文章编号:1000-2367(2023)01-0054-09 **DOI**:10.16366/j.cnki.1000-2367.2023.01.007

肺结核和 COVID-19 共发感染的建模与分析

刘清华,曹慧,李海燕

(陕西科技大学 数学与数据科学学院,西安 710021)

摘 要:肺结核和 COVID-19 都是由病原体感染肺部引起的呼吸道传染病,并呈现咳嗽、发烧或者呼吸困难等部分相似的症状.借助动力学理论建立了一类肺结核和 COVID-19 共发感染的传播动力学模型,讨论了 COVID-19 对肺结核控制的可能影响.理论结果表明,除无病平衡点 P_0 外,模型还存在多个地方病平衡点 P_1,P_2 和 P_3,并且每个平衡点在一定条件下都是全局渐近稳定的.数值模拟清晰地展示了 COVID-19 在人群内持续传播的可能性大于肺结核.

关键词:COVID-19;肺结核;共发感染;稳定性

中图分类号:O175 **文献标志码**:A

肺结核是由结核分枝杆菌感染肺部引起的一种古老的呼吸道传染病,直到今天仍然是一个重要的全球公共卫生问题[1-3].据估计[4],全球已有四分之一的人口是结核分枝杆菌潜伏感染者.2021 年全球结核报告显示[5],2020 年全球新发结核病患者 987 万,死亡人数超过 100 万.2020 年全球爆发的 COVID-19 是由新型冠状病毒感染肺部引起的急性呼吸道传染病,截至 2022 年 1 月 7 日,全球已报告 COVID-19 确诊病例 2 900 万余例,死亡病例超过 540 万[6].

肺结核和 COVID-19 都影响人类的呼吸系统,主要是肺部,并呈现咳嗽,发烧和呼吸困难等类似的症状[7].目前已经有不少研究来讨论、预测或模拟肺结核与 COVID-19 之间的相互作用[8-13],这些研究主要从医学或者公共卫生的角度来探讨 COVID-19 全球疫情暴发对肺结核防控的影响,包括疫苗接种[8]、社区或者家庭内传播[10]等.然而,利用数学模型来定性讨论 COVID-19 和肺结核相互作用的研究比较少[14-16].

本文将通过建立一类数学模型来分析 COVID-19 对肺结核传播的影响.首先,在第一部分给出建立的模型,并讨论模型解的非负性和有界性等系统的适定性;接着,在第二部分讨论模型平衡点的存在性和稳定性,并给出肺结核和 COVID-19 在人群内传播、消失的条件.最后,对得到的结果进行总结和讨论.

1 模型

基于肺结核的传播机理,选用经典的 SEIR 型仓室模型来描述其在人群中的传播[17].由于肺结核和 COVID-19 这两类疾病在临床症状上具有一定的相似性,考虑利用 SEIR 模型来研究这两类疾病在人群中共发感染的传播模式.通过 SEIR 模型,想要讨论分析 COVID-19 的流行是否会对肺结核的传播产生影响,肺结核是否会对 COVID-19 在人群中的传播产生影响,以及两种疾病之间的相互作用是怎样的.基于此,将整个人群划分为易感者(S)、肺结核潜伏感染者(E)、肺结核病人(I_1)、COVID-19 病人(I_2)、恢复者(T),共 5 类,并做以下假设:

收稿日期:2022-01-03;**修回日期**:2022-10-16.

基金项目:国家自然科学基金(12071268;11971281);陕西省自然科学基金青年项目(2020JQ-700);陕西省教育厅项目(20JK0546).

作者简介:刘清华(1999—),女,河南许昌人,陕西科技大学硕士研究生,研究方向为肺结核与 COVID-19 共发感染动力学建模,E-mail:200911032@sust.edu.cn.

通信作者:曹慧(1981—),女,陕西科技大学副教授,E-mail:caohui@sust.edu.cn;李海燕(1986—),女,陕西科技大学讲师,博士,E-mail:lihaiyan@sust.edu.cn.

(1)肺结核潜伏感染者由于没有症状不易被发现,有被感染成为 COVID-19 病人的可能;

(2)相较于肺结核 COVID-19 病程较短,不考虑存在 COVID-19 潜伏感染者,即一旦感染 COVID-19 就成为 COVID-19 病人;

(3)肺结核病人与 COVID-19 病人之间不会发生交叉感染;

(4)不考虑这两类传染病的复发问题.

以经典的 SEIR 仓室模型为基础,可将两类传染病的发展过程表示为如下的仓室框图(图 1).

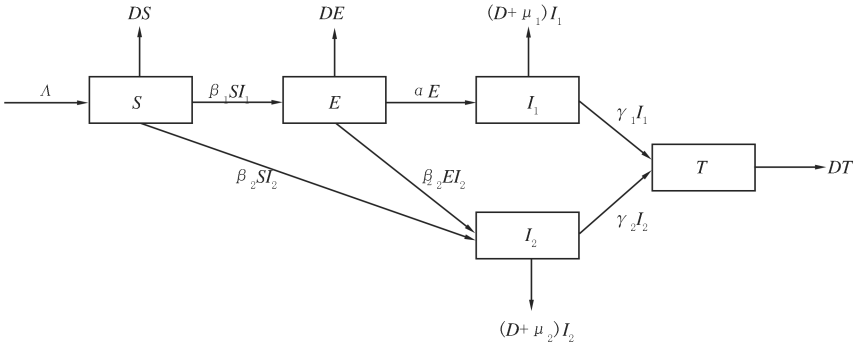

图1　动力学流程框图

Fig.1　Dynamic flow diagram

基于肺结核和 COVID-19 的传播机理,结合仓室框图 1,构建如下的传染病模型:

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}=\Lambda-\beta_1 SI_1-\beta_2 SI_2-DS,\\ \dfrac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}=\beta_1 SI_1-\beta_2 EI_2-(D+\alpha)E,\\ \dfrac{\mathrm{d}I_1}{\mathrm{d}t}=\alpha E-(D+\mu_1+\gamma_1)I_1,\\ \dfrac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t}=\beta_2(S+E)I_2-(D+\mu_2+\gamma_2)I_2,\\ \dfrac{\mathrm{d}T}{\mathrm{d}t}=\gamma_1 I_1+\gamma_2 I_2-DT.\end{cases}\tag{1}$$

其中,Λ 表示人口的输入常数,β_1,β_2 分别表示肺结核、COVID-19 的传染系数,D 表示人口的自然死亡率,μ_1 和 μ_2 分别表示肺结核、COVID-19 病人的因病死亡率,α 表示肺结核潜伏感染者发病成为肺结核病人的发病率,γ_1,γ_2 分别表示肺结核病人、COVID-19 病人的恢复率. 模型(1)中所有参数都是非负的.

根据微分方程初值问题解的存在唯一性定理[18]可知,对于任意的非负初值 $S(0)\geq 0$,$E(0)\geq 0$,$I_1(0)\geq 0$,$I_2(0)\geq 0$,$T(0)\geq 0$,模型(1)的解存在且唯一.接下来,说明模型(1)解的非负性.

当 $S(0)\geq 0$ 时,由模型(1)中的第 1 个方程可知:

$$S(t)=\mathrm{e}^{-\int_0^t(\beta_1 I_1(s)+\beta_2 I_2(s)+D)\mathrm{d}s}\left[S(0)+\int_0^t \Lambda \mathrm{e}^{\int_0^s(\beta_1 I_1(\theta)+\beta_2 I_2(\theta)+D)\mathrm{d}\theta}\mathrm{d}s\right]>0,t\geq 0.$$

同理,在初值 $I_2(0)\geq 0$ 的情况下,由模型(1)中的第 4 个方程可得:

$$I_2(t)=I_2(0)\mathrm{e}^{\int_0^t[\beta_2(S(s)+E(s))-(D+\mu_2+\gamma_2)]\mathrm{d}s}\geq 0,t\geq 0.$$

对于 $E(0)\geq 0$,$I_1(0)\geq 0$,分情况来说明.(i) $E(0)=0$,$I_1(0)=0$.则 $\dfrac{\mathrm{d}E(0)}{\mathrm{d}t}=0$,$\dfrac{\mathrm{d}I_1(0)}{\mathrm{d}t}=0$.这说明当 $E(0)=0$,$I_1(0)=0$ 时,对任意的 $t\geq 0$,有 $E(t)=0$,$I_1(t)=0$. (ii) $E(0)$ 和 $I_1(0)$ 中至少有一个大于 0.不妨设$E(0)>0$,$I_1(0)\geq 0$.则存在一个足够小的 $t_1>0$,使得 $E(t)>0$,$t\in[0,t_1]$.因此,由模型(1)中的第 3 个方程可得:

$$I_1(t)=\mathrm{e}^{-(D+\mu_1+\gamma_1)t}\left[I_1(0)+\alpha\int_0^t E(s)\mathrm{e}^{(D+\mu_1+\gamma_1)s}\mathrm{d}s\right]>0,t\in(0,t_1].$$

则必然存在 $t_2>t_1$,使得 $I_1(t)>0,t\in[t_1,t_2]$. 进而可得:

$$E(t)=\mathrm{e}^{-\int_{t_1}^{t}(\beta_2 I_2(s)+D+\alpha)\mathrm{d}s}[E(t_1)+\int_{t_1}^{t}\beta_1 S(s)I_1(s)\mathrm{e}^{\int_{t_1}^{s}(\beta_2 S(\theta)I_2(\theta)+D+\alpha)\mathrm{d}\theta}\mathrm{d}s]>0,t\in[t_1,t_2].$$

重复以上过程可知,当 $E(0)$ 和 $I_1(0)$ 中至少有一个大于 0 时,对任意的 $t\geq 0$,有 $E(t)>0,I_1(t)>0$ 成立. 即,对任意的非负初值 $E(0)\geq 0,I_1(0)\geq 0$ 有 $E(t)\geq 0,I_1(t)\geq 0$.进而,当 $T(0)\geq 0$ 时,有

$$T(t)=\mathrm{e}^{-\mathrm{d}t}[T(0)+\int_0^t(\gamma_1 I_1(s)+\gamma_2 I_2(s))\mathrm{e}^{-\mathrm{d}s}\mathrm{d}s]>0,t\geq 0.$$

综合以上分析可得,模型(1)从任意非负初值出发的解是非负的.

为讨论模型(1)解的有界性,记 $N(t)=S(t)+E(t)+I_1(t)+I_2(t)+T(t)$,并将(1)中的 5 个方程相加可得:

$$\frac{\mathrm{d}N(t)}{\mathrm{d}t}=\Lambda-D(S(t)+E(t)+I_1(t)+I_2(t)+T(t))-\mu_1 I_1(t)-\mu_2 I_2(t)\leq\Lambda-\mathrm{d}N(t),$$

则 $\limsup\limits_{t\to\infty}N(t)\leq\dfrac{\Lambda}{D}$,这说明模型(1)的所有非负解有界.即,

$$\Omega=\{(S,E,I_1,I_2,T)\in\mathbf{R}_+^5;S+E+I_1+I_2+T\leq\frac{\Lambda}{D}\}$$

是模型(1)的一个正向不变集.

由于模型(1)中的 T 未在前 4 个方程中出现,因此可将模型(1)约简为:

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}=\Lambda-\beta_1 SI_1-\beta_2 SI_2-DS,\\ \dfrac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}=\beta_1 SI_1-\beta_2 EI_2-(D+\alpha)E,\\ \dfrac{\mathrm{d}I_1}{\mathrm{d}t}=\alpha E-(D+\mu_1+\gamma_1)I_1,\\ \dfrac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t}=\beta_2(S+E)I_2-(D+\mu_2+\gamma_2)I_2.\end{cases}\tag{2}$$

易知,模型(1)的子系统(2)与(1)有相同的动力学性态[19].接下来,将借助模型(2)来研究模型(1)的动力学性态.为此,给出模型(2)的正向不变集为:

$$\bar{\Omega}=\{(S,E,I_1,I_2)\in\mathbf{R}_+^4;S+E+I_1+I_2<\frac{\Lambda}{D}\}.$$

为了方便讨论模型(2)各类平衡点的存在性,引入以下记号:

$$R_1=\frac{\Lambda\alpha\beta_1}{D(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)},R_2=\frac{\Lambda\beta_2}{D(D+\mu_2+\gamma_2)},M=\frac{\alpha}{D}[\frac{\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)}-1].$$

事实上,R_1 是仅考虑肺结核在人群内传播时的基本再生数,R_2 是仅考虑 COVID-19 在人群内传播时的基本再生数,并且当 $M>1$,可得$\dfrac{\alpha}{\alpha+D}\times\dfrac{\beta_1}{D+\mu_1+\gamma_1}>\dfrac{\beta_2}{D+\mu_2+\gamma_2}$,也就是,$R_1>R_2$,这意味着肺结核在人群内传播的风险高于 COVID-19.

进而,直接计算可得:

(1)模型(2)的无病平衡点为:

$$P_0=(S_0,E_0,I_{10},I_{20})=(\frac{\Lambda}{D},0,0,0).$$

(2)肺结核在人群内传播的地方病平衡点为:

$$P_1=(S_1,E_1,I_{11},I_{21})=(\frac{(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)}{\alpha\beta_1},\frac{(D+\mu_1+\gamma_1)}{\alpha}I_{11},\frac{D(R_1-1)}{\beta_1},0).$$

(3)COVID-19 在人群内传播的地方病平衡点为:

$$P_2=(S_2,E_2,I_{12},I_{22})=(\frac{D+\mu_2+\gamma_2}{\beta_2},0,0,\frac{D(R_2-1)}{\beta_2}).$$

(4)两类疾病在人群内同时传播的地方病平衡点为:

$$P_3=(S_3,E_3,I_{13},I_{23})=$$
$$(\frac{(D+\mu_1+\gamma_1)(D+\alpha)R_1}{\alpha\beta_1M},\frac{D+\mu_1+\gamma_1}{\alpha}I_{13},\frac{(D+\alpha)R_1(M-R_2)}{\beta_1R_2M},\frac{(D+\alpha)(R_1-M)}{\beta_2M}).$$

综上所述,有下面的结论成立.

定理 1

(1)模型(2)始终存在无病平衡点 P_0;

(2)当 $R_1>1$ 时,模型(2)存在仅肺结核在人群内传播的地方病平衡点 P_1;

(3)当 $R_2>1$ 时,模型(2)存在仅 *COVID*-19 在人群内传播的地方病平衡点 P_2;

(4)当 $1<R_2<M<R_1$ 时,模型(2)存在两类疾病在人群内共发感染传播的地方病平衡点 P_3.

事实上,取 $\Lambda=100$,$D=0.007$,$\alpha=0.003\ 9$,$\mu_1=0.004$,$\gamma_1=0.9$,$\mu_2=0.003$,$\gamma_2=0.95$.并选取 $\beta_1\in[0,0.000\ 72]$ 和 $\beta_2\in[0,0.000\ 269]$ 作为变化参数,在 β_1,β_2 的变化区间内,$R_1\in[0,4]$ 和 $R_2\in[0,4]$,可以数值展示定理 1 的结论,见图 2.

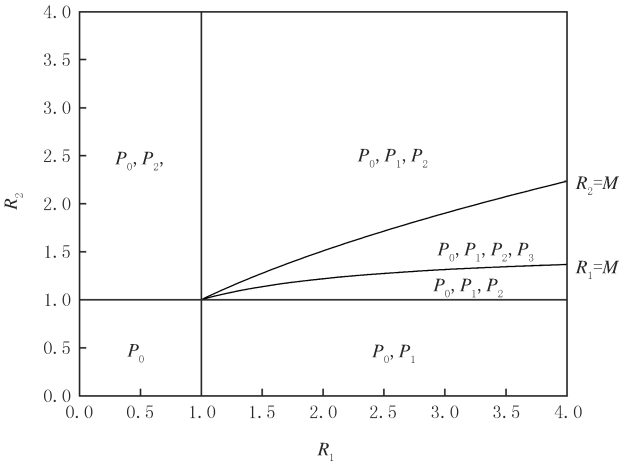

图2　模型(2)的平衡点P_0, P_1, P_2和P_3的存在区域

Fig. 2　The existence regions of equilibrium points P_0, P_1, P_2 and P_3 in Model(2)

2　平衡点的稳定性

将利用 Jacobian 矩阵来讨论各平衡点的局部稳定性,再通过构造 Lyapunov 函数来证明它们的全局稳定性.为此,首先给出模型(2)在平衡点 $P_i=(S_i,E_i,I_{1i},I_{2i})$,$(i=0,1,2,3)$处的 Jacobian 矩阵:

$$\boldsymbol{J}=\begin{pmatrix}-\beta_1I_{1i}-\beta_2I_{2i}-D & 0 & -\beta_1S_i & -\beta_2S_i\\ \beta_1I_{1i} & -\beta_2I_{2i}-D-\alpha & \beta_1S_i & -\beta_2E_i\\ 0 & \alpha & -D-\mu_1-\gamma_1 & 0\\ \beta_2I_{2i} & \beta_2I_{2i} & 0 & \beta_2(S_i+E_i)-D-\mu_2-\gamma_2\end{pmatrix}\tag{3}$$

2.1　无病平衡点 P_0 的全局稳定性

定理 2　当 $R_1\le1$,且 $R_2\le1$ 时,模型(2)的无病平衡点 P_0 是全局渐近稳定的.

证明　选取 Lyapunov 函数为

$$V_{P_0}=S-S_0-S_0\ln\frac{S}{S_0}+E+\frac{D+\alpha}{\alpha}I_1+I_2.$$

则直接计算可得

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}\Big|_{P_0}=\frac{S-S_0}{S}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}+\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}+\frac{D+\alpha}{\alpha}\frac{\mathrm{d}I_1}{\mathrm{d}t}+\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t}=\frac{S-S_0}{S}(\Lambda-\beta_1SI_1-\beta_2SI_2-DS)+\beta_1SI_1-$$
$$\beta_2EI_2-(D+\alpha)E+\frac{D+\alpha}{\alpha}[\alpha E-(D+\mu_1+\gamma_1)I_1]+\beta_2(S+E)I_2-(D+\mu_2+\gamma_2)I_2=$$
$$-\frac{D(S-S_0)^2}{S}+[\beta_1S_0-\frac{(D+\alpha)}{\alpha}(D+\mu_1+\gamma_1)]I_1+[\beta_2S_0-(D+\mu_2+\gamma_2)]I_2-\beta_2EI_2\le$$

$$-\frac{D(S-S_0)^2}{S}+(R_1-1)\frac{(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)I_1}{\alpha}+(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)I_2.$$

当 $R_1\leq 1$,且 $R_2\leq 1$ 时,有 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_0}\leq 0$.由于 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_0}=0$ 只在 P_0 处成立,由 Lasalle 不变集原理可知,P_0 是全局渐近稳定的.

2.2 仅肺结核在人群内传播的地方病平衡点 P_1 的全局稳定性

定理 3 当 $1<R_1<M$ 时,仅肺结核在人群内传播的地方病平衡点 P_1 是全局渐近稳定的.

证明 利用(3)式可直接给出模型(2)在 P_1 处的特征方程为:

$$f_1(\lambda)=[\lambda-\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(\alpha+DR_1)}{\alpha\beta_1}+D+\mu_2+\gamma_2][\lambda^3+(DR_1+(D+\alpha)+(D+\mu_1+\gamma_1))\lambda^2+((D+\alpha)+(D+\mu_1+\gamma_1))\lambda+D(R_1-1)(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)]=0.$$

易知 $\lambda_{11}=\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(\alpha+DR_1)}{\alpha\beta_1}-(D+\mu_2+\gamma_2)$ 是 $f_1(\lambda)=0$ 的根.显然,当 $\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)}{\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}>1+\frac{D}{\alpha}R_1$ 时,即,$R_1<M$ 时,可得 $\lambda_{11}<0$.另外,$f_1(\lambda)=0$ 的其余根满足下面的方程:

$$\bar{f}_1(\lambda)=\lambda^3+[DR_1+(D+\alpha)+(D+\mu_1+\gamma_1)]\lambda^2+[(D+\alpha)+(D+\mu_1+\gamma_1)]\lambda+D(R_1-1)(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)=0.$$

显然,当 $R_1>1$ 时,$\bar{f}_1(\lambda)=0$ 的所有系数均大于 0.并且直接计算可得:

$$H_{12}=\begin{vmatrix} DR_1+(D+\alpha)+(D+\mu_1+\gamma_1) & 1 \\ D(R_1-1)(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1) & (D+\alpha)+(D+\mu_1+\gamma_1)\end{vmatrix}=D^2R_1^2(2D+\alpha+\mu_1+\gamma_1)+DR_1(D+\alpha)^2+DR_1(D+\mu_1+\gamma_1)^2+DR_1(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)+D(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)>0.$$

由 Routh-Hurwitz 判据可知当 $R_1>1$ 时,$\bar{f}_1(\lambda)=0$ 的所有根具有负实部.综合以上分析可知,当 $1<R_1<M$,并且 $M>1$ 时,P_1 是局部渐近稳定的.

接下来,讨论 P_1 全局稳定性.令

$$V_{P_1}=S-S_1-S_1\ln\frac{S}{S_1}+E-E_1-E_1\ln\frac{E}{E_1}+\frac{D+\alpha}{\alpha}(I_1-I_{11}-I_{11}\ln\frac{I_1}{I_{11}})+I_2,$$

并记 $u_1=\frac{S}{S_1}$,$v_1=\frac{E}{E_1}$,$w_1=\frac{I_1}{I_{11}}$,$x_1=\beta_1S_1I_{11}+\mathrm{d}S_1$.则

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_1}=\frac{S-S_1}{S}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}+\frac{E-E_1}{E}\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}+\frac{D+\alpha}{\alpha}\frac{I_1-I_{11}}{I_1}\frac{\mathrm{d}I_1}{\mathrm{d}t}+\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t}=\frac{S-S_1}{S}S[x_1(\frac{1}{S}-\frac{1}{S_1})-\beta_1(I_1-I_{11})-\beta_2I_2]+\frac{E-E_1}{E}E[\beta_1(\frac{SI_1}{E}-\frac{S_1I_{11}}{E_1})-\beta_2I_2]+\frac{D+\alpha}{\alpha}\frac{I_1-I_{11}}{I_1}I_1\alpha(\frac{E}{I_1}-\frac{E_1}{I_{11}})+\beta_2(S+E)I_2-(D+\mu_2+\gamma_2)I_2=(u_1-1)[x_1(\frac{1}{u_1}-1)-\beta_1S_1I_{11}(w_1-1)]+(v_1-1)[\beta_1S_1I_{11}(\frac{u_1w_1}{v_1}-1)]+(D+\alpha)E_1(w_1-1)(\frac{v_1}{w_1}-1)+[\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_1+\alpha)}{\alpha\beta_1}-(D+\mu_2+\gamma_2)]I_2=\beta_1S_1I_{11}(3-\frac{1}{u_1}-\frac{u_1w_1}{v_1}-\frac{v_1}{w_1})+DS_1(2-u_1-\frac{1}{u_1})+[\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(\alpha+DR_1)}{\alpha\beta_1}-(D+\mu_2+\gamma_2)]I_2\leq[\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(\alpha+DR_1)}{\alpha\beta_1}-(D+\mu_2+\gamma_2)]I_2=(D+\mu_2+\gamma_2)[\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(\alpha+DR_1)}{\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)\alpha}-1]I_2.$$

可见,当 $\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(\alpha+DR_1)}{\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)\alpha}<1$ 时,即,$R_1<M$ 时,可以得到 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_1}\leq 0$.另外,$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_1}=0$ 只在 P_1

处成立,由 Lasalle 不变集原理可知,当 $1<R_1<M$ 时,P_1 是全局渐近稳定的.

2.3 仅 COVID-19 在人群内传播的地方病平衡点 P_2 的稳定性

定理 4 当 $R_2>\max\{1,M\}$ 时,P_2 是全局渐近稳定的.

证明 由(3)可知模型(2)在平衡点 P_2 处的特征方程为:

$$f_2(\lambda)=\lambda^4+(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)\lambda^3+[DR_2(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)+D(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)+(DR_2+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)-\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}]\lambda^2+\{D(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)+DR_2[(DR_2+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)-\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}]\}\lambda+D(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)[(DR_2+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)-\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}]=0.$$

显然,当 $R_2>1$,且 $\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_2+\alpha)}{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}>1$ 时,$f_2(\lambda)=0$ 的所有系数均大于 0. 并且直接计算可得

$$H_{22}=DR_2[DR_2(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)+D(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)]+[(DR_2+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)-\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}+DR_2(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)](DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)>0,$$

$$H_{23}=DR_2(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)[(DR_2+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)-\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}][(DR_2)^2+DR_2(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)+(DR_2+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)-\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}]+D^2R_2(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)[DR_2(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)+D(R_2-1)(D+\mu_2+\gamma_2)+(DR_2+\alpha)^2+(D+\mu_1+\gamma_1)^2]+2D^2R_2(R_2-1)(DR_2+\alpha+D+\mu_1+\gamma_1)(D+\mu_2+\gamma_2)\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2}>0.$$

当 $\frac{\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_2+\alpha)}{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)}>1$ 时,即 $R_2>M$,且 $R_2>1$ 时,$f_2(\lambda)=0$ 的所有根具有负实部. 由 Routh-Hurwitz 判据可知,P_2 是局部渐近稳定的.

接下来,来证明 P_2 的全局稳定性.令

$$V_{P_2}=S-S_2-S_2\ln\frac{S}{S_2}+E+(\frac{DR_2+\alpha}{\alpha})I_1+I_2-I_{22}-I_{22}\ln\frac{I_2}{I_{22}},$$

并记 $u_2=\frac{S}{S_2}$,$v_2=\frac{I_2}{I_{22}}$,$w_2=\beta_2S_2I_{22}+DS_2$.则函数 V_{P_2} 沿着系统的轨线关于 t 的全导数为:

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}\Big|_{P_2}=\frac{S-S_2}{S}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}+\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}+(\frac{DR_2+\alpha}{\alpha})\frac{\mathrm{d}I_1}{\mathrm{d}t}+\frac{I_2-I_{22}}{I_2}\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t}=\frac{S-S_2}{S}S[w_2(\frac{1}{S}-\frac{1}{S_2})-\beta_2(I_2-I_{22})-\beta_1I_1]+\beta_1SI_1-\beta_2EI_2-(D+\alpha)E+(\frac{DR_2+\alpha}{\alpha})[\alpha E-(D+\mu_1+\gamma_1)I_1]+\frac{I_2-I_{22}}{I_2}I_2[\beta_2(S-S_2)+\beta_2E]=(u_2-1)[w_2(\frac{1}{u_2}-1)-\beta_2S_2I_{22}(v_2-1)]+\beta_2S_2I_{22}(v_2-1)(u_2-1)+\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)-\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_2+\alpha)}{\alpha\beta_2}I_1=\beta_2S_2I_{22}(2-u_2-\frac{1}{u_2})+DS_2(2-u_2-\frac{1}{u_2}+)+\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)-\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_2+\alpha)}{\alpha\beta_2}I_1\leq[\frac{\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)-\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_2+\alpha)}{\alpha\beta_2}]I_1.$$

容易看出,当 $\alpha\beta_1(D+\mu_2+\gamma_2)-\beta_2(D+\mu_1+\gamma_1)(DR_2+\alpha)<0$ 时,即,$R_2>M$ 时,可得 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_2}\leq 0$.由于 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_2}=0$ 只在 P_2 处成立,由 Lasalle 不变集原理可知,当 $R_2>\max\{1,M\}$ 时,P_2 是全局渐近稳定的.

2.4 两类疾病在人群内共发感染传播的地方病平衡点 P_3 的稳定性

定理 5 当 $1<R_2<M<R_1$ 时,两类疾病在人群内同时传播的地方病平衡点 P_3 是全局渐近稳定的.

证明 通过构造 Lyapunov 函数来证明 P_3 的全局渐近稳定性.为此,取

$$V_{P_3}=S-S_3-S_3\ln\frac{S}{S_3}+E-E_3-E_3\ln\frac{E}{E_3}+\frac{(D+\alpha)R_3}{\alpha}(I_1-I_{13}-I_{13}\ln\frac{I_1}{I_{13}})+I_2-I_{23}-I_{23}\ln\frac{I_2}{I_{23}},$$

并记 $u_3=\frac{S}{S_3},v_3=\frac{E}{E_3},\omega_3=\frac{I_1}{I_{13}},\phi_3=\frac{I_2}{I_{23}},\theta_3=\beta_1S_3I_{13}+\beta_2S_3I_{23}+DS_3$. 则

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_3}=\frac{S-S_3}{S}\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}+\frac{E-E_3}{E}\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t}+\frac{(D+\alpha)R_3}{\alpha}\frac{I_1-I_{13}}{I_1}\frac{\mathrm{d}I_1}{\mathrm{d}t}+\frac{I_2-I_{23}}{I_2}\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t}=\frac{S-S_3}{S}S[\theta_3(\frac{1}{S}-\frac{1}{S_3})-$$

$$\beta_1(I_1-I_{13})-\beta_2(I_2-I_{23})]+\frac{E-E_3}{E}E[\beta_1(\frac{SI_1}{E}-\frac{S_3I_{13}}{E_3})-\beta_2(I_2-I_{23})]+\frac{(D+\alpha)R_3}{\alpha}\times$$

$$\frac{I_1-I_{13}}{I_1}I_1\alpha(\frac{E}{I_1}-\frac{E_3}{I_{13}})+\frac{I_2-I_{23}}{I_2}I_2\beta_2[(S-S_3)+(E-E_3)]=\beta_1S_3I_{13}[(u_3-1)(\frac{1}{u_3}-1)-$$

$$(u_3-1)(\omega_3-1)+(v_3-1)(\frac{u_3\omega_3}{v_3}-1)]+\beta_2S_3I_{23}[(u_3-1)(\frac{1}{u_3}-1)]+DS_3[(u_3-$$

$$1)(\frac{1}{u_3}-1)]+(D+\alpha)R_3E_3[(\omega_3-1)(\frac{v}{\omega_3}-1)]=\beta_1S_3I_{13}(3-\frac{1}{u_3}-$$

$$\frac{u_3\omega_3}{v_3}-\frac{v_3}{\omega_3})+\beta_2S_3I_2(2-u_3-\frac{1}{u_3})+DS_3(2-u_3-\frac{1}{u_3})\leq 0.$$

容易看出,当且仅当 $S=S_3,E=E_3,I_1=I_{13}$ 时,可得 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_3}=0$.这说明 $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}|_{P_3}=0$ 只在 P_3 处成立.由 LaSalle 不变原理可知,P_3 是全局渐近稳定的.

事实上,定理 5 说明在肺结核的传播阈值 R_1 和 COVID-19 的传播阈值 R_2 满足条件 $1<R_2<M<R_1$ 时,这两类疾病可以在人群内共存且同时形成地方病.

基于以上分析,把模型(2)在不同条件下存在的平衡点的稳定条件总结在下面的表 1 中.

表 1 平衡点 P_0,P_1,P_2 和 P_3 的稳定条件

Tab. 1 Conditions for global asymptotic stability of equilibrium points P_0,P_1,P_2 and P_3

	稳定性条件		P_0	P_1	P_2	P_3
$M>1\Leftrightarrow R_2<R_1$	$1<R_2<R_1$	$1<M<R_2<R_1$	*US*	*US*	*GAS*	*N*
		$1<R_2<M<R_1$	*US*	*US*	*US*	*GAS*
		$1<R_2<R_1<M$	*US*	*GAS*	*US*	*N*
	$R_2<1<R_1$	$R_2<1<R_1<M$	*US*	*GAS*	*US*	*N*
	$R_2<R_1<1$	$R_2<R_1<1<M$	*GAS*	*US*	*US*	*N*
$M\leq 1\Leftrightarrow R_1\leq R_2$	$1<R_2$		*US*	*US*	*GAS*	*N*
	$R_1\leq R_2<1$		*GAS*	*US*	*US*	*N*

其中,在表 1 中 N 表示不存在,*US* 表示不稳定,*GAS* 表示全局渐近稳定.由表 1 可知,只有在 $M>1$,$R_1>1$ 的情况下,即,

$$\frac{\beta_1}{D+\mu_1+\gamma_1}>\max\{(1+\frac{D}{\alpha})\frac{\beta_2}{D+\mu_2+\gamma_2},(1+\frac{D}{\alpha})\frac{D}{\Lambda}\}.$$

也就是,肺结核病人在其平均染病期内传染易感者的概率大于 COVID-19 病人在其平均染病期传染易感者

的概率时，肺结核才可能在人群内传播并形成地方病.进而，选取和图 2 相同的参数值，同样用 R_1 和 R_2 作为变化参数，可以数值展示模型(2)的平衡点 P_0，P_1，P_2 和 P_3 的稳定区域，见图 3.图 3清楚地展示出 COVID-19 在人群内形成地方病的区域远远大于肺结核在人群内形成地方病的区域.另外，为了说明 COVID-19 对肺结核在人群内传播的影响，可以重新将 R_1 表示为：$R_1=\dfrac{\beta_1\alpha(D+\mu_2+\gamma_2)R_2}{\beta_2(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)}$.进而，直接计算可以得到：$\dfrac{\partial R_1}{\partial R_2}=\dfrac{\beta_1\alpha(D+\mu_2+\gamma_2)}{\beta_2(D+\alpha)(D+\mu_1+\gamma_1)}>0$.这说明随着 COVID-19 在人群内传播风险 R_2 的增加，肺结核在人群内的传播风险 R_1 也会增加.

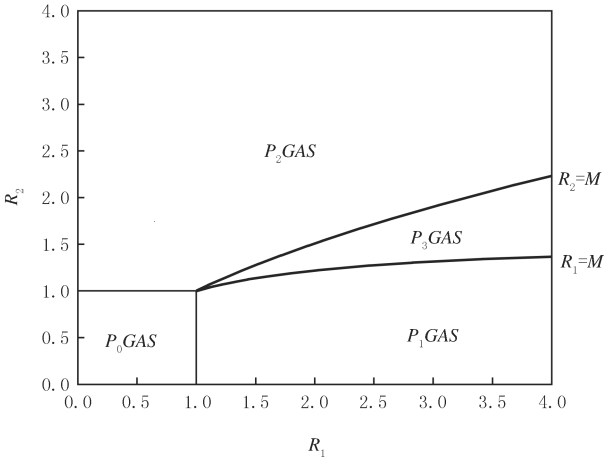

图3　模型(2)的平衡点P_0, P_1, P_2和P_3的稳定区域

Fig.3　The global asymptotic stability region of equilibrium points P_0, P_1, P_2 and P_3 in Model(2)

3　讨论与结论

由于肺结核和 COVID-19 都是由病原体感染肺部引起的呼吸道传染病，并且这两类传染病有部分相似的症状，因此 COVID-19 疫情暴发后对肺结核的防控带来极大的挑战[10].本文通过建立一类肺结核和 COVID-19 合并感染的传染病动力学模型讨论了 COVID-19 传播对肺结核防控的影响.首先，得到了无病平衡点 P_0、仅有肺结核在人群内传播的地方病平衡点 P_1、仅有 COVID-19 在人群内传播的地方病平衡点 P_2 和两类病同时在人群内传播的地方病平衡点 P_3.接着，分别给出了仅有肺结核或者 COVID-19 在人群内传播与否的阈值 R_1 和 R_2，并利用 R_1 和 R_2 讨论了两类病同时在人群内传播与否的条件.最后，利用构造 Lyapunov 函数的方法讨论了各个平衡点的全局稳定性.研究结果表明：当 $R_1\leq 1$，$R_2\leq 1$ 时，无病平衡点 P_0 是全局渐近稳定的，这说明控制 R_1 和 R_2 都不超过 1 便可以使得这两类疾病在人群内消失；一旦 $R_1>1$ 或者 $R_2>1$，则肺结核或者 COVID-19 至少有一类疾病会在人群内传播.也就是，如果 $R_2>M>1$，或者 $R_2>1>M$，则仅有 COVID-19 会在人群内传播；如果 $M>R_1>1$，则仅有肺结核会在人群内传播；如果 $R_1>M>R_2>1$，则肺结核和 COVID-19 都会在人群内传播；这里，$M>1(=1,<1)$ 等价于 $R_1>R_2(=R_2,<R_2)$.

事实上，当 $M\leq 1$ 时，由于 $\dfrac{\alpha}{D+\alpha}\times\dfrac{\beta_1}{D+\mu_1+\gamma_1}\leq\dfrac{\beta_2}{D+\mu_2+\gamma_2}$，意味着 COVID-19 在人群内的传染率高于肺结核的传染率，即，COVID-19 会在人群内持续传播.而在 $M>1$ 的情况下，随着 M 的减少，肺结核在人群内的传播会逐渐减弱，COVID-19 在人群内的传播会逐步增强，最终导致 COVID-19 在人群内传播.

参　考　文　献

[1] COMAS I, COSCOLLA M, LUO T, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of Mycobacterium tuberculosis with modern humans[J]. Nature Genetics, 2013(45): 1176-1182.

[2] KYU H H, MADDISON E R, HENRY N J, et al. The global burden of tuberculosis: Results from the Global Burden of Disease Study 2015[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2018(18): 261-284.

[3] MATTEELLI A, SULIS G, CAPONE S, et al. Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis[J]. La Presse Médicale, 2017, 46(2): e13-e21.

[4] HOUBEN R M, DODD P J. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling[J]. Public

Library of Science Medicine,2016,9(13):e1002152.
[5] World Health Organization.Global Tuberculosis Report 2021[R].World Health Organization:Switzerland,2021.
[6] World Health Organization.WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard,2021[EB/OL].[2022-01-01].https://covid19.who.int/.
[7] YANG J,ZHENG Y,GOU X,et al.Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis[J].International Journal of Infectious Diseases,2020,94(1):91-95.
[8] KEFYALEW A A,KINLEY W,ARCHIE C A C.Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis control:An overview[J].Tropical Medicine and Infectious Disease,2020,5(123):1-8.
[9] MCQUAID C F,MCCREESH N,READ J M,et al.The potential impact of COVID-19 related disruption on tuberculosis burden[J].European Respiratory Journal,2020,56(2):2001718.
[10] HUANG F,XIA Y,CHEN H,et al.The impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis control in China[J].The Lancet Regional Health - Western Pacific,2020,3:100032.
[11] MCQUAID C F,VASSALL A,COHEN T,et al.The impact of COVID-19 on TB: a review of the data[J].The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease,2021,25(6):436-446.
[12] AZNAR M L,ESPINOAS-PEREIRO J,SABORIT N,et al.Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis management in Spain[J].International Journal of Infectious Diseases,2021,108:300-305.
[13] VISCAAB D,ONGCD C W M,TIBERI S,et al.Tuberculosis and COVID-19 interaction:A review of biological,clinical and public health effects[J].Pulmonology,2021,27(2):151-165.
[14] OMAME A,ABBAS M,ONYENEGECHA C P.A fractional-order model for COVID-19 and Tuberculosis co-infection using Atangana-Baleanu derivative[J].Chaos,Solitons & Fractals,2021,153:111486.
[15] MARIMUTHU Y,NAGAPPA B,SHARMA N,et al.COVID-19 and tuberculosis:a mathematical model based forecasting in Delhi,India[J].Indian Journal of Tuberculosis,2020,67(2):177-181.
[16] FATIMA B,ZAMAN G.Co-infection of Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus and pulmonary tuberculosis[J].Chaos,Solitons & Fractals,2020,140:110205.
[17] DAS K,BSN MURTHY,SAMAD S A,et al.Mathematical Transmission Analysis of SEIR Tuberculosis Disease Model[J].Sensors International,2021,2(2):100120.
[18] 马知恩,周义仓,李承治.常微分方程定性与稳定性方法[M].2 版.北京:科学出版社,2015.
[19] LI M Y,GRAEF J R,WANG L,et al.Global dynamics of a SEIR model with varying total population size[J].Mathematical biosciences,1999,160(2):191-213.

Modeling and analysis of tuberculosis and co-infection with COVID-19

Liu Qinghua, Cao Hui, Li Haiyan

(School of Mathematics & Data Science, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

Abstract: Both tuberculosis and COVID-19 are respiratory infectious diseases caused by pathogens infecting the lungs with partially similar symptoms such as coughing, fever or difficulty breathing. In this paper, a transmission dynamic model of tuberculosis and co-infection with COVID-19 was established by using dynamic theory, and the possible impact of COVID-19 on tuberculosis control was discussed. The research results show that in addition to the disease-free equilibrium P_0, there are several endemic equilibria P_1, P_2 and P_3 for the model, and each equilibrium point is globally asymptotically stability under certain conditions. Finally numerical simulations clearly show that the possibility of sustained transmission of COVID-19 in the population is higher than that of tuberculosis.

Keywords: COVID-19; tuberculosis; co-infection; stability

[责任编校 陈留院 赵晓华]