

# 使用 T-20 治疗 HIV-1 患者的不同策略的数学建模与研究\*

宋保军<sup>1</sup>, 娄洁<sup>2</sup>, 文清芝<sup>3</sup>

(1. 蒙特克莱尔州立大学 数学系, 蒙特克莱尔, 新泽西 07043, 美国;

2. 上海大学 数学系, 上海 200444;

3. 萍乡高等专科学校 数学系, 江西 萍乡 337055)

**摘要:** 通过建立数学模型,描述了 HIV-1 感染者使用抗病毒治疗药物——融合酶抑制剂(T-20)的治疗效果.使用脉冲微分方程描述了 T-20 的使用过程,并考虑了两种不同的药物消除动力学:一级消除动力学与米-曼(Michaelis-Menten)消除动力学.此模型是个非自治微分方程系统,主要关注其无病平衡态,并研究当接受治疗者在服药完全依从的治疗过程中无病平衡态的稳定性.分别针对药物剂量与服药间隔得到了使得无病平衡态稳定的阈值条件.此外,还研究了间歇治疗的效果.研究表明,间歇治疗的效果甚至可以比完全不治疗还要糟糕.

**关键词:** enfuvirtide; HIV; 抗病毒治疗; 数学模型; 药物消除动力学

**中图分类号:** O175.7      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.3879/j.issn.1000-0887.2011.04.004

## 引 言

作为全球第一个被批准的融合酶抑制剂类,恩夫韦肽(enfuvirtide)通过结合艾滋病毒包膜糖蛋白 gp41 从而阻止 HIV 病毒与靶细胞的表面融合.这类药物虽然对 HIV-2 病毒无效,但它同时对 HIV-1 中的 CCR-5 与 CXCR-4 两类病毒都相当有效<sup>[1-2]</sup>.恩夫韦肽已经证明对于前期已用其他药物治疗的病人有特别的功效<sup>[1,3]</sup>.它的新陈代谢不会被别的药物包括利托那韦(ritonavir)或利托那韦复合物(saquinavir-ritonavir)影响,并且它也不会影响包括恩夫韦肽在内的别的药物的代谢<sup>[4-5]</sup>.

1989年,Perelson等在文献[6]中建立了一个简单的模型,描述了 HIV 病毒与免疫系统的相互作用过程.随后 Perelson等<sup>[7-8]</sup>又发展了此模型,考虑了病毒与细胞间的传播,并考虑了健康 T 细胞、潜伏感染 T 细胞、激活感染 T 细胞与病毒.通过一个 4 维常微分方程模型,作者们发现一些 AIDS 病人的常见症状:较长的潜伏感染期,低水平的病毒载量与 CD4+T 细胞的耗竭.

已经有大量的文献描述 HIV 感染者进行药物治疗的状况以及耐药株的出现<sup>[9-13]</sup>.上述文

\* 收稿日期: 2010-09-27; 修订日期: 2011-02-21

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(11072136);上海市重点学科基金资助项目(S30104);加拿大国际发展研究中心资助项目(104519-010);中国卫生部资助项目(2009DFB30420);国家传染病预防与控制重点实验室资助项目(2008SKLID101)

**作者简介:** 宋保军(1959—),男,美国人,副教授,博士(联系人. E-mail: songb@mail.montclair.edu).

献中描述了自由病毒与细胞的相互作用过程,且大部分上述文献<sup>[14-15]</sup>假设药物的效果要么为0(药物彻底失效)要么为1(药物成功抑制了病毒复制).这种假设使得模型变得简单,但缺点是药物的动力学被忽视了.考虑同时使用两类抗病毒药物:逆转录酶抑制剂(RTI)与蛋白酶抑制剂(PIs),Smith和Wahl<sup>[10-12]</sup>使用脉冲微分方程描述了HIV感染者治疗过程中药物浓度的变化.文献[10]预测,要想降低病毒载量,缩短用药间隔比加大药物剂量更有效.

虽然在过去的十多年中,HIV病毒与细胞间的传播方式被广泛关注(例如文献[9-13]),但细胞与细胞间的病毒传播方式却一直被忽略.最近,科学家发现<sup>[16]</sup>HIV通过免疫细胞间的融合得以广泛传播,尽管其机制还不太清楚.总之,HIV在宿主内的传播方式不但可以通过细胞内吞方式(即病毒-细胞方式),还可以通过细胞间粘连或融合的方式进行<sup>[16-18]</sup>.并且,细胞-细胞间的传播方式也许有着不容忽视的地位,它的传播效率可能比病毒-细胞间的传播效率还要高<sup>[19-20]</sup>.

药物代谢动力学是用来描述与预测药物在体内随时间的变化过程的.仓室模型常常被用来描述人或动物体内药物的吸收、分布与消除过程<sup>[21-22]</sup>.在此类模型中,个体常被描述为一个或多个仓室,在其中药物通过简单的动力学过程被吸收、传播与消除.

即使高效抗逆转录病毒治疗(HAART,鸡尾酒疗法)能够很好地逆转疾病的进展,但长期治疗所带来的严重副作用不可忽视.并且,由于服药依从性不够好常常会带来耐药问题,所以间歇疗法逐渐被关注.但是到目前为止,尚缺乏大量的临床数据以评判此疗法的有效性.

在这篇文章中,在文献[7]的基础上我们建立了一个HIV传播与治疗的动力学模型,考虑了病毒-细胞与感染细胞-健康细胞两种方式的传播作用.与此同时,我们还考虑了两种不同的药物消除动力学:一级消除动力学与米-曼消除动力学.鉴于此模型是个非自治微分方程系统,我们主要关注其无病平衡态,并研究当接受治疗者在服药完全依从的治疗过程中无病平衡态的稳定性.我们分别针对药物剂量与服药间隔得到了使得无病平衡态稳定的阈值条件.此外,还研究了间歇治疗的效果.研究表明,间歇治疗的效果甚至可以比完全不治疗还要糟糕.

此文的结构结构如下:第1节,建立模型;第2,3节对模型进行理论分析并给出生物学说明;第4节进行数值模拟;第5节对两种可能的药物消除动力学进行了比较;第6节讨论.

## 1 模型

我们利用 $T(t)$ 表示健康CD4+T细胞的浓度, $T^*(t)$ 表示潜伏感染CD4+T细胞的浓度, $T^{**}(t)$ 表示激活的感染CD4+T细胞的浓度, $V(t)$ 表示HIV病毒的浓度, $D(t)$ 表示血浆中药物的浓度.我们在文献[23]中加入药物治疗并得到如下模型.

### 1.1 HIV病毒与T细胞相互作用模型

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = s - \mu_T T(t) - k_1 T(t)V(t) - k_2 T(t)T^{**}(t), \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = k_1 T(t)V(t) + k_2 T(t)T^{**}(t) - \mu_T T^*(t) - k_3 T^*(t), \\ \frac{dT^{**}(t)}{dt} = k_3 T^*(t) - \mu_b T^{**}(t), \\ \frac{dV(t)}{dt} = N\mu_b T^{**}(t) - \mu_v V(t) - k_4 V(t)D(t). \end{cases} \quad (1)$$

在系统(1)中, $s$ 是骨髓中子代CD4+T细胞的增长率, $\mu_T$ 代表健康CD4+T细胞的自然凋亡

率,  $\mu_b$  表示激活感染细胞的死亡率,  $k_1 T(t) V(t)$  表示自由病毒感染 CD4 + T 细胞的速度. 类似地,  $k_2$  表示激活感染的 CD4 + T 细胞感染健康 T 细胞的速率,  $k_3$  表示潜伏感染细胞变为激活感染细胞的速率,  $N$  表示一个激活感染的 T 细胞一生中所产生的病毒颗粒数量,  $\mu_v$  表示免疫系统对 HIV 病毒的杀伤力,  $k_4 V(t) D(t)$  表示药物 T-20 的效果. 既然 T-20 的功能就是绑定 HIV 包膜糖蛋白酶 gp41, 从而使得病毒与细胞膜无法融合, 所以我们用  $k_4$  表示 T-20 与 HIV 病毒的绑定率. 在此模型中, 我们假设  $D(t)$  是一个给定的函数. 因此, 系统 (1) 是一个非自治的模型.

## 1.2 药物消除动力学

我们同时考虑两种可能的药物消除动力学. 假设药物在给定的离散时间  $t = t_k$ ,  $k = 1, 2, 3, \dots$  时被服用. 令  $D(t)$  表示血浆中的药物浓度, 则当  $t \neq t_k$ , 药物动力学由式 (2) 和 (3) 分别给出.

1) 一级消除动力学 (first order elimination kinetic)

$$\frac{dD(t)}{dt} = -g D(t), \quad (2)$$

其中  $g$  是 T-20 的代谢速率.

2) Michaelis-Menten 消除动力学

$$\frac{dD(t)}{dt} = -\frac{V_{\max} D(t)}{K_m + D(t)}, \quad (3)$$

其中  $V_{\max}$  表示浓度变化速度的最大值,  $K_m$  表示 Michaelis-Menten 常数. 当  $t = t_k$  时,

$$D(t_k^+) = D(t_k^-) + D^i,$$

其中  $D^i$  是每次服用 T-20 的剂量. 此模型中我们假设每次服药都有固定的时间间隔, 即假设,  $t_k = k\tau$  且常数  $\tau$  为服药间隔. 为了方便, 我们使用  $D_k$  表示  $D(t_k^-)$ , 且令  $D_0 = 0$ .

## 2 模型分析

### 2.1 时间依赖的基本再生数

首先, 我们分析药物浓度为  $D(t)$  时非自治系统 (1) 的性态. 易见,  $(T_0, 0, 0, 0)$  是系统 (1) 的一个平衡态, 称之为无病平衡态, 其中  $T_0 = s/\mu_T$  是病毒不存在时健康 T 细胞的浓度.

确定无病平衡态的稳定性的一个重要参数为基本再生数. 在我们的模型中, 此参数是时间  $t$  的函数, 定义如下:

$$\mathcal{R}_0(t) = T_0 k_1 N \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_v + k_4 D(t)} \right) + T_0 k_2 \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_b} \right).$$

$\mathcal{R}_0(t)$  中的每一项都有其明确的意义. 例如,  $k_3/(\mu_T + k_3)$  表示潜伏感染的 T 细胞转变为激活感染 T 细胞的比例;  $1/\mu_b$  是潜伏感染 CD4 + T 细胞的寿命;  $1/(\mu_v + k_4 D(t))$  是当药物浓度在  $t$  时刻为  $D(t)$  时的自由 HIV 病毒的“修正”寿命. 我们将  $\mathcal{R}_0(t)$  拆分如下:  $\mathcal{R}_0(t) = \mathcal{R}_0^V(t) + \mathcal{R}_0^T$ , 其中

$$\mathcal{R}_0^V(t) = T_0 k_1 N \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_v + k_4 D(t)} \right)$$

且

$$\mathcal{R}_0^T = T_0 k_2 \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_b} \right).$$

$\mathcal{R}_0^V(t)$  ( $\mathcal{R}_0(t)$  中的第 1 项) 是被一个自由 HIV 病毒感染的激活 CD4 + T 细胞的平均数量, 而

$\mathcal{R}_0^T$  ( $\mathcal{R}_0(t)$  中第 2 项) 是一个激活感染的 CD4+T 细胞所能够感染健康 T 细胞的平均数量. 这里我们引入“HIV 病毒治疗前基本再生数”

$$\mathcal{R}_0^V = T_0 k_1 N \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_v} \right)$$

与“治疗前基本再生数”

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_0^V + \mathcal{R}_0^T = T_0 k_1 N \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_v} \right) + T_0 k_2 \left( \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \right) \left( \frac{1}{\mu_b} \right).$$

当没有药物干预时 ( $D(t) \equiv 0$ ),  $\mathcal{R}_0(t)$  变为  $\mathcal{R}_0$ . 重要的是,  $\mathcal{R}_0^T$  不依赖于时间.

$\mathcal{R}_0(t)$  可以重写为  $\mathcal{R}_0^V$  与  $\mathcal{R}_0^T$  之和的形式, 如下:

$$\mathcal{R}_0(t) = \frac{\mu_v}{\mu_v + k_4 D(t)} \mathcal{R}_0^V + \mathcal{R}_0^T. \tag{4}$$

虽然药物对于第 2 项没有影响, 但它的确以因子  $\mu_v / (\mu_v + k_4 D(t))$  降低了 HIV 病毒感染 T 细胞的速度.

考虑治疗与否的基本再生数之间的关系见表 1.

表 1 基本再生数

Table 1 Reproductive numbers

notation	produced by	expression	therapy
$\mathcal{R}_0^T$	T-cells	$\frac{T_0 k_2 k_3}{\mu_b (\mu_T + k_3)}$	independent of therapy
$\mathcal{R}_0^V$	virus	$\frac{T_0 N k_1 k_3}{\mu_v (\mu_T + k_3)}$	no
$\mathcal{R}_0$	T-cells and virus	$\mathcal{R}_0^V + \mathcal{R}_0^T$	no
$\mathcal{R}_0^V(t)$	virus	$\frac{\mu_v}{\mu_v + k_4 D(t)} \mathcal{R}_0^V$	yes
$\mathcal{R}_0(t)$	T-cells and virus	$\mathcal{R}_0^V(t) + \mathcal{R}_0^T$	yes

### 2.2 分析

系统(1)的解定义于  $[0, \infty)$ , 且在其上连续并分段可微. 可能的不可微的点为  $t_k, k = 1, 2, 3, \dots$ . 易见系统(1)的所有轨道在  $\mathcal{R}_+^4$  中的紧集  $\Omega$  中都是有界的, 其中

$$\Omega = \left\{ (T, T^*, T^{**}, V) \in \mathcal{R}_+^4 \mid T + T^* + T^{**} \leq T_0 \text{ 且 } V \leq \frac{\mu_b}{\mu_v} N T_0 \right\}.$$

**定理 2.1** 若  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  对所有  $t > 0$  (或当  $t$  足够大) 都成立, 则无论初始条件如何, HIV-1 病毒都将被消除, 即无病平衡态是全局渐近稳定的.

**证明** 证明过程将使用  $T(t) \leq T_0$ . 易见  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  蕴含  $\mathcal{R}_0^T < 1$ . 我们构造如下 Liapunov 函数

$$L = \frac{k_3 T^*}{\mu_T + k_3} + T^{**} + \frac{(1 - \mathcal{R}_0^T) V}{N}, \tag{5}$$

则

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= \frac{k_3}{\mu_T + k_3} \frac{dT^*}{dt} + \frac{dT^{**}}{dt} + \frac{1 - \mathcal{R}_0^T}{N} \frac{dV}{dt} \leq \\ &= \frac{k_3}{\mu_T + k_3} (k_1 T_0 V + k_2 T_0 T^{**}) - \mu_b T^{**} + \frac{1 - \mathcal{R}_0^T}{N} (N \mu_b T^{**} - \mu_v V - k_4 V D(t)) = \end{aligned}$$

$$\frac{k_3 k_1 T_0 V}{\mu_T + k_3} - \frac{1 - \mathcal{R}_0^T}{N} (\mu_v + k_4 D(t)) V = (\mathcal{R}_0 - 1) \frac{(\mu_v + k_4 D(t)) V}{N} \leq 0.$$

从集合  $\{dL/dt = 0\} = \{V = 0\}$  知其所含有的唯一不变集为无病平衡态, 由 LaSalle 不变性原理知无病平衡态是全局渐近稳定的.

**定理 2.2** 若  $\mathcal{R}_0(t) > 1$ , 无病平衡态  $(T_0, 0, 0, 0)$  是不稳定的.

**证明** 为了便于证明, 我们把无病平衡态平移到原点, 令  $x = T - T_0$ , 且其他变量保持不变, 则系统(1)变为

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\mu_T x - k_1 T_0 V - k_2 T_0 T^{**} - k_1 x V - k_2 x T^{**}, \\ \frac{dT^*}{dt} = k_1 T_0 V + k_2 T_0 T^{**} - (\mu_T + k_3) T^* + k_1 x V + k_2 x T^{**}, \\ \frac{dT^{**}}{dt} = k_3 T^* - \mu_b T^{**}, \\ \frac{dV}{dt} = N \mu_b T^{**} - (\mu_v + k_4 D(t)) V. \end{cases} \quad (6)$$

式(5)中的函数  $L$  将被使用于系统(6)中, 有

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= \frac{k_3 k_1 ((T_0 + x) V + k_2 (T_0 + x) T^{**})}{\mu_T + k_3} - \mu_b T^{**} + \\ &\quad \frac{1 - \mathcal{R}_0^T}{N} (N \mu_b T^{**} - \mu_v V - k_4 V D(t)) = \\ &\quad \frac{k_3 k_1 T_0 V}{\mu_T + k_3} + \frac{(\mathcal{R}_0^T - 1) (\mu_v + k_4 D(t)) V}{N} + \frac{k_3 x (k_1 V + k_2 T^{**})}{\mu_T + k_3} = \\ &\quad (\mathcal{R}_0 - 1) \frac{(\mu_v + k_4 D(t)) V}{N} + \frac{k_3 x (k_1 V + k_2 T^{**})}{\mu_T + k_3}. \end{aligned}$$

既然  $k_3 x (k_1 V + k_2 T^{**}) / (\mu_T + k_3)$  比  $(\mathcal{R}_0 - 1) (\mu_v + k_4 D(t)) V / N$  更高阶,

$$\frac{dL}{dt} = (\mathcal{R}_0 - 1) \frac{(\mu_v + k_4 D(t)) V}{N} + \frac{k_3 x (k_1 V + k_2 T^{**})}{\mu_T + k_3} \geq 0, \quad (7)$$

则当  $\mathcal{R}_0(t) > 1$  时, 上不等式将在原点处的某个小邻域中成立. 故系统(6)的原点是不稳定的, 从而系统(1)的无病平衡态不稳定, 证毕.

为了下面的定理证明, 我们先引入如下引理.

**引理 2.1** 假设  $f(t)$  是一个连续、有界且非负的函数(或者  $\limsup_{t \rightarrow \infty} f(t)$  存在). 设  $x(t)$  是  $dx/dt \leq f(t) - \alpha x$  的任一解(对任意  $\alpha > 0$  都成立). 则

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \frac{1}{\alpha} \limsup_{t \rightarrow \infty} f(t).$$

**证明** 对微分不等式  $dx/dt \leq f(t) - \alpha x$  应用比较定理可得

$$x(t) \leq e^{-\alpha t} x(0) + \int_0^t f(s) e^{\alpha s} ds / e^{\alpha t}.$$

再应用 L' hospital 准则即可完成证明.

在定理 2.2 与引理 2.1 的基础上, 我们可证当  $\mathcal{R}_0(t) > 1$  时系统是一致持续生存的.

**定理 2.3** 若  $\mathcal{R}_0(t) > 1$  且  $\mathcal{R}_0^T < 1$ , 则  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t) > 0$ ,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) > 0$  且  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) > 0$ .

**证明** 由式(7)知  $L(t)$  有正下界,即

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \left( \frac{k_3 T^*(t)}{\mu_T + k_3} + T^{**}(t) + \frac{1 - \mathcal{R}_0^T}{N} V(t) \right) > 0. \quad (8)$$

首先,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t) > 0$ . 否则,若  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t) = 0$ ,则对系统(1)的第3个方程应用引理2.1可得  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = 0$ . 由  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = 0$  且对系统(1)的第4个方程应用引理2.1我们可得  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$ . 同时可得  $\lim_{t \rightarrow \infty} T^*(t) = 0, \lim_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = 0$ , 且  $\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$ . 因此,  $L(t) \rightarrow 0$ , 与不等式(8)矛盾.

接下来证明  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) > 0$ . 若  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = 0$ ,则对系统(1)的第4个方程应用引理2.1可得  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$ . 且利用  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = 0$  与  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$ , 并对系统(1)的第2个方程应用引理2.1可得  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t) = 0$ , 得出矛盾.

最后证明  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) > 0$ . 若  $\limsup_{t \rightarrow \infty} V(t) = 0$ . 则对系统(1)的第3个与第2个方程分别应用引理2.1可得

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) \leq \frac{k_3}{\mu_b} \limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t), \quad \limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t) \leq \frac{k_2 T_0}{k_3 + \mu_T} \limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t),$$

分别可得

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) &\leq \frac{k_3}{\mu_b} \limsup_{t \rightarrow \infty} T^*(t) \leq \frac{k_3}{\mu_b} \frac{k_2 T_0}{k_3 + \mu_T} \limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = \\ &\mathcal{R}_0^T \limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t). \end{aligned}$$

既然  $\mathcal{R}_0^T < 1$ , 我们得到  $\limsup_{t \rightarrow \infty} T^{**}(t) = 0$ , 前面已经证明这是不可能的. 证明完成.

因此,若  $\mathcal{R}_0(t) > 1$ , HIV-1 病毒与感染的 T-细胞将一致持续生存. 这种状况下,不但 HIV 感染将建立,感染的 T-细胞类也将建立.

利用时间依赖的基本再生数  $\mathcal{R}_0(t)$ , 定理2.1、定理2.2与定理2.3刻画了系统(1)的动力学性态. 当  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  时,无论感染的 CD4+T 细胞或者是 HIV-1 病毒都无法存活. 但是,当  $\mathcal{R}_0(t) > 1$ , 无论 CD4+T 细胞或者是 HIV 病毒都将存活. 这种阈值现象已在自制系统的流行病动力学模型中普遍存在,现在我们在非自治系统的流行病动力学模型中也发现了同样的结论.

若感染 T-细胞传播的再生数  $\mathcal{R}_0^T > 1$ , 则总的基本再生数  $\mathcal{R}_0(t) > 1$ . 这种状况下,无论在什么治疗策略下疾病都将一致持续生存. 从表2中的参数估计可以看出,  $\mathcal{R}_0^T = 0.098$ , 远小于1. 所以我们主要讨论  $\mathcal{R}_0^T < 1$  的情况并关注于治疗策略问题.

### 2.3 药物剂量临界值

利用此模型,我们可以很好地回答一个问题,即没有药物治疗时基本再生数  $\mathcal{R}_0 > 1$  的状况下,利用药物治疗可以使得  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  吗? 若  $\mathcal{R}_0^T > 1$  则如前面所讨论过的,答案是“不”. 然而,若  $\mathcal{R}_0^T < 1$ , 则可以通过治疗使得  $\mathcal{R}_0(t)$  小于1. 我们用药物浓度  $D(t)$  来描述这个过程. 考虑方程(4),从  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  求解出  $D(t)$ , 则我们可以得出药物剂量的阈值:

$$D_c = \frac{\mu_v}{k_4} \left( \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{1 - \mathcal{R}_0^T} \right),$$

易见  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  当且仅当  $D(t) > D_c$  成立. 可见,消灭病毒所需要的药物浓度和  $\mathcal{R}_0 - 1$  的量级成比例. 而使用  $D_c$  而不是  $\mathcal{R}_0(t)$  更易阐述治疗策略问题.

若我们保证药物浓度的水平维持在  $D_c$  之上,即若  $D(t) > D_c = (\mu_v/k_4)(\mathcal{R}_0 - 1)/(1 - \mathcal{R}_0^T)$ , 则疾病能被控制. 我们称  $D_c = (\mu_v/k_4)(\mathcal{R}_0 - 1)/(1 - \mathcal{R}_0^T)$  为剂量临界值. 接下来我们还

想找到对于控制参数  $D^i$  或  $\tau$  的阈值条件,以使得  $D(t) > D_c$  或者  $D(t) < D_c$ .

理想状态下,条件  $\mathcal{R}_0(t) < 1$  或  $> 1$  对于足够大的  $t > 0$ , 需要通过  $D(t)$  的极限值来检验,但因为药物在时间点  $t = t_k$  时被规律性的注入体内,所以在每个时间点  $t_k$  处都有一个新的初始值,这导致药物浓度一直保持震荡,因此  $D(t)$  不存在极限.所以  $D(t) > D_c$  与  $D(t) < D_c$  对长时间  $t$  来说将被  $D(t)$  的上确界 ( $D^u = \limsup_{t \rightarrow \infty} D(t)$ ) 与下确界 ( $D^l = \liminf_{t \rightarrow \infty} D(t)$ ) 所代替.所以保证  $D(t) > D_c$  的一个充分条件就是  $D^l > D_c$ . 类似地,对足够大的  $t$  而言,  $D^u < D_c$  保证了  $D(t) < D_c$ . 总之,当  $t$  足够大时,  $D^l \leq D(t) \leq D^u$  恒成立.

**定理 2.4** 若  $D^u = \limsup_{t \rightarrow \infty} D(t) < D_c$ , 疾病一致持续生存. HIV-1 病毒与感染 T-细胞将建立;若  $D^l = \liminf_{t \rightarrow \infty} D(t) > D_c$ , 则无论初始条件如何,病毒将灭绝,即无病平衡态是全局渐近稳定的,无论 HIV 病毒还是感染 T-细胞都将灭绝.

### 3 成功与失败的治疗策略

在此模型的所有参数中,只有 T-20 的剂量  $D^i$  与服药间隔  $\tau$  是可以人为掌控的. 剂量  $D^i$  与服药间隔  $\tau$  的一种结合方法  $(D^i, \tau)$  被称为一种治疗策略. 若一种治疗策略  $(D^i, \tau)$  能够导致  $D(t) > D_c$  (即  $\mathcal{R}_0(t) < 1$ ), 则说它是成功的, 否则它是失败的. 利用我们的数学模型, 我们可以判断一个治疗策略是成功或是失败的. 明显地, 此定量评价应该与药物代谢动力学有关. 基于 T-20 的药代尚不清楚, 我们将分别在两类药物代谢动力学假设下 (一级消除动力学与 Michaelis-Menten 消除动力学) 讨论治疗策略的成功与否.

#### 3.1 一级消除动力学

式(2)所描述的一级药物消除动力学中  $D(t)$  的解析式为

$$D(t) = \frac{1 - e^{-g(k+1)\tau}}{1 - e^{-g\tau}} D^i e^{-g(t-k\tau)}, \quad \text{当 } k\tau < t < (k+1)\tau, \quad k = 0, 1, 2, \dots,$$

则  $D(t)$  的下界与上界分别为:  $D^l = \liminf_{t \rightarrow \infty} D(t) = D^i e^{-g\tau} / (1 - e^{-g\tau})$  与  $D^u = \limsup_{t \rightarrow \infty} D(t) = D^i / (1 - e^{-g\tau})$ .  $D(t)$  被  $D^l$  与  $D^u$  所界定, 并在其中震荡. 易见,  $D^l > D_c$  成立当且仅当  $\tau < (1/g) \ln((D^i + D_c)/D_c)$ ; 而  $D^u < D_c$  成立当且仅当  $\tau < (1/g) \ln(D_c/(D_c - D^i))$ . 利用  $D^l$  和  $D^u$ , 我们可以重述定理 2.4.

**定理 3.1** 考虑模型(1)与一级药物消除动力学. 则若  $\tau < (1/g) \ln((D^i + D_c)/D_c)$ , 治疗策略  $(D^i, \tau)$  是成功的. 若  $\tau > (1/g) \ln(D_c/(D_c - D^i))$ , 治疗策略  $(D^i, \tau)$  是失败的.

图 1 描绘了定理 3.1 的内容. 治疗失败的区域位于上部阴影区域, 而成功的则位于下面的阴影区域. 在二者的空白区域, 成功或失败都可能发生. 成功与失败区域的边界线分别为  $\tau < (1/g) \ln((D_c + D^i)/D_c)$  与  $\tau > (1/g) \ln(D_c/(D_c - D^i))$ . 对于固定的药物剂量  $D^i$ ,  $\tau_s = (1/g) \ln((D^i + D_c)/D_c)$  是能保证此治疗策略成功的服药间隔的最大值; 导致治疗失败的服药间隔的最小值为  $\tau_u = (1/g) \ln(D_c/(D_c - D^i))$ . 我们分别称  $\tau_s$  与  $\tau_u$  为安全服药间隔与不安全服药间隔. 同样地, 对于固定的服药间隔  $\tau$ , 我们可以定义安全服药剂量 ( $D_s$ ) 与不安全服药剂量 ( $D_u$ ). 对  $D^i$  求解  $(D^i e^{-g\tau}) / (1 - e^{-g\tau}) > D_c$  可得  $D_s = D_c (e^{g\tau} - 1)$ ; 求解  $D^i / (1 - e^{-g\tau}) < D_c$  可得  $D_u = D_c (1 - e^{-g\tau})$ . 即对于固定的服药间隔  $\tau$ , 一个成功的治疗策略的最小服药剂量为  $D_s = D_c (e^{g\tau} - 1)$ , 而对于一个失败的治疗策略的最大服药剂量为  $D_u = D_c (1 - e^{-g\tau})$ .

若  $\tau_s < \tau < \tau_u$  (或等价的  $D_u < D^i < D_s$ ), 无法给出确定的结论, 因为此时  $\mathcal{R}_0(t)$  在 1 上下波动. 此时两种结论都可能发生. 例如, 利用表 1 中的参数, 当服药间隔  $\tau = 0.5$  时, 对于服药剂量

$D^i = 3.5$  与  $D^i = 2.8$  来说, 都有  $\mathcal{R}_0(t)$  在 1 上下波动. 对于  $D^i = 3.5$ , 有  $\tau_s = 0.4504 < 0.5 < \tau_u = 0.8414$ , 治疗策略  $(3.5, 0.5)$  是成功的. 而  $D^i = 2.8$  也使得  $\tau_s = 0.3751 < 0.5 < \tau_u = 0.6072$ , 然而治疗策略  $(2.8, 0.5)$  是失败的. 数值模拟 (图 2) 显示, 对于策略  $(D^i = 3.5, \tau = 0.5)$  HIV 病毒将灭绝 (虚线) 但对于策略  $(D^i = 2.8, \tau = 0.5)$  却使得感染仍然建立 (实线).

### 3.2 Michaelis-Menten 消除动力学

若药物浓度  $D(t)$  由 Michaelis-Menten 消除动力学方程 (3) 所决定, 也可类似地对治疗策略进行定性评估. 我们可以很容易地通过递归的方法写出方程 (3) 的解. 当  $0 \leq t < t_1$  时,  $D(t)$  由下式

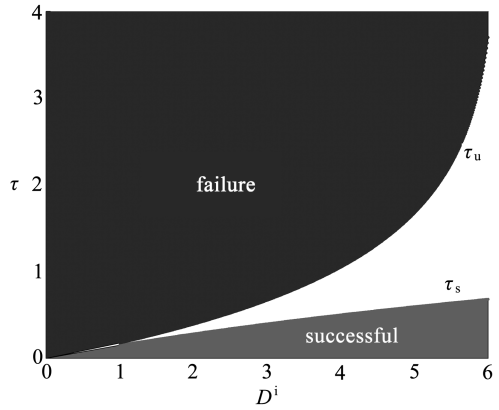


图 1 一级药物消除动力学下治疗策略的分类图  
Fig. 1 Classification of treatment regimens for the first order elimination kinetic of drug

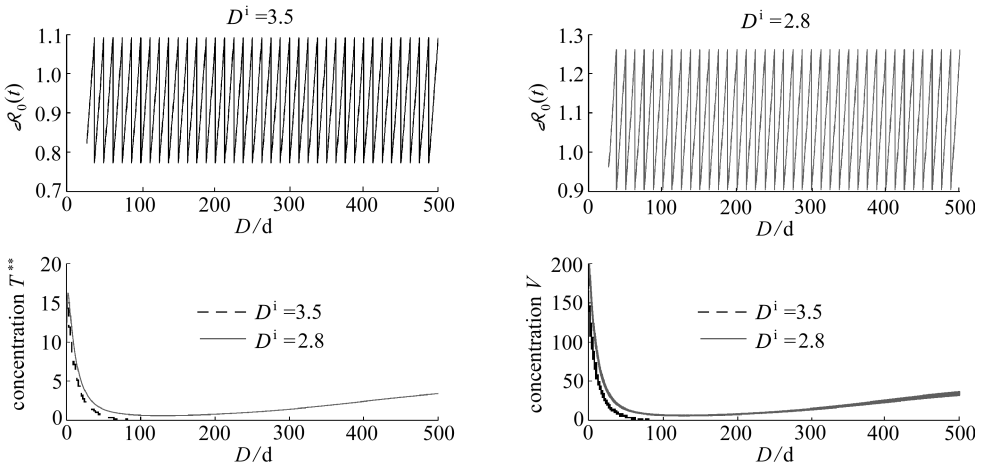


图 2 当  $\mathcal{R}_0(t)$  在 1 附近波动时, 系统 (1) 及药物为一级消除动力学下的动力学性态

Fig. 2 The dynamics of system (1) model coupled with the first order elimination kinetic when  $\mathcal{R}_0(t)$  fluctuates around one

给出:

$$K_m \ln\left(\frac{D}{D^i}\right) + D - D^i = -V_{\max} t.$$

因此,  $D_1$  满足

$$K_m \ln\left(\frac{D_1}{D^i}\right) + D_1 - D^i = -V_{\max} \tau. \tag{9}$$

类似地,  $D_2$  由下式给出:

$$K_m \ln\left(\frac{D_2}{D_1 + D^i}\right) + D_2 - (D_1 + D^i) = -V_{\max} \tau. \tag{10}$$

用递归的方法可发现  $D_j$  满足

$$K_m \ln\left(\frac{D_j}{D_{j-1} + D^i}\right) + D_j - (D_{j-1} + D^i) = -V_{\max} \tau. \tag{11}$$



由  $D'(t) < 0$  知  $D_j \leq D(t) \leq D_{j-1} + D^i$  在  $[t_{j-1}, t_j]$  上成立. 显然,  $D^l = \liminf_{t \rightarrow \infty} D(t) = \lim_{j \rightarrow \infty} D_j$  与  $D^u = \limsup_{t \rightarrow \infty} D(t) = \lim_{j \rightarrow \infty} (D_j + D^i) = D^l + D^i$ .  $D_j$  的极限使得我们可以利用服药剂量  $D^i$  与服药间隔  $\tau$  来定性地评判一个治疗策略是否成功.

**定理 3.2** 序列  $\{D_k\}$  收敛当且仅当  $D^i - V_{\max}\tau < 0$ .

**证明** 首先证明必要性. 若  $\lim_{k \rightarrow \infty} D_k = D^l$ , 则

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \frac{\sum_{j=1}^k \ln D_j}{k} = \ln D^l, \quad \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{\sum_{j=1}^k \ln(D_{j-1} + D^i)}{k} = \ln(D^l + D^i).$$

在式(11)中对  $j$  从 1 到  $k$  进行求和可得

$$K_m \sum_{j=1}^k \ln\left(\frac{D_j}{D_{j-1} + D^i}\right) + D_k - kD^i = -kV_{\max}\tau.$$

重新排序可得

$$\frac{\sum_{j=1}^k \ln D_j}{k} - \frac{\sum_{j=1}^k \ln(D_{j-1} + D^i)}{k} + \frac{D_k}{kK_m} = \frac{D^i - V_{\max}\tau}{K_m}. \quad (12)$$

通过对式(12)求极限, 我们发现  $D^l$  需满足

$$\ln(D^l) - \ln(D^i + D^i) = \frac{D^i - V_{\max}\tau}{K_m}. \quad (13)$$

因式(13)的左侧为负的, 所以得  $D^i - V_{\max}\tau < 0$ .

接下来证明充分性. 我们将证明此序列单调增加且有界. 结合式(11)中的两序列 ( $j=k$  与  $j=k+1$ ) 可得

$$K_m \ln\left(\frac{D_{k+1}}{D_k}\right) + D_{k+1} - D_k = K_m \ln\left(\frac{D_k + D^i}{D_{k-1} + D^i}\right) + D_k - D_{k-1}. \quad (14)$$

注意到  $K_m \ln(D_{k+1}/D_k)$  与  $D_{k+1} - D_k$  有同样的符号(因其对数函数为增函数), 故可得  $D_{k+1} - D_k$  与  $D_k - D_{k-1}$  有同样的符号. 因此  $D_k$  为一单调序列. 方程(9)与(10)导致

$$K_m \ln\left(\frac{D_2}{D_1}\right) + D_2 - D_1 = D_1 + K_m \ln\left(\frac{D_1 + D^i}{D^i}\right) > 0.$$

因此  $D_2 > D_1$ , 它蕴含着  $D_k$  是递增的. 最后证明  $D_k$  为有界的. 若  $D_k$  无界, 则  $\lim_{k \rightarrow \infty} D_k = \infty$ , 考虑到  $0 < D_{k+1} - D_k \leq D^i$ , 可得  $\lim_{k \rightarrow \infty} (D_{k+1}/D_k) = 1$ . 对足够大的  $k$ , 由式(11)可知  $D_k - D_{k-1} \leq D^i - V_{\max}\tau < 0$ . 最后这个不等式与  $D_k$  递增矛盾. 因此,  $D_k$  为单调递增且有界的, 故收敛. 证毕.

由方程(13)有

$$D^l = \frac{e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}}{1 - e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}}. \quad (15)$$

故若  $t$  足够大, 可得

$$D^l \leq D(t) \leq D^l + D^i = D^u.$$

$D(t)$  在  $D^l$  与  $D^u$  之间波动.

我们已经得到了  $D^l$  与  $D^u$  的显式表达式, 利用定理 2.4, 我们可以得到决定疾病可控制与否的治疗策略. 类似于一级消除动力学的描述,  $D^l > D_c$  等价于

$$\frac{e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}}{1 - e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}} > D_c,$$

从而等价于

$$\tau < \tau_s = \frac{D^i - K_m \ln(D_c / (1 + D_c))}{V_{\max}}$$

类似地,  $D^l + D^i = D^u < D_c$  保证了  $\mathcal{R}_0(t) > 1, D^l + D^i < D_c$  等价于

$$\frac{e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}}{1 - e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}} < D_c - D^i,$$

从而

$$\tau > \tau_u = \frac{D^i - K_m \ln((D_c - D^i) / (1 + D_c - D^i))}{V_{\max}}$$

**定理 3.3** 考虑模型(1)与 Michaelis-Menten 药物消除动力学. 若

$$\tau < \tau_s = \frac{D^i - K_m \ln(D_c / (1 + D_c))}{V_{\max}},$$

治疗策略  $(D^i, \tau)$  为成功的; 若

$$\tau > \tau_u = \frac{D^i - K_m \ln((D_c - D^i) / (1 + D_c - D^i))}{V_{\max}},$$

治疗策略  $(D^i, \tau)$  为失败的.

图 3 刻画了定理 3.3 的内容. 治疗失败的区域位于上部阴影区域, 而成功的则位于下面的阴影区域. 在二者的空白区域, 成功或失败都可能发生. 成功与失败区域的边界线分别为  $\tau < \tau_s = (1/V_{\max})(D^i - K_m \ln(D_c / (D_c + 1)))$  与  $\tau > \tau_u = (1/V_{\max})(D^i - K_m \ln((D_c - D^i) / (1 + D_c - D^i)))$ . 对于固定的药物剂量  $D^i$ , 对于一个成功的治疗策略来说, 允许的最长服药间隔为

$$\tau_s = \frac{D^i - K_m \ln(D_c / (1 + D_c))}{V_{\max}};$$

对于一个失败的治疗策略来说, 允许的最短服药间隔为

$$\tau_u = \frac{D^i - K_m \ln\left(\frac{(D_c - D^i)}{(1 + D_c - D^i)}\right)}{V_{\max}}.$$

固定服药间隔  $\tau$ , 则安全剂量  $D_s = K_m \ln(D_c / (1 + D_c)) + V_{\max} \tau$ . 不安全剂量的定性表示式  $D_u$  无法得到. 然而我们知道  $D_u$  是

$$\frac{e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}}{1 - e^{(D^i - V_{\max}\tau)/K_m}} + D^i < D_c$$

的正解(我们总能数值地计算出  $D_u$  的值来).

## 4 数值模拟

本节我们将针对一级药物消除动力学给出系统的一系列数值模拟结果. 参数取值与初始值可见表 2. 大部分参数值与初始值取自文献[12]与[19-20].

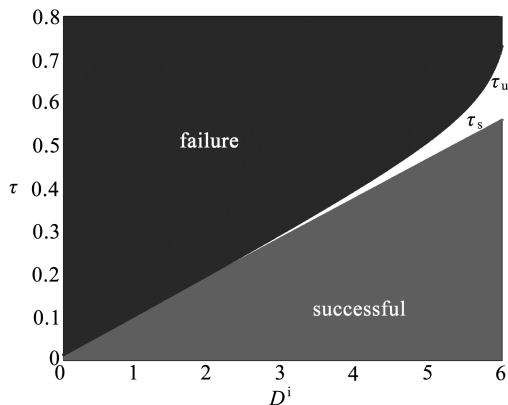


图 3 Michaelis-Menten 药物消除动力学下治疗策略的分类表

Fig. 3 Classification of treatment regimes for model (1) coupled with the Michaelis-Menten elimination kinetic of drug

表 2 变量与参数  
Table 2 Variables and parameters

var	meanings	initial value	units
$T(t)$	concentration of uninfected CD4+ T-cells	180	$\text{mm}^{-3}$
$T^*(t)$	concentration of latently infected CD4+ T-cells	10	$\text{mm}^{-3}$
$T^{**}(t)$	concentration of actively infected CD4+T-cells	10	$\text{mm}^{-3}$
$V(t)$	concentration of free HIV-1 virus	1 000	$\text{mm}^{-3}$
par	meanings	value	units
$s$	source rate of generation of new CD4+ T-cells	10	$\text{mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}$
$\mu_T$	nature death rate of T-cell	0.02	$\text{d}^{-1}$
$k_1$	rate of free virus infects T-cells	$3 \times 10^{-5}$	$\text{mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}$
$k_2$	rate of active-infected T-cell infects healthy T-cell	$3 \times 10^{-5}$	$\text{mm}^3 \cdot \text{d}^{-1}$
$k_3$	rate of latent-infected cell converts to active-infected cell	1	$\text{d}^{-1}$
$k_4$	effect of drug	1	$\text{d}^{-1}$
$\mu_b$	death rate of active-infected cell	0.15	$\text{d}^{-1}$
$\mu_v$	death rate of free virus	2	$\text{d}^{-1}$
$N$	number of free virus produced by lysing a T-cell	500	
$g$	rate at which enfuvirtides are cleared	1	$\text{d}^{-1}$
$V_{\max}$	the maximum rate of change of concentration	11	$\mu\text{g} \cdot \text{mm}^{-3}$
$K_m$	the Michaelis-Menten constant	1	

#### 4.1 基本再生数 $\mathcal{R}_0(t)$

既然服药间隔  $\tau$  与服药剂量  $D^i$  是最重要的两个控制参数,我们首先看  $\tau, D^i$  与基本再生数  $\mathcal{R}_0(t)$  之间的关系. 图 4 刻画了  $\mathcal{R}_0(t)$  在药物剂量为  $D^i = 2.2$  时(对应地,  $\tau_s = 0.3057$  与  $\tau_u = 0.4425$ ) 随时间的变化图,其中服药间隔分别为  $\tau = 0.3$ (下部的点线)与  $\tau = 0.5$ (上部的方块线). 服药间隔  $\tau$  越短,则  $\mathcal{R}_0(t)$  越小. 图 5 刻画了基本再生数  $\mathcal{R}_0(t)$  在服药间隔为  $\tau = 0.5$  时(对应的  $D_s = 3.9910$  与  $D_u = 2.4207$ ) 随时间的变化图,其中 T-20 的药物剂量分别假设为  $D^i = 4.5$ (下部的点线)与  $D^i = 2$ (上部的方块线). 服药剂量  $D^i$  越大,则  $\mathcal{R}_0(t)$  越小.

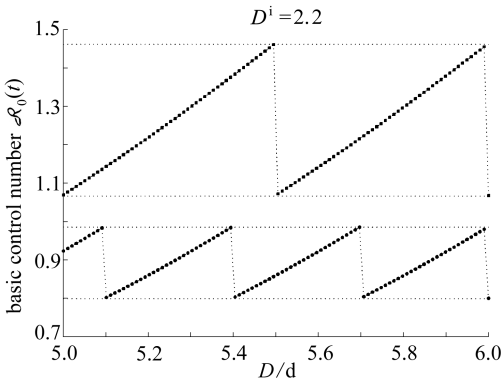


图 4 药物剂量为  $D^i = 2.2$  时,基本再生数  $\mathcal{R}_0(t)$  随时间的变化图

Fig. 4 The basic control number  $\mathcal{R}_0(t)$  changes with time under drug dose  $D^i = 2.2$

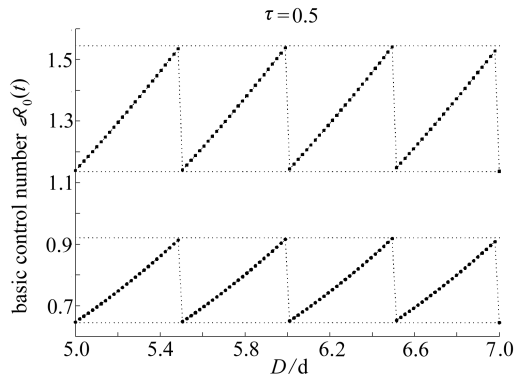


图 5 服药间隔为  $\tau = 0.5$  时,基本再生数  $\mathcal{R}_0(t)$  随时间的变化图

Fig. 5 The basic control number  $\mathcal{R}_0(t)$  changes with time under drug interval  $\tau = 0.5$

### 4.2 完全依从服药策略

我们称药物在固定时间间隔与固定剂量下服用的策略为完全依从服药策略. 这一节里我们将比较如下3种不同治疗策略的效果: 1) 不治疗; 2) 固定服药间隔  $\tau$ , 令服药剂量  $D^i$  变化; 3) 固定药物剂量  $D^i$  而令服药间隔  $\tau$  变化.

首先, 我们讨论在没有治疗状况下的病人体内免疫系统与病毒浓度的变化. 按照表2中的参数, 可得未治疗时的基本再生数  $\mathcal{R}_0 = 3.7745 > 1$ . 因此无病平衡态不稳定, 疾病一致持续生存. 图6中的实线为不治疗状态下各个变量随时间的变化图.

其次, 我们考虑实施 T-20 治疗的状况, 固定服药间隔  $\tau = 0.5$ , 则可得安全服药剂量阈值为  $D_s = 3.9910$ , 不安全服药剂量阈值为  $D_u = 2.4207$ . 因此理论上, 剂量高于  $D_s = 3.9910$  将可消灭 HIV-1, 但剂量低于  $2.4207$  时则不可. 图6分别刻画了  $D^i = 2 < D_u = 2.4207$  与  $D^i = 4.5 > D_s = 3.9910$  时系统的动力学性态. 所有参数取值如表2. 实线为无治疗时的趋势, 虚线为  $D^i = 2 < D_u = 2.4207$  时的趋势, 点线为剂量  $D^i = 4 > D_s = 3.9910$  时的趋势. 因药物剂量足够大, 病毒被控制.

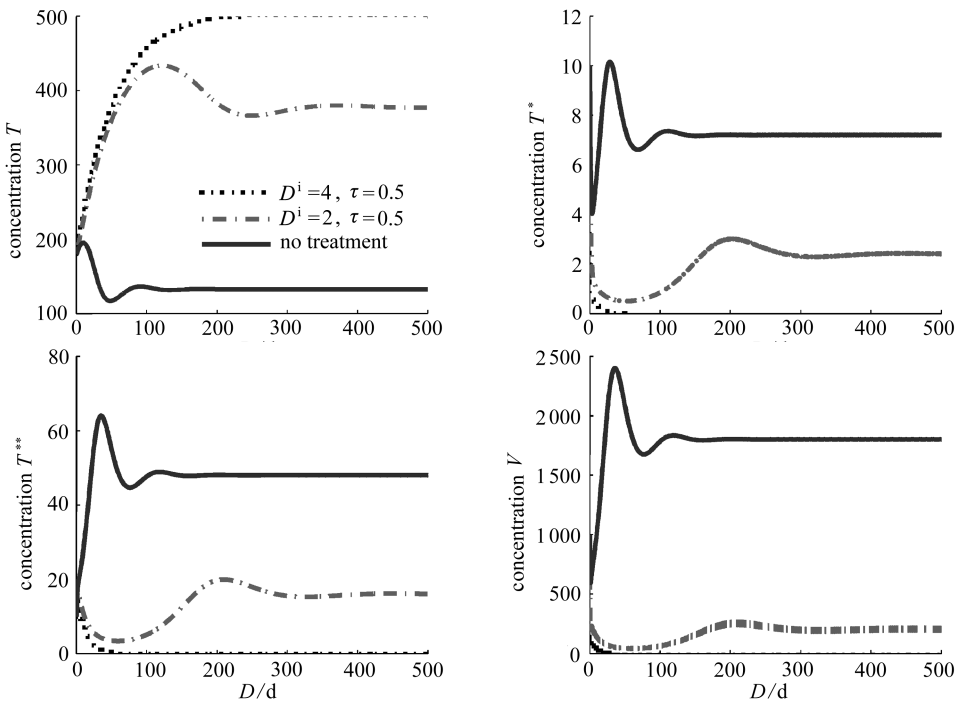


图6 服药间隔为  $\tau = 0.5$  时, 各变量随时间的变化趋势

Fig. 6 The time-course of three CD4+T-cell and virus concentrations under dosing interval  $\tau = 0.5$  and different dosage

最后, 我们固定药物剂量, 而让服药间隔变化. 假设服药剂量固定为  $D^i = 2.2$ , 它对应的安全服药间隔为  $\tau_s = 0.3057$ , 不安全服药间隔为  $\tau_u = 0.4425$ . 图7刻画了在  $\tau = 0.3 < \tau_s = 0.3057$  (点线) 病毒被控制了, 因服药间隔足够短. 这意味着每次注射剂量为  $D^i = 2.2$ , 每天注射3次 T-20, 则可彻底控制病毒. 当  $\tau = 0.5 > \tau_u = 0.4425$  时, 病毒持续存在 (虚线), 这是因为服药间隔过长所致, 也即, 每次注射剂量为  $D^i = 2.2$ , 每天两次注射 T-20, 则不足以消灭体内的病毒. 所有参数取值如表2.

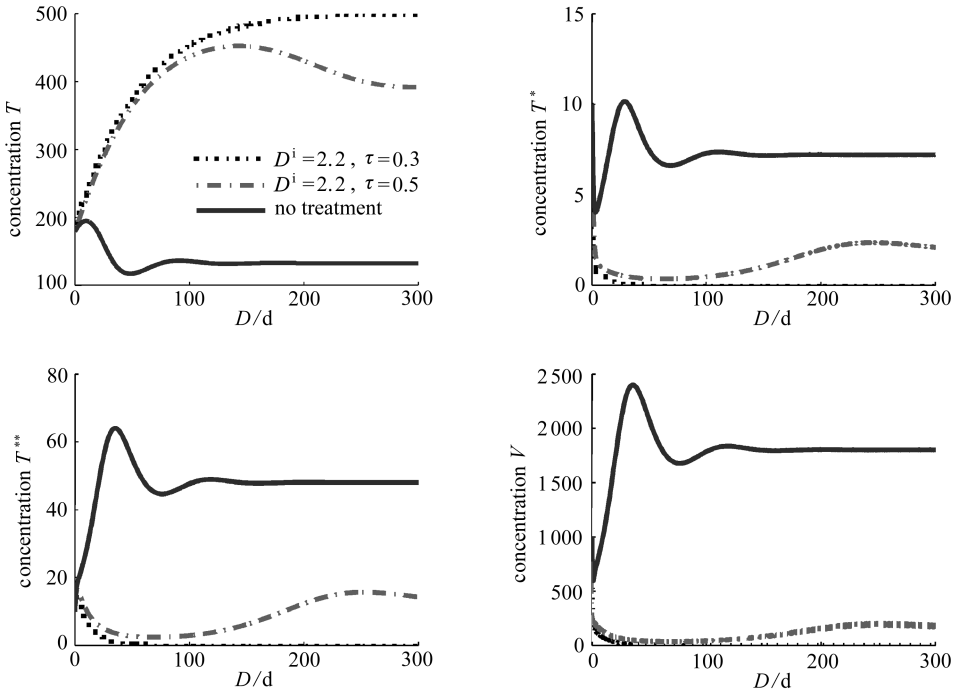


图7 当每次服药剂量为  $D^i = 2.2$ , 而服药间隔分别为  $\tau = 0.3$  与  $\tau = 0.5$ , 以及无治疗的状况下各变量随时间的变化趋势

Fig. 7 The time-course of T-cells and virus concentration with therapy under  $D^i = 2.2$  with  $\tau = 0.3 < \tau_s = 0.3057$  and  $\tau = 0.5 > \tau_u = 0.4425$ , and without therapy

### 4.3 间歇治疗策略

模型的灵活性允许我们可以考察其他的治疗策略。既然几乎所有的 HIV 药物都有很强的副作用,致使许多病人无法按照完全依从的方式进行服药。这里,我们研究一种间歇疗法:即一类有监督的治疗中断策略。在间歇疗法中,我们假设病人在完全依从状况下治疗一段时间后,完全停药一段时间,然后再开始重复前面的完全依从治疗,如此往复。

假设所有的参数如前所述,我们比较在无治疗、完全依从策略治疗与间歇治疗策略下的系统动力学趋势的异同。这里我们固定服药间隔  $\tau = 0.5$ , 与国际卫生组织要求的 T-20 服药间隔一致。

令两种治疗策略下的服药剂量  $D^i = 2.2$ 。因  $D^i = 2.2 < D_u = 2.4207$ , 即在完全依从治疗策略中没有使用足够大剂量的药物, HIV-1 病毒无法被清除。图 8 描述了 3 种不同状况下的各变量趋势。假设所有的参数取自表 2。点线为无治疗下的趋势,虚线为完全依从策略下,服药间隔为  $\tau = 0.5$  时的各变量趋势,实线则为间歇疗法下的各变量动力学性态,其中,服药 30 天后停药 30 天,如此往复。模拟显示,间歇治疗模式下,无论 HIV 病毒水平还是感染细胞的水平都可以反弹得比无治疗时的还要高,虽然它们有时也会比完全依从策略下的低些。这提示,也许此间歇疗法是一个失败的治疗选择。

## 5 两种不同药物动力学比较

我们已经在药物浓度  $D(t)$  为任意函数的状况下对非自治系统(1)进行了定性的分析,但

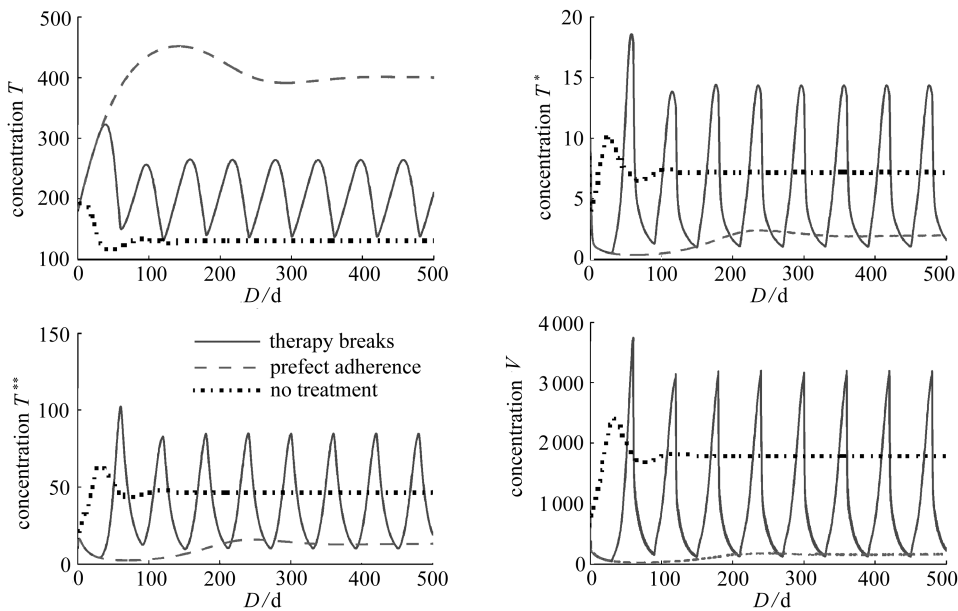


图8 不同治疗策略的各变量趋势比较

Fig. 8 Outcomes of different therapy strategies

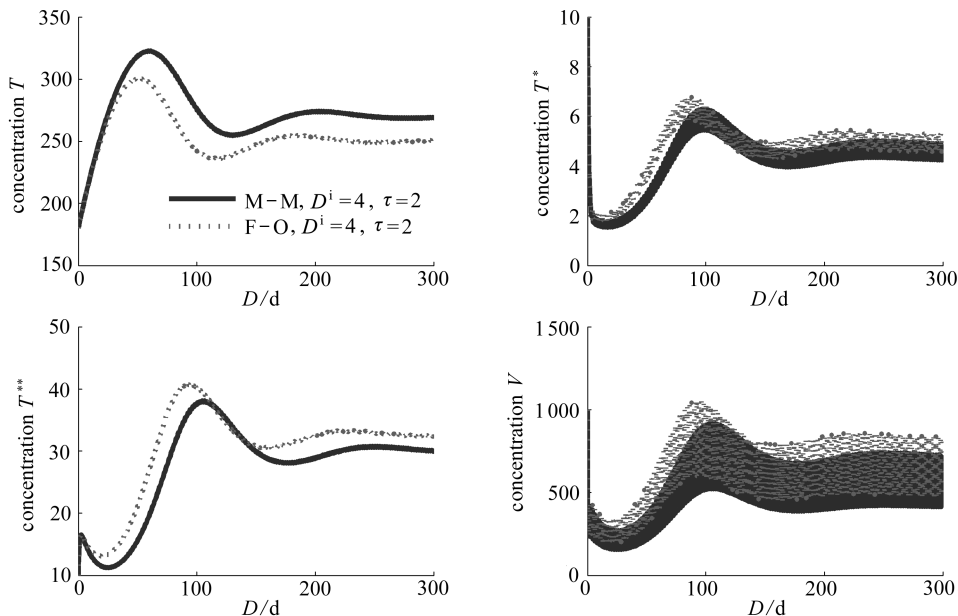


图9 两种不同药物消除动力学下系统各变量的发展趋势比较

Fig. 9 The time-course of three CD4+ T-cell and virus concentration under two different drug elimination kinetics

若比较不同的治疗策略,我们需考虑药物的动力学.就两个可控的参数阈值取值的区间大小而言,Michaelis-Menten 消除动力学似乎可以得到更精确的结果.如图1与图3所示,Michaelis-Menten 消除动力学的空白区域比一级消除动力学的空白区域要小得多.对于同样的药物剂量  $D^i$ ,一级药物消除方式的服药间隔比 Michaelis-Menten 消除方式的要长(见图1与图3),即 Michaelis-Menten 消除方式能够对安全服药间隔的区间进行更精确的估计.例如,我们固定服

药间隔  $\tau = 2$ . 这个服药间隔对于一级消除方式使得  $D_s = 39.3066$ ,  $D_u = 5.3196$ , 而对于 Michaelis-Menten 消除方式,  $D_s = 5.3723$ ,  $D_u = 4.6139$ . 若治疗策略在两种消除方式假设下都是不成功的, 则各变量的动力学趋势没有明显差异. 图 9 刻画了当剂量为  $D^i = 4 < D_u$ , 服药间隔为  $\tau = 2$  时的各变量发展趋势. 因剂量不够大, 故病毒持续生存. 模拟显示, 两种消除动力学方式下各变量的发展趋势相似.

## 6 讨 论

需要说明的是, 我们文中讨论的是在对 HIV 感染者进行用恩夫韦肽单个药物进行治疗的情况. 恩夫韦肽适合于抢救性的治疗, 即当所有别的治疗药物都已失败的状况下的治疗方案<sup>[5]</sup>. 然而, 也许有的病人选择恩夫韦肽与别的药物一起使用, 因此我们的模型描述的是一种极端情况.

我们的研究表明, 在服用恩夫韦肽的时候, 使用足够大的药物剂量或者足够短的服药间隔, 则理论上可以消灭体内的 HIV 病毒. 然而, 若病人无法做到完全依从的服药方案, 则结果会颇不相同. 若不依从服药的时间越长, 则曲线的震荡将越剧烈. 数值模拟显示, 病人若选择间歇疗法, 将可能导致病毒载量的大幅度反弹, 这个结果与最近大量 STI 疗法临床失败的结果一致.

在两种不同药物消除动力学的假设下, 当考虑使用相同的药物剂量与用药间隔的时候, 系统的动力学性态并无太大不同. 通过数值模拟我们发现, 在一级药物消除动力学假设下, 随着用药间隔的增加, 安全用药剂量的区间增加速度相当快. 但在 Michaelis-Menten 消除动力学假设下, 此区间的增加则小得多. 故若此种药物消除动力学更适合 T-20 的代谢过程, 则我们能更准确地估计合适的用药剂量.

对于系统(1)更详细的渐近性态尚需进一步探讨. 但显然, 因为药物浓度的震荡特征, 使得  $D(t)$  的极限性态无法担此重任.  $D(t)$  的上界与下界使得我们仅仅可以找到两个可控参数的充分性的阈值条件, 这导致了图 1 与图 3 中空白区域的存在. 仿照文献[24]中针对非自治系统的均值法, 也许可以找到确切的阈值. 未来的工作还将包括对耐药株的研究, 并将研究联合使用 T-20 与其他 HIV 抗病毒治疗药物的治疗策略.

### 参考文献:

- [1] Moyle G. Stopping HIV fusion with enfuvirtide: the first step to extracellular HAART[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, **51**(2): 213-217.
- [2] Trottier B, Walmsley S. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks[J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, **40**(4): 413-421.
- [3] Liu S W, Wu S G, Jiang S B. Advancement in developing a new class of anti-AIDS drugs: HIV entry inhibitors[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2005, **21**(9): 1034-1040.
- [4] Castagna A, Biswas P, Beretta P, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors from discovery of biological mechanisms to drug development[J]. *Drugs*, 2005, **65**(7): 879-904.
- [5] Clotet B, Raffi F, Cooper D, Delfraissy J F, Lazzarin A, Moyle G, Rockstroh J, Soriano V, Schapiro J. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations[J]. *AIDS*, 2004, **18**(8): 1137-1146.

- [6] Perelson A S, Kirschner D E, Boer R D. Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells[J]. *Mathe Bios*, 1992, **114**(1): 81-125.
- [7] Perelson A S. *Modeling the Interaction of the Immue System With HIV. Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*[M]. Berlin: Springer, 1989: 350-370.
- [8] Perelson A S, Nelson P W. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo[J]. *SIAM Rev*, 1999, **41**(1): 3-44.
- [9] Nowak M A, Bonhoeffer S, Shaw G M, May R M. Anti-viral drug treatment: dynamics of resistance in free virus and infected cell population[J]. *J Theor Biol*, 1997, **184**(2): 203-221.
- [10] Smith R J, Wahl L M. Drug resistance in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2005, **67**(4): 783-813.
- [11] Smith R J, Wahl L M. Distinct effects of protease and reverse transcriptase inhibition in an immunological model of HIV-1 infection with impulsive drug effects[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2004, **66**(5): 1259-1283.
- [12] Smith R J. Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss before resistance emerges? [J]. *Proc R Soc B*, 2006, **273**(1586): 617-624.
- [13] Wein L M, D' Amato R M, Perelson A S. Mathematical analysis of antiretroviral therapy aimed at HIV-1: eradication or maintenance of low viral loads[J]. *J Theor Biol*, 1988, **192**(1): 81-98.
- [14] Nowak M A, May R M. *Virus Dynamics*[M]. Oxford:Oxford University Press, 2000.
- [15] Nelson P W, Murray J D, Perelson A S. A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay[J]. *Math Biosci*, 2000, **163**(2): 201-215.
- [16] Wolfgang H, McNERney G P, Chen P, Dale B M, Gordon R E, Chuang F Y S, Li X, Asmuth D M, Huser T, Chen B K. Quantitative 3D video microscopy of HIV transfer across T cell virological synapses[J]. *Science*, 2009, **323**(5922): 1743-1747.
- [17] Lifson J D, Feinberg M B, Reyes G R, Rabin L, Banapour B, Chakrabarti S, Moss B, Wong-Staal F, Steimer K S, Engleman E G. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein[J]. *Nature*, 1986, **323**(6090): 725-728.
- [18] Sodroski J, Goh W C, Rosen C, Campbell K, Haseltine W A. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity[J]. *Nature*, 1986, **322**(6078): 470-474.
- [19] Levy J. *HIV and the Pathogenesis of AIDS*[M]. Washington DC: American Society for Microbiology, 2007.
- [20] Sato H, Orenstein J, Dimitrov D, Martin M. Cell-to-cell spread of HIV-1 occurs within minutes and may not involve the participation of virus particles[J]. *Virology*, 1992, **186**(2): 712-724.
- [21] Csajka C, Verotta D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: history and perspectives [J]. *J Pharmacokin Biopharm*, 2006, **33**(3): 227-279.
- [22] Wagner J G. A modern view of pharmacokinetics[J]. *J Pharmacokin Biopharm*, 1973: **1**(5): 363-401.
- [23] Wen Q, LOU Jie. The global dynamics of a model about HIV-1 infection in vivo[J]. *Ricerche di Matematica*, 2009, **58**(1): 77-90.
- [24] Ma Z, Song B, Hallam T G. The threshold of survival for systems in a fluctuating environment [J]. *Bull Math Biol*, 1989, **51**(3): 311-323.



# Modelling Two Different Therapy Strategies for Drug T-20 on HIV-1 Patients

SONG Bao-jun<sup>1</sup>, LOU Jie<sup>2</sup>, WEN Qing-zhi<sup>3</sup>

(1. *Department of Mathematical Sciences, Montclair State University, Montclair, NJ 07043, USA;*

2. *Department of Mathematics, Shanghai University, Shanghai 200444, P. R. China;*

3. *Scientific Research Department, Pingxiang College, Pingxiang, Jiangxi 337055, P. R. China)*

**Abstract:** A mathematical model that describes the antiretroviral therapy of the fusion inhibitor enfuvirtide on HIV-1 patients and the effect of enfuvirtide (formerly T-20) using impulsive differential equations were developed, taking into account two different drug elimination kinetics: first order and Michaelis-Menten. The model was a non-autonomous system of differential equations. For the time-dependent system, the disease-free equilibrium and its stability when therapy was taken with perfect adherence were focused on. Analytical thresholds for dosage and dosing intervals were determined to ensure that the disease-free equilibrium remains stable. The effects of supervised treatment interruption were also explored. It is shown that supervised treatment interruption may be worse than no therapy at all, thus strongly supporting no interruption strategies.

**Key words:** enfuvirtide; HIV; antiretroviral therapy; mathematical model; drug elimination kinetic