疫缺陷,并引发一系列机会性感染及肿瘤,严重者可导致死亡的综合征。截至 2011 年底,我国存活的 HIV 感染者和艾滋病病人共 78 万人,其中艾滋病病人 15.4 万人;当年新发 HIV 感染者 4.8 万人,死亡 2.8 万人。据联合国艾滋病规划署(the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS)和世界卫生组织(world health organization, WHO)估计,若不及时采取有效措施,到 2101 年非洲人的平均寿命将因艾滋病而下降至 30 岁,撒哈拉沙漠以南的地区将有一半人口死于艾滋病。2002 年 11 月,我国爆发非典型肺炎(SARS),且传播迅速,在不到半年时间,有 23 个国家和地区发现了该病病例。据世界卫生组织报告,截至 2003 年 6 月 13 日,全世界的非典型肺炎病例达 8 454 人,其中 792 人死亡,死亡率高达 9.37%。甲型 H1N1 流感是由一种新的甲型 H1N1 流感病毒引发的一种高度传染性的急性呼吸道疾病。截至 2010 年 3 月 31 日,全国 31 个省份累计报告甲型 H1N1 流感确诊病例 12.7 万例,其中境内感染 12.6 万例,境外输入 1 228 例。

传染病给人类带来的灾难是深重的。长期以来,人类一直与各种传染病进行着不屈不挠的斗争。回顾斗争历程,人类在 20 世纪取得了辉煌的成果:肆虐了近千年的天花被消灭;麻风病、脊髓灰质炎即将被彻底清除;白喉、麻疹、百日咳、破伤风等疾病已经在许多国家得到遏制;多种抗生素的问世,使一度给人类造成巨大伤害的“瘟疫”不再危害人间。然而,随着经济全球化及国际交往的不断发展,生态环境的变化及病原体和传播媒介抗药性的增强,一些原来已被控制或灭绝

的传染病,如性病、结核、血吸虫病等再次抬头且不断蔓延。

面对种种传染病长期而严峻的威胁,人类要控制和消灭传染病,任重而道远。

由于在人群中进行传染病试验是违背道德的,所以使用动力学的方法对传染病进行理论上的分析就十分重要了。传染病动力学是对传染病进行理论性定量研究的一种重要方法,是生物数学的一个重要组成部分,近年来受到国内外许多学者的广泛关注。传染病动力学是根据种群生长的特征,疾病的发生及在种群内的传播、发展规律,以及与之有关的社会等因素,建立能反映传染病动力学特征的数学模型,通过对模型动力学性态的定性、定量分析和数值模拟,来显示疾病的发展过程,揭示其流行规律,预测其变化发展趋势,分析疾病流行的原因和关键因素,寻求对其预防和控制的最优策略,为人们防治决策提供理论基础和数量依据。

传染病模型的定性研究最早可追溯到 Kermack 和 Mckendrick 在参考文献[9]中建立的 SIR 模型和在参考文献[10]中建立的 SIS 模型。他们将总人口分为三类:易感者 S ,感染者 I 和移出者 R ,并定义了参数 $R_0 = \beta \frac{1}{\gamma} S_0$,其中 β 为传染率系数, γ 为平均感染期, S_0 为初始时刻易感者的数量。通过定性研究得到:当 $R_0 > 1$ 时,疾病流行;当 $R_0 < 1$ 时,疾病不流行。 $R_0 = 1$ 是判定疾病流行与否的阈值条件。 R_0 是传染病动力学研究中的一个重要的量,称为基本再生数。这种基于基本再生数 R_0 的“阈值理论”为传染病动力学的研究和进一步发展指明了方向。

早期的传染病模型大多假设种群总数为常数,这种假设仅当时间较短、环境封闭、生育率与自然死亡率能够相互平衡,且因病死亡率不大而可以忽略不计成立。近 20 年来,国际上传染病动力学的研究进展迅速,大量的数学模型被用于分析各种各样的传染病问题,如参考文献[11~40]等。近期研究的模型更接近疾病传播的真实情况,大致有三个发展方向:模型所涉及的因素增多,例如考虑时滞因素、年龄结构、隔离影响、变动人口等;模型维数增高,考虑疾病在多个群体中的传染和交叉感染;结合某些具体的传染病进行细致深入的研究。由于考虑的因素不断增多,从而使模型变得更为复杂,理论研究也不断面临一些新的困难。在研究方法上除了一些经典方法外,分歧、混沌、普适开折等动力系统方法,度理论、算子半群理论以及非线性分析中的其他理论也被用来研究传染病模型的定性性态。

1.1 具有病菌群体感应机理传染病模型研究概况

越来越多的研究^[69-78]表明,病菌间也存在信号交流,它们会产生可自由进出细胞膜的小分子化学信号,随着细胞密度的增加,胞外信号分子的浓度也相应提高,并在达到某一临界浓度时与特定受体蛋白结合,激活其表达并诱导或抑制相应目的基因的表达,从而影响病菌的一系列生理生化特征.病菌合成的这种化学信号分子叫作自体诱导物(autoinducer),病菌可通过感应自体诱导物浓度的变化而感知病菌菌体浓度或其他环境因子的改变,并相应调节其体内基因表达,使之更有利于整个种群的生理代谢活动,这种行为称为群体感应(quorum sensing).群体感应这个术语,是在1994年由Fuqua等在参考文献[76]提出的.而群体感应最初是由Nealson等^[77]在海洋病菌费氏弧菌(*vibrio fischeri*)中观察到的现象.事实上,群体感应机理对生物的许多生理功能都有调节作用,如生物发光、毒素的产生、质粒的转移、根瘤菌的结瘤、抗生素的合成、生物膜的形成等.许多病原病菌在人体内的致病行为都是受该系统的调控,包括铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*)、霍乱弧菌(*vibrio cholerae*)、大肠埃希菌(*escherichia coli*)及金黄色葡萄球菌(*staphylococcus aureus*)等.进入21世纪后,对病菌与病菌之间的信息交流已成为微生物学界研究的热点.人们希望更好地研究及运用病菌这个生理机制,开发以针对阻断病菌的信息系统为靶子的新型抗菌药物来解决日趋严重的慢性耐药性病菌感染.

尽管用群体感应来描述病菌的信息系统至今已有近20年的历史,但人们对群体感应机理的认识仍然非常有限.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(DNA microarray)、从对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(Acyl-HSL)信息分子^[69].数学模型无疑是人们深入认识病菌群体感应机理并定性及定量地研究病菌随时间变化规律的最好的方法之一.近几年来,国内外许多专家及学者已经开始注意到病菌的群体感应机理,并建立了相应的数学模型^[79-86],得到大量的理论和数值结果,为更好地认识病菌群体感应机理及病菌在人体内的传播提供了重要的资料.例如,Braselton和Waltman^[79]建立了一类具有动态分配抑制剂产量的竞争模型,并运用Mathematic等数学软件得到平衡点渐近稳定的条件.接着,Dockery等在参考文献[80]中分别建立了具有铜绿假单胞菌的群体感应机理的一类ODE(ordinary differential equations)模型和一类PDE(partial differential equations)数学模型,进而得到重要的数值结果.Koerber等在参考文献[81]中建立了一类烧伤环境早期感染铜绿假单胞菌且考虑群体感应及信号分子扩散的偏微分方程组模型,详细地讨论了重要参数对模型动力学

性质的影响. Fergola 等在参考文献[82]中考虑一类相克种群间的竞争, 建立了一类具有分布时滞线性群体感应的模型, 得到正解的存在性及唯一性, 并且证明了有生物意义的平衡点的稳定性. Anguige 等在参考文献[83]中建立了一类针对病菌群体感应机理疗效的数学模型, 研究结果表明足够高的 QSB 的剂量可以把 AHL(acyl-homoserine lactone)的浓度降低到一个可以忽略的水平, 且治疗效果对模型中参数的变化非常敏感. 之后, Anguige 等在参考文献[84]中以考虑成熟的铜绿假单胞菌的群体感应机理, 构造了一类多阶段数学模型, 研究了反群体感应及抗生素治疗对表多糖的密度、信号水平、病菌密度及生物膜生长率的影响, 并通过数值方法得到行波解的性质. 近年来, 张仲华等在参考文献[86]中考虑以病菌群体感应机理建立一类病菌和免疫系统相互竞争的数学模型, 讨论了平衡点的局部渐近稳定性和全局渐近稳定性.

深入了解群体感应机理对于揭示疾病的发病规律并逐步控制和消除疾病具有重要的意义. 已有的数学模型对群体感应机理的研究还远远不够, 本书拟从不同的角度建立具有病菌群体感应机理的数学模型, 并分析模型的动力学形态, 从理论上揭示群体感应机理的规律及其对疾病的发生、发展的影响.

1.2 时滞传染病模型研究概况

时滞微分系统已被广泛地应用于生物学、医学、化学、经济学和控制理论等科学领域. 具有时间滞后(简称时滞)的数学模型所反映的基本事实是: t 时刻的运动变化规律, 不仅受到 t 时刻本身, 还要受到 t 时刻以前的某些状况的影响, 甚至是以前某种因素的反映. 时滞传染病模型是传染病动力学中最重要的模型之一. 近年来, 时滞模型的持续性、平衡点的存在性及稳定性已有很多工作, 如参考文献[41-47]等. Beretta 等人在参考文献[41]中建立了一类具有时滞的 SIR 传染病模型, 证明了无病平衡点的全局稳定性和地方病平衡点的局部稳定性. 特别的, 当时滞充分小时, 他们得到了地方病平衡点的全局渐近稳定的条件. 这是时滞模型的一个基本结果, 即地方病平衡点对于小时滞是全局渐近稳定的. 2000 年, Takeuchi、Ma 和 Berretta 在参考文献[42]中又研究了一类具有分布时滞的 SIR 模型, 得到了类似的结果. 2002 年, Ma 和 Takeuchi 研究了一类具有分布时滞的 SIR 模型^[43], 得到了模型的持久性. 之后, Ma、Song 和 Takeuchi 在参考文献[44]中又研究了具有分布时滞的 SIR 传染病模型并得到了类似疾病持久灭绝的结果.

1996 年, Cooke 和 Van Den Driessche 提出了一类具有双时滞的 SEIRS 模型^[45]:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = b - bS(t) - \frac{\beta S(t)I(t)}{N(t)} + \gamma e^{-bt}I(t-\tau) \\ E(t) = \int_{t-\omega}^t \frac{\beta S(u)I(u)}{N(u)} e^{-b(t-u)} du \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta e^{-b\omega} S(t-\omega)I(t-\omega)}{N(t-\omega)} - (b+\omega)I(t) \\ R(t) = \int_{t-\omega}^t \gamma I(u) e^{-b(t-u)} du \\ N(t) = S(t) + I(t) + R(t) \end{cases} \quad (1-1)$$

在参考文献[47]中,王稳地对模型(1-1)进行研究,得到了疾病绝灭和一致持续的充分必要条件.

由于时滞微分系统的特征方程是一个超越方程,要确定特征根的具体分布情况比较困难.随着时滞量的增加,多种分歧现象就可能发生,使模型具有更加丰富的动力学性质.对于时滞传染病模型的深入研究,有利于进一步揭示传染病传播的规律并为控制和预防传染病提供理论基础和数量依据.

1.3 染病年龄结构模型研究概况

一般的传染病模型总是假设所有的染病者在整个患病期内具有相同的传染率,这个假设在研究流感^[48]或性传播疾病(如淋病^[49])等传染病是合理的.但对于染病期较长(相对于染病者的年龄)的传染病,变化的传染率更能准确地刻画传染病的传播规律及预测传染病在人群中的传播趋势^[50].

早期 Francis 所作的传染性试验报告及 HIV 抗原、抗体测量结果^[51]表明, HIV 感染者在被感染几周后的传染力出现高峰,而在艾滋病发作之前的一年左右时间里传染力趋于平缓^[52].因此,在传染病数学模型的研究中,我们有充分的理由去考虑变化的传染力对传染病传播的影响.这方面的研究最早应归功于 Kermack 和 McKendrick,他们在参考文献[53,54]中假设患者在染病期内的传染力依赖于染病年龄(即从感染疾病到当前时刻所经历的时间).自 20 世纪 70 年代,越来越多的学者注意到染病年龄对描述传染病的传播特征和预测传染病流行趋势的重要作用^[55-56],建立了许多更贴近疾病传播实际的传染病模型,如参考文献[57~65]等.在参考文献[57]中, Thieme 和 Castillo-Chavez 假设传染率及发病率依赖于染病年龄,建立了一类反映 HIV 病毒在同性恋人群传播规律的 HIA 模型,分析了地方病平衡点的存在唯一性及各个平衡点的稳定性,并得到系统发生无阻尼振动的条件.在参考文献[58]中, Kim 和 Milner 建立了一类具有隔离和变化传染率的染病年龄结构 SIR 模型,讨论了非负解的存在性及唯

一性.之后, Kim 又在参考文献[59]中讨论了平衡点的存在性及渐近稳定性. Kribs-Zaleta 和 Martcheve 在参考文献[60]中考虑具有急性和慢性传染阶段、变化传染率及变化恢复率建立了一类新的染病年龄结构模型, 研究了平衡点的稳定性并得到了后向分歧的存在条件. Inaba 和 Sekine 在参考文献[61]中建立了一类查更斯病毒传播规律的染病年龄结构模型, 证明了平衡点的稳定性. 在参考文献[62]中, 李佳等考虑宿主中病原体能够变异产生一个二次感染病毒株而建立了一类染病年龄结构模型, 讨论了平衡点的稳定性, 并得到了模型 Hopf 分歧的存在条件. 在参考文献[65]中, 徐文雄等考虑到宣传教育对疾病控制的影响而建立了一类具有双线性传染率的染病年龄结构模型, 证明了无病平衡点的全局渐近稳定性及唯一的地方病平衡点的局部渐近稳定性.

从结构上看, 具有染病年龄结构的模型是一类常微分方程和偏微分方程相结合的模型, 这类模型的研究不同于常微分方程组模型. 随着建模过程中考虑的影响疾病传播的因素不断增加, 染病年龄结构模型特征方程越来越复杂, 要证明平衡点(特别是地方病平衡点)的稳定性是非常困难的. 在参考文献[62]中, 李佳等讨论了地方病平衡点存在性及地方病平衡点在忽略染病年龄结构情况下的渐近稳定性, 而没有建立明确的条件判断染病年龄结构模型地方病平衡点的渐近稳定性. 在参考文献[66]中, Hyman 等仅讨论了地方病平衡点的存在性. 本书将建立一类具有染病年龄结构及非线性接触率和隔离函数的 SIRS 传染病模型, 并运用不动点定理、Liapunov 稳定性理论及不等式估计等方法细致深入地讨论模型的地方病平衡点的存在性、无病平衡点的全局渐近稳定性及地方病平衡点的指数稳定性.

2 具有群体感应机理的离散时滞模型的定性研究

在我们的生存环境中,充满着各种各样的对人体有害的病菌和病毒,它们通过各种渠道侵入人体.但是,在这种情况下人们仍然能够维持生存并且保持健康,这是由于人体内存在免疫系统.免疫系统是一个包含免疫器官、免疫细胞和免疫分子的复杂而庞大的系统,能够识别和清除对人体有害的物质.免疫系统的重要功能之一是清除异物,比如微生物、移植器官等,这些异物统称为抗原.有机体内的免疫系统能够识别“自己”和“非己”,使自身分化激活并最终清除抗原这一全过程称为免疫应答.免疫系统可分为天然免疫系统(或称非特异性免疫系统,innate immune system)和获得性免疫系统(或称特异性免疫系统,adaptive immune system).有些免疫细胞不管任何抗原都能清除,这种免疫方式称为非特异性免疫.而有些免疫细胞表面具有特殊结构的受体,它只能识别和结合相应抗原却不能识别和结合其他抗原,这种免疫方式称为特异性免疫.通俗地讲,天然免疫系统是机体的常设防卫部队,而获得性免疫系统是机体的紧急防卫部队.天然免疫系统通常是指可溶性菌酶、补体、巨噬细胞、自然杀伤细胞等,它们在人体内担当的是常备防卫任务.但是当有强毒性的病原菌或病毒感染时,天然免疫系统往往就会无能为力了,这时候人体的防卫任务就只能由获得性免疫系统来承担了^[67-68].

本章研究一类具有病菌群体感应机理的反映病菌与免疫系统竞争的时滞微分方程模型的动力学性质.首先,运用 Liapunov 稳定性理论等讨论了无菌平衡点和正平衡点的局部渐近稳定性及全局渐近稳定性.然后,运用摄动方法、规范型理论及中心流形定理讨论了无病平衡点在奇异情况下(即有一个零特征根)对于所有的 $\tau > 0$ 的稳定性.接着,选取时滞 τ 为分歧参数,当时滞 τ 穿过一系列临界值时正平衡点的稳定性将会发生变化,运用分歧理论,我们得到了发生 Hopf 分歧的条件,并且得到了确定 Hopf 分歧周期解稳定性和方向的公式.最后,为了验证理论结果,我们做了一些必要的数值试验.