

理解病毒感染: 理论、实验和模拟

闵乐泉 北京科技大学数理学院/自动化学院

摘要: 病毒感染是威胁人类健康的严重问题之一。对病毒感染动力学进行数学建模可以抽象或简化研究对象, 揭示感染发生机理, 对病毒感染现象做出合理解释, 为传染病的防控策略提供理论依据。为什么会有原因不明的病毒感染? 为什么有些病毒感染者可以不治自愈? 为什么有些人对病毒感染极为敏感, 并且成为持续带毒者? 为什么一些接受抗乙型肝炎病毒 (HBV) 感染治疗的患者在停药后血浆的病毒载量会反弹, 甚至病情加重? 为什么野生动物在无防护的状态下很少因病毒的袭击而灭绝? 为什么家养动物更容易因病毒侵袭成批死亡? 为什么1918-1919年的大流感使得约5,000万人丧生, 而现在没有类似的情况发生? 本文介绍有关抗病毒感染动力学研究的一些成果, 通过对有关拉米夫定、拉米夫定加干扰素、中西药组合抗HBV感染治疗动力学, 黑猩猩HBV急性感染动力学, 抗艾滋病病毒 (HIV) 感染治疗动力学建模、理论分析与模拟的实例, 提出假说来解释临床的经验判断, 理解病毒感染现象, 回答上述问题。

一、引言

病毒感染和疾病传播是严重危害人类健康的全球卫生问题。有超过500种病毒可感染人类。各种病毒可以感染从大脑到皮肤的几乎所有人体组织^[1]。其中严重威胁人类健康的两类病毒是乙型肝炎病毒 (HBV) 和艾滋病病毒 (HIV)。1966年 B. S. Blumberg 发现了HBV, 1983年 Barré-Sinoussi 和 L. Montagnier 发现了HIV。他们分别荣获了1976和2003年诺贝尔生理或医学奖 (见图1)。



图 1(a) B. S. Blumberg, (b) F. Barré-Sinoussi, (c) L. Montagnier

全球有超过20亿的人曾感染过HBV, 其中超过2.4亿的人成为慢性 (终生) HBV 感染者。每年有超过68.6万人死于乙型肝炎并发症, 包括肝硬化与肝癌。有效的乙型肝炎疫苗对预防感染和乙肝导致的慢性疾病和肝癌发展的效果达到95%^[2]。

世界卫生组织 (WHO) 建议使用口服抗HBV感染药物替诺福韦 (TDF) 或恩替卡韦 (ENT) 作为一线药物, 因为它们抑制HBV最有效的药物。和其它药物相比, 这些药物很少导致耐药性, 而且副作用很小^[2]。但是, 对大多数人而言, 这种治疗方法并不能治愈乙型肝炎, 而只是抑制病毒的复制, 必须终生服药^[2]。

在高收入环境下, 可以考虑对一些人使用干扰素进行治疗, 这样可能会缩短疗程。但由于干扰素费用高而且存在重大副作用, 需要仔细监测用药情况, 其使用在低资源环境下不太可能^[2]。

艾滋病毒仍然属于全球主要公共卫生问题, 迄今已造成3500万例死亡。到2015年底, 约有3400-3980万HIV携带者^[3]。25岁之前的HIV感染者中, 约有50%在35岁之前死于艾滋病^[4]。2015年, 全球有180-240万人新感染HIV, 94-130万人死于与HIV相关的疾病^[3]。

目前没有针对 HIV 感染的治愈方法。但通过有效的抗逆转录 HIV 药物可控制该病毒并帮助防止其传播。在 2000 年至 2015 年期间，新发 HIV 感染下降了 35%，HIV 相关死亡下降了 28%^[4]。世界上唯一的一名治愈的 HIV 患者：Timothy Ray Brown 是因合并发生白血病后经骨髓移植实现了清除体内的 HIV^[5]。抗 HIV 感染治疗的道路还十分漫长。

尽管病毒感染动力学十分复杂，根据实际实验或临床数据，使用抽象或简化进行数学研究有助于揭示感染发生机理，指导医疗实践。病毒与宿主之间相互作用的复杂性不能由简单的、基于临床数据统计的概率统计或经验公式来描述。综合运用分子生物学和生物数学模型描述抗病毒感染治疗能够对医生治疗病毒感染提供帮助^[6]，具有重要的理论意义和实际价值。

二、病毒感染动力学的建模、分析与模拟

2.1 背景

人类受病毒感染后可出现两种情况（人群）：

- (1) 感染病毒后无症状的人群；
- (2) 感染病毒后出现症状的人群。

在第一种情况下，感染者不能对入侵的病毒产生免疫响应，从而感染病毒后无症状。在无免疫响应的情况下，Nowak 等提出了 1 个被广泛用于 HBV 感染和抗 HBV 感染治疗的动力学模型 (2.2.1) — 基本病毒感染模型 (BVIM)^[7]：

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - (1-m)\beta vx \\ \dot{y} = \beta vx - ay \\ \dot{v} = (1-n)ky - \mu v, \end{cases} \quad (2.1.1)$$

其中变量 x, y, v 分别表示未感染细胞个数、感染细胞个数和游离病毒 (HBV DNA) 个数。未感染细胞以 λ 的速率产生，以 dx 的速率正常死亡。 β 表示未感染细胞被游离病毒感染的速率常数； ay 表示感染细胞的死亡速率； ky 表示感染细胞

的病毒产生速率； μv 表示游离病毒死亡速率，其中 a, d, k, μ, λ 均为正的常数。而 $0 < m, n < 1$ 代表抗 HBV 感染治疗时药物阻断效率。当 $m = n = 0$ 时，方程 (2.1.1) 代表治疗前的 HBV 感染动力学模型，它有 2 个常数解 (称为平衡点) Q_1 和 Q_2 ，分别代表病毒被完全清除和持续带毒：

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right), \quad (2.1.2)$$

$$Q_2 = \left(\frac{a\mu}{\beta k}, \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0^*} \right), \frac{d}{\beta} (R_0^* - 1) \right) \quad (1.2.3)$$

式中的 R_0^* 称为 (基本) 病毒再生数：

$$R_0^* = \lambda \beta k / a d \mu \quad (2.1.4)$$

Leenheer 和 Smith^[8] 在更一般的情况下证明了一个定理：若 $R_0^* < 1$ 则病毒完全清除平衡点是大范围吸引的；若 $R_0^* > 1$ ，则持续带毒平衡点是大范围吸引的。该定理中数学术语“大范围吸引”的通俗解释是：如果感染者的 $R_0^* < 1$ ，则感染大量的 HBV 也可自愈；如果感染者的 $R_0^* > 1$ ，则感染 1 个 HBV 也将呈持续带毒状态。

在论文 [9] 中我们首次指出：因为模型 (2.1.1) 病毒再生数 R_0^* 与宿主感染靶器官组织的细胞总数 λ/d 成正比，由 Leenheer 和 Smith 定理将导出模型 (2.1.1) 蕴含的一个悖论：感染靶器官组织越大越容易产生病毒持续感染。为此我们提出了一个克服该悖论的改进模型，模拟了 Nowak 等人报道的接受拉米夫定 (Lamivudine) 抗 HBV 感染治疗 24 周然后停药随访 24 周的一例转氨酶 (ALT) 正常乙肝患者的 HBV DNA 检测数据^[7]。

对于第二种情况，病毒感染者的症状主要是由于免疫细胞—病毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 杀伤感染细胞引起的。Nowak 和 May^[10] 提出了一类带免疫项的模型 (2.1.5)，用其描述有症状感染者的病毒感染动力学：

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta vx \\ \dot{y} = \beta vx - ay - sye \\ \dot{v} = ky - \mu v, \\ \dot{e} = g(y, e) - be, \end{cases} \quad (2.1.5)$$

其中 e 代表病毒特异性CTL的个数。CTL以 sye 的速率杀伤感染细胞。 $g(y, e)$ 是CTL的增殖反应速率。在不同的假设下, $g(y, e)$ 有不同的形式。其中一种形式是:

$$g(y, e) = cye, \quad c > 0. \quad (2.1.6)$$

即CTL的产生速率与感染细胞的个数和CTL的个数的乘积成正比。当 $g(y, e)$ 取形式(2.1.6)时,方程(2.1.5)有3个平衡点:

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right), \quad (2.1.7)$$

$$Q_2 = \left(\frac{a\mu}{\beta k}, \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right), \left(R_0 - \frac{\lambda^2}{\beta d} \right), 0 \right), \quad (2.1.8)$$

$$Q_3 = \left(\frac{kb}{cu}, \frac{cu\lambda}{cud + \beta kb}, \frac{c}{b}, \frac{ck\beta\lambda}{s(cud + \beta kb)} - \frac{a}{s} \right) \quad (2.1.9)$$

它们分别代表病毒完全清除、免疫耗竭下的持续带毒,和免疫未耗竭下的持续带毒。其中:

$$R_0 = \frac{\lambda\beta k}{adu}, \quad R_t = 1 + \frac{bk\beta}{cdu} \quad (2.1.10)$$

Prvss等人^[11]证明了:若 $R_0 < 1$,则 Q_1 大范围吸引;若 $1 < R_0 < R_t$,则 Q_2 大范围吸引;若 $R_0 > R_t$,则 Q_3 大范围吸引。由于 R_0 中存在 λ/d 项,因此仍存在感染靶器官组织越大越容易产生病毒持续感染的悖论。

在论文[12]中我们提出了一个改进的模型。该模型的 R_0 与感染靶器官细胞数量无关,给出并证明了有关无病平衡点局部稳定性和大范围吸引性的3个判别条件,模拟了Lau等人报道的干扰素 α -2a和lamivudine组合抗HBV感染治疗48周,然后停药随访24周的200余名患者的平均HBV DNA检测数据^[13]。

HBV主要感染人类和灵长类动物。美国Scripps研究院关于黑猩猩急性HBV感染的实验对于理解HBV感染具有重要意义^[14,15]。其中Asabe等人研究了9只健康的年轻成年黑猩猩分别接种相同单克隆 $1 \sim 10^{10}$ 剂量genome equivalents (GE) HBV DNA后的急性感染进程^[15]。结果显示尽管接种病毒的剂量不同,其中7只猩猩的病毒峰值达到 10^{10} GE/ml数量级。其余2只接种 10^4 和 10^7 GE HBV的黑猩猩病毒峰值达到 10^7 GE/ml数量级。其中6只黑猩猩的HBV DNA在30周内得到清除(低于检测灵敏度下限100GE/ml)。其余3只中的1只接种 10^4 GE HBV DNA并经过早期CD4清除处理的黑猩猩(A2A007)HBV DNA持续感染。另两只接种 10^1 GE HBV DNA的黑猩猩中1只的HBV持续感染,另一只的HBV延迟到48周之后才得以清除。在7只HBV DNA最终清除的黑猩猩中有4只的HBV DNA水平在清除的过程中出现反弹。部分黑猩猩的HBV DNA检测数据见图2。

在论文[16,17]中我们分别对2只黑猩猩的HBV DNA实验数据和1只黑猩猩的HBV DNA和ALT实验数据进行了建模与模拟。为黑猩猩对HBV感染的免疫机理提供了理论解释。

传统中药(TCM)也是我国治疗慢性乙肝(CHB)的重要药物之一。医学证据显示某些中药能激活CHB病人的特殊免疫功能,直接清除HBV而几乎不损伤患者的肝细胞。由于TCM一般压制HBV的复制速度不及西药,患者往往是在核苷类似物(NA,西药)治疗失败后才寻求进行TCM治疗。

进行TCM+NA组合抗HBV感染治疗能够提高HBeAg转阴的百分比^[18,19]。TCM+NA进行个性化治疗可能对转氨酶(ALT)基本正常的慢性乙肝患者产生明显的疗效。我们基于TCM+NA抗HBV感染治疗的实验、临床数据,建模与模拟实际HBV DNA和ALT实际数据,对TCM+NA的治疗机理提供理论解释。

Nowak等提出的模型(2.1.1)也用于抗HIV

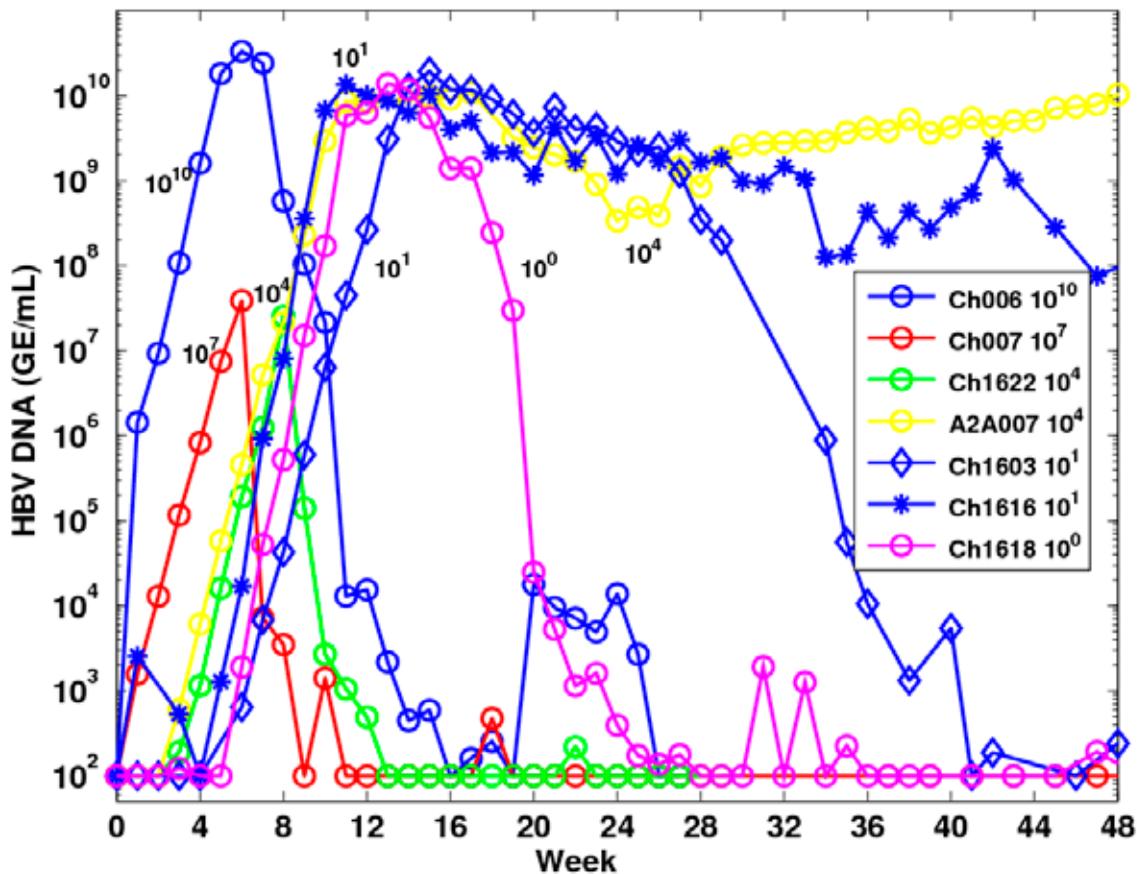


图 2 7 只接种不同剂量GE HBV的黑猩猩的HBV DNA变化（感谢Dr. S.F. Wieland 提供黑猩猩的 HBV 急性感染实验数据）

染治疗治疗研究^[10, 20]。其中的变量 x 、 y 和 v 分别代表了未感染CD4+T细胞数量、已感染CD4+T细胞数量和 HIV 病毒（RNA）载量。在论文[21, 22, 23]中我们指出了 Srivastava 和 Chandra 模型^[24]，Buonomo 和 Vargas-De-León 模型^[25]，与 Nowak 等人的模型^[10, 20]中的基本病毒生成数 R_0 与宿主CD4+T细胞的数量成正比，从而导致 HIV 感染者体内CD4+T细胞总数越多的人越容易被 HIV 感染的悖论。我们提出了

改进模型，对抗 HIV 感染的临床数据进行了建模与模拟和长期效的预测。

2.2 不带免疫项的病毒感染动力学模型

(1) 模型与动力学分析

鉴于 Nowak 等提出的基本病毒感染模型具有感染靶器官组织越大越容易产生病毒持续感染的悖论，在[9]中我们提出了一个修正模型(ABVIM):

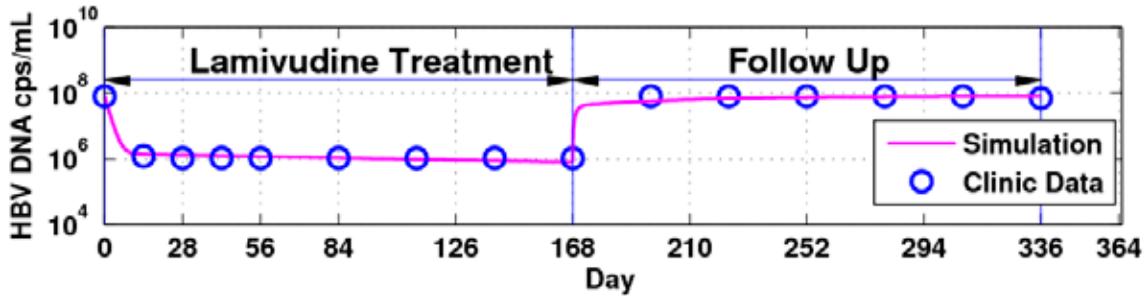


图3 对慢性乙肝患者用拉米夫定进行抗HBV感染治疗后，患者血清HBV DNA浓度急速下降，24周停药后病毒浓度迅速反弹。圆圈：临床检测数据^[7]。实线：ABVIM模拟曲线^[26]。治疗期间 $n = 0.982$ ，停药后 $n = 0$

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \frac{\beta v x}{x + y} \\ \dot{y} = \frac{\beta v x}{x + y} - ay \\ \dot{v} = ky - \mu v. \end{cases} \quad (2.2.1)$$

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \frac{\beta v x}{x + y} \\ \dot{y} = \frac{\beta v x}{x + y} - ay \\ \dot{v} = k(1 - n)y - \mu v. \end{cases} \quad (2.2.5)$$

ABVIM的病毒再生数为：

$$R_0 = \beta k / a\mu. \quad (2.2.2)$$

因此 R_0 与宿主感染靶器官组织的细胞总数无关。ABVIM的病毒清除平衡点 Q_1 和持续带毒平衡点 Q_2 的形式为：

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right), \quad (2.2.3)$$

$$Q_2 = \left(\frac{\lambda}{d + a(R_0 - 1)}, \frac{\lambda(R_0 - 1)}{d + a(R_0 - 1)}, \frac{\lambda k(R_0 - 1)}{u[d + a(R_0 - 1)]} \right) \quad (2.2.4)$$

在[9, 26]中我们证明了：若 $R_0 \leq 1$ ，则ABVIM的病毒清除平衡点 Q_1 大范围吸引；若 $R_0 > 1$ ，则ABVIM的持续带毒平衡点 Q_2 平衡点大范围吸引。

与模型(2.2.1)相应的抗HBV感染治疗模型的形式为：

其中 n 为药物阻断效率。

(2) 建模与数值模拟

Nowak等在[7]中报道了45名和50名慢性乙肝患者分别接受28天和24星期的Lamivudine抗HBV感染治疗，停药后体内被压制的病毒载量迅速反弹的实验结果。其中一位抗HBV感染治疗24周后停药随访24周的患者转氨酶(ALT)基本正常(见图3和[7]中图1B中的患者2)，适于用模型(2.2.5)，下面进行建模与模拟。

在假设治疗前该患者的病毒动力学状态达到持续带毒平衡点 Q_2 ，和患者约90%的肝细胞被感染的条件下，我们确定了方程(2.2.1)中的参数(详见[26])。计算得知：在治疗前病毒再生数 $R_0 = 9$ ，在治疗期间 R_0 降至0.18，因此病毒载量急速下降。停药后(方程(2.2.5)中 $n = 0$) R_0 恢复到初治时的9。方程的数值模拟结果见图3。模拟曲线正确地描述了患者接受治疗后病毒急剧下降和停药后病毒迅速反弹的现象。用理论与模拟对实验结果进行了解释与描述。

2.3 带免疫项的病毒感染动力学模型、分析与模拟

(1) 模型与动力学分析

带免疫项的病毒感染动力学模型用来描述感染病毒后出现症状的患者，因此它具有更重要的意义。为了克服模型(2.1.5)中蕴含的感染者靶器官越大越容易产生持续感染的悖论，在[12]中我们提出了带免疫项的(抗)HBV感染(治疗)动力学模型：

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \frac{\beta vx}{x+y} \\ \dot{y} = \frac{\beta vx}{x+y} - ay - \frac{k_1 ye}{x+y} \\ \dot{v} = (1-n)ky - \mu v \\ \dot{e} = k_2(x+y) - k_3 e, \end{cases} \quad (2.3.1)$$

其中变量 x, y, v 和参数 $\lambda, d, \beta, a, k, \mu, n$ 的意义同模型(2.2.5)。免疫变量 e 代表特异性CTL的个数， e 以 $k_2(x+y)$ 的速度产生，以 $k_3 e$ 的速度死亡。 $k_1 ye/(x+y)$ 代表CTL对感染细胞的杀伤速度。

当 $n=0$ 时方程(2.3.1)代表治疗前的病毒感染模型，其病毒清除平衡点 Q_1 和持续带毒平衡点 Q_2 的形式分别为：

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, \frac{k_2 \lambda}{k_3 d} \right), \quad (2.3.2)$$

$$Q_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{e}) \quad (2.3.3)$$

$$\begin{cases} \bar{x} = \frac{\lambda \mu (1 + c_1)}{d \mu (1 + c_1) + \beta k c_1}, \quad \bar{y} = c_1 \bar{x}, \\ \bar{v} = \frac{k c_1 \bar{x}}{\mu}, \quad \bar{e} = \frac{k_2 \bar{x} (1 + c_1)}{k_3}, \end{cases} \quad (2.3.4)$$

其中

$$c_1 = \frac{R_0 - 1 - c_2}{1 + c_2}, \quad R_0 = \frac{\beta k}{a \mu}, \quad c_2 = \frac{k_1 k_2}{a k_3} \quad (2.3.5)$$

记 $\bar{R}_0 = \beta k / a \mu$ ，在[12]中我们证明了若

$$R_0 = \frac{\bar{R}_0}{1 + \frac{k_1 k_2}{a k_3}} < 1, \quad (2.3.6)$$

或治疗时

$$R_0 = \frac{\bar{R}_0 (1 - n)}{1 + \frac{k_1 k_2}{a k_3}} < 1, \quad (2.3.7)$$

则方程(2.3.1)的无病平衡点 Q 是局部稳定的。其通俗的描述是：感染少量的病毒的话，最终感染者可以痊愈。

注记 2.3.1: 大量的数值模拟显示当

$$R = \frac{\bar{R}_0}{1 + \frac{k_1 k_2}{a k_3}} < 1, \text{ 或 } R = \frac{(1-n)\bar{R}_0}{1 + \frac{k_1 k_2}{a k_3}} < 1,$$

Q 是大范围吸引的。即感染大量病毒仍能在发病后或治疗后痊愈。当 $R > 1$ 时，持续带毒平衡点 Q 是大范围吸引的。即感染1个病毒也会发病而且持续带毒。但目前还不能从理论上证明这些模拟结果具有一般性。

(2) 数值模拟

2005年，Lau等人^[13]报道了一项国际多中心、随机、部分双盲抗HBV感染治疗实验研究。将16个国家的67个场址(sites)的814名慢性乙肝HBeAg阳性患者随机地等分为3组，分别接受48周的干扰素alpha-2a加安慰剂，干扰素alpha-2a加拉米夫定和单一拉米夫定的治疗，然后停药随访24周。结果显示接受干扰素治疗的2组在HBeAg和HBsAg转阴，HBV DNA压制方面优于单一拉米夫定治疗组。

这3个组的平均HBV DNA检测数据见图4，可以看出停药后被压制的平均HBV DNA载荷迅速反弹。下面我们对于干扰素alpha-2a加拉米夫定治疗

组的平均HNB DNA 载荷的数据进行建模与模拟。

假设在治疗前，该治疗组的平均HBV DNA 载荷处于稳定持续带毒平衡点状态。由论文[27]得知：HBV 感染者的肝细胞中平均有12%的肝细胞受到HBV 的感染。因此可假设

$$\bar{x} / (\bar{x} + \bar{y}) = 88\% = \hat{\theta}.$$

再假设

$$\bar{x} + \bar{y} = w\lambda / d, w = 0.85,$$

则可得出：

$$\bar{x} = \frac{\theta w \lambda}{d}, \bar{y} = \frac{(1 - \theta)w \lambda}{d}, \quad (2.3.8)$$

$$k = \frac{u\bar{v}}{\bar{y}}, \beta = \frac{\lambda(1 - \theta w)}{\bar{v}\theta}, \quad (2.3.9)$$

$$k_1 = \frac{wa}{\bar{e}} \left[\frac{\beta \bar{v} \theta}{a(1 - \theta w)} - \frac{\lambda}{d} \right], \quad (2.3.10)$$

$$k_2 = k_3 \bar{e} / (\bar{x} + \bar{y}) \quad (2.3.11)$$

类似[9, 12], 参照有关参考文献, 结合 (2.3.8) - (2.3.11) 可得出模型 (2.3.1) 中一些参数的基线值 (见表 2.3.1-2.3.2)。通过数值模拟, 确定

出模型 (2.3.1) 的参数变化值列于表2.3.3。表中的数据显示：开始进行抗HBV 感染治疗后，患者的CTL 产生速率参数 k_2 和杀伤感染细胞的率参数 k_1 猛增，病毒复制的阻断率 n 很高。随着病毒载荷的降低，在 18 周以后这 3 个参数值保持在稳定的水平。在 48 周停药后，这 3 个参数值恢复到治疗前的水平。然而我们必须假定在停药随访的 24 周期间，患者的平均复制病毒的速率参数 k 增加 2.5 - 7 倍，才能使模型 (2.3.1) 的病毒载荷 (HBV DNA) 的数值模拟曲线符合实验检测值。其数值模拟结果见图 5。结果似可解释在服用核苷类似物和注射干扰素进行抗HBV 感染治疗时贸然停药，部分患者会出现乙肝病情迅速反弹或加重恶化的情况。

表 2.3.1 基线方程参数值

d [28]	λ [10]	a	μ [10]	k_3 [29]
$\log_2/183$	$6.6667e7d$	d	0.67	$\log_2/77$

表 2.3.2 基线参数值

\bar{x}	\bar{y}	\bar{v} [13]	\bar{e} [29]
$\theta w \lambda / d$	$(1 - \theta) w \lambda / d$	$3e13.1$	$18.54e8$

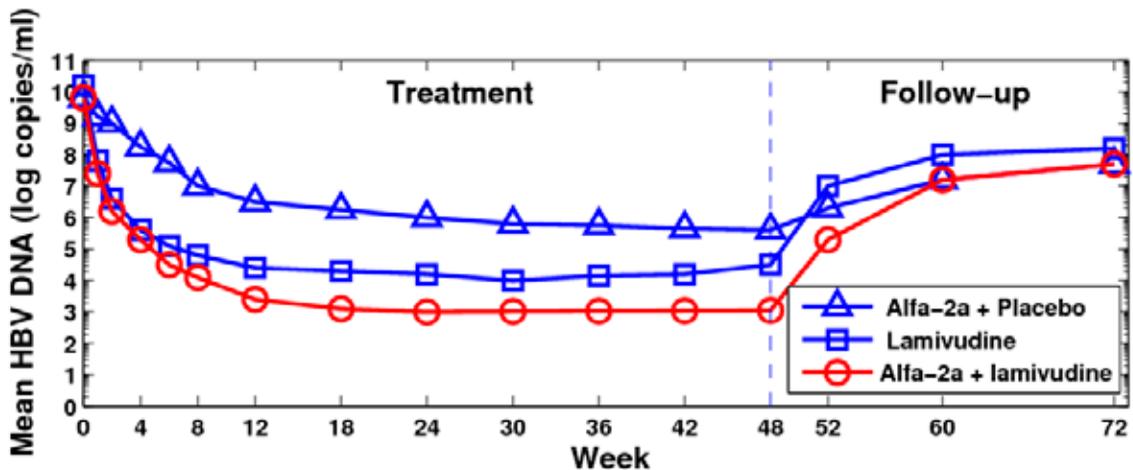


图 4 从基线到第72周平均HBV DNA 载荷的变化。 Δ : 干扰素alfa-2a加安慰剂治疗组, \square : lamivudine 治疗组, \circ : 干扰素alfa-2a加lamivudine 治疗组

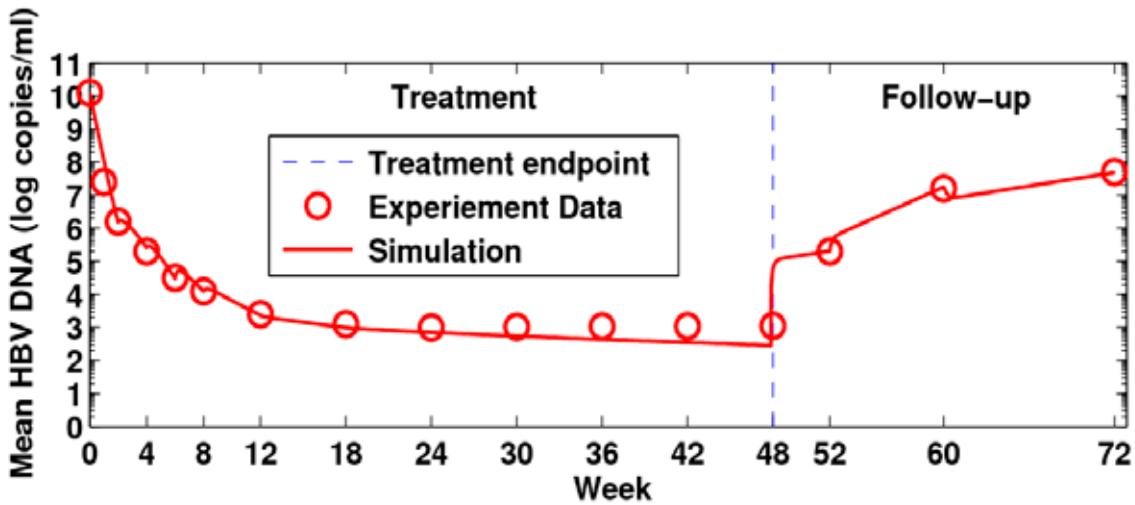


图 5 从基线到第72周平均HBV DNA载荷的变化。○：干扰素alfa-2a加lamivudine 治疗组实验数据。
实线：模型的数值模拟曲线

表 2.3.3 变动的模型参数值

周	$k(t)$	n	$k_1(t)$	$k_2(t)$
0	k	0	k_1	k_2
1	k	0.9997	$72k_1$	$16.8k_2$
2	k	0.9985	$72k_1$	$24.0k_2$
4	k	0.9970	$60k_1$	$16.8k_2$
6	k	0.9900	$36k_1$	$9.6k_2$
8	k	0.9830	$20k_1$	$4.0k_2$
12	k	0.9830	$2.8k_1$	$4.0k_2$
18	k	0.9830	$1.5k_1$	$1.5k_2$
24	k	0.9830	$1.2k_1$	$1.1k_2$
30	k	0.9830	$1.2k_1$	$1.1k_2$
36	k	0.9830	$1.2k_1$	$1.1k_2$
42	k	0.9830	$1.2k_1$	$1.1k_2$
48	$2.5k$	0	k_1	k_2
52	$7.0k$	0	k_1	k_2
60	$2.6k$	0	k_1	k_2
72	$2.6k$	0	k_1	k_2

2.4 黑猩猩 HBV 急性感染实验的建模与模拟

Asabe 等^[15]的黑猩猩HBV急性感染实验采用密集和高灵敏度的检测。这些实验为研究者提供了宝贵的数据，可能对人类抗HBV感染治疗中免疫激活研究提供借鉴。下面将介绍我们有关两只接种10GE HBV DNA的黑猩猩：Ch1603和Ch1616表现出血清HBV DNA延迟清除或持续感染动力学的建模与模拟的研究成果^[16]。

(1) 模型与平衡点的稳定性

这两只黑猩猩的HBV DNA载荷的变化见图6和图7，其峰值分别出现在第15周和第11周。假设在HBV DNA达到峰值前的动力学方程由(2.2.1)描述，在达到峰值后黑猩猩的HBV特异性免疫CTL被激活，其动力学方程由(2.4.1)表达。

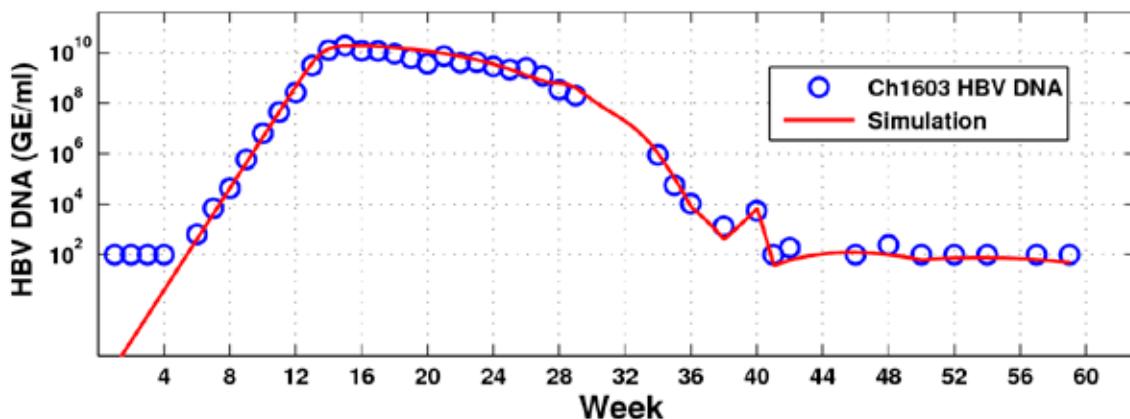


图 6 ○: HBV 急性感染黑猩猩Ch1603血清HBV DNA水平检测值, 实线: 数值模拟

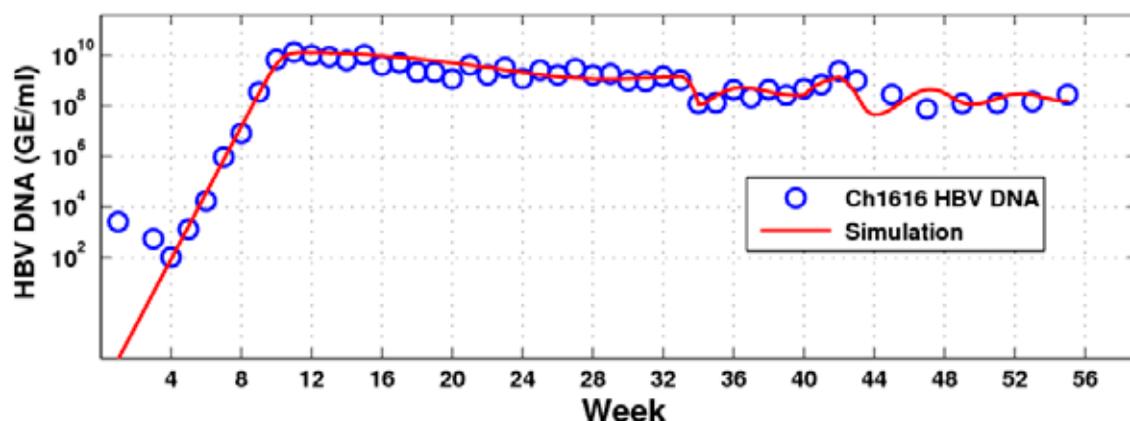


图 7 ○: HBV 急性感染黑猩猩Ch1616血清HBV DNA水平检测值, 实线: 数值模拟

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \frac{\beta vx}{x+y} \\ \dot{y} = \frac{\beta vx}{x+y} - ay - \frac{k_1(t)ye}{x+y} \\ \dot{v} = ky - \mu v \\ \dot{e} = k_2(x+y) - k_3e \end{cases} \quad (2.4.1)$$

$$R_{00} = \frac{k\beta}{\mu a}, \quad (2.4.2)$$

$$R_{01}(t) = \frac{k\beta k_3}{\mu(ak_3 + k_1(t)k_2)}. \quad (2.4.3)$$

其中各变量与参数的意义同方程(2.3.1), 但 $k_1(t)$ 和 $k_2(t)$ 将根据感染的进程而变。方程 (2.2.1) 和 (2.4.1) 的病毒再生数分别为:

由方程 (2.2.3) 和(2.2.4) 可知: $1/R_{00}$ 代表未感染肝细胞占总肝细胞数量的百分比。方程 (2.2.1) 中的参数除可以通过有关文献进行估值的外, 只有病毒再生数 R_{00} 未知。用所谓的极大极小相对误差平均判别法, 计算出黑猩猩Ch1603和Ch1616的病毒再生数分别为^[16]:

$$R_{00} = 58; R_{01} = 77。$$

即感染细胞数分别占总细胞数的98.3%和98.7%。这些结果与Asabe等人报道的约有100%的细胞被感染的实验观测^[15]是一致的。如果方程(2.4.1)中的所有参数为常数,则该方程的无病平衡点 Q_1 和持续带毒平衡点 Q_2 分别为:

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, \frac{k_2 \lambda}{k_3 d} \right),$$

$$Q_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{e}),$$

$$\bar{x} = \frac{\lambda}{d + bkc_2 / (\mu(1 + c_2))}, \bar{y} = c_2 \bar{x}, \quad (2.4.6)$$

$$\bar{v} = \frac{kc_2 \bar{x}}{\mu}, \bar{e} = \frac{k_2(1 + c_2) \bar{x}}{k_3}, \quad (2.4.7)$$

$$c_2 = \frac{\beta k k_3 - a \mu k_3 - \mu k_1 k_2}{a \mu k_3 + \mu k_1 k_2} \quad (2.4.8)$$

从方程(2.4.6) - (2.4.8), 可得出

$$\frac{1}{R_0(t)} = \frac{\mu(ak_3 + k_1(t)k_2(t))}{k\beta b_3} = \frac{\bar{x}}{\bar{x} + \bar{y}}$$

因此免疫激活后的方程(2.4.1)的病毒再生数的倒数也恰好等于未感染细胞数占总细胞数的百分比。

在论文[16]中我们证明了若 $R_0(t) < 1$, 则方程(2.4.1)的病毒清除平衡点 Q_1 是局部稳定的。若 $R_0(t) < k\beta/au < 1$, 则 Q_1 是大范围吸引的。

(2) 数值模拟

黑猩猩Ch1603和Ch1616模型参数的取值见表2.4.1与表2.4.2, 其它参数的取值见[16]。数值模拟结果见图6和图7中的实线。为了描述黑猩猩Ch1603在第38-40周期间的HBV DNA反弹, 需要假定在此时段该黑猩猩被激活的免疫力大大降低(见表2.4.1: $t_5 \sim t_6$)。这一结果提示: 不适当的生活行为或其它的突发事件(例如感冒)使黑猩猩的

特异性免疫能力暂时大大消减。人类也可从中得到启示: 长期体力透支、不良的生活方式将会极大降低对病毒的抵抗能力。

黑猩猩Ch1603的病毒再生数 R_0 由58降至第15周免疫激活后的7.63, 34周时降至0.22, 第38至40周期间反跳到2.41。之后 R_0 再度降低, 在50周后稳定在0.82521水平。从而该黑猩猩的HBV被压制到检测不到的水平。

表 2.4.1 Ch1603 模型各时间段对应的参数取值

t_i	周	k_3	k_1	k_2
$t_0 \sim t_1$	0~15	0	0	0
$t_1 \sim t_2$	15~28	0.02475	$480k_3$	$0.035k_3$
$t_2 \sim t_3$	28~34	0.02475	$k_1(t)$	$0.049k_3$
$t_3 \sim t_4$	34~36	0.02475	$1380k_3$	$0.049k_3$
$t_4 \sim t_5$	36~38	0.02475	$960k_3$	$0.049k_3$
$t_5 \sim t_6$	38~40	0.02475	$240k_3$	$0.0245k_3$
$t_6 \sim t_7$	40~41	0.02475	$2000k_3$	$0.049k_3$
$t_7 \sim t_8$	41~50	0.02475	$432k_3$	$0.049k_3$
$t_8 \sim t_9$	50~59	0.02475	$360k_3$	$0.049k_3$

$$k_1(t) = k_3[480 + 2700(1 - \exp(-0.65(t - t_2) / (t_3 - t_2)))]$$

表 2.4.2 Ch1616 模型各时间段对应的参数取值

t_i	周	k_3	k_1	k_2
$t_0 \sim t_1$	0~11	0	0	0
$t_1 \sim t_2$	11~33	0.02475	$330k_3$	$0.035k_3$
$t_2 \sim t_3$	33~34	0.02475	$1300k_3$	$0.045k_3$
$t_3 \sim t_4$	34~40	0.02475	$300k_3$	$0.045k_3$
$t_4 \sim t_5$	40~42	0.02475	$30k_3$	$0.049k_3$
$t_5 \sim t_6$	42~55	0.02475	$K_1(t)$	$0.042k_3$

黑猩猩Ch1616的病毒再生数 R_0 由77降至第11周免疫激活后的13.91。虽然在第33-34周, R_0 降至0.33366。但随后 R_0 值反弹, 最终保持在约1.23的水平。从而该黑猩猩呈持续带毒状态。

2.5 带免疫项和转氨酶项病毒感染动力学模型

在病毒感染过程中, 宿主的免疫系统响应应具有重要的作用。主要有两种机制清除感染者体内的病毒: 一种是通过激活的CTL穿入使得细胞因子介导性破坏HBV感染细胞, 该机制会使得病人的血清转氨酶(ALT)水平升高。另一种机制是通过细胞因子介导的非细胞毒性清除HBV, 不损伤感染细胞, 从而不会使ALT水平升高^[30]。

一些医学证据显示某些中药能激活患者的这种功能。对TCM和TCM+NA抗HBV感染治疗动力学开展研究, 有助于对TCM和TCM+NA的治疗机理的理解, 具有重要的理论意义和实际价值。

由于目前几乎没有关于HBV特异性CTL数量定量检测的报道, 而转氨酶(ATL)的变化与CTL杀伤感染细胞有直接关系, 在文献[31]中我们提出了一个带免疫项(CTL)和转氨酶项(ALT)的病毒感染模型, 用来研究TCM和TCM+NA抗HBV感染动力学, 提出了人类受HBV感染后分为4类群体的假说。下面将介绍在该文基础上的改进成果。

(1) 治疗方案与疗效

各国的抗HBV感染治疗指南中都规定: 适应抗HBV感染治疗者的转氨酶(ALT)应高于所设定的正常值上限(ULN, 通常是40U/L)的两倍。其原因是对于ALT小于 $2 \times ULN$ 的患者, 其免疫功能低下, 机体难以借助于抗病毒药物清除或有效压制体内的HBV。TCM+NA组合治疗有可能发挥TCM和NA的优势, 达到比单一药物治疗更高的疗效, 使得ALT小于 $2 \times ULN$ 的患者得到良好的治疗效果。下面将介绍论文[31]中对一例ALT几乎正常的慢性HBV患者的TCM转TCM+NA抗HBV感染治疗动力学进行了建模与模拟的改进研究工作。

患者为57岁的HBeAg阳性慢性乙肝感染者。在治疗前(2009年2月)3年未接受乙肝治疗。其基线病毒学和肝功指标列于表2.5.1。患者先接受TCM单一治疗, 由主方和复方确定的20余种中草药组成。至第160天, 患者的HBeAg载荷降至 7.16

表 2.5.1 基线生化 and 病毒检测值

ALT (U/L)	HBV DNA (拷贝/mL)	HBeAg (S/CO)	TBIL (umol/L)
45.7	2.7e6	450.57	15.15

(S/CO)之后, 转为TCM+阿德夫伟脂(ADV)治疗直至第549天。之后转为TCM+恩替卡伟(ENT)治疗直至第147周, 其中有10天中断TCM治疗(见图8)。从第224天起患者HBV DNA载荷小于500拷贝/mL(HBV DNA检测灵敏度的下限)。从778天起HBV DNA检测灵敏度的下限为 $12 \sim 20$ IU/mL(1 IU/ml ≈ 5.88 cps/mL)。该患者的血清HBV DNA和ALT的检测值如图8中圆圈所示。在治疗过程中患者的ALT在初治2个月轻度升高, 之后恢复正常。这提示TCM激活了特殊免疫功能: 直接清除HBV而几乎不损伤肝细胞。

(2) 模型与平衡点的稳定性定理^[31]

假设治疗前患者处于稳定的持续感染状态, 其动力学由下面的模型表示:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \frac{\beta vx}{x+y} \\ \dot{y} = \frac{\beta vx}{x+y} - ay - \frac{k_1 ye}{x+y} \\ \dot{v} = ky - \mu v \\ \dot{e} = k_2(x+y) - k_3 e \\ \dot{z} = k_5 + \left(\frac{k_1 k_6 ye}{x+y}\right) - k_7 z. \end{cases} \quad (2.5.1)$$

其中变量 x, y, v, e , 和参数 $a, b, d, k, k_2, k_3, \mu, \lambda$ 的意义与模型(2.3.1)中的相同。变量 z 代表ALT的水平。 k_5 和 k_7 分别表示(没有CTL损伤肝细胞时)ALT的产生和消失的速率。 $k_1 k_6 ye/(x+y)$ 表示免疫细胞杀伤感染肝细胞时引起ALT增高的速率。 $k_6 k_1 ye/(x+y)$ 表示免疫细胞杀伤感染肝细胞时引起ALT增高的速率。 $k_6 k_1 ye/(x+y)$ 表示免疫细胞杀伤感染肝细胞时引起ALT增高的速率。

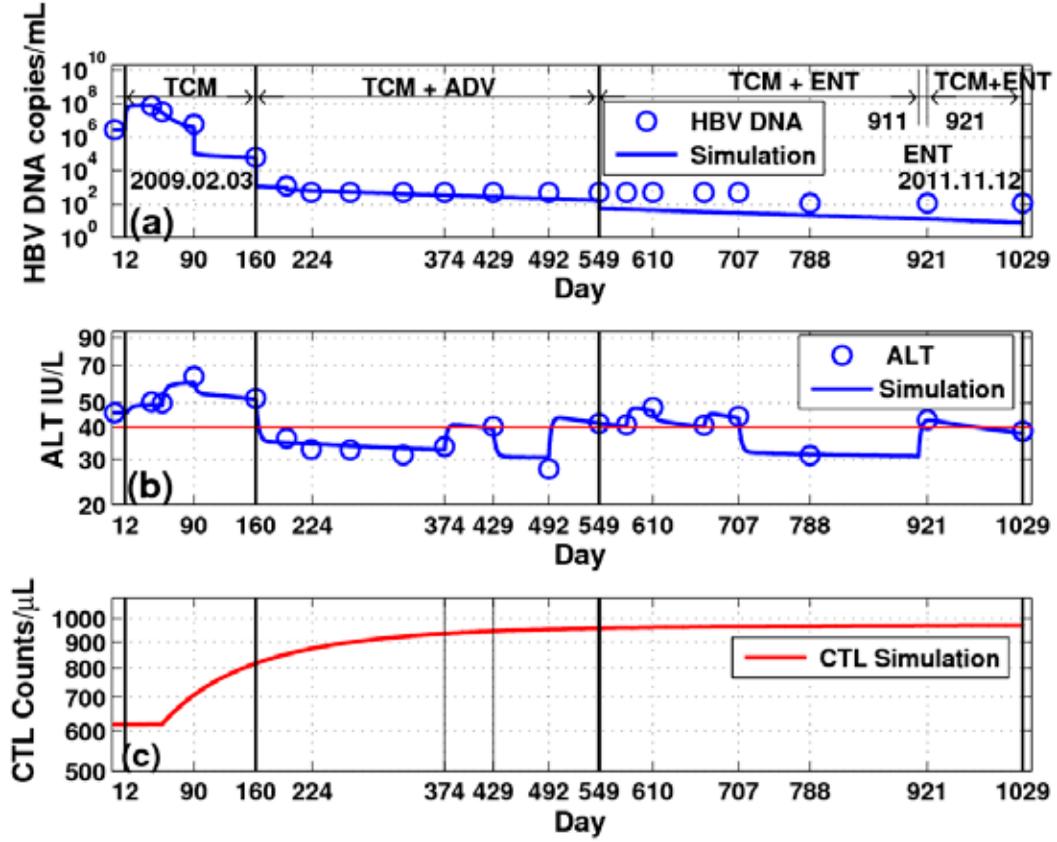


图 8 患者生化检测演化图。(a) 圆圈: HBV DNA 载荷, 实线: 模拟曲线。(b) 圆圈: ALT 水平, 实线: 模拟曲线。(c) 实线: CTL 模拟曲线

因此方程(2.5.1)的无病平衡点 Q_0 和持续带毒平衡点 Q_2 和基本病毒再生数分别由 (2.3.2), (2.3.3), (2.3.4) 和 (2.3.6) 表示。在进行治疗后, 动力学模型由模型 (2.5.2) 表示:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \frac{\beta vx}{x+y}, \\ \dot{y} = \frac{\beta vx}{x+y} - ay - \frac{k_1(t)ye}{x+y}, \\ \dot{v} = (1-n)k(t)y - \mu v - \frac{k_4(t)ve}{x+y}, \\ \dot{e} = k_2(t)(x+y) - k_3e, \\ \dot{z} = k_5 + \left(\frac{k_1 k_6 ve}{x+y}\right) - k_7 z. \end{cases} \quad (2.5.2)$$

其中 $k_4(t) e/(x+y)$ 表示由抗病毒感染治疗激活的特殊免疫功能一直接清除病毒的速率。该模型的病毒清除平衡点

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, \frac{k_2 \lambda}{k_3 d}, \frac{k_5}{k_7}\right) \quad (2.5.3)$$

其基本病毒再生数为

$$R_0(t) = \frac{k\beta(1-n)}{a\mu\left(1 + \frac{k_1(t)k_2(t)}{ak_3}\right)\left(1 + \frac{k_2(t)k_4(t)}{\mu k_3}\right)} \quad (2.5.4)$$

在论文[31]中我们证明了这样的定理: 若 $R_0(t) <$

1, 则方程(2.5.2)的无病平衡点 Q 是局部稳定的。若 $R_0(t) < k(t) \beta (1 - n) / au < 1$, 则方程 (2.5.2) 的无病平衡点 Q 是大范围吸引的。

注记 2.5.1 大量的数值模拟显示: 如果 $R_0(t) < 1$, 则方程 (2.5.2) 的无病平衡点 Q 仍是大范围吸引的。如果 $R_0(t) > 1$, 则方程 (2.5.2) 的带毒平衡点 Q 仍是大范围吸引的。但目前还不能从理论上证明它们的正确性。

(3) 数值模拟

由图8可知在初治的第6周患者的HBV DNA 和 ALT 均有升高。从而可假设为诱导患者的免疫能力提高, TCM使得病毒复制速度 k 暂时以1倍升高。用2.3节中的公式可以确定模型(2.5.1)的一些参数关系。其中 w 取0.95^[31]。通过模拟第6周时HBV DNA 载荷, 确定出 $\theta = 0.17483 = 1/R_0, 1 = 22.26$ 。通过数值模拟, 确定出了模型(2.5.1)中的参数 $n, k(t), k_1(t), k_2(t), k_3(t)$ 在不同时段的取值, 详见表2.5.2。模拟的动力学曲线见图8。

根据所得模拟结果可以假设在第90天(即治疗的第78天)时CTL产生的数量被TCM提升, 在第160天激活了CTL的非细胞毒性清除HBV的功能 $k_3(t)$ 。在第195天加服ADV后产生了 $n = 0.98$ 的病毒复制的阻断率, 之后上升到0.985。在转服ENT后阻断率 n 提高到0.995。在TCM和ENT的借助下, 患者免疫杀伤系数 $k_3(t)$ 最终提高了10倍。期间 $k(t)$ 的值有所波动, 以使模拟的ALT水平的小幅波动与临床结果相符, 具体原因很难断定。类似的ALT小幅波动在黑猩猩HBV急性感染实验中也有报道^[15]。

(4) 讨论

在模型(2.3.1)基础上我们提出了一个带附加ALT变量的模型, 用来描述个性化TCM + ADV/ENT组合抗HBV感染治疗动力学。尽管缺乏特异性CTL(CD8⁺), HBV感染细胞百分比等检测数据, 通过分析数值模拟的方法给出了模型的参数值, 对

TCM + ADV/ENT药性机理提供了理论的解释。为临床实践提供了理论参考依据。

该患者在治疗了约176周后停药半年, 停药期间其HBV DNA 载荷缓慢升到约359IU/mL水平。之后恢复ENT单一治疗, 两周后HBV DNA滴度下降到检测灵敏度下线水平20IU/mL。与干扰素 Alfa-2a+lamivudine 抗HBV感染治疗48周停药后患者HBV DNA 载荷迅速反弹的实验对照(图4), 提示TCM + ENT组合个性化治疗173周后停药可以部分保持被激活的免疫功能。

动物受病毒感染会出现有症状或无症状两种情形。基于前述的一系列研究, 我们提出了自然人群受HBV感染后和接受抗HBV治疗后可分为四类人群的假说(类似[31])。

(I) 感染HBV后无症状的人群。这些感染者的病毒再生数(见(2.2.2)式) $R_0 \leq 1$, 他们即使感染大量乙肝病毒, 最终也能自愈(见2.2(1))。

(II) 感染HBV后无症状的人群。这些感染者的病毒再生数 $R_0 > 1$, 即使感染一个乙肝病毒也会呈现持续带毒状态(见2.2(1))。

(III) 感染HBV后有急性感染症状的人群。这些感染者的病毒再生数(见(2.3.6)式, 或(2.5.4)式, 其中 $n = 0$) $R_0 < 1$, 即使感染大量乙肝病毒, 最终也能(通过发病)自愈(见Weiland等有关的实验报道^[14, 15], 注记2.3.1和注记2.5.1)。如果这些感染者的病毒再生数 $R_0 > 1$, 但抗HBV感染治疗使的他们的病毒再生数(见(2.3.7)或(2.5.4)) $R_0 < 1$, 则治疗可使感染者最终痊愈(见注记2.3.1和注记2.5.1)。

(IV) 感染HBV后有急性感染症状的人群。这些感染者的病毒再生数(见(2.3.6)式, 或(2.5.4)式, 其中 $n = 0$) $R_0 > 1$, 或经抗HBV感染治疗后感染者的病毒再生数(见(2.3.7)或(2.5.4)式) R_0 仍然大于1。则即使感染者只感染一个乙肝病毒也会呈现持续带毒状态(见Weiland等有关的实验报道^[14, 15], 注记2.3.1和注记2.5.1)。

表 2.5.2 在不同时间的参数值. * $K(t)=(1+21.26\exp(-0.1(t-42)))k$.

时间(天)	$R_0(t)$	n	$k(t)$	$k_1(t)$	$k_2(t)$	$k_4(t)$
0~12	6.0848	0	k	k_1	k_2	0
12~42	135.45	0	$22.626k$	k_1	k_2	0
42~54	45.048	0	$k(t)^*$	k_1	k_2	0
54~90	7.1495	0	$k(t)$	$1.5k_1$	$1.5k_2$	0
90~160	0.1260	0	$k(t)$	$1.2k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
160~195	0.0225	0.980	$k(t)$	$0.3k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
195~374	0.0019	0.985	$k(t)$	$0.3k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
374~429	0.0019	0.985	$k(t)$	$1.3k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
429~492	0.0019	0.985	$k(t)$	$0.1k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
492~549	0.0019	0.985	$k(t)$	$2.5k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
549~580	$6.298e-4$	0.995	$k(t)$	$2.5k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
580~610	$6.298e-4$	0.995	$k(t)$	$4.5k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
610~668	$6.298e-4$	0.995	$k(t)$	$3.5k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
610~707	$6.298e-4$	0.995	$k(t)$	$5.5k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
707~911	$6.298e-4$	0.995	$k(t)$	$0.8k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
911~921	$6.2979e-4$	0.995	$k(t)$	$12k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$
921~1029	$6.2979e-4$	0.995	$k(t)$	$10k_1$	$1.5k_2$	$500000k_1$

2.6 抗HIV感染治疗动力学建模理论及应用研究

在论文[21, 22, 23]中我们指出了一些HIV感染动力学模型中存在着CD4+细胞总量越多, 越容易遭受持续感染的悖论。提出了改进的模型, 基于临床数据进行了建模、理论分析与模拟。下面将介绍其中的一个成果。

(1) 抗 HIV 感染治疗动力学建模

Nowak等提出的HIV感染模型, 已被广泛用来研究HIV感染机制。其形式如下

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - d_1x - k_1xv \\ \dot{y} = k_1xv - d_2y \\ \dot{v} = ay - d_3v. \end{cases} \quad (2.6.1)$$

其中 x , y 和 v 分别代表了未感染 CD4+T 细胞数量, 已感染C4+T细胞数量和病毒 (HIV) 载量, λ 为 $x(t)$

的生成率, d_1x 为 $x(t)$ 的凋亡率, k_1xv 为 y 的生成率 (CD4+T 细胞被HIV感染的速率), d_2y 为 y 的凋亡率, ay 为 v 的复制率, d_3v 为 v 的死亡率。模型 (2.6.1) 的病毒再生数:

$$R_0 = \frac{ak_1\lambda}{d_1d_2d_3}$$

与 λ/d_1 成正比, 而该值代表人体体内CD4+T细胞的总数量。由此得出一个人体内 CD4+T 细胞数量越多, 则越容易被HIV感染的悖论, 因此该模型是有疑义的。在2010年, Srivastava 和Chandra提出了一个感染细胞回归未感染状态的HIV感染模型^[24]:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - d_1x - k_1xv + py \\ \dot{y} = k_1xv - (d_2 + p)y \\ \dot{v} = ay - d_3v, \end{cases} \quad (2.6.2)$$

$$R_0 = \frac{\lambda a k_1}{d_1 d_3 (d_2 + p)}. \quad (2.6.3)$$

该模型的病毒再生数 R_0 仍与CD4+T细胞总数成正比。为此我们提出了一个修正的模型^[21]:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - d_1 x - \frac{k_1 x v}{x + v} + p y \\ \dot{y} = \frac{k_1 x v}{x + v} - (d_2 + p) y \\ \dot{v} = a y - d_3 v \end{cases} \quad (2.6.4)$$

该模型的病毒再生数:

$$R_0 = \frac{a k_1}{d_3 (d_2 + p)} \quad (2.6.5)$$

与CD4+T细胞的总数无关。方程(2.6.4)的病毒清除平衡点 Q_1 和持续带毒平衡点 Q_2 为:

$$Q_1 = \left(\frac{\lambda}{d_1}, 0, 0 \right); \quad Q_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}) \quad (2.6.6)$$

其中

$$\bar{x} = \frac{a \lambda}{d_2 d_3 (R_0 - 1) + a d_1}, \quad (2.6.7)$$

$$\bar{y} = \frac{\lambda - d_1 \bar{x}}{d_2}, \quad \bar{v} = \frac{a \bar{y}}{d_3}. \quad (2.6.8)$$

在论文[21]中我们证明了这样的定理: 如果 $R_0 < 1$, 则 Q_1 局部稳定的, 且是大范围吸引的。如果 $R_0 > 1$, 则 Q_1 是不稳定的, 而 Q_2 是局部稳定的, 且存在一个包含原点的区域 Ω_0 使得在 Ω_0 内 Q_2 是大范围吸引的。

该定理的通俗表达是如果被感染者的病毒再生数 $R_0 < 1$, 则即使感染大量的HIV最终也能自动痊愈。如果 $R_0 > 1$, 则即使感染一个HIV也会呈持续带毒状态。

(2) 抗HIV感染治疗动力学模拟

用模型(2.6.4)对两组病人(每组人数分别为14人和12人)抗HIV感染治疗的动力学进行模拟。这两组病人的HIV RNA和CD4+T细胞的检测数据来

源于斯坦福大学 HIV 抗药性数据库^[33]。这两组患者的平均CD4+和平均HBV RNA载荷的检测值见图9和图10。治疗期间模型(2.6.4)的形式和病毒再生系数 R_0 变为:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - d_1 x - \frac{k_1 x v}{x + v} + p y \\ \dot{y} = \frac{k_1 x v}{x + v} - (d_2 + p) y \\ \dot{v} = (1 - n) a y - d_3 v \end{cases} \quad (2.6.9)$$

$$R_0 = \frac{(1 - n) a k_1}{d_3 (d_2 + p)}. \quad (2.6.10)$$

在治疗前(第0天)与观察终点(第12周)两组患者的平均HIV病毒载量与CD4+T细胞数量的检测值, 和模型(2.6.9)的参数值见表2.6.1。假设在治疗前, 患者处于带毒平衡点的状态。记CD4(0)+为治疗开始时每组CD4+T细胞的平均值, 则有

$$\bar{x} + \bar{y} = \text{CD4}^+(0), \quad (2.6.11)$$

$$\bar{x} = \frac{\text{CD4}^+(0) - \lambda / d_2}{1 - d_1 / d_2}, \quad (2.6.12)$$

$$\bar{y} = \frac{\lambda}{d_2} - \frac{d_1}{d_2} \bar{x}, \quad (2.6.13)$$

$$a = \frac{d_2 d_3 \bar{v}}{\lambda - d_1 \bar{x}}, \quad (2.6.14)$$

$$k_1 = y(d_2 + p) \left(\frac{1}{\bar{x}} + \frac{1}{\bar{v}} \right) \quad (2.6.15)$$

根据表2.6.1, 公式(2.6.11) - (2.6.15)和数值模拟确定出模型(2.6.9)在不同时段的病毒再生数值和其它参数值(见表2.6.2)。数值模拟结果见图9和图10中的实线。

数值模拟结果显示, 前2周中抗HIV感染治疗使得两组患者的平均 R_0 值均小于1, 然而2周后虽然病毒载量已下降了约20余倍, 但剩余的抗药

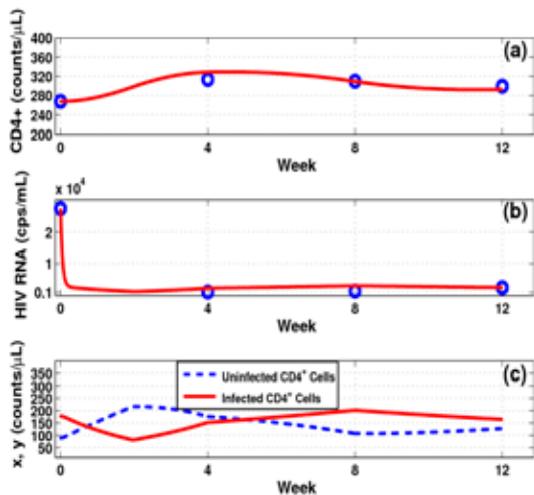


图9 组I抗HIV感染治疗12周结果。圆圈：临床数据。实线：数值模拟曲线。(a) CD4+T细胞个数, (b) HIV载量, (c) 未感染的和感染的CD4+T细胞演化模拟

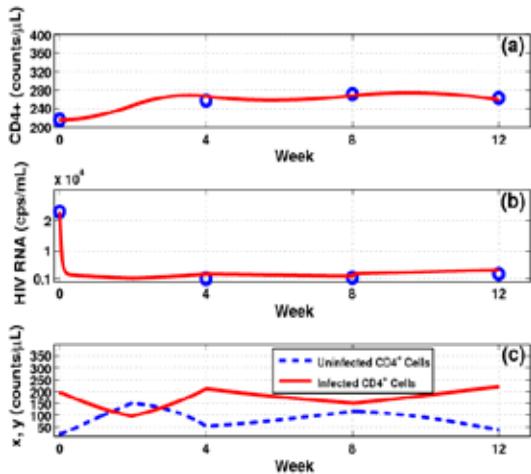


图10 组II抗HIV感染治疗12周结果。圆圈：临床数据。实线：数值模拟曲线。(a) CD4+T细胞个数, (b) HIV载量, (c) 未感染的和感染的CD4+T细胞演化模拟

性病毒使得对 CD4+T 细胞的感染系数 k_1 猛增, 至 12 周时两组病人的 R_0 均大于 1 (见表 2.6.2), 此期间感染细胞的数量变化不大, 未感染细胞的数量略有上升 (见图9-10)。这些结果似乎解释了为什么接受抗HIV感染治疗的这两组患者在HIV载量快

速下降后, CD4+T 细胞数量仅略有回升的临床现象。

利用治疗期间 R_0 的表达式 (见 (2.5.7)), 可计算出长期治疗的疗效: 即由 (2.5.5) 和 (2.5.6) 描述的持续带毒平衡点。计算得出第I组患者的持续带毒平衡点为:

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 39.287 \text{ 个} / \mu\text{L} \\ \bar{y} &= 190.28 \text{ 个} / \mu\text{L} \\ \bar{v} &= 3203.8 \text{ 拷贝} / \text{mL}\end{aligned}$$

第II组患者的持续带毒平衡点为:

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 12.887 \text{ 个} / \mu\text{L} \\ \bar{y} &= 193.63 / \mu\text{L} \\ \bar{v} &= 3456.5 \text{ 拷贝} / \text{mL}\end{aligned}$$

计算机模拟结果与理论结果的误差约1%。说明了理论结果在计算机模拟实现的有效性。

根据2016年世界卫生组织公布的抗HIV药物治疗指南^[39], 若持续抗HIV药物治疗6个月之后的HIV载量仍大于1000 拷贝/mL, 则视为治疗失败。因此上结果提示如果持续治疗, 抗HIV感染治疗的最终结果可能是失败的。

(3) 讨论

指出了 Nowak 等提出的 HIV 感染模型, 和 Srivastava 与 Chandra 提出 HIV 感染模型^[32, 24] 存在的悖论, 提出了改进的模型 (2.6.4)。建立了模型 (2.6.4) 的病毒清除平衡点和持续带毒平衡点大范围吸引性的判别定理, 数值模拟了两组抗 HIV 感染治疗动力学。对患者 HIV 被压制后, CD4+T 细胞数量只小幅度上升的现象提供了理论解释, 进行了长期疗效预测。

在论文[21]中我们首次提出了存在一类被 HIV 感染后会自愈群体的观点, 这一观点自 1981 年发现艾滋病以来并没有被人们所认识。世界上唯一的一名被治愈的 HIV 患者是经骨髓移植后 HIV 消失的^[5], 该实例使我们可以推断骨髓捐赠者的病毒再生数 $R_0 < 1$, 如果他感染 HIV 将会不治自愈。

类似于 HBV 感染的情形, 我们提出了人类受

表 2.6.1: HIV RNA (拷贝/mL), 和 CD4+T 细胞(个数/μL)检测值与模型(2.6.9)的参数值

组号	HIV(0)	HIV(12)	CD4+(0)	CD4+(12)	d_1 [34]	λ [35]	d_2 [36]	d_3 [37]	P [38]
I	27272	2471	268	299	$\log_2/50$	$830d_1$	$\log_2/12^*$	$4\log_2$	0.01
II	22821	2561	216	263	$\log_2/50$	$830d_1$	$\log_2/12^*$	$4\log_2$	0.01

*感染细胞的半衰期估计为 10-20 天

表 2.6.2: 模型(2.6.2)参数变化值

	第 I 组	第 II 组
周	R_0	$k_1(t)$
0	1.3043	k_1
0~2	0.13043	k_1
2~4	1.6956	$11k_1$
4~8	1.1739	$7k_1$
8~14	1.0761	$7.5k_1$

HIV 感染和接受抗 HIV 治疗后可分为 4 类人群的假说 (类似 [21])。带毒状态。

(I) 感染 HIV 后无症状 (CD4+T 细胞数正常) 的人群。这类感染者的病毒再生数 (见 (2.6.5)) R_0 小于 1, 即使感染大量艾滋病毒, 最终也能自动痊愈。

(II) 感染 HIV 后无症状的人群。这类感染者的病毒再生数 R_0 大于 1, 即使感染一个艾滋病毒也会呈现持续带毒状态。

(III) 感染 HIV 后有症状的人群 (CD4+T 细胞数下降)。这类感染者的病毒再生数 (见 (2.6.5)) R_0 小于 1, 即使感染了大量艾滋病毒, 最终也能自动痊愈。若 HIV 感染后有症状且感染者的病毒再生数 R_0 大于 1。但抗 HIV 感染治疗使得病毒再生数 (见 (2.6.10)) R_0 小于 1, 则经 (长期) 治疗感染者最终能够痊愈。

(IV) 感染 HIV 后有症状的人群。这类感染者的病毒再生数 (见 (2.6.5)) R_0 大于 1 或抗 HIV 药物治疗不能使感染者的病毒再生数 (见 (2.6.5)) $R_0 < 1$ 。则即使感染一个艾滋病毒也会呈现持续

三、总结

根据前面的研究, 现在可以回答摘要中提出的问题:

(1) 为什么会有原因不明的病毒感染? 因为第 I 类或第 II 类群体秘密地感染了第 III 类或第 IV 类群体。

(2) 为什么有些病毒感染者可以不治自愈? 因为他们属于第 I 类或第 III 类群体。

(3) 为什么有些人对病毒感染极为敏感, 并且成为持续带毒者? 因为他们属于第 II 类或第 IV 类群体。

(4) 为什么一些接受抗乙型肝炎病毒感染治疗的患者再停药后血浆的病毒载量会反弹, 甚至病情加重? 因为他们属于第 IV 类群体。而抗乙型肝炎病毒感染治疗未能激活或在停药后保持足够的被激活的免疫功能, 以致病毒再生数 R_0 大于 1, 甚至刺激病毒生成系数 k 猛增 (见表 2.3.3)。

(5) 为什么野生动物在无防护的状态下很少

因病毒的袭击所灭绝？因为经过千百年的生物进化使得各类群体中大部分成员对各类病毒的病毒再生数 R_0 均小于1。

(6) 为什么家养动物更容易因病毒侵袭成批死亡？因为人为的饲养环境破坏了动物自身的生长规律，使得群体中大部分成员对各类病毒的病毒再生数 R_0 均大于1。

(7) 为什么 1918–1919 年的大流感使得 5000 万人丧生，而现在没有类似的情况发生？因为 1918–1919 年代的人群中大部分成员对流感病毒再生数 R_0 均大于1，属于第IV类群体。而现代人由于生活水平的提高，使得群体中大部分成员对流感病毒的病毒再生数 R_0 均小于1，属于第I类或第III类群体。

有超过500种病毒可感染人类，但只有少部分人群遭受这些病毒的持续感染。只要人类能够保持自身的生活和工作环境符合自然规律，避免长期透支性的工作，就可能使自己对各类病毒的再生系数都小于1。因此只要我们加强对老弱群体的保护，就不需要畏惧新型病毒的来临^[40]。

本文提出的对病毒感染理解的一些观点与假说是探讨性的，一些理论性的问题也有待解决。需要医学工作者和理论工作者的共同努力来提出更完备的临床、实验数据，提出更好的模型和完善的理论，更好地处理、解决威胁人类健康的病毒感染问题。

致谢： 作者诚挚感谢Arizona州立大学的Yang Kuang教授，北京科技大学的苏永美副教授，中医药大学东直门医院叶永安教授，首都医科大学附属北京佑安医院张晶教授，本校（前）博士生郑宇、陈晓、季语、孙起麟、张群，硕士生黄倩、胡瑶对本研究的贡献与支持。衷心感谢美国 Scripps研究所的Stefan F. Wieland博士提供黑猩猩急性乙肝感染的实验数据。衷心感谢中科院系统科学研究院冯德兴教授的帮助和宝贵的建议。在本文初稿撰写过程中征求了不同层次的一

些人士的意见与建议，特此一并致以诚挚的谢意。诚挚感谢编辑对本稿的精心修改。本研究获国家自然科学基金（No. 61074192）和国家十一五计划重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”（No. 2008ZX10005-006）的资助。

参考文献

- [1] MedicineNet. <http://www.medterm.com/script/main/art.asp?articlekey=11557>, Feb. 2017.
- [2] World Health Organization. 乙型肝炎：实况报道，<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/zh/>, updated July 2016.
- [3] Wainberg M. A., Jeang K.-T. 25 years of HIV-1 research—progress and perspectives, BMC Machine, 2008, 61(31): 1–7.
- [4] World Health Organization. 艾滋病/艾滋病毒：实况报道，<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/zh/>, updated July 2016.
- [5] Hutter G. H., Nowak A., Mossner M. et al. Longterm control of HIV by CCR5delta32/ stem-cell transplantation, The New England Journal of Medicine, 2009, 7: 692–698.
- [6] Brunetto M. R., Colombatto P., Bonino F., Personalized therapy in chronic viral hepatitis. Molecular Aspects of Medicine, 2008, 29(1): 103–111.
- [7] Nowak M. A., Bonhoeffer S., Hill et al., Viraldynamics in hepatitis B virus infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 4398–4402.
- [8] Leenheer P. D., Smith H. Virus dynamics: A global analysis. J. Appl. Math., 2003, 63: 1313–1327.
- [9] Min L., Su Y., Kuang Y. Mathematical analysis of a basic virus infection model with application to HBV infection. Rocky Mountain J. of Mathematics, 2008, 38(5): 1573–1585.
- [10] Nowak M. A., May R, Viral Dynamics. Oxford, England: Oxford University Press, 2000.
- [11] Prvss J., Zacher R., Schnaubelt R., Global Asymptotic stability of equilibria in models for virus dynamics. Mathematical Modelling. Natural Phenomena, 2008,

- 3(7) 126–142.
- [12] Zheng Y., Min L., Chen X., et al., Dynamics Analysis of an HBV infection model with simulations for anti-HBV infection therapy. In Proc. of the 2011 IEEE International conference on Intelligent Computation and Bio-Medical Instrumentation (Wuhan, China, December 14–17, 2011): 291–295.
- [13] Lau T., Piratvisuth K., Luo X., et al., Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352(26): 2682–2695.
- [14] Wieland S. F., Thimme R. H., Purcell R. H., et al. Expansion and contraction of the hepatitis B virus transcriptional 18 template in infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 2129–2134.
- [15] Asabe S., Wieland S. F., Chattopadhyay P. K., et al. The size of the viral inoculum contributes to the outcome of hepatitis B virus infection. *J. Virol*, 2009, 83: 9652–9662.
- [16] Chen X., Min L., Zheng Y., et al., Dynamics of acute hepatitis B virus infection in chimpanzees. *Mathematics and Computer Simulation*, 2014, 83(1): 157–170.
- [17] Pian J., Min L. Modelling and application of discrete system for HBV infection. In Proc. of 2016 IEEE Int. Technology, networking, Electronic and Automation Conference (Chongqing, China, May 20–22, 2016): 187–219.
- [18] Ye Y., Min L., Zhag Q., et. al. Evaluation of 48 week adefovir dipvoxil (AD) and Chinese herbal medicine plus AD treatment in HBeAg (+) chronic hepatitis B Chinese patients: A double-blind randomized trial. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1047A.
- [19] Min L., Chen X., Ye Y., et al, Modeling and simulating dynamics of complete and poor response chronic hepatitis B Chinese patients for adefovir and traditional Chinese medicine plus adefovir therapy. *The Int. J of Alternative Medicine*, 2013, 2013:767290–1–12.
- [20] Nowak M. A., Bonhoeffer S., G. M. Shaw. Et al., Anti-viral drug treatment: Dynamics of resistance in free virus and infected cell populations. *J. Theor. Biol.*, 1997, 184(2): 203–217.
- [21] Sun Q., Min L., Dynamics analysis and simulation of a modified HIV infection model with a saturated infection rate, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 2014:145162–1–14.
- [22] Sun Q., Min L., Chen X., Global stability of infection-free state and endemic infection state of an amended HIV infection model. *IET Systems Biology*, 2015, 9(3): 95–103.
- [23] 闵乐泉, 孙起麟, 刘颖, 陈晓. HIV模型动力学及抗HIV感染治疗仿真. *生物数学学报*, 2015, 30(1): 154–160.
- [24] Srivastava P. K., Chandra P. Modeling the dynamics of HIV and CD4+ T cells during primary infection. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 2010, 11(2): 612–618.
- [25] Buonomo B., Vargas-De-Leon C, Global stability for an HIV-1 infection model including an eclipse stage of infected cells. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2012, 385: 709–720.
- [26] Zheng Y., Min L., Ji Y., et. al. Global stability of endemic equilibrium point of basic virus infection model with application to HBV infection. *J. Systems Science and Complexity*, 2010, 23(6): 1221–1230.
- [27] Rumi M. G., Rossi A., Bortolini M. Cryptic hepatitis B virus replication during prednisone therapy in type B chronic active hepatitis. *La Ricerca in Clinica e in Laboratorio*, 1987, 17(3): 221–227.
- [28] Perelson A. S. Modelling virus and immune system dynamics. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2(1): 28–36.
- [29] Hellerstein M., Hanley M. B., Cesar D., et al. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nature Medicine*, 1999, 5(1): 83–89.
- [30] Feld J., Lee J., Locarnini S., New targets and possible new therapeutic approaches in the chemotherapy of chronic hepatitis B. *Perspectives in Clinical Hepatology*, 2003, 38(3): 545–553.
- [31] 陈晓, 闵乐泉, 郑宇等. 抗{HBV}感染组合治疗动力

学建模及模拟.计算机工程与应用, 2012,48(24): 20–27.

- [32] Nowak M. A., Bangham C. R. M. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 1996, 272(5258):74–79.
- [33] Stanford University, <http://hivdb.stanford.edu/pages/clinical-StudyData/GART.html>.
- [34] Bourgeois C., Hao Z., Rajewsky K., et al. Ablation of thymic export causes accelerated decay of na-ve CD4+ T cells in the periphery because of activation by environmental antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2008, 105(25): 8691–8696.
- [35] Bofill M., Janossy G., Lee C. A., et al., Laboratory control values for cd4 and CD4+ T lymphocytes. implications for HIV-1 diagnosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 1992, 88(2): 243–252.
- [36] Bonhoeffer S, May R. M., Shaw G. M., et al. Virus dynamics and drug therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94: 6971–6976.
- [37] Perelson A., Neumann A., Markowitz M., et al. HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, 1996, 271: 1582–1586.
- [38] Rong L., Gilchrist M. A., Feng Z., et al. Modeling within-host HIV-1 dynamics and the evolution of drug resistance: Trade offs between viral enzyme function and drug susceptibility. *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 247(4): 804–818.
- [39] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach (second edition). Geneva, Switzerland: WHO Press, 2016.
- [40] Huang Q., Min L., Chen X., Susceptible infected-Recovered models with natural birth and death on complex networks. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 2014, 38(1):37–50