DOI:10.11721/cqnuj20250401

一类具有常系数项的 Michaelis-Menten 方程对应的差分方程稳定性分析*

刘云涛[1,2]，李畅通[1]，王预震[1]，冯孝周[1]
(1. 西安工业大学 基础学院，西安 710021；2. 西南交通大学 数学学院，成都 611756)

摘要:针对具有常系数项 Michaelis-Menten 方程(米氏方程),研究了对应差分方程在双固定时刻脉冲控制下的不动点稳定性,旨在药物动力学系统中拓展运用,理论指导临床给药策略、给药剂量控制,刻画激素水平、药物浓度在生物机体内的变化过程。通过构建对应的差分方程,利用方程稳定性理论、单调性、Lambert W 函数的定义及性质,讨论差分方程不动点的正性、存在性、局部稳定性与全局稳定性。在双固定时刻脉冲控制下,得到了含有常系数项的米氏方程的全局渐进稳定结论与不稳定条件。根据所得结果,验证了具有常系数项的米氏方程可以刻画药物动力学现象,能够符合生物实际意义。

关键词:Lambert W 函数;差分方程;稳定性;药物动力学
中图分类号:O29　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1672-6693(2025)04-0092-08

1 研究背景

Michaelis-Menten 方程(米氏方程)是由德国生物化学家 Michaelis 和加拿大生物化学家 Menten 于 1913 年提出[1],用于描述酶促反应速率与底物浓度之间的关系,该方程奠定了现代酶动力学的理论基础。近些年来,药物动力学的专家和学者们十分关注米氏方程在具有固定时刻脉冲与状态依赖脉冲的微分方程模型的研究。在具体临床治疗策略下,建立并研究相应模型的稳定性和周期解,通过模型脉冲时间序列点所对应差分方程来探讨模型周期解的动力学行为[2-4],进而从理论指导临床治疗策略的实施与制定[5-14]。很多药物动力学模型是为控制给药浓度处于治疗窗口内(即维持浓度在最低有效浓度至最低副作用浓度区间内),利用米氏方程来刻画药物浓度反应过程。米氏方程不仅可以描述酶促反应的初始阶段,还可以描述酶促反应达到平衡时的状态,这使得它在生化模型的研究具有广泛的适用性。在研究含有常系数项的米氏方程对应的差分方程时,需探究不动点的稳定性。因此本文对此类方程作出具体讨论。

Tang 等人[15]研究了具有常数输入率的米氏方程固定时刻脉冲模型,得到在非线性药代动力学模型的米氏方程解析解以及为治疗策略制定具体给药方案,使血浆浓度始终保持在可接受的浓度范围内:

$$\frac{\mathrm{d}C(t)}{\mathrm{d}t}=r-\frac{v_{\max}C(t)}{K_{\mathrm{m}}+C(t)},C(t_0^+)=C_0=\frac{R}{V_1},\tag{1}$$

其中:$C(t)$是药物在血液中的浓度,r 是药物生成速率,$v_{\max}$ 是药物浓度反应最大速率,K_{m} 是米氏常数,R 为给药剂量,V_1 为表现分布容积。而对于复杂给药策略,一次固定时刻脉冲并不能提供合适的理论指导。进一步地,考虑多种外源性药物与体内激素的相互作用机制,模型需加入其他药物的脉冲控制影响,如在 1 型糖尿病(T1DM)的治疗策略中,考虑肾上腺素的作用:

* **收稿日期**:2024-07-18　**修回日期**:2024-09-20　**网络出版时间**:2025-05-16T09:46
资助项目:国家自然科学基金面上项目(No. 12326417);国家外国专家项目(No. G2023041033L);陕西省自然科学基础研究计划项目(No. 2023JCYB258)
第一作者简介:刘云涛,男,研究方向为生物统计、生物数学,E-mail:liyto22@163.com;**通信作者简介**:李畅通,男,副教授,博士,E-mail:lctnihao@163.com
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/50.1165.N.20250507.1635.008

$$\begin{cases} I'(t)=\psi I_0 I(t)/(1+I(t))-\delta I(t), \\ G'(t)=a-(b+cI(t))G(t)+cH(t), \\ H'(t)=\rho-\omega H(t)。 \end{cases}$$

其中：I_0 为外源性胰岛素注射量，ψ 为胰岛素吸收率，δ 为胰岛素降解率，a 为肝糖原分解葡萄糖转化量，b 为胰岛素非依赖性血糖降解率，c 为胰岛素（生长激素）依赖性血糖降解（分泌）率，ρ 为生长激素分泌量，ω 为生长激素降解率，$I(t)$ 为胰岛素浓度，$G(t)$ 为血糖浓度，$H(t)$ 为生长激素浓度。但此模型未考虑外源性生长激素的影响，并且将胰岛素给药策略视为连续影响。

利用米氏方程刻画激素（如生长激素）的降解过程更为符合生物意义，因此，本研究拟定在 2 个固定时刻进行外源性药物治疗，考虑如下具有双固定时刻的脉冲模型：

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}H(t)}{\mathrm{d}t}=\rho-\dfrac{\omega H(t)}{e_m+H(t)}, t\neq(n+\lambda-1)\tau, t\neq n\tau; \\ H(t^+)=H(t)+\sigma, t=n\tau, t\neq(n+\lambda-1)\tau; \\ H(t^+)=H(t), t=(n+\lambda-1)\tau, t\neq n\tau; \\ H(0)=H_0。 \end{cases} \tag{2}$$

其中：$\lambda\in(0,1)$，$n\in\mathbf{Z}^+$，τ 为脉冲给药周期，H_0 为药物在血液中的浓度初值，其他参数的意义与模型（1）类似。可以看到在非整数时刻 H 并没有脉冲，这里可以作为另一种药物的脉冲注射。

Beal[16] 在没有脉冲的情况下给出了模型（2）第 1 个方程的解析解，这意味着模型（2）的解可以用一些不容易获得的隐函数给出，并可以进一步计算这些隐函数值的有效算法。

为方便讨论，首先进行参数变换 $\xi=e_m\omega$，$\delta=\rho-\omega$，$\gamma=\rho e_m$，且模型（2）存在平衡态：

$$H^*=\frac{\rho e_m}{\omega-\rho}=-\frac{\gamma}{\delta},$$

那么，第 1 个方程可以写为：

$$H'(t)=\frac{\rho e_m+\rho H(t)-\omega H(t)}{e_m+H(t)}=\frac{\delta\left(-\dfrac{\gamma}{\xi}-\dfrac{\delta}{\xi}H(t)\right)}{1-\dfrac{\gamma}{\xi}-\dfrac{\delta}{\xi}H(t)}。$$

考虑 $t\in(t_0,t]$，则有：

$$-\left(\frac{\gamma}{\xi}+\frac{\delta}{\xi}H(t)\right)\exp\left\{-\left(\frac{\gamma}{\xi}+\frac{\delta}{\xi}H(t)\right)\right\}=-\left(\frac{\gamma}{\xi}+\frac{\delta}{\xi}H(t_0)\right)\exp\left\{-\left(\frac{\gamma}{\xi}+\frac{\delta}{\xi}H(t_0)\right)+\frac{\delta^2}{\xi}(t-t_0)\right\}。 \tag{3}$$

式（3）是否可由 Lambert W 函数（下简称 W 函数）解出取决于它的正负性与单调性，根据 δ 的取值对应着解析解由 W 函数的某一分支解得，存在 3 种可能：1）$\delta>0$；2）$\delta=0$；3）$\delta<0$，对应的 3 种解析解为：

$$H(t)=\begin{cases} -\dfrac{\gamma}{\delta}-\dfrac{\xi}{\delta}W\left\{-1,-\dfrac{\gamma}{\delta}-\dfrac{\xi}{\delta}H(t_0)-\dfrac{\delta^2}{\xi}(t-t_0)+\dfrac{\gamma}{\xi}\right\}, \text{若 } \delta>0; \\ -e_m+(e_m+H^2(t_0)+2\gamma(t-t_0))^{\frac{1}{2}}, \text{若 } \delta=0; \\ -\dfrac{\gamma}{\delta}-\dfrac{\xi}{\delta}W\left\{0,-\dfrac{\gamma}{\delta}-\dfrac{\xi}{\delta}H(t_0)-\dfrac{\delta^2}{\xi}(t-t_0)+\dfrac{\gamma}{\xi}\right\}, \text{若 } \delta<0。 \end{cases}$$

即当 $\delta>0$ 时，解析解由 W 函数的下半支解出，若 $H^*>H_0$，则上界为 H^*；若 $H^*<H_0$，则上界为 H_0。当 $\delta=0$ 时，解析解为常值。当 $\delta<0$ 时，解析解可由 W 函数的上半支解出。

显然，仅有 $\delta<0$ 这种情况满足于模型（2）的实际假设（生物机体内的药物、激素浓度具有非负性与有界性），因此，在该情况下进一步考虑脉冲作用。

当 $t\in((n-1)\tau,(n+\lambda-1)\tau]$ 时，有：

$$\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n+\lambda-1)\tau^+)\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n+\lambda-1)\tau^+)\right\}=$$

$$\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n-1)\tau^{+})\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n-1)\tau^{+})\right\}\exp\left\{-\frac{\lambda\tau\delta^{2}}{\xi}\right\}。\tag{4}$$

即：

$$\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n+\lambda-1)\tau^{+})\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n+\lambda-1)\tau^{+})\right\}+\frac{\delta\sigma}{\xi}\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n-1)\tau^{+})\right\}\exp\left\{-\frac{\lambda\tau\delta^{2}}{\xi}\right\}=$$

$$\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n-1)\tau^{+})+\frac{\delta\sigma}{\xi}\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n-1)\tau^{+})+\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}\exp\left\{-\frac{\lambda\tau\delta^{2}}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}。\tag{5}$$

当$t\in((n+\lambda-1)\tau,n\tau]$时，有：

$$\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H(n\tau^{+})+\frac{\delta\sigma}{\xi}\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H(n\tau^{+})+\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}=$$

$$\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n+\lambda-1)\tau^{+})\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H((n+\lambda-1)\tau^{+})\right\}\exp\left\{-\frac{(1-\lambda)\tau\delta^{2}}{\xi}\right\}。\tag{6}$$

将式(4)代入式(6)，令$H(n\tau^{+})=H_{n}$，得到非线性差分方程：

$$H_{n}=-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_{n-1}\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_{n-1}\right\}\exp\left\{-\frac{\tau\delta^{2}}{\xi}\right\}\right\}-\frac{\gamma}{\delta}+\sigma。\tag{7}$$

将式(6)代入式(5)，令$H((n+\lambda-1)\tau^{+})=H_{m}$，$m=n+\lambda-1$，则有：

$$H_{m}=-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_{m-1}\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_{m-1}\right\}\exp\left\{-\frac{\tau\delta^{2}}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\exp\left\{-\frac{\gamma+\lambda\tau\delta^{2}}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_{n}\right\}\right\}-\frac{\gamma}{\delta}。\tag{8}$$

式(7)与式(8)存在不动点：

$$H_{n}^{*}=-\frac{\gamma}{\delta}+\frac{\sigma}{1-\exp\left\{-\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}},\tag{9}$$

$$H_{m}^{*}=-\frac{\gamma}{\delta}-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\frac{\delta\sigma\exp\left\{-\frac{\delta\sigma}{\xi\left(1-\exp\left\{\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}\right)}\right\}}{\xi\left(\exp\left\{\frac{(\lambda-1)\tau\delta^{2}-\delta\sigma}{\xi}\right\}-\exp\left\{\frac{\lambda\tau\delta^{2}}{\xi}\right\}\right)}\right\}。\tag{10}$$

且为保证正性，需满足$\sigma<-\delta\tau$。

接下来主要讨论差分方程(9)与(10)的正不动点存在性、局部稳定性与全局稳定性条件，所探究的解析技巧与研究方法有助于此类差分方程的正平衡态和相应脉冲微分方程的研究。

2 正不动点的局部渐进稳定性

2.1 差分方程(7)正不动点的局部稳定性

令$F(H)=-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H\right\}\exp\left\{-\frac{\tau\delta^{2}}{\xi}\right\}\right\}-\frac{\gamma}{\delta}+\sigma$，则有：

$$F'(H)=\frac{(\delta H+\gamma-\xi)W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^{2}+\delta H+\gamma)\right\}\right)\right\}}{(\delta H+\gamma)\left(1+W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^{2}+\delta H+\gamma)\right\}\right)\right\}\right)}。\tag{11}$$

那么，根据差分方程稳定性理论，只需证明$|F'(H_{n}^{*})|<1$，则H_{n}^{*}是局部渐进稳定的；如果$|F'(H_{n}^{*})|>1$，则H_{n}^{*}是不稳定的。

由式(11)得：

$$|F'(H_n^*)|=\left|\frac{(\delta H_n^*+\gamma-\xi)W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}}{(\delta H_n^*+\gamma)\left(1+W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}\right)}\right|,$$

并且差分方程(7)是由 W 函数的上半分支解出，即严格单调递增，且在 $H=-\mathrm{e}^{-1}$ 取得最小值，则有

$$1+W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}>0$$

成立。

假设 $|F'(H_n^*)|<1$，由上式可化为：

$$|F'(H_n^*)|=\left|\frac{(\delta H_n^*+\gamma-\xi)W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}}{\delta H_n^*+\gamma}\right|<$$

$$1+W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}。$$

即：

$$F'(H_n^*)<1+W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\},\tag{12}$$

$$F'(H_n^*)>-1-W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}。\tag{13}$$

其中：$F'(H_n^*)$可写为：

$$F'(H_n^*)=W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}-$$

$$\frac{\xi W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}}{\delta H_n^*+\gamma}。$$

由式(12)可知：

$$-\frac{\xi W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H_n^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H_n^*+\gamma)\right\}\right)\right\}}{\delta H_n^*+\gamma}<1。\tag{14}$$

由于 H_n^* 为正不动点，即有

$$-\frac{\delta}{\xi}H_n^*-\frac{\gamma}{\xi}+\frac{\delta\sigma}{\xi}=W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_n^*\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_n^*-\frac{\tau\delta^2}{\xi}\right\}\right\}$$

成立。则式(14)等价代换为：

$$H_n^*>-\frac{\gamma}{\delta}。\tag{15}$$

由式(9)可知，不动点显然满足：

$$H_n^*=-\frac{\gamma}{\delta}+\frac{\sigma}{1-\exp\left\{-\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}}>-\frac{\gamma}{\delta},$$

即 H_n^* 自然满足式(15)和(12)成立。由上述分析可知：

$$\left(1-\frac{\xi}{\delta H^*+\gamma}\right)W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H^*+\gamma)\right\}\right)\right\}>0>$$

$$-1-W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H^*+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H^*+\gamma)\right\}\right)\right\},\tag{16}$$

即式(13)恒成立。

结合上述分析可得$|F'(H_n^*)|<1$,于是有以下定理。

定理1 当$\delta<0$,若$\sigma<-\delta\tau$,则差分方程(7)存在唯一局部渐进稳定的正不动点。

2.2 差分方程(8)正不动点的局部稳定性

令:

$$G(H)=-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H\right\}\exp\left\{-\frac{\tau\delta^2}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\exp\left\{-\frac{\gamma+\lambda\tau\delta^2}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_n^*\right\}\right\}-\frac{\gamma}{\delta}=$$

$$-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H\right\}\exp\left\{-\frac{\tau\delta^2}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}-$$

$$\frac{\delta\sigma}{\xi}\exp\left\{-\frac{\gamma+\lambda\tau\delta^2}{\xi}+\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi\left(1-\exp\left\{-\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}\right)}\right\}\Bigg\}-\frac{\gamma}{\delta}。$$

有:

$$G'(H)=\frac{(\delta H+\gamma-\xi)A\cdot W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H+\gamma)A)\right\}}{((\delta H+\gamma)A+B)\left(1+W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H+\gamma)A)\right\}\right)},$$

其中:$A=\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+(H+\sigma)\delta+\gamma)\right\}$,$B=\delta\sigma\exp\left\{-\frac{\delta\left(\delta\lambda\tau\left(\exp\left\{-\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}-1\right)-\sigma\right)}{\xi\left(\exp\left\{-\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}-1\right)}\right\}$。

类似于定理1的讨论,只需证明$|G'(H_m^*)|<1$,则H_m^*是局部渐进稳定的。假设:

$$|G'(H_m^*)|=\left|\frac{(\delta H_m^*+\gamma-\xi)A^*\cdot W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H_m^*+\gamma)A^*)\right\}}{((\delta H_m^*+\gamma)A^*+B)\left(1+W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H_m^*+\gamma)A^*)\right\}\right)}\right|<1,$$

其中:$A^*=\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+(H_m^*+\sigma)\delta+\gamma)\right\}$。由于差分方程(9)也由W函数的上半分支解出,即严格单调递增,且在$H=-e^{-1}$取得最小值,则有

$$\left|\frac{(\delta H_m^*+\gamma-\xi)A^*\cdot W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H_m^*+\gamma)A^*)\right\}}{(\delta H_m^*+\gamma)A^*+B}\right|<1+W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H_m^*+\gamma)A^*)\right\}$$

成立,即等价为:

$$\left(\frac{(\delta H_m^*+\gamma-\xi)A^*}{(\delta H_m^*+\gamma)A^*+B}-1\right)W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H_m^*+\gamma)A^*)\right\}<1,\tag{17}$$

$$\left(\frac{(\delta H_m^*+\gamma-\xi)A^*}{(\delta H_m^*+\gamma)A^*+B}+1\right)W\left\{-\frac{1}{\xi}(B+(\delta H_m^*+\gamma)A^*)\right\}>-1。\tag{18}$$

因H_m^*为正不动点,满足:

$$-\frac{\delta}{\xi}H_m^*-\frac{\gamma}{\xi}=W\left\{\left(-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_m^*\right)\exp\left\{-\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta}{\xi}H_m^*\right\}\exp\left\{-\frac{\tau\delta^2}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}-$$

$$\frac{\delta\sigma}{\xi}\exp\left\{-\frac{\gamma+\lambda\tau\delta^2}{\xi}+\frac{\gamma}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi\left(1-\exp\left\{-\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}\right)}\right\}\Bigg\}。$$

则式(17)、(18)等价代换为:

$$\left(\frac{(\delta H_m^*+\gamma-\xi)A^*}{(\delta H_m^*+\gamma)A^*+B}-1\right)\left(-\frac{\delta}{\xi}H_m^*-\frac{\gamma}{\xi}\right)<1,$$

简化即为$\frac{B(\delta H_m^*+\gamma-\xi)}{\xi(A^*(\delta H_m^*+\gamma)+B)}<0$。注意到 $A^*>0, B<0$，那么当上式满足 $H_m^*>-\frac{\gamma}{\delta}$ 时成立，显然有：

$$H_m^*=-\frac{\gamma}{\delta}-\frac{\xi}{\delta}W\left\{\frac{\delta\sigma\exp\left\{-\frac{\delta\sigma}{\xi\left(1-\exp\left\{\frac{\delta}{\xi}(\tau\delta+\sigma)\right\}\right)}\right\}}{\xi\left(\exp\left\{\frac{(\lambda-1)\tau\delta^2}{\xi}-\frac{\delta\sigma}{\xi}\right\}-\exp\left\{\frac{\lambda\tau\delta^2}{\xi}\right\}\right)}\right\}>-\frac{\gamma}{\delta}。$$

因此式(17)成立。

类似地，式(18)同样成立。故 $|G'(H_m^*)|<1$，H_m^* 是局部渐进稳定的，则有以下定理。

定理 2　当 $\delta<0$ 时，若 $\sigma<-\delta\tau$，则差分方程(8)存在唯一局部渐进稳定的正不动点。

3　正不动点的全局渐进稳定性

上述讨论证明了差分方程(7)和(8)都是在 $\delta<0$ 时才存在，进一步得到差分方程不动点的正性与唯一性，并且对应的 2 个不动点皆为局部渐进稳定的。现证明上述讨论中的不动点是全局吸引的。

由

$$F'(H)=\frac{(\delta H+\gamma-\xi)W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H+\gamma)\right\}\right)\right\}}{(\delta H+\gamma)\left(1+W\left\{-\frac{1}{\xi}\left((\delta H+\gamma)\exp\left\{-\frac{1}{\xi}(\tau\delta^2+\delta H+\gamma)\right\}\right)\right\}\right)}=0$$

得到驻点 $H_1=\frac{\xi}{\delta}-\frac{\gamma}{\delta}$。为了保证局部渐进稳定性，则 $H_n^*>-\frac{\gamma}{\delta}>\frac{\xi}{\delta}-\frac{\gamma}{\delta}$，这存在 2 种可能，假设：$(A_1)\ H_n^*>0>H_1$；$(A_2)\ H_n^*>H_1>0$。定义 $F^n(H)=F(F^{n-1}(H))(n=2,3,\cdots)$。

关于假设(A_1)，对于任意 $H_2\in[0,H_n^*)$，$F(H)$单调递增，由 $H_2<F(H_2)<H_n^*$ 可知，$F(H_2)<F^2(H_2)<H_n^*$，那么根据单调性，以此类推可得 $F^n(H_2)\xrightarrow{n\to\infty}H_n^*$。相对地，当 $H_2\in(H_n^*,+\infty)$时，由 $H_n^*<F(H_2)<H_2$ 可知 $H_n^*<F^2(H_2)<F(H_2)$，则 F^n 随着迭代次数的增加而减小，故可得 $F^n(H_2)\xrightarrow{n\to\infty}H_n^*$，即对于假设$(A_1)$，必有$\lim\limits_{n\to\infty}F^n(H_2)=H_n^*$，即$\lim\limits_{t\to\infty}H(t)=H_n^*(t)$。

关于假设(A_2)，对于任意 $H_2\in[0,H_1)$时，$F(H)$单调递减；对于任意 $H_2\in(H_1,H_n^*)$，$F(H)$单调递增。那么根据假设(A_1)的讨论可得，对于任意 $H_2\in(H_1,H_n^*)$，都有 $F^n(H_2)\xrightarrow{n\to\infty}H_n^*$。若 $H_2\in[0,H_1)$，则有 $F^m(H_2)\in(H_1,H_n^*]$或 $F^m(H_2)\in(H_n^*,\infty)$，其中 $m\geqslant1$，那么由上述讨论可得：

$$F^{n+m}(H_2)\xrightarrow{n\to\infty}H_n^*。$$

综上，不动点的全局吸引性得证。

结合式(7)的正不动点的讨论与局部稳定性证明，得到如下定理。

定理 3　当 $\delta<0$ 时，若 $\sigma<-\delta\tau$，则差分方程(7)存在唯一全局渐进稳定的正不动点。

类似地，用同样的方法可以证明差分方程(8)不动点的全局吸引性，本文不作讨论，但给出相应的定理。

定理 4　当 $\delta<0$ 时，若 $\sigma<-\delta\tau$，则差分方程(8)存在唯一全局渐进稳定的正不动点。

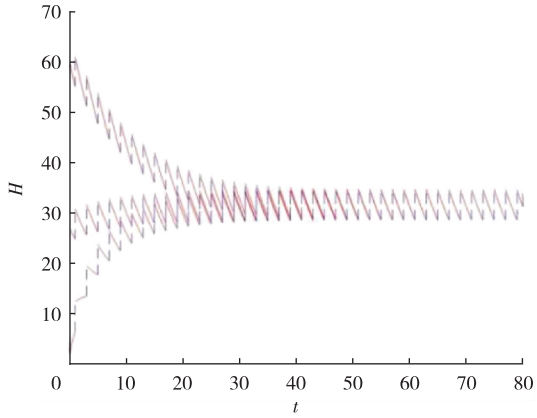
根据上述讨论，模型(2)在满足生物实际意义的前提下，仅当 $\delta<0$ 时可由 W 函数解出，并得到差分方程(7)与(8)。同时，根据定理 1～定理 4，差分方程存在唯一的全局渐进稳定不动点当且仅当 $\sigma<-\delta\tau$，即对应着模型(2)存在唯一的全局渐进稳定的周期解。

4　结论

本文从药物动力学出发，在 W 函数定义及性质上研究了由模型(2)所确定的差分方程的正不动点的正性条件、局部稳定性条件和全局稳定性条件，并且最终将结论回归应用到药物动力学模型之中，对应得到了正周期解

的存在条件以及稳定性结论。但注意到本文的所有结论都在满足生物实际意义的前提下,即保证非负性 $\delta<0$ 与 $\sigma<-\delta\tau$。若忽略应用背景,在 $\delta>0$ 的情况下,作者并没有得出很好的结论;而 $\delta=0$ 时,模型(2)存在常数解,在此不作讨论。

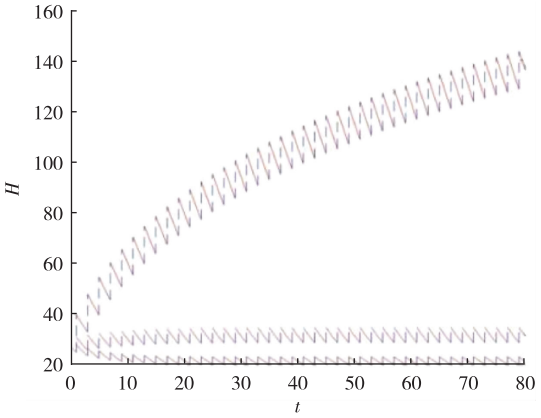
所得到的结论是对关于 W 函数一类问题的方法归纳,通过对此类问题性质、结论的讨论,将为此类药物动力学模型、脉冲微分方程等实际应用研究提供研究方法与理论借鉴。下面图 1、图 2 分别展示了不同初值下的周期解和不同脉冲剂量下模型解的动力学行为。



注:蓝色线段为脉冲剂量,红色线段为激素浓度。

图 1 不同初值下的周期解

Fig. 1 Periodic solutions with different initial values



注:蓝色线段为脉冲剂量,红色线段为激素浓度。

图 2 模型(2)在不同脉冲剂量的解

Fig. 2 Solution of model (2) at different pulse doses

从图 1 可以看到,在同时满足定理 4、定理 5 的条件下,不同初值将会分别以单调递减、单调递增的形式跑向唯一的正周期解,数值模拟的结果验证了理论的正确性。

从图 2 可以看出,由于稳定性结论与脉冲剂量相关,所以不同剂量将会导致稳定性发生改变。不难发现,图 2 中存在没有上界的解,这意味着非正常剂量的外源性药物将会导致不满足生物机体的实际意义,也对应着理论结果的正确性,即当稳定性条件不满足时,系统不存在全局渐进稳定的周期解。

参考文献:

[1] JOHNSON K A, GOODY R S. The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis-Menten paper[J]. Biochemistry, 2011, 50(39): 8264-8269.

[2] WANG X, ZHANG Y, SONG X Y. Mathematical model for diabetes mellitus with impulsive injections of glucose-insulin[J]. Chinese Quarterly Journal of Mathematics, 2017, 32(2): 118-133.

[3] LI J X, KUANG Y. Systemically modeling the dynamics of plasma insulin in subcutaneous injection of insulin analogues for type 1 diabetes[J]. Mathematical Biosciences and Engineering, 2009, 6(1): 41-58.

[4] 梁毅东. 脉冲微分方程在害虫治理模型中的应用[D]. 长春: 长春工业大学, 2023: 60.
LIANG Y D. Application of impulse differential equation in pest management model[D]. Changchun: Changchun University of Technology, 2023: 60.

[5] 李畅通. 具有非线性脉冲控制的害虫—天敌系统临界条件的研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2020.
LI C T. Research on threshold conditions for pest-natural enemy systems with nonlinear impulse control[D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2020.

[6] 戴飞, 李畅通. 周期环境下的最优的脉冲控制策略[J]. 西安工业大学学报, 2012, 32(9): 689-693.
DAI F, LI C T. Optimal strategy for pulse perturbation with seasonal effect on predator-prey model[J]. Journal of Xi'an Technological University, 2012, 32(9): 689-693.

[7] LI C T, TANG S Y. Analyzing a generalized pest-natural enemy model with nonlinear impulsive control[J]. Open Mathematics, 2018, 16(1): 1390-1411.

[8] 杨金.具有状态依赖反馈控制策略的生物数学模型研究[D].西安:陕西师范大学,2015:118.
YANG J. Research on mathematical models in biology with state-dependent feedback control strategies[D]. Xi'an: Shaanxi Normal University,2015:118.

[9] HUANG M Z,LI J X,SONG X Y,et al. Modeling impulsive injections of insulin:towards artificial pancreas[J]. SIAM Journal on Applied Mathematics,2012,72(5):1524-1548.

[10] LIU B,ZHANG Y J,CHEN L S. The dynamical behaviors of a Lotka-Volterra predator-prey model concerning integrated pest management[J]. Nonlinear Analysis:Real World Applications,2005,6(2):227-243.

[11] LI Y F, HUANG S, SONG X Y. Global dynamic analysis of a nonlinear state-dependent feedback control SIR model with saturation incidence[J]. The European Physical Journal Plus,2023,138(7):636.

[12] AL ALI H, DANESHKHAH A, BOUTAYEB A, et al. Exploring dynamical properties of a Type 1 diabetes model using sensitivity approaches[J]. Mathematics and Computers in Simulation,2022,201:324-342.

[13] TOLIĆ I M, MOSEKILDE E, STURIS J. Modeling the insulin-glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion[J]. Journal of Theoretical Biology,2000,207(3):361-375.

[14] MA M J,LI J. Dynamics of a glucose-insulin model[J]. Journal of Biological Dynamics,2022,16(1):733-745.

[15] TANG S Y, XIAO Y N. One-compartment model with Michaelis-Menten elimination kinetics and therapeutic window: an analytical approach[J]. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics,2007,34(6):807-827.

[16] BEAL S L. Computation of the explicit solution to the Michaelis-Menten equation[J]. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics,1983,11(6):641-657.

Stability Analysis of Difference Equation Corresponding to a Class of Michaelis-Menten Equation with Constant Coefficient Terms

LIU Yuntao[1,2], LI Changtong[1], WANG Yuzhen[1], FENG Xiaozhou[1]

(1. College of Basic Science, Xi'an Technological University, Xi'an 710021;
2. School of Mathematics, Southwest Jiaotong University, Chengdu 611756, China)

Abstract: Aiming at the Michaelis-Menten equation with constant coefficients, the fixed point stability of the corresponding difference equation under the control of double fixed time pulse was studied, aiming at expanding the application of the theory in pharmacokinetic system, guiding clinical drug administration strategy and dose control, and describing the changes of hormone level and drug concentration in biological organisms. By constructing the corresponding difference equation, using the stability theory of difference equation, monotonicity, the definition and properties of Lambert W function, the positivity, existence, local stability and global stability of the fixed point were discussed. The global asymptotic stability and conditions of Michaelies-Menten equation with constant coefficients are obtained under the control of double fixed time pulses. According to the results obtained, it is verified that Michaelis-Menten equation with constant coefficient term can describe pharmacokinetic phenomena, and can be in line with biological practical significance.

Keywords: Lambert W function; difference equation; stability; pharmacokinetics

(责任编辑 黄 颖)