

一类具有疫苗接种的双菌株流感模型的动力学分析

王晓静,梁宇,郭松柏,陈靖宜,李佳慧,郭德玉

(北京建筑大学 理学院,北京 102616)

摘要:依据甲型 H1N1 流感的传播机理,构建了一类 SVEI_sI_rR 的传染病模型,计算了控制再生数 R_c ,证明了无病平衡点的全局稳定性和地方病平衡点的存在性,进而对模型的主要参数进行了敏感性分析,最后进行了数值模拟.结果表明:感染规模随着潜伏期感染者自愈率 $1-\rho$ 的增大而减少;耐药性菌株的感染人数随着治疗率 f 的提高而逐渐增大;累计感染人数随着疫苗接种率 η 的增大而逐渐减小,并且相比于未接种疫苗的情况,当疫苗接种率达到 0.3 时,累计感染人数降低约 0.47 倍.因此,科学合理地进行药物治疗,加大疫苗接种的覆盖率对控制甲型 H1N1 流感的传播有着非常重要的作用.

关键词:甲型 H1N1 流感;耐药性菌株;敏感性菌株;疫苗接种;敏感性分析;稳定性

中图分类号:O175.1

文献标志码:A

甲型 H1N1 流感(简称甲流)为急性呼吸道传染病,其病原体是一种新型甲型 H1N1 流感病毒,人群对甲型 H1N1 流感病毒普遍易感,而且可以人传染人.感染甲流后,人们表现出的早期症状与普通流感相似,包括发热、咳嗽、喉痛、身体疼痛、头痛、发冷和疲劳等,有些还会出现腹泻或呕吐、肌肉痛或疲倦、眼睛发红等.2009 年开始,甲型 H1N1 流感在全球范围内大规模流行.2010 年 8 月,世界卫生组织宣布甲型 H1N1 流感大流行期已经结束^[1].流感病毒很容易产生耐药毒株,耐药性的出现极大增加了流感治疗的难度,甚至使药物对病毒的治疗失效.因此接种疫苗成为控制流感的有效方法.在中国,甲流疫苗接种的成功率很高,但是任何一种疫苗都只能起到预防作用,不可能完全阻止^[2-3].

QIU 等^[1]探讨了疫苗接种和抗病毒治疗对具有耐药性菌株流感模型的影响,提出了两种菌株共存的阈值,研究表明,在过度治疗的情况下,会促进耐药性发展,从而增加感染规模,因此应适当实施抗病毒治疗.WANG 等^[4]建立了两个 H1N1 流感的动力学模型,研究了抗病毒治疗对耐药性菌株的影响,证明了无病平衡点的全局稳定性,并且推导了基本和控制再生数.ROBINSON 等^[5]研究了由药物治疗引起的耐药性对流感传播的影响,并且证明了当 $R_1 > 1$ 且 $R_1 > R_2$ 时药物的敏感性菌株和耐药菌株是共存的.BABA 等^[6]考虑了敏感性和耐药性两种菌株的流感模型,将双线性和饱和和发生率分别用于刻画敏感性和耐药性菌株的传染率,证明了边界平衡点和地方病平衡点的全局稳定性.文献[7]在文献[1]的基础上加入了潜伏期感染者仓室,分别分析了敏感性和抗药性个体的再生数,得到了两种菌株共存的阈值,通过数值模拟表明应该进行适当的抗病毒治疗.PEDR 等^[8]建立了一个包含治疗和疫苗接种的流感模型,对模型参数值进行了不确定性分析和敏感性分析,结果表明治疗措施和流行病规模之间呈非线性关系,并且治疗率存在一个临界阈值.

基于已有的研究成果,本文在模型中考虑了疫苗接种、耐药性菌株以及潜伏期感染者可以自愈等因素对流感传播的影响,以便更准确地刻画流感传播动态.

1 模型的建立

将总人口分为易感者(S)、潜伏期感染者(E)、注射疫苗的群体(V)、敏感性菌株感染者(I_s)、耐药性菌株

收稿日期:2022-04-30;修回日期:2022-07-08.

基金项目:国家自然科学基金(11901027);北京市教育委员会科研项目(SZ202110016008);北京市教育委员会科技发展计划项目(KM201910016001);北京建筑大学研究生创新项目(PG2022142;PG2023145).

作者简介(通信作者):王晓静(1972-),女,山东烟台人,北京建筑大学副教授,博士,研究方向为生物数学,E-mail:xjwang@bucea.edu.cn.

感染者(I_R)、恢复者(R),基于文献[4,9]建立如下的流感模型:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda + \epsilon V - \mu S - \eta S - (\beta_S I_S + \beta_R I_R)S, \\ \frac{dV}{dt} = \eta S - \epsilon V - \mu V, \\ \frac{dE}{dt} = (\beta_S I_S + \beta_R I_R)S - (\mu + k)E, \\ \frac{dI_S}{dt} = mpkE - (f + \gamma_S + \mu)I_S, \\ \frac{dI_R}{dt} = (1 - m)pkE + fcI_S - (\mu + \gamma_R)I_R, \\ \frac{dR}{dt} = f(1 - c)I_S + \gamma_S I_S + \gamma_R I_R + k(1 - p)E - \mu R. \end{cases} \quad (1)$$

流感的传播流程图见图 1,模型(1)中相关参数见表 1.

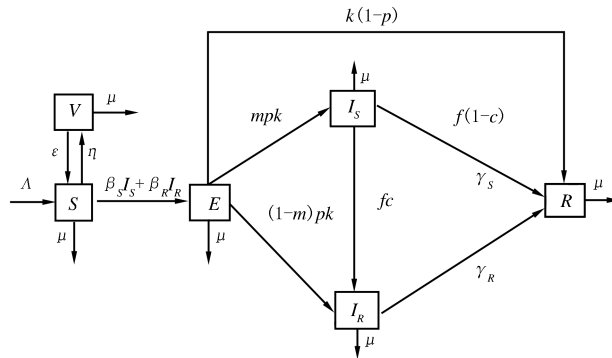


图1 流感的传播流程图

Fig.1 Flowchart of the spread of influenza

记总人口为 $N = S + V + E + I_S + I_R + R$, 由系统(1)得 $\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N$, 根据常微分方程的基本定理^[10], 可得到模型(1)的一个正向不变集为:

$$M = \{(S, V, E, I_S, I_R, R) \in \mathbf{R}_6^+, S + V + E + I_S + I_R + R \leq \frac{\Lambda}{\mu}\}.$$

2 模型的稳定性分析

令模型(1)右端的方程等于零,

$$\begin{cases} \Lambda + \epsilon V - \mu S - \eta S - (\beta_S I_S + \beta_R I_R)S = 0, \\ \eta S - \epsilon V - \mu V = 0, \\ (\beta_S I_S + \beta_R I_R)S - (\mu + k)E = 0, \\ mpkE - (f + \gamma_S + \mu)I_S = 0, \\ (1 - m)pkE + fcI_S - (\mu + \gamma_R)I_R = 0, \\ f(1 - c)I_S + \gamma_S I_S + \gamma_R I_R + k(1 - p)E - \mu R = 0. \end{cases} \quad (2)$$

可得模型(1)的无病平衡点为 $E_0 = (S_0, V_0, 0, 0, 0, 0)$, 其中 $S_0 = \frac{\Lambda(\epsilon + \mu)}{\mu(\epsilon + \mu + \eta)}$, $V_0 = \frac{\Lambda\eta}{\mu(\epsilon + \mu + \eta)}$.

控制再生数 R_c 是反映传染病传播能力的一种指标,表明在实施一定的防控措施下一个感染者在其感染期内产生的继发染病者的平均数量.当 $R_c < 1$ 时,疫情会得到有效的控制,当 $R_c > 1$ 时,会形成地方病.通过下一代矩阵的方法^[11]可计算出控制再生数.

$$\text{设 } F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_S S_0 & \beta_R S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, V = \begin{pmatrix} \mu + k & 0 & 0 \\ -mpk & f + \gamma_S + \mu & 0 \\ -(1-m)pk & -fc & \mu + \gamma_R \end{pmatrix}, \text{ 则}$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu + k} & 0 & 0 \\ \frac{km p}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)} & \frac{1}{f + \gamma_S + \mu} & 0 \\ \frac{(f + \gamma_S + \mu)pk(1-m) + cfkpm}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} & \frac{cf}{(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} & \frac{1}{\gamma_R + \mu} \end{pmatrix},$$

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_S S_0 km p}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)} + \frac{\beta_R S_0 [(f + \gamma_S + \mu)pk(1-m) + cfkpm]}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} & \frac{\beta_S S_0}{f + \gamma_S + \mu} + \frac{\beta_R S_0 cf}{(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} & \frac{\beta_R S_0}{\gamma_R + \mu} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

计算得控制再生数为: $R_c = \rho(FV^{-1} |_{E_0}) = R_S + R_R$, 这里 $R_S = \frac{\beta_S km p \Lambda (\epsilon + \mu)}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)\mu(\epsilon + \mu + \eta)}$, $R_R = \frac{\beta_R pk [(f + \gamma_S + \mu)(1-m) + cfm] \Lambda (\epsilon + \mu)}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)\mu(\epsilon + \mu + \eta)}$.

其生物意义如下: R_S 和 R_R 分别表示一个敏感性菌株和耐药性菌株的感染者在其感染期内平均感染的人数. 每个敏感性菌株的感染者以 f 的概率接受治疗, 以 c 的比例转化为耐药性菌株的感染者. 并且 $\frac{\epsilon + \mu}{\epsilon + \mu + \eta}$ 表示易感者的比例, $\frac{1}{f + \gamma_S + \mu}$ 为敏感性菌株的感染期, $\frac{1}{\gamma_R + \mu}$ 为耐药性菌株的感染期.

表 1 模型(1)的参数变量描述及取值

Tab. 1 Parameter variable description and value of model(1)

变量参数	生物意义	取值	来源
Λ	出生率	5	[8]
β_S	敏感性菌株的传播率	0.2835×10^{-5}	[1]
β_R	耐药性菌株的传播率	0.2551×10^{-5}	[1]
p	潜伏期感染者转换为双菌株感染者的比例	0.67	[5]
m	敏感性菌株的比例	0.80	假设
μ	自然死亡率	0.000 05	[8]
η	疫苗接种率	0.003	[8]
ϵ	免疫丧失率	0.003	[8]
k	潜伏期人群的移出率	0.50	[8]
f	治疗率	变量	
c	通过治疗变为耐药染病者的比例	0.02	[8]
γ_S	敏感性菌株感染者的恢复率	0.20	[8]
γ_R	耐药性菌株感染者的恢复率	0.17	[8]

定理 1 当 $R_c > 1$ 且 $R_S > R_R$ 时, 模型(1)存在唯一的正平衡点 $P^* = (S^*, V^*, E^*, I_S^*, I_R^*, R^*)$.

证明 由系统(2)的第 2 个方程, 可得 $V^* = \frac{\eta}{\epsilon + \mu} S^*$, 再由系统(2)的第 4 个方程可知 $E^* = \frac{f + \gamma_S + \mu}{mpk} I_S^*$, 代入系统(2)的第 3 个方程可推出

$$S^* = \frac{(\mu + k)(\mu + \gamma_R)(f + \gamma_S + \mu)}{pk \{ \beta_S m (\mu + \gamma_R) + \beta_R [(1-m)(f + \gamma_S + \mu) + fcm] \}} = \frac{S_0}{R_c},$$

将 S^*, E^* 代入系统(2)的第 5 个方程得 $I_R^* = \frac{(1-m)(f + \gamma_S + \mu) + mfc}{m(\mu + \gamma_R)} I_S^*$, 进而, 由系统(2)的第 6 个方程得:

$$R^* = \frac{f(1-c)(\mu + \gamma_R)mp + \gamma_S(\mu + \gamma_R)mp + [(1-m)(f + \mu + \gamma_S) + fcm]p + (1-p)(f + \mu + \gamma_S)(\mu + \gamma_R)}{(\mu + \gamma_R)mp\mu} I_S^*,$$

最后将 S^*, V^*, I_S^*, I_R^* 的表达式代入系统(2)的第 1 个方程, 得到

$$I_S^* = [\mu(\epsilon + \mu + \eta)S_0(1 - \frac{1}{R_c})] / [(\epsilon + \mu)S^* \beta_S(1 - \frac{R_R}{R_S})].$$

由 I_S^* 表达式知,当 $R_c > 1$ 且 $R_S > R_R$ 时, I_S^* 存在且唯一,故存在唯一的正平衡点 $P^* = (S^*, V^*, E^*, I_S^*, I_R^*, R^*)$.

因为模型(1)的前 5 个方程和最后一个方程是相互独立的,因此只需考虑如下子系统:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda + \epsilon V - \mu S - \eta S - (\beta_S I_S + \beta_R I_R)S, \\ \frac{dV}{dt} = \eta S - \epsilon V - \mu V, \\ \frac{dE}{dt} = (\beta_S I_S + \beta_R I_R)S - (\mu + k)E, \\ \frac{dI_S}{dt} = m p k E - (f + \gamma_S + \mu)I_S, \\ \frac{dI_R}{dt} = (1 - m) p k E + f c I_S - (\mu + \gamma_R)I_R. \end{cases} \tag{3}$$

令系统(3)的右端都等于 0,可得子系统的无病平衡点 $E_1 = (S_0, V_0, 0, 0, 0)$.

下面对子系统(3)的无病平衡点的全局稳定性进行证明,为此首先引入如下引理.

引理 1^[12] 如果一个模型可以表示为如下形式:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = F(X, Z), \\ \frac{dZ}{dt} = G(X, Z), G(X, 0) = 0, \end{cases} \tag{4}$$

其中 $X \in \mathbf{R}^m$ 表示未感染类, $Z \in \mathbf{R}^n$ 表示感染类,包括潜伏期感染者. $E_2 = (X^*, 0)$ 为系统(4)的无病平衡点,满足如下两个条件:

1) 当 $\frac{dX}{dt} = F(X, 0)$ 时, X^* 是全局渐近稳定的;

2) $G(X, Z) = AZ - \hat{G}(X, Z)$, $\hat{G}(X, Z) \geq 0$, 其中 $(X, Z) \in \Omega$, $A = D_Z G(X^*, 0)$ 是 Metzler 矩阵(非主对角元素是非负的), Ω 是模型(4)的正不变集.

则当 $R_c < 1$ 时,无病平衡点 $E_2 = (X^*, 0)$ 是全局渐近稳定的.

定理 2 当 $R_c < 1$ 时,系统(3)的无病平衡点 E_1 是全局渐近稳定的.

证明 对于系统(3),有 $F(X, 0) = \begin{pmatrix} \Lambda + \epsilon V - (\mu + \eta)S \\ \eta S - (\epsilon + \mu)V \end{pmatrix}$, 其中 $X = (S, V) \in \mathbf{R}^2$.

在平衡点 $E_1 = (X^*, 0)$ 处,模型简化为:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda + \epsilon V - (\mu + \eta)S, \\ \frac{dV}{dt} = \eta S - (\epsilon + \mu)V. \end{cases} \tag{5}$$

其特征方程为:

$$\lambda^2 + (\epsilon + 2\mu + \eta)\lambda + \mu(\epsilon + \mu + \eta) = 0.$$

由 $\lambda_1 \lambda_2 > 0, \lambda_1 + \lambda_2 < 0$, 知方程有两个负的特征根,故 X^* 是局部渐近稳定的.

由系统(5)可知 $S' + V' = \Lambda - \mu(S + V)$, 故 $S + V \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu} (t \rightarrow +\infty)$, 因此 S, V 有界. 令

$$S^\infty = \limsup_{t \rightarrow \infty} S(t), S_\infty = \liminf_{t \rightarrow \infty} S(t), V^\infty = \limsup_{t \rightarrow \infty} V(t), V_\infty = \liminf_{t \rightarrow \infty} V(t).$$

由文献[13]中的引理 5.1 可知,存在一个序列 $\{t_n\}$ 使得 $S(t_n) \rightarrow S^\infty, S'(t_n) \rightarrow 0, t_n \rightarrow \infty (n \rightarrow \infty)$, 再由系统(5)的第一个方程,有

$$S'(t_n) = \Lambda + \varepsilon V(t_n) - (\mu + \eta)S(t_n) = \Lambda + \varepsilon(V(t_n) + S(t_n) - S(t_n)) - (\mu + \eta)S(t_n) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \\ \Lambda + \varepsilon\left(\frac{\Lambda}{\mu} - S^\infty\right) - (\mu + \eta)S^\infty,$$

$$\text{因此 } S^\infty = \frac{\Lambda(\mu + \varepsilon)}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)}.$$

类似地,存在一个序列 $\{\tau_n\}$ 使得 $S(\tau_n) \rightarrow S^\infty, S'(\tau_n) \rightarrow 0, \tau_n \rightarrow \infty (n \rightarrow \infty)$, 由系统(5)的第一个方程

$$\text{有 } S_\infty = \frac{\Lambda(\mu + \varepsilon)}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)}, \text{故 } S_\infty = S^\infty = \frac{\Lambda(\mu + \varepsilon)}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)}.$$

同理,由系统(5)的第2个方程可得 $V_\infty = V^\infty = \frac{\Lambda\eta}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)}$, 证得 X^* 全局吸引, 所以 X^* 是全局渐近稳定的.

另外,

$$G(X, Z) = \mathbf{A}Z - \hat{G}(X, Z) = \begin{pmatrix} -(\mu + k) & \beta_S S_0 & 0 \\ mpk & -(f + \gamma_S + \mu) & 0 \\ (1-m)pk & fc & -(\mu + \gamma_R) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I_S \\ I_R \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \beta_S I_S (S_0 - S) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

其中 $Z = (E, I_S, I_R) \in \mathbf{R}^3$. 由上式可知 \mathbf{A} 是一个 Metzler 矩阵, 且 $\hat{G}(X, Z) \geq 0$. 因此, 由引理 1 知, 系统(3)的无病平衡点 E_1 是全局渐近稳定的.

3 敏感性分析

敏感性分析是通过敏感性指数来确定影响疫情传播的重要因素. 敏感性指数是指测量一个状态变量在参数变化时的相对变化. 变量 m 关于 n 的敏感性指数定义为:

$$\Upsilon_n^m = \frac{\partial m}{\partial n} \times \frac{n}{m}.$$

将根据上面的公式依次求出 R_c 关于 $\beta_S, \beta_R, p, \varepsilon, c, \eta$ 的敏感性指数.

由计算可得:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_c}{\partial \beta_S} &= \frac{\Lambda km p (\varepsilon + \mu)}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)} > 0, \\ \frac{\partial R_c}{\partial \beta_R} &= \frac{\Lambda(\varepsilon + \mu)pk[(f + \gamma_S + \mu)(1-m) + cf m]}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} > 0, \\ \frac{\partial R_c}{\partial p} &= \frac{\Lambda(\varepsilon + \mu)\beta_S km}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)} + \frac{\beta_R \Lambda(\varepsilon + \mu)[(f + \gamma_S + \mu)k(1-m) + cf km]}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} > 0, \\ \frac{\partial R_c}{\partial \varepsilon} &= \frac{\beta_S km \Lambda \eta}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)\mu(\varepsilon + \mu + \eta)} + \frac{\beta_R \Lambda \eta [(f + \gamma_S + \mu)k(1-m) + cf km]}{(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)\mu(\varepsilon + \mu + \eta)} > 0, \\ \frac{\partial R_c}{\partial c} &= \frac{\Lambda(\varepsilon + \mu)\beta_R p f k m}{\mu(\varepsilon + \mu + \eta)(\mu + k)(f + \gamma_S + \mu)(\gamma_R + \mu)} > 0. \end{aligned}$$

并且

$$\left| \frac{\partial R_c}{\partial \beta_S} \times \frac{\beta_S}{R_c} \right| = \left| \frac{R_S}{\beta_S} \times \frac{\beta_S}{R_c} \right| < 1,$$

同理

$$\left| \frac{\partial R_c}{\partial \beta_R} \times \frac{\beta_R}{R_c} \right| < 1, \left| \frac{\partial R_c}{\partial p} \times \frac{p}{R_c} \right| = 1, \left| \frac{\partial R_c}{\partial \varepsilon} \times \frac{\varepsilon}{R_c} \right| < 1, \left| \frac{\partial R_c}{\partial c} \times \frac{c}{R_c} \right| < 1,$$

所以 R_c 随着参数 $\beta_S, \beta_R, p, \varepsilon, c$ 的增大而增大, 且对潜伏期人群转换为感染者的比例 p 的变化最敏感.

计算 R_c 对 η 的偏导数, 有

$$\frac{\partial R_c}{\partial \eta} = -\frac{\beta_s \Delta k m p (\epsilon + \mu)}{\mu(\mu + k)(f + \gamma_s + \mu)(\epsilon + \mu + \eta)^2} - \frac{\beta_R \Delta [(f + \gamma_s + \mu)pk(1 - m) + cfkpm](\epsilon + \mu)}{\mu(\mu + k)(f + \gamma_s + \mu)(\gamma_R + \mu)(\epsilon + \mu + \eta)^2} < 0,$$

$$\left| \frac{\partial R_c}{\partial \eta} \times \frac{\eta}{R_c} \right| < 1,$$

因此, R_c 随疫苗接种率 η 的增大而减小.

由于无法通过计算确定 R_c 与参数 m, f 之间的变化关系,因此,通过第 4 部分的数值模拟进行判断.

4 数值模拟

在本小节,首先对各个参数进行全局灵敏度分析并给出了参数敏感性菌株的比例 m 与 R_c 之间的关系;其次,给出了随着疫苗接种 η 和治疗率 f 的变化,累计感染人数以及耐药性菌株的累计病例数的变化规律.

灵敏度分析^[14-15]是研究系统或模型的状态对系统参数变化的敏感程度,分为局部灵敏度分析和全局灵敏度分析.全局灵敏度分析可以分析多个输入参数对输出参数的影响程度,并且涵盖了参数的概率分布对结果输出的影响.将通过 Sobol 法进行全局灵敏度分析,Sobol 法是一种基于方差的蒙特卡罗法,主要思想是方差分解,将模型的总方差分解为各个参数的方差以及各个参数之间相互作用的方差之和.

图 2 分别表示 R_s, R_R, R_c 关于各参数的灵敏度分析.其中 ST 为总灵敏度,其意义为各参数对输出变量(再生数)的影响.柱状图上的黑线是在 95% 的置信度下画出的误差线,刻画潜在的误差或不确定程度.

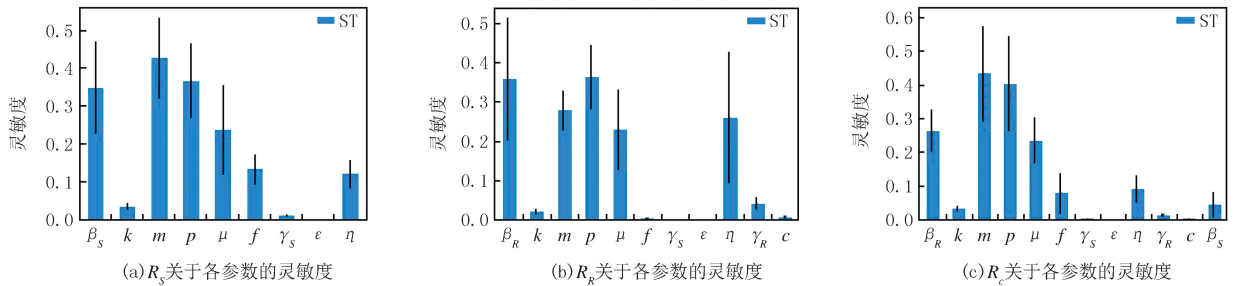


图2 再生数关于各参数的灵敏度分析

Fig.2 Sensitivity analysis of the reproduction numbers for each parameter

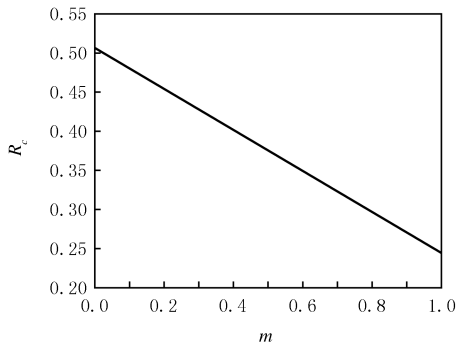
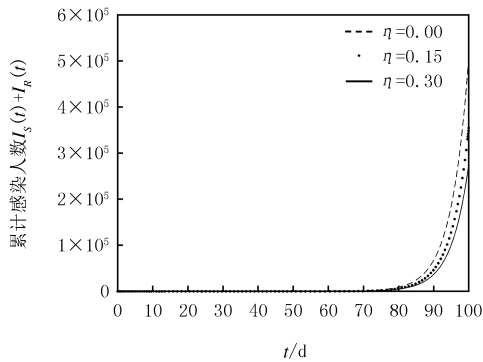
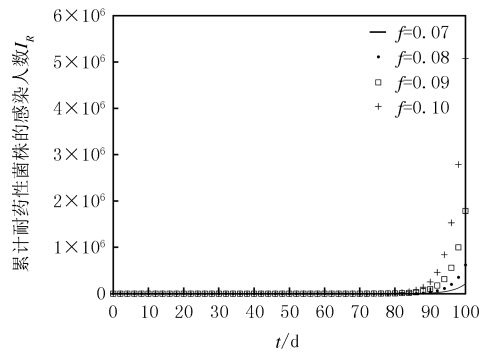
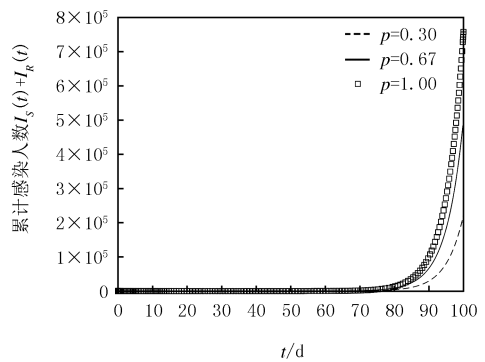
图 2(a)表明敏感性菌株的比例 m 对敏感性菌株的控制再生数 R_s 的影响最大,并且参数 β_s, p, μ, f, η 的灵敏度值较大.由图 2(b)可知,耐药性菌株的控制再生数 R_R 对潜伏期人群转换为感染者的比例 p 最敏感,参数 β_R, m, μ, η 的变化对 R_R 的影响较大,由敏感性分析以及数值模拟的结果可知,随着潜伏期人群转换为感染者的比例 p 增大,控制再生数会增大;随着疫苗接种率 η 的增大,控制再生数会减小,因此为了控制疾病的暴发,需要采取干预手段以减小潜伏期人群向感染者转移的比例,并且提高疫苗接种率,形成群体免疫,减少流感感染的规模.

由图 2(c)可以观察到,敏感性菌株的比例 m 对控制再生数 R_c 的影响最大,参数 β_R, p, μ 的灵敏度值较大,并且根据图 3 可知 R_c 随着敏感性菌株的比例 m 的增大而减小.因此,可以加强追踪力度,合理进行药物治疗,以减少流感暴发期内的感染规模.

由图 4 可以发现,随着治疗率 f 的增加,耐药性菌株的感染人数 I_R 逐渐增大,这表明随着抗流感病毒药物治疗使用的增多,药物治疗的副作用会越来越明显,不利于耐药性菌株传播的控制,造成这种现象的主要原因是滥用抗生素.

图 5 的结果表明随着疫苗接种率 η 的增大,累计感染人数 $I_s + I_R$ 逐渐减少,并且当疫苗接种率达到 0.3 时,相比于未接种疫苗的情况,累计感染人数降低约 0.47 倍.这表明有效接种疫苗可以减少流感的感染人数,提高易感者的抵抗力,为控制甲型 H1N1 的传播起到积极作用.

图 6 表明随着潜伏期感染者转换为双菌株感染者比例 p 的增大,累计感染人数 $I_s + I_R$ 也逐渐增加.当 $p=1$ 时,累计感染人数达到最大.

图3 R_c 与敏感性菌株的比例 m 的关系图Fig. 3 The relationship between R_c and the proportion of sensitive strain m 图5 疫苗接种率 η 对累计感染人数 $I_S(t) + I_R(t)$ 的影响Fig. 5 The effect of vaccination rate η on the cumulative number of infections $I_S(t) + I_R(t)$ 图4 治疗率 f 对累计耐药性菌株的感染人数 $I_R(t)$ 的影响Fig. 4 The effect of treatment rate f on the cumulative number of infections with resistant strains $I_R(t)$ 图6 潜伏期感染者转换为双菌株感染者的比例 p 对累计感染人数 $I_S(t) + I_R(t)$ 的影响Fig. 6 The effect of the ratio of the latent infection to the double-strain infection p on the cumulative number of infections $I_S(t) + I_R(t)$

5 结 论

本文在已有的研究成果基础上考虑了疫苗接种、耐药性菌株以及潜伏期感染者可以自愈等因素对甲型 H1N1 流感传播的影响,构建了一类 SVEI_SI_RR 传染病模型,计算了控制再生数 R_c ,给出了在一定条件下地方病平衡点的存在性,且得到了当控制再生数 $R_c < 1$ 时,无病平衡点是全局渐近稳定的充分条件.对主要参数进行了敏感性分析,结果表明控制再生数 R_c 随参数 $\beta_S, \beta_R, p, \epsilon, c$ 的增大而增大,随 η 的增大而减小.通过 Sobol 法灵敏度分析证实了敏感性菌株的比例 m 对控制再生数 R_c 的影响最大,其次为耐药性菌株的传播率 β_R 和潜伏期人群转换为感染者的比例 p .

数值模拟表明,感染规模随着潜伏期感染者自愈率 $1-p$ 的增大而减少,在无自愈的情况下,感染规模将达到最大.耐药性菌株的感染人数会随着治疗率 f 的提高而增大,因此易感人群应做好防护并积极接种疫苗,感染人群要遵循医嘱合理用药,规范用药剂量,医院也应该建立标准的药敏试验方法,通过病原性细菌耐药检查,帮助医生精准选取药物,将会有效控制流感的传播.

参 考 文 献

- [1] QIU Z P, FENG Z L. Transmission dynamics of an influenza model with vaccination and antiviral treatment[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2010, 72(1): 1-33.
- [2] 王晓静, 白玉珍, 王丹, 等. 一类具有疫苗接种和有限医疗资源的流感模型的动力学研究[J]. 数学的实践与认识, 2020, 50(3): 235-240.
WANG X J, BAI Y Z, WANG D, et al. Dynamic analysis of an influenza model with vaccination and limited medical resources[J]. Mathematics in Practice and Theory, 2020, 50(3): 235-240.
- [3] ZHANG Q X, WANG D C. Antiviral prophylaxis and isolation for the control of pandemic influenza[J]. International Journal of Environ-

- mental Research and Public Health, 2014, 11(8): 7690-7712.
- [4] WANG X J, WANG D, GAO J F, et al. Two mathematical models for H1N1 influenza with antiviral treatment[J]. Communications in Mathematical Biology and Neuroscience, 2018(2): 1-10.
- [5] ROBINSON M, STILIANAKIS N. A model for the emergence of drug resistance in the presence of asymptomatic infectious[J]. Mathematical Biosciences, 2013, 243(2): 163-177.
- [6] BABA I A, AHMAD H, ALSULAMI M D, et al. A mathematical model to study resistance and non-resistance strains of influenza[J]. Results in Physics, 2021, 26: 104390.
- [7] 张丽娟, 赵宜宾, 庄需芹, 等. 带接种和抗病毒治疗的流感传播模型[J]. 数学的实践与认识, 2013, 43(20): 161-167.
ZHANG L J, ZHAO Y B, ZHUANG X Q, et al. Global stability of an influenza model with vaccination and antiviral treatment[J]. Mathematics in Practice and Theory, 2013, 43(20): 161-167.
- [8] PEDRO S A, RWEZAURA H, TCHUENCHE J M. Time-varying sensitivity analysis of an influenza model with interventions[J]. International Journal of Biomathematics, 2022, 15(3): 2150098.
- [9] ROBINSON M, STILIANAKIS N I. A model for the emergence of drug resistance in the presence of asymptomatic infections[J]. Mathematical Biosciences, 2013, 243(2): 163-177.
- [10] 马知恩, 周义仓, 李承治. 常微分方程定性及稳定性方法[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2015.
- [11] BRAUER F, CASTILLO-CHAVEZ C. Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology[M]. New York: Springer, 2012.
- [12] CASTILLO-CHAVEZ C, FENG Z L, HUANG W Z. On the computation of R_0 and its role on global stability[M]. New York: Springer, 2002: 229-250.
- [13] GUO S B, MA W B, ZHAO X Q. Global dynamics of a time-delayed microorganism flocculation model with saturated functional responses [J]. Journal of Dynamics and Differential Equations, 2018, 30(3): 1247-1271.
- [14] 潘星, 张振宇, 张艳梅, 等. 基于 Sobol 敏感性分析的装备体系保障效能评估[J]. 系统工程与电子技术, 2021, 43(2): 390-398.
PAN X, ZHANG Z Y, ZHANG Y M, et al. Equipment SoS support effectiveness evaluation based on Sobol sensitivity analysis[J]. Systems Engineering and Electronics, 2021, 43(2): 390-398.
- [15] 徐国辉, 苗立东, 邹广德, 等. 基于 Sobol 法的车身抬高量的全局敏感性分析[J]. 广西大学学报(自然科学版), 2019, 44(2): 332-338.
XU G H, MIAO L D, ZOU G D, et al. Global sensitivity analysis of vehicle body lift based on Sobol method[J]. Journal of Guangxi University(Natural Science Edition), 2019, 44(2): 332-338.

Dynamic analysis of a two-strain influenza model with vaccination

Wang Xiaojing, Liang Yu, Guo Songbai, Chen Jingyi, Li Jiahui, Guo Deyu

(School of Science, Beijing University of Civil Engineering and Architecture, Beijing 102616, China)

Abstract: Based on the transmission mechanism of influenza A(H1N1), an SVEI_SI_RR infectious disease model is established. Firstly, the control reproduction number R_c of the model is calculated. Secondly, both the global stability of the disease-free equilibrium and the existence of the unique endemic equilibrium are proved. Furthermore, the sensitivity analysis of the main parameters are carried out. Finally, the numerical simulations are conducted. The results show that the scale of infection decreased with the increase of the self-healing rate $1-p$ of the infected persons during the incubation period; the number of infections of drug-resistant strains increases gradually with the increase of the treatment rate f ; the cumulative number of infections reduced with the increase of the vaccination rate η . Besides, compared with non-vaccination, when the vaccination rate reached 0.3, the cumulative number of infected people decreased by about 0.47 times. Therefore, scientific and rational drug treatment and extending vaccination coverage played an important role in controlling the spread of influenza A(H1N1).

Keywords: influenza A(H1N1); drug-resistant strains; sensitive strains; vaccination; sensitivity analysis; stability

[责任编辑 陈留院 赵晓华]