

具扩散性的病原体 – 宿主免疫模型的 Turing 不稳定性

王晶国, 杨德中, 遯兰芬

(哈尔滨理工大学 理学院, 哈尔滨 150080)

摘 要: 为了研究在病原体与宿主免疫细胞相互作用过程中存在的扩散因素对其动力学的影响, 建立了带有齐次 Neumann 边界条件的病原体 – 宿主免疫反应扩散模型。以病原体与免疫细胞的扩散比率 ρ 为参数, 利用偏微分方程理论, 讨论了在正平衡解处线性化系统特征根的分布, 得到模型在正平衡解处经历 Turing 不稳定的临界条件。并利用 Matlab 数值模拟了病原体 – 宿主免疫模型经历 Turing 不稳定的动力学现象, 进一步讨论了 Turing 不稳定的动力学现象所蕴含的病原体与免疫细胞的扩散机理。

关键词: 病原体 – 宿主免疫; 反应扩散; Turing 不稳定性

DOI: 10.15938/j.jhust.2021.01.022

中图分类号: O193; O29 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2683(2021)01-0149-08

Turing Instability in a Pathogen-Host Immune Model with Diffusion

WANG Jing-nan, YANG De-zhong, LU Lan-fen

(School of Applied Sciences, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150080, China)

Abstract: In order to study the effects of diffusion function on the dynamics between pathogens and host immune cells, a reaction-diffusion model of pathogen-host immune with homogeneous Neumann boundary condition is constructed. Taking the diffusion ratio ρ of pathogens and immune cells as a parameter, the critical conditions of Turing instability are obtained by using partial differential equation theories to discuss the characteristic root distribution of the linearized system at the positive equilibrium solution. Matlab numerical simulations are performed to show the dynamic phenomenon of Turing instability in the pathogen-host immune model. Furthermore, diffusion mechanisms of the pathogen and immune cell in the dynamic phenomenon of Turing instability are discussed.

Keywords: pathogen-host immunity; reaction diffusion; Turing instability

0 概 述

2003 年的非典、2013 年的 H7N9 禽流感、2015 年的埃博拉出血热、2016 年的黄热病、以及 2017 年

– 2018 年的全球流感等传染性疾病的爆发均与病原体侵入有密切关系, 预防与控制病原体疾病的爆发成为人们研究的重要焦点, 许多学者建立一些数学模型对上述疾病的传播与发展规律进行了相关性研究^[1-3]。

收稿日期: 2019-06-26

基金项目: 国家自然科学基金(11801122); 黑龙江省自然科学基金(A2018008)。

作者简介: 杨德中(1993—), 男, 硕士研究生;

遯兰芬(1993—), 女, 硕士研究生。

通信作者: 王晶国(1978—), 女, 博士, 副教授, E-mail: wangjingnan@hrbust.edu.cn。

近些年来,人们开始以免疫学原理为出发点,来研究免疫因素对病原体的制约规律。一些学者从微观层面来考虑病原体与免疫细胞的相互作用关系,建立数学模型,来刻画病原体与免疫细胞的动力学行为,辅助预测病原体在宿主体内的变化规律,为控制病原体感染提供了一些理论指导依据,具体情况如下:

2001年, Mohtashemi 和 Levins^[1] 建立了一个免疫细胞抑制病原体生长的数学模型,具体形式如下:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = rP - cIP \\ \frac{dI}{dt} = kP - \delta I + h \end{cases}$$

其中: P 表示 t 时刻病原体的密度; I 表示 t 时刻免疫细胞的密度; r 表示病原体增长率; cIP 表示免疫系统对病原体的消除项; kP 表示由于病原体侵入宿主,宿主体内激发产生免疫细胞项; δ 代表免疫细胞的衰减率; h 代表免疫细胞自身的增长率。研究了模型的无病平衡点与正平衡点的稳定性,并得到病原体与免疫细胞在体内共存的条件与免疫系统消除病原体的条件。

2002年, Gilchrisi 和 Sasakiz^[2] 利用嵌套方法建立一个宿主-寄生虫免疫双线性模型,并得到了宿主和寄生虫可以协同进化的一些动力学特征。

2006年, Andre 和 Gandon^[3] 在文^[1]基础上,利用嵌套方法建立了一个寄生虫疫苗免疫数学模型,探讨了接种疫苗对寄生虫进化和寄生虫传染病的影响。

2008年, Pugliese 和 Gandolfi^[4] 在文^[5-8]所建立的模型的基础上,将宿主体内固有的非特异性免疫和适应性的特异性免疫引入到病原体-宿主免疫模型中,提出了特异性联合非特异性免疫的一个二维病原体-宿主免疫模型,具体形式如下

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = rP - \frac{c_s P}{1 + a_s P} I - \frac{c_u P}{1 + a_u P} M \\ \frac{dI}{dt} = \frac{kP}{1 + k_m P} I - \delta I + h \end{cases} \quad (1)$$

其中: $c_s PI/(1 + a_s P)$ 表示特异性免疫对病原体的消除项; $c_u PM/(1 + a_u P)$ 表示非特异性免疫对病原体的消除项; M 表示非特异性免疫细胞密度; $kPI/(1 + k_m P)$ 表示由于病原体侵入宿主,在宿主激发产生特异性免疫细胞项;其他参数同文^[4]模型一样。

文^[4]的作者作如下假设条件:

假设(i) 当病原体密度特别高时,特异性免疫细胞的增长率要高于其衰减率,即 $k/k_m > \delta$;

假设(ii) 对高密度病原体的免疫反应,特异性

免疫反应强于非特异性免疫反应,即 $a_s < a_u$ 。

对模型(1)做了无量纲变换,并得到无量纲模型存在唯一正平衡点的条件,正平衡点稳定的条件与模型在正平衡点处经历 Hopf 分支的条件,并模拟出病原体和免疫细胞在体内随时间的变化所呈现平衡状态和周期变化。

而在实际中,有些病原体和免疫细胞会随着宿主体内的血液或体液的流动而随机扩散到宿主体内,从而诱发疾病的产生,如病毒性疾病(见文^[10-13])。根据这一情况,本文在文^[9]所建立的病原体免疫模型的基础上,参考了由 Stancevich^[12]建立的宿主内 HIV 感染动力学的二维扩散模型和 Wang^[13]建立的乙肝病毒感染的扩散模型的建立方法,将空间效应引入到病原体-宿主免疫模型(1)中,得到一个具有扩散性的病原体-宿主免疫模型,形式如下

$$\begin{cases} \frac{\partial P}{\partial t} = \tilde{d}_1 \Delta P + rP - \frac{c_s P}{1 + a_s P} I - \frac{c_u P}{1 + a_u P} M, (x, y) \in \Omega, t > 0 \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \tilde{d}_2 \Delta I + \frac{kP}{1 + k_m P} I - \delta I + h, (x, y) \in \Omega, t > 0 \\ \frac{\partial P(t, x, y)}{\partial n} = \frac{\partial I(t, x, y)}{\partial n} = 0, (x, y) \in \partial\Omega, t > 0 \\ P(0, x, y) = P_0(x, y), I(0, x, y) = I_0(x, y), (x, y) \in \bar{\Omega} \end{cases} \quad (2)$$

其中: $\Omega = (0, \pi) \times (0, \pi)$ 表示二维空间上具有光滑边界 $\partial\Omega$ 的有界开集; n 表示边界 $\partial\Omega$ 上的单位外法向量; $\tilde{d}_1$ 和 $\tilde{d}_2$ 表示病原体和特异性免疫细胞的扩散速度;齐次 Neumann 边界条件表明模型(2)是封闭系统,病原体和特异性免疫细胞在边界上无变化。

通过无量纲化变换

$$u = \frac{kP}{\delta}, \quad v = \frac{c_s I}{\delta}, \quad \tau = \delta t$$

并仍用 t 表示 τ ,则模型(2)可简化为

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = d_1 \Delta u + \alpha u - \frac{uw}{1 + \beta_s u} - \frac{mu}{1 + \beta_u u}, (x, y) \in \Omega, t > 0 \\ \frac{\partial v}{\partial t} = d_2 \Delta v + \frac{uw}{1 + \gamma u} - v + \eta, (x, y) \in \Omega, t > 0 \\ \frac{\partial u(t, x, y)}{\partial n} = \frac{\partial v(t, x, y)}{\partial n}, (x, y) \in \partial\Omega, t > 0 \\ u(0, x, y) = u_0(x, y), v(0, x, y) = v_0(x, y), (x, y) \in \bar{\Omega} \end{cases} \quad (3)$$

其中: $\alpha = \frac{r}{\delta}, \beta_s = \frac{a_s \delta}{k}, \beta_u = \frac{a_u \delta}{k}, \gamma = \frac{k_m \delta}{k}, \eta = \frac{c_s h}{\delta^2}, m =$

$\frac{c_u M}{\delta}, d_1 = \frac{\tilde{d}_1}{\delta}, d_2 = \frac{\tilde{d}_2}{\delta}$ 。由假设(i)与假设(ii)可知,

$\gamma < 1, \beta_u > \beta_s \geq 0$ 。

一些临床数据显示一些病原体感染在一些条件下可以被免疫细胞抑制,但在另一些特定条件下病原体不能完全被免疫细胞抑制(如乙型肝炎,丙型肝炎病毒,艾滋病毒)^[4-15],此时病原体与免疫细胞二者常处于共存状态。本文主要研究病原体和免疫细胞的扩散作用对病原体和免疫细胞共存的影响。

1 扩散模型 Turing 不稳定的条件

由文 [1] 的命题 1 可推知,当 $\alpha > m + \eta$ 时,模型 (3) 存在唯一的正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 。下面记病原体与免疫细胞的扩散速度比率(简称为扩散比率)为 ρ (即 $d_1 = \rho d_2$),并以 ρ 为参数,来讨论扩散速度对模型 (3) 稳定性的影响。

为了方便研究,定义 Sobolev 空间^[16]

$$X = \left\{ (u, v)^T \in H^2(\Omega) : H(\Omega) \times H(\Omega) : \frac{\partial u(t, x, y)}{\partial n} = \frac{\partial v(t, x, y)}{\partial n} = 0, \Omega = (0, \pi) \times (0, \pi) \right\}$$

设线性算子

$$L = \begin{bmatrix} \rho d_2 \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) + A & -B \\ C & d_2 \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) - D \end{bmatrix} \quad (4)$$

其中,参数 A, B, C, D 表达式如下

$$A = \alpha - \frac{v^+}{(1 + \beta_s u^+)^2} - \frac{m}{(1 + \beta_u u^+)^2}$$

$$B = \frac{u^+}{1 + \beta_s u^+}$$

$$C = \frac{v^+}{(1 + \gamma u^+)^2}, D = 1 - \frac{u^+}{1 + \gamma u^+}$$

由文 [1] 的结论可以推出参数 A, B, C, D 均为正数。

根据文 [6] 的方法,在上面 Sobolev 空间 X 中可以将模型 (3) 写成一个抽象微分方程,具体形式如下

$$\frac{dU}{dt} = LU + R(U)$$

其中: $U = (u, v) \in H^2(\Omega)$

$$R(U) = \begin{bmatrix} \alpha u - \frac{uv}{1 + \beta_s u} - \frac{mu}{1 + \beta_u u} - Au + Bv \\ \frac{uv}{1 + \gamma u} - v + \eta - Cu + Dv \end{bmatrix}$$

由文 [7] 可知,如下特征值问题

$$\begin{cases} -\Delta \varphi = \mu \varphi, & (x, y) \in \Omega \\ \frac{\partial \varphi}{\partial n} = 0, & (x, y) \in \partial \Omega \end{cases}$$

的特征值 K , 满足 $K = K_x^2 + K_y^2 \in K_N$, 其中, $K_N = \{K | K = K_x^2 + K_y^2, K_x, K_y \in N_0 : N_0 = N \cup \{0\}\}$, N 为自然数集合。特征值 K 对应的特征函数为

$$\varphi_{K_x, K_y}(x, y) = \cos(K_x x) \cdot \cos(K_y y) \quad (x, y) \in \Omega, K_x, K_y \in N_0 \quad (5)$$

利用特征函数 (5) 可将 Sobolev 空间 X 分解为 $X = \bigoplus_{K_x, K_y=0}^\infty X_{K_x, K_y}$, 其中

$$X_{K_x, K_y} = \left\{ \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \end{pmatrix} \cos(K_x x) \cdot \cos(K_y y) : c_1, c_2 \in R \right\},$$

$K_x, K_y \in N_0$

定义算子

$$L_K = \begin{pmatrix} -\rho d_2 K + A & -B \\ C & -d_2 K - D \end{pmatrix} \quad (6)$$

由式 (4) 和式 (6) 可知,线性算子 L 的特征值是由算子 L_K 的特征值所决定,这里 $K \in K_N$ 。由式 (6), 可得 L_K 的特征方程为

$$H(\lambda, K, \rho) = \lambda^2 - T(K, \rho)\lambda + G(K, \rho) = 0, \quad K \in K_N \quad (7)$$

其中

$$T(K, \rho) = A - D - d_2(\rho + 1)K \quad (8)$$

$$G(K, \rho) = \rho d_2^2 K^2 - d_2(A - \rho D)K + BC - AD \quad (9)$$

根据特征方程 (7) 根的分布可得,模型 (3) 在病原体和免疫细胞在均无扩散的情况下,正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 的稳定性如下。

定理 1 若 $A - D < 0$ 和 $BC - AD > 0$ 成立,那么当 $d_2 = 0$ 时,模型 (3) 的正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 是稳定的,其中 A, B, C, D 如式 (4) 所定义。

证明: 当 $d_2 = 0$ 时,可推出式 (8) 和式 (9) 中的 $T(K, \rho) = A - D < 0, G(K, \rho) = BC - AD > 0$,从而可得特征方程 (7) 所有根都具有负实部,模型 (3) 的正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 是稳定的,定理得证。

如果病原体和免疫细胞在体内存在扩散,那么根据特征方程 (7) 根的分布可得扩散比率 ρ 的大小会影响正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 的稳定性,具体结论如下:

定理 2 若 $A - D < 0, A - \rho D > 0$ 和 $BC - AD > 0$ 成立,那么当 $0 < \rho \leq \rho_1(d_2)$ 时,一定存在正整数 $\bar{K}$, 使得特征方程 (7) 有正实部根,当 $\bar{K} \in K_N$, 模型 (3) 正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 是 Turing 不稳定的,其中 A, B, C, D 如式 (4) 所定义, $\rho_1(d_2)$ 表达式如下

$$\rho_1(d_2) = \frac{(\sqrt{BC+Ad_2} - \sqrt{BC-AD})^2}{(d_2+D)^2} \quad (10)$$

证明: 由表达式

$$G(K, \rho) = \rho d_2^2 K^2 - d_2(A - \rho D)K + BC - AD = 0 \quad (11)$$

可知, 当 $\rho > 0$ 且 $d_2 > 0$ 时, 可将式(11) 视为 K 的一元二次方程。

若 $0 < \rho \leq \rho_1(d_2)$, 因 $(\sqrt{BC+Ad_2} - \sqrt{BC-AD})^2 / (d_2+D)^2 < (\sqrt{BC} - \sqrt{BC-AD})^2 / D^2$

则 ρ 满足方程(11) 根的判别式

$$\Delta = (A - \rho D)^2 d_2^2 - 4\rho d_2^2(BC - AD) \quad (12)$$

在 $A - \rho D > 0$ 时大于零的范围, 即

$$0 < \rho < \rho_2, \quad \rho_2 = \frac{(\sqrt{BC} - \sqrt{BC-AD})^2}{D^2} \quad (13)$$

再由式(13) 与 $A - \rho D > 0$, 可知方程(11) 有两个互异正实根 K_1 和 K_2 , 具体形式如下

$$K_{1,2} = \frac{(A - \rho D) d_2 \pm \sqrt{(A - \rho D)^2 d_2^2 - 4\rho d_2^2(BC - AD)}}{2\rho d_2^2}$$

由 $0 < \rho \leq \rho_1(d_2)$, 可推得

$$K_2 - K_1 = \frac{1}{\rho d_2} (A - \rho D - 2\sqrt{\rho} \sqrt{BC - AD}) \geq 1$$

此时一定存在一个大于 K_1 且小于 K_2 的正整数 $\bar{K}$, 使得 $G(\bar{K}, \rho) < 0$ 成立。

再由式(8) 的表达式可知, 当 $\rho > 0$ 且 $A - D < 0$ 时, 对于任意的正整数 K , 都有 $T(K, \rho) < 0$ 。

综上, 此时方程(7) 有正实部根, 模型(3) 正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 是 Turing 不稳定的, 定理得证。

在定理 2 中, 由 $K_2 - K_1 \geq 1$ 推出的 $0 < \rho \leq \rho_1(d_2)$ 的范围是使得 $G(K, \rho) < 0$ 成立时, K 为正整数的充分条件, 将 $\rho_1(d_2)$ 记为模型(3) 在正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 经历 Turing 不稳定性的第一临界值。

引理 1 若 $0 < \rho < \rho_3(d_2)$, $\rho_3(d_2) = \frac{A}{d_2 + D}$, 则 $G(K, \rho)$ 的对称轴 K_l 大于 $1/2$ 。

证明: 由式(11) 可知, $G(K, \rho)$ 的对称轴为

$$K_l = \frac{A - \rho D}{2\rho d_2}$$

若 ρ 满足不等式 $0 < \rho < \frac{A}{d_2 + D}$, 则可推出 $K_l >$

$1/2$, 此时记 $\rho_3(d_2)$ 为 $\frac{A}{d_2 + D}$, 引理得证。

定理 3 若 $A - D < 0$, $A - \rho D > 0$ 和 $BC - AD > 0$ 成立, 若当 $0 < \rho < \rho_B(d_2)$ 时, 那么 $G(K, \rho)$ 的对称轴 K_l 大于 $1/2$, 且方程(11) 根的判别式 $\Delta > 0$ 同时成

立, 其中 A, B, C, D 如式(4) 所定义, $\rho_B(d_2)$ 表达式如下

$$\rho_B(d_2) = \begin{cases} \rho_2, & 0 < d \leq \tilde{d}_2 \\ \rho_3(d_2), & d \geq \tilde{d}_2 \end{cases}, \quad \tilde{d}_2 = \frac{AD^2}{(\sqrt{BC} - \sqrt{BC-AD})^2} - D \quad (14)$$

证明: 一方面, 由定理 2 可知, 当 $A - \rho D > 0$ 且 $0 < \rho < \rho_2$, $\rho_2 = \frac{(\sqrt{BC} - \sqrt{BC-AD})^2}{D^2}$ 时, 方程(11) 根的判别式 $\Delta > 0$ 。

另一方面, 由引理 1 可知, 当 $\rho < \rho_3(d_2)$, 则 $G(K, \rho)$ 的对称轴 $K_l > 1/2$ 。

又因为当 $d_2 = 0$ 时, 如果 $BC - AD > 0$ 且 $(\sqrt{BC} - \sqrt{BC-AD})^2 < \frac{A}{D}$, 那么有 $\rho_2 < \rho_3(0)$ 。又

因为 $\rho_3(d_2)$ 是关于 d_2 的单调减函数, 根据介值定理可知, 一定存在唯一的 $\tilde{d}_2$, 使得 $\rho_2 = \rho_3(\tilde{d}_2)$ 。

所以, 令 $\rho_B(d_2) = \min_{d_2 > 0} \{\rho_2, \rho_3(d_2)\}$, 即 $\rho_B(d_2)$ 为式(14) 所示。可得当 $0 < \rho < \rho_B(d_2)$ 时, 则 $0 < \rho < \rho_2$ 与 $0 < \rho < \rho_3(d_2)$ 同时成立, 那么 $G(K, \rho)$ 的对称轴 K_l 大于 $1/2$, 且方程(11) 根的判别式 $\Delta > 0$ 可同时成立, 定理得证。

从定理 3 的结论可以得到, 如果当 $\rho \geq \rho_B(d_2)$ 时, 不会存在一个正整数 $\bar{K}$, 使得 $G(\bar{K}, \rho) < 0$, 此时特征方程(7) 无正实部根, 模型(3) 正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 的稳性不会改变。将 $\rho_B(d_2)$ 记为模型(3) 不经历 Turing 不稳定的第二临界值。

下面根据定理 3 得到的结果和文 [8] 应用的偏微分方程 Turing 分支的理论方法, 将 $G(K, \rho)$ 视为关于 ρ 的函数进一步分析方程(7) 有零根的条件, 来探索模型(3) 正平衡点 $E(u^+, v^+)$ 经历 Turing 不稳定的充要条件。

定义

$$\rho(d_2, K) = A \frac{d_2 K - Z_1}{d_2 K(d_2 K + Z_2)}, K \in K_N, d_2 > Z_1/K \quad (15)$$

其中 $Z_1 = \frac{BC - AD}{A}$, $Z_2 = D$, 则当 $\rho = \rho(d_2, K)$ 时, $G(K, \rho) = 0$, 特征方程(7) 有零根。

基于上面的分析, 得到 $\rho = \rho(d_2, K)$ 的具体一些性质如下:

引理 2 若 $A - D < 0$, $A - \rho D > 0$ 和 $BC - AD > 0$, 则函数 $\rho = \rho(d_2, K)$ 有下面性质:

1) $\rho = \rho(d_2, K)$ 在 $d_2 = d_M(K)$ 时达到最大值 ρ_2 , 并且 $d = d_M(K)$ 关于 K 为减函数, 其中 ρ_2 如式 (13)

所示, $d_M(K) = \frac{Z_1 + \sqrt{Z_1^2 + Z_1 Z_2}}{K}, K \in K_N$.

2) 当 $d_2 > d_M(K)$ 时, $\rho = \rho(d_2, K)$ 关于 K 和 d_2 均为减函数。

3) 对任意的 $K \in N$, 方程 $\rho(d_2, K) = \rho(d_2, K+1)$ 仅有一个正根 $d_{K,K+1} \in (d_M(K+1), d_M(K))$, 其根的表达式如下

$$d_{K,K+1} = \frac{Z_1}{2} \left[\frac{1}{K} + \frac{1}{K+1} + \sqrt{\left(\frac{1}{K} + \frac{1}{K+1} \right)^2 + \frac{4Z_2}{Z_1 K(K+1)}} \right] \quad (16)$$

且当 $d_2 > d_{K,K+1}$ 时, 则有

$$\rho(d_2, K) > \rho(d_2, K+1) > \rho(d_2, K+2) > \dots$$

4) 记 $d_{0,1} = +\infty$, 定义

$$\rho_4(d_2) = \rho(d_2, K), d_2 \in [d_{K,K+1}, d_{K-1,K}), K = K_x + K_y^2, (K_x, K_y \in N_0) \quad (17)$$

则在 $0 < d_2 < \infty$, 有 $\rho_4(d_2) \leq \rho_B(d_2)$, 其中当且仅当 $d_2 = d_M(K)$ 时等号成立, 即有

$$\rho_4(d_M(K)) = \rho_B(d_M(K)).$$

定理 4 假设 $A - D < 0, A - \rho D > 0$ 和 $BC - AD > 0$, 则

1) 对于任意给定 $K^* \in K_N$, 当 $\rho = \rho(d_2, K^*) \triangleq \rho_4(d_2)$, $d_2 \in (d_{K^*, K^*+1}, d_{K^*-1, K^*})$, 那么特征方程 (7) 在 $K = K^*$ 时, 有满足 $\lambda(K^*, \rho_4(d_2)) = 0$ 和 $\frac{dH(\lambda, K^*, \rho)}{d\rho} \Big|_{\lambda=0, \rho=\rho_4(d_2)} < 0$ 的单实根 $\lambda = \lambda(K, \rho)$, 并且当 $K \neq K^*$ 时, 方程 (7) 其它根均具有负实部。

2) 在临界曲线 $\rho = \rho_4(d_2)$, $d_2 > 0$ 且 $d_2 \in (d_{K,K+1}, d_{K-1,K})$, 则模型 (3) 在正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 处经历波数为 K 的 Turing 分支。当 $0 < \rho < \rho_4(d_2)$, $d_2 > 0$ 时, 模型 (3) 正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 是 Turing 不稳定的。

3) 在临界曲线 $\rho = \rho_4(d_2)$ 上, 若 $d_2 = d_{K,K+1}, K \in K_N$, 则模型 (3) 在正平衡解 $E(u^+, v^+)$ 处经历波数为 $(K, K+1)$ 的 Turing-Turing 分支。

证明: 由 $A - D < 0$ 且 $d_2 > 0$, 可知对于任意的正整数 $K \in K_N$ 都有 $T(K, \rho) < 0$ 。当 $d_2 \in (d_{K^*, K^*+1}, d_{K^*-1, K^*})$ 时, $G(K^*, \rho_4(d_2)) = 0$, 其中正整数 $K^* \in K_N$, 则此时特征方程 $H(\lambda, K^*, \rho_4(d_2)) = 0$ 有零根 $\lambda = 0$ 。此外, 当 $K \neq K^*$, 由 $BC - AD > 0$, 则有 $G(K, \rho_4(d_2)) > 0, H(\lambda, K, \rho_4(d_2)) = 0$ 在 $K \neq K^*$ 时, 方程 (7) 其它根具有负实部。

下面验证 $\lambda = 0$ 为特征方程 $H(\lambda, K^*, \rho_4(d_2)) = 0$ 的单零根。经计算可得

$$\frac{dH(\lambda, K^*, \rho)}{d\lambda} \Big|_{\lambda=0, \rho=\rho_4(d_2)} = -T(K^*, \rho_4(d_2)) > 0$$

所以 $\lambda(K^*, \rho_4(d_2)) = 0$ 是特征方程 $H(\lambda, K, \rho) = 0$ 的单零根。

令 $\lambda = \lambda(K, \rho)$ 是满足特征方程 (7) $H(\lambda, K, \rho) = 0$ 满足 $\lambda(K^*, \rho_4(d_2)) = 0$ 的根, 另外, 由

$$\frac{dH(\lambda, K^*, \rho)}{d\rho} \Big|_{\lambda=0, \rho=\rho_4(d_2)} = -T(K^*, \rho_4(d_2))$$

$$\frac{d\lambda(K^*, \rho_4(d_2))}{d\rho} + d_2^2(K^*)^2 + Dd_2K^* = 0$$

可得

$$\frac{d\lambda(K^*, \rho_4(d_2))}{d\rho} \Big|_{\lambda=0, \rho=\rho_4(d_2)} = \frac{d_2^2(K^*)^2 + Dd_2K^*}{T(K^*, \rho_4(d_2))} < 0$$

再结合引理 2 可知, 定理得证。

在定理 4 中得到的 Turing 分支的第三临界值 $\rho_4(d_2)$ 不仅与扩散系数 d_2 相关还与波数 K 相关, 仅与扩散系数 d_2 相关第一临界值 $\rho_1(d_2)$ 和第二临界值 $\rho_B(d_2)$ 更精确的刻画了 Turing 不稳定的条件。

2 数值模拟

选取文 [1] 中参数

$$\alpha = 1.75, \eta = 0.05, \gamma = 0.05, m = 1.5, \beta_s = 10^{(-10)}, \beta_u = 0.1 \quad (18)$$

数值模拟模型 (3) 正平衡解稳定性的变化状态。

可见参数 (18) 满足 $\alpha > m + \eta$, 模型 (3) 有唯一正平衡解 $(0.90576, 0.37458)$, 经计算可得 $A = 0.1142, B = 0.9085, C = 0.3428, D = 0.1335, Z_1 = 2.5855, Z_2 = 0.1335$ 。由 $A - D = -0.0193 < 0$ 和 $BC - AD = 0.2953 > 0$ 和定理 1 可知, 当扩散系数 $d_2 = 0$ 时, 模型 (3) 的正平衡解是稳定的, 如图 1 所示。

按参数 (18) 和定理 2, 定理 3 和定理 4, 可推算出 Turing 不稳定的临界值 $\rho_1(d_2), \rho_2, \rho_3(d_2), \rho_4(d_2)$ 的函数表达式分别为

$$\begin{aligned} \rho_1(d_2) &= (0.6058 + 0.1142d_2 - \\ &2\sqrt{0.0337d_2 + 0.0917}) / (d_2 + 0.1335)^2; \\ \rho_2 &= 0.0108; \rho_3(d_2) = 0.1142 / (d_2 + 0.1335) \\ \rho_4(d_2) &= 0.1142(d_2K - 2.5855) / (d_2K(d_2K + 0.1335)), \end{aligned}$$

$$d_2 \in [d_{K,K+1}, d_{K-1,K}), K \in K_N$$

其中 $d_{K,K+1}$ 与 $d_{K-1,K}$ 可由 $Z_1 = 2.5855$ 和 $Z_2 = 0.1335$ 确定的式 (16) 算出, 确定了第一临界曲线

L_1 , 第二临界曲线 L_2 与 L_3 , 和第三临界曲线 L_4 , 并将 $d_2 - \rho$ 平面分成了 4 个区域, 如图 2 所示。

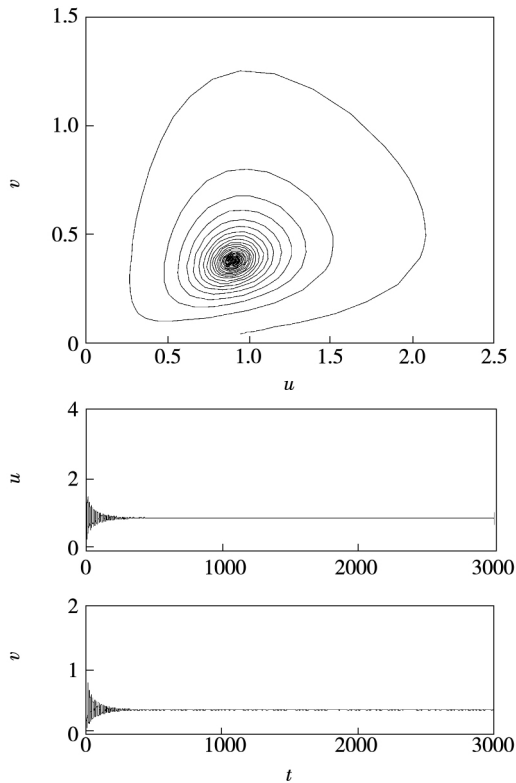


图 1 当 $d_2 = \rho = 0$ 时, 模型 (3) 满足初值为 (0.95, 0.395) 的正平衡解稳定的相图与波形图

Fig. 1 When $d_2 = \rho = 0$, the phase plane and the waveform plot of model (3) with initial value (0.95, 0.395)

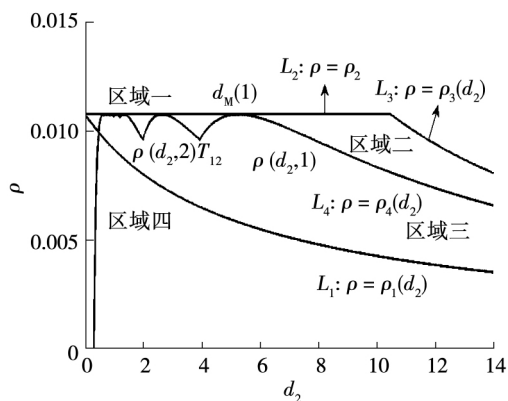


图 2 $d_2 - \rho$ 平面上的模型 (3) 在正平衡解处经历 Turing 不稳定性区域图

Fig. 2 The region diagram of undergoing of Turing instability at the positive equilibrium solution in model (3) on $d_2 - \rho$ plane

取 $d_2 = 3.925$ 与参数条件 (18), 数值模拟模型 (3) 特征方程中 $G(K, \rho)$ 与特征根实部 $\text{Re}(\lambda(K))$ 关于波数 K 的函数关系图, 结果如图 3。

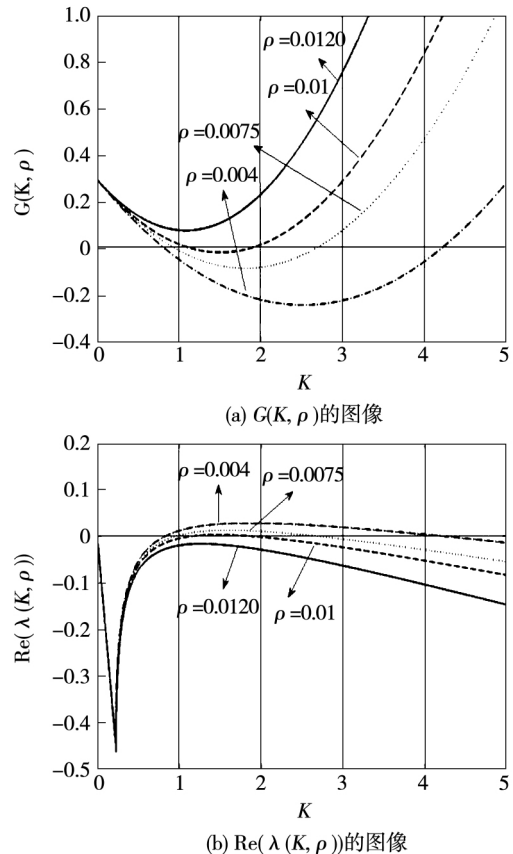


图 3 $G(K, \rho)$ 和 $\text{Re}(\lambda(K, \rho))$ 的图像

Fig. 3 The Graph of the $G(K, \rho)$ and $\text{Re}(\lambda(K, \rho))$

由图 3 可知, 在区域一中取 $\rho = 0.0120$ 和在区域二中取 $\rho = 0.01$, 对任意 $K \in K_N$, $G(K, \rho) > 0$ 和 $\text{Re}(\lambda(K, \rho)) < 0$ 均成立时, 不满足经历 Turing 不稳定的条件, 模型 (3) 正平衡解是稳定的。若在区域三中取 $\rho = 0.0075$ 和区域四中取 $\rho = 0.004$, 存在正整数 K 使得, $G(K, \rho) < 0$ 和 $\text{Re}(\lambda(K, \rho)) > 0$, 满足定理 2 与定理 4 经历了 Turing 不稳定的条件, 此时模型 (3) 正平衡解是不稳定的。

另外, 图 2 中, 在第三临界曲线 $L_4: \rho = \rho_4(d_2)$ 上, 取波数 $K = 1$ 与扩散比率 $\rho = 0.009596$ 时, 可知 $\lambda(1)_{\rho=0.009596} = 0, \frac{d\lambda}{d\rho} \Big|_{\rho=0.009596, \lambda=0} < 0$, 此时模型 (3)

经历波数 $K = 1$ 的 Turing 分支。此外, 在 L_4 上的点 $T_{12}(d_2 = 3.9222, \rho = 0.009596)$ 处模型 (3) 经历 Turing-Turing 分支^[18-19], 为了展示模型 (3) 在点 T_{12} 处有丰富的动力学行为。选取 $d_2 = 3.925, d_1 = 3.9093, d_1 = 0.0157$ (即 $\rho \approx 0.004$), 参数条件 (18), 以及如下两组初始函数

初始函数 (i) $u(0, x, y) = 0.895 - 0.05 \cos(x) \cos(2y), v(0, x, y) = 0.365 + 0.05 \cos(x) \cos(2y)$

初始函数(ii) $u(0, x, y) = 0.895 - 0.05 \cos(x) \cos(2y)$, $v(0, x, y) = 0.365 + 0.05 \cos(x) \cos(3y)$

其中, 在初始函数(i)中 $K_x = 1, K_y = 2$, 即 $K = K_x^2 + K_y^2 = 5$; 在初始函数(ii)中 $K_x = 1$, 在 u 中 $K_y = 2$, 在 v 中 $K_y = 3$ 。利用文 [20] 的程序, 选取步长 $h = 1$, 进行数值模拟可得到病原体 (即模型(3)中的 u) 经过一段时间逐渐形成如下图所示的斑图。

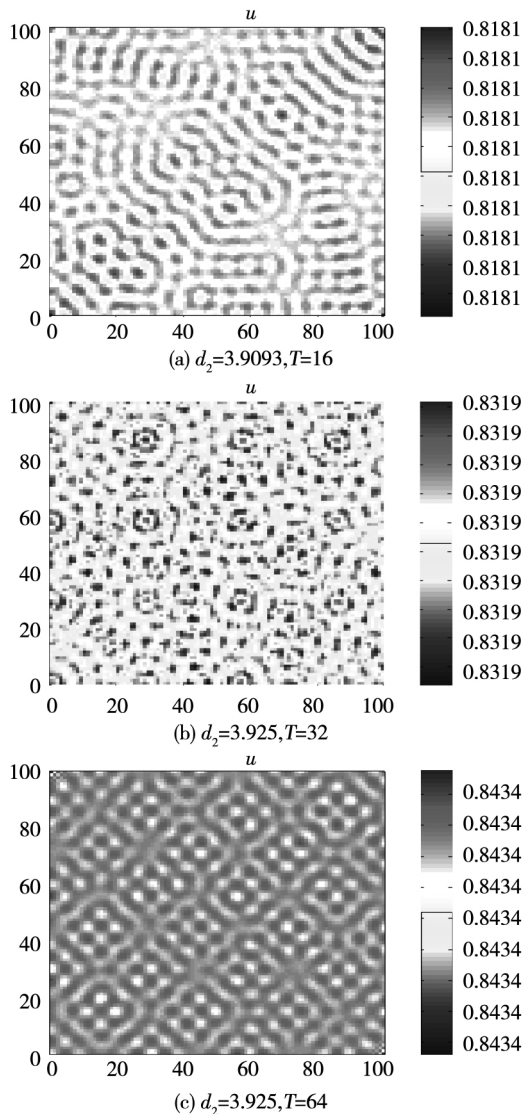


图 4 模型(3)在正平衡解处经历 Turing 不稳的斑图

Fig. 4 The pattern of appearing of Turing instability at the positive equilibrium solution in model (3)

图 4 展示了病原体在二维空间中经历的斑图: 图 4(a) 是 $d_2 = 3.9093, T = 16$ 并按照初始函数(1)形成的斑图, 图 4(b) 是 $d_2 = 3.925, T = 32$ 并按照初始函数(2)形成的斑图, 图 4(c) 是 $d_2 = 3.925, T = 64$ 并按照初始函数(1)形成的斑图。对比图 4(b) 和图 4(c) 可知, 相同的模型参数, 不同波数的初始

函数形成的斑图各不同, 图 4(b) 形成圆型斑图而图 4(c) 逐渐形成类似于六边形斑图。在形成斑图的时间方面也会随着扩散系数不同而不同, 对比图 4(a) 和图 4(c) 可知, 相同的初始函数, 不同的扩散速度形成的斑图各不同, 图 4(a) 的条形形状要明显于图 4(c), 这是由于图 4(a) 中免疫细胞扩散速度 3.9093 小于图 4(c) 的中免疫细胞扩散速度 3.925 , 这说明在形成斑图的时间与免疫细胞扩散速度比率有关, 在免疫细胞扩散越慢, 病原体就会越快形成较大的条形斑图。

再选取参数条件(18), $d_1 = 0.0157, d_2 = 3.9093, K_x = 2, K_y = 0$, 即 $K = K_x^2 + K_y^2 = 4$ 的初始函数(3) $u(0, x, y) = 0.895 - 0.05 \cos(2x)$, $v(0, x, y) = 0.365 + 0.05 \cos(2x)$

数值模拟病原体和免疫细胞在空间 x 方向上随时间的变化图像, 如图 5 所示。

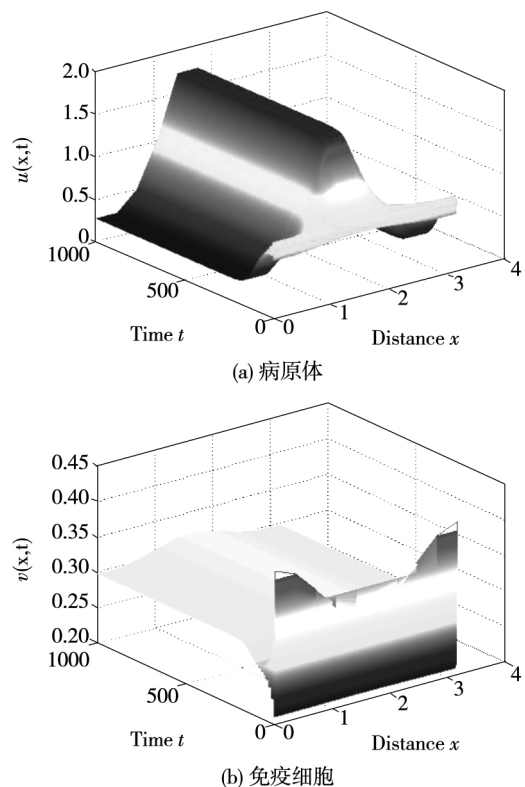


图 5 病原体和免疫细胞在 x 方向随时间的变化图

Fig. 5 The variation diagram of pathogen and immune cells in the x direction over time

由图 5 可知, 病原体和免疫细胞在初始函数(3)下, 最终在一个足够长的时间里, 在空间中形成凹凸状。表明当病原体侵入宿主时, 在与特异性免疫细胞的相互作用一段时间后, 病原体与特异性免

疫细胞在宿主空间中会呈现不均匀分布的状况,反应了 Turing 不稳定性。

3 结 论

从理论分析和数值模拟中可以看出扩散比率大小直接影响着 Turing 不稳定性的现象的产生,比率过大不能产生 Turing 不稳定性。这就意味着如果病毒的扩散速度过快,免疫细胞在空间中就不能很好的控制病原体,从而导致病原体与宿主免疫细胞量的某种平衡态失调,引起疾病的产生。仿真可得,在不同扩散比率的情况下,病原体的在空间上形成的斑图不同,且在相同时间内免疫细胞扩散慢形成的斑块大于免疫细胞扩散快形成的斑块。这就解释了病原体和免疫细胞在宿主体内不均匀分布的情况。在控制病原体时,免疫细胞运动越慢,病原体形成斑图越快。因此在治疗某些传染病过程中,采用加快免疫细胞扩散速度的方法可能更有效地治愈某些传染病。

参 考 文 献:

- [1] 王议锋,田一,杨倩,等. 非典数学模型的建立与分析[J]. 工程数学学报,2003,20(7):49.
WANG Y F, TIAN Y, YANG Q. The Mathematical Modeling and Analysis of SARS[J]. Journal of Engineering Mathematics, 2003, 20(7):49.
- [2] 赵吴琼,李小玲,杨丽,等. H7N9 禽流感发病率主要影响因素的探究[J]. 数学的实践与认识,2018,48(18):188.
ZHAO W J, LI X L, YANG L. The Key Factors the Incidence of H7N9 Subtype Avian Influenza Virus[J]. Mathematics in Practice and Theory, 2018, 48(18):188.
- [3] 张静. 埃博拉流行病的数学模型及其参数辨识研究[D]. 渤海:渤海大学,2017:1.
- [4] 沈若川,黄建可,蔡玉峰,等. 老年人接种黄热病疫苗风险分析和预防措施[J]. 中国疫苗和免疫,2015,21(6):108.
SHEN R C, HUANG J K, CAI Y F, et al. Risk Analysis and Application of Yellow Fever Vaccination in the Elderly[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2015, 21(6):108.
- [5] 王晶因,遼兰芬,高旭,等. SIR 无标度网络模型稳定性及免疫控制策略[J]. 哈尔滨理工大学学报,2018,23(2):144.
WANG J N, LU L F, GAO X. Stability and Immune Control Strategy of SIR Scale-free Network Model[J]. Journal of Harbin University of Science and Technology, 2018, 23(2):144.
- [6] MOHTASHEMI M, LEVINS R. Transient Dynamics and Early Diagnostics in Infectious Disease[J]. Journal of Mathematical Biology, 2001, 43(5):446.
- [7] GILCHRIST M A, SASAKI A. Modeling Host-Parasite Coevolution: a Nested Approach Based on Mechanistic Models[J]. Journal of Theoretical Biology, 2002, 218(3):289.
- [8] ANDRE J B, GANDONS. Vaccination, Within-Host Dynamics, and Virulence Evolution[J]. Evolution, 2006, 60(1):13.
- [9] PUGLIESE A, GANDOLFI A. A Simple Model of Pathogen-Immune Dynamics Including Specific and Non-Specific Immunity[J]. Mathematical Biosciences, 2008, 14(1/2):73.
- [10] BOUKARI H, BRICHACEK B, STRATTON P, et al. Movements of HIV-Virions in Human Cervical Mucus[J]. Biomacromolecules, 2009, 10(9):2482.
- [11] MANDL J N, TORABI-PARIZI P, GERMAIN R N. Visualization and Dynamic Analysis of Host-pathogen Interactions[J]. Current Opinion in Immunology, 2014, 29(1):8.
- [12] STANCEVIC O, ANGSTMANN C N, MURRAY J M, et al. Turing Patterns from Dynamics of Early HIV Infection[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2013, 75(5):774.
- [13] WANG K, WANG W, SONG S. Dynamics of an HBV Model with Diffusion and Delay[J]. Journal of Theoretical Biology, 2008, 253(1):36.
- [14] 王开发. 病毒感染动力学模型分析[D]. 重庆:西南大学,2007:12.
- [15] 苏莉,王慧. 病原体感染及其免疫逃逸机制研究进展[J]. 生物技术通讯,2016,27(4):582.
SU L, WANG H. Advances on Mechanisms of Pathogen Infection and Immune Escape[J]. Letters in Biotechnology, 2016, 27(4):582.
- [16] YI F, WEI J, SHI J. Bifurcation and Spatiotemporal Patterns in a Homogeneous Diffusive Predator-Prey System[J]. Journal of Differential Equations, 2009, 246(5):1944.
- [17] WANG X, WANG W, ZHANG G. Vegetation Pattern Formation of a Water-Biomass Model[J]. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 2017, 42(3):571.
- [18] JIANG W, WANG H, CAO X. Turing Instability and Turing-Hopf Bifurcation in Diffusive Schnakenberg Systems with Gene Expression Time Delay[J]. Journal of Dynamics and Differential Equations, 2019, 31(4):2223.
- [19] BAURMANN M, GROSS T, FEUDEL U. Instabilities in Spatially Extended Predator-Prey Systems: Spatio-Temporal Patterns in the Neighborhood of Turing-Hopf Bifurcations[J]. Journal of Theoretical Biology, 2007, 245(2):220.
- [20] GARVIE M R. Finite-Difference Schemes for Reaction-Diffusion Equations Modeling Predator-Prey Interactions in Matlab[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2007, 69(3):931.

(编辑:王 萍)