

考虑人口异质性的丙型肝炎模型的构建和动力学分析

郭德玉, 王晓静*, 陈靖宜, 刘 堃, 王丽娜, 李 欣

北京建筑大学理学院, 北京

收稿日期: 2023年10月15日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月17日

摘 要

依据丙型肝炎的传播机理, 为了研究不同人群传染率系数和急性转变至慢性的比率的异质性因素对丙型肝炎传播的影响, 建立了一类具有人口异质性的传染病模型。计算了系统的控制再生数, 并对模型进行敏感性分析和数值模拟。研究结果表明: 对高危人群增加急性丙型肝炎感染者的筛查和治疗, 并且降低两类人群中急性转变至慢性的比例, 可以有效地控制丙型肝炎的蔓延。

关键词

急慢性丙型肝炎, 控制再生数, 异质性, 早期筛查

Construction and Dynamic Analysis of a Class of Hepatitis C Model with Population Heterogeneity

Deyu Guo, Xiaojing Wang*, Jingyi Chen, Kun Liu, Li'na Wang, Xin Li

School of Science, Beijing University of Civil Engineering and Architecture, Beijing

Received: Oct. 15th, 2023; accepted: Nov. 8th, 2023; published: Nov. 17th, 2023

Abstract

Based on the transmission mechanism of hepatitis C, a class of epidemic model of hepatitis C transmission with population heterogeneity is developed in order to study the influence of heterogeneous factors on the spread of hepatitis C, including the transmission rate in different popula-

*通讯作者。

文章引用: 郭德玉, 王晓静, 陈靖宜, 刘堃, 王丽娜, 李欣. 考虑人口异质性的丙型肝炎模型的构建和动力学分析[J]. 应用数学进展, 2023, 12(11): 4665-4671. DOI: 10.12677/aam.2023.1211458

tions and the conversion ratio from the acute to the chronic. The control reproduction number is calculated, and the sensitivity analysis and numerical simulations are performed. The results indicate that increasing screening and treatment of acute hepatitis C infection in high-risk populations and reducing the transition proportion from the acute to the chronic can effectively control the spread of hepatitis C.

Keywords

Acute and Chronic Hepatitis C, Control Reproduction Number, Heterogeneity, Early Screening

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

丙型病毒性肝炎简称丙型肝炎，是由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的，潜伏期通常在2~26周，平均50天[1]，主要传播途径为血液传播、性传播、母婴传播等。丙型肝炎主要的临床表现为急性的、慢性的和肝硬化。在没有任何治疗措施的情况下，约有30%的感染者会在6个月内自行清除病毒，55%~85%的感染者会发展为慢性肝炎，其中15%~30%的慢性患者在未治疗情况下20年内会进一步发展为肝癌[2]。由于丙型肝炎特殊的传播途径，导致其在不同人群中的感染概率会有差异。丙型肝炎的高危人群主要包括反复输入血液或血液制品人群、静脉吸毒人群、有家族病史人群和艾滋病人群等[3]，普通人群接触丙型肝炎病毒并且患病的几率远低于高危人群，普及丙型肝炎防治知识以及进行早期筛查治疗对疾病的防控尤为重要。

一般传染病模型常常假设人群是均匀混合的，忽略了人群间的异质性，例如年龄、性别等。在现实生活当中，个体间是具有差异性的。在某些特定的情况下，人群的异质性是不能够被忽略的[4]。Hu等人[3]充分考虑人口统计学、从传染者向易感者转移和个体间接触异质性的情况，在复杂异质性网络上构建了一类SIRS数学模型，分析得到了两类平衡点的存在性和全局渐近稳定性。并提出随机免疫、目标群体免疫和熟人免疫三种免疫策略对异质性网络模型的影响，结果表明目标群体免疫是控制疾病传播的有效途径，可以降低基本再生数。桑在文献[5]中建立了一类具有性别差异和性行为风险的生殖器疱疹异质性模型，按照性别及性行为风险程度将人群分为女性高危人群、女性低危人群和男性三个群体，建立了相应的多群组模型，对模型进行了动力学分析。通过构建Lyapunov函数和依据Lasalle不变集原理证明了平衡点的稳定性，得到疾病的控制效果由基本再生数决定。Lu等人[6]建立了一类具有异质混合人群的动态疫苗接种模型，分析了接种疫苗对疫情暴发总体风险的影响。2023年，陈等人在文献[7]中构建了一类具有早期筛查的丙型肝炎传染病模型并进行了动力学分析。目前对于丙型肝炎人口异质性研究的相关文献较少，所以本文将依据丙型肝炎的传播机理，深入探讨人口异质性对丙型肝炎传播的影响。

2. 模型建立

我们将总人群 N 分为高危人群和一般人群，高危人群主要包括输血或血液制品的患者和供血者、艾滋病患者、共用注射器吸毒者和多性伴侣者，其余的为一般人群。基于以往文献的研究成果，建立具有人口异质性和早期筛查的丙型肝炎传染病模型。设 $S_i (i=1,2)$ 表示易感者仓室， $I_i (i=1,2)$ 表示急性感染者仓室， $C_i (i=1,2)$ 表示慢性感染者仓室， T 表示治疗者仓室， $R_i (i=1,2)$ 表示恢复者仓室，传播流程图如下图 1：

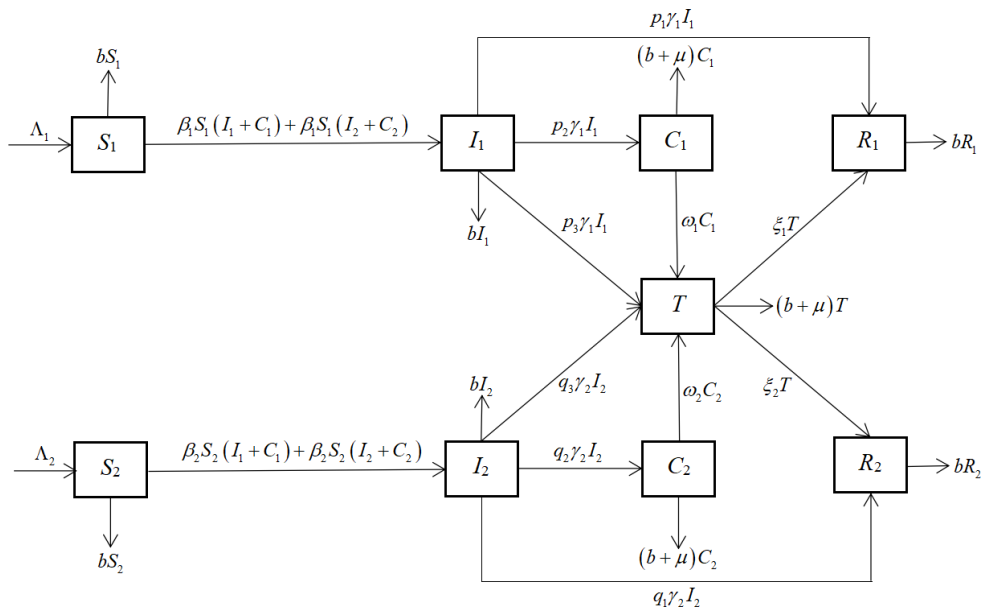


Figure 1. The flow chart of a hepatitis C epidemic model with population heterogeneity
图 1. 具有人口异质性的丙型肝炎模型流程图

相应的传染病模型为:

$$\begin{cases}
 \frac{dS_1}{dt} = \Lambda_1 - \beta_1 S_1 (I_1 + C_1) - \beta_1 S_1 (I_2 + C_2) - bS_1, \\
 \frac{dI_1}{dt} = \beta_1 S_1 (I_1 + C_1) + \beta_1 S_1 (I_2 + C_2) - bI_1 - \gamma_1 I_1, \\
 \frac{dC_1}{dt} = p_2 \gamma_1 I_1 - (b + \mu + \omega_1) C_1, \\
 \frac{dR_1}{dt} = p_1 \gamma_1 I_1 + \xi_1 T - bR_1, \\
 \frac{dS_2}{dt} = \Lambda_2 - \beta_2 S_2 (I_1 + C_1) - \beta_2 S_2 (I_2 + C_2) - bS_2, \\
 \frac{dI_2}{dt} = \beta_2 S_2 (I_1 + C_1) + \beta_2 S_2 (I_2 + C_2) - bI_2 - \gamma_2 I_2, \\
 \frac{dC_2}{dt} = q_2 \gamma_2 I_2 - (b + \mu + \omega_2) C_2, \\
 \frac{dR_2}{dt} = q_1 \gamma_2 I_2 + \xi_2 T - bR_2, \\
 \frac{dT}{dt} = p_3 \gamma_1 I_1 + q_3 \gamma_2 I_2 + \omega_1 C_1 + \omega_2 C_2 - (\xi_1 + \xi_2) T - (b + \mu) T.
 \end{cases} \tag{1}$$

各参数的生物意义如表 1:

Table 1. Biological significance of parameters
表 1. 参数生物意义

参数	生物学意义
Λ_i	第 i 类人群的自然出生率
b_i	第 i 类人群的自然死亡率

Continued

p_j	低危人群中丙肝急性阶段转化至下一阶段的比例 ($j=1,2,3$)
γ_i	第 i 类人群中移出丙肝急性阶段的比率
β_i	第 i 类人群的传染率系数
μ_i	第 i 类人群的因病死亡率
q_j	高危人群中丙肝急性阶段转化至下一阶段的比例 ($j=1,2,3$)
ω_i	第 i 类人群中慢性感染者的治疗率
ξ_i	第 i 类人群中感染者的治疗恢复率

其中 $i=1$ 表示一般人群, $i=2$ 表示高危人群; $p_1+p_2+p_3=1$, $q_1+q_2+q_3=1$ 。

记总人数 $N=S_1+S_2+I_1+I_2+C_1+C_2+R_1+R_2+T$, 对于任意的 $\phi=(S_i, I_i, C_i, R_i, T)^T \in \mathbb{R}_+^9, i=1,2$, 系统(1)的解 $u(t)=u(t)(\phi):=(S_i(t), I_i(t), C_i(t), R_i(t), T(t))^T, i=1,2$ 在 $t \in [0, \infty)$ 是非负有界的。设 $\omega(\phi)$ 是系统(1)的解半流 $U(t):=u(t):\mathbb{R}_+^9 \rightarrow \mathbb{R}_+^9 (t \geq 0)$ 关于 ϕ 的 ω 极限集, 由系统(1)可得

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda_1 + \Lambda_2 - bN - \mu(C_1 + C_2) - \mu T \leq \Lambda_N - bN.$$

根据[8]中的定理可知系统(1)的可行域为:

$$D = \left\{ (S_1, S_2, I_1, I_2, C_1, C_2, R_1, R_2, T)^T \in \mathbb{R}_+^9, S_1 + S_2 + I_1 + I_2 + C_1 + C_2 + R_1 + R_2 + T \leq \frac{\Lambda_N}{b} \right\}. \quad (2)$$

3. 平衡点和控制再生数

再生数[9]是传染病研究中一个重要的参量。为阻止传染病的蔓延, 人们往往会依据疾病的传播特点采取一些相应的控制措施。控制再生数表示在外界干预措施下, 一个感染者在其感染期内平均能传染多少二代确诊病例。当控制再生数小于零时, 表示疫情能够得到有效控制并且会逐渐消除; 当控制再生数大于零时, 传染病会形成地方病。

显然, 模型(1)存在一个无病平衡点 $E_0 = \left(\frac{\Lambda_1}{b_1}, 0, 0, 0, \frac{\Lambda_2}{b_2}, 0, 0, 0, 0 \right)$, 下面利用下一代矩阵的方法[10]来

计算模型(1)的控制再生数。可得

$$F(E_0) = \begin{pmatrix} \beta_1 \frac{\Lambda_1}{b} & \beta_1 \frac{\Lambda_1}{b} & \beta_1 \frac{\Lambda_1}{b} & \beta_1 \frac{\Lambda_1}{b} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_2 \frac{\Lambda_2}{b} & \beta_2 \frac{\Lambda_2}{b} & \beta_2 \frac{\Lambda_2}{b} & \beta_2 \frac{\Lambda_2}{b} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, V(E_0) = \begin{pmatrix} b + \gamma_1 & 0 & 0 & 0 \\ -p_2 \gamma_1 & b + \mu + \omega_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b + \gamma_2 & 0 \\ 0 & 0 & -q_2 \gamma_2 & b + \mu + \omega_2 \end{pmatrix},$$

$$V^{-1}(E_0) = \begin{pmatrix} \frac{1}{b + \gamma_1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{p_2 \gamma_1}{(b + \gamma_1)(b + \mu + \omega_1)} & \frac{1}{b + \mu + \omega_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{b + \gamma_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{q_2 \gamma_2}{(b + \gamma_2)(b + \mu + \omega_2)} & \frac{1}{b + \mu + \omega_2} \end{pmatrix}$$

因而控制再生数为:

$$\begin{aligned} R_c &= \rho(FV^{-1}|_{E_0}) = R_{c1} + R_{c2} \\ &= \left(\frac{\beta_1 \Lambda_1}{b(b+\gamma_1)} + \frac{\beta_1 \Lambda_1 p_2 \gamma_1}{b(b+\gamma_1)(b+\mu+\omega_1)} \right) + \left(\frac{\beta_2 \Lambda_2}{b(b+\gamma_2)} + \frac{\beta_2 \Lambda_2 q_2 \gamma_2}{b(b+\gamma_2)(b+\mu+\omega_2)} \right) \\ &= \frac{\beta_1 \Lambda_1}{b(b+\gamma_1)} \left(\frac{b+\mu+\omega_1+p_2 \gamma_1}{(b+\mu+\omega_1)} \right) + \frac{\beta_2 \Lambda_2}{b(b+\gamma_2)} \left(\frac{b+\mu+\omega_2+q_2 \gamma_2}{(b+\mu+\omega_2)} \right). \end{aligned} \quad (3)$$

4. 敏感性分析

敏感性分析[11]对于确定影响疾病传播的重要因素至关重要。变量 w 关于 v 的敏感性指数定义为:

$$\Upsilon_v^w = \frac{\partial w}{\partial v} \times \frac{v}{w}.$$

下面将探讨 R_{c1}, R_{c2} 对一些参数的敏感性:

$$\begin{aligned} \frac{\partial R_{c1}}{\partial \beta_1} &= \frac{\Lambda_1(b+\mu+\omega_1+p_2 \gamma_1)}{b(b+\gamma_1)(b+\mu+\omega_1)} > 0, \quad \Upsilon_{\beta_1}^{R_{c1}} = \frac{\partial R_{c1}}{\partial \beta_1} \cdot \frac{\beta_1}{R_{c1}} = \frac{\Lambda_1(b+\mu+\omega_1+p_2 \gamma_1)}{b(b+\gamma_1)(b+\mu+\omega_1)} \cdot \frac{\beta_1}{R_{c1}} = 1, \\ \frac{\partial R_{c2}}{\partial \beta_2} &= \frac{\Lambda_2(b+\mu+\omega_2+q_2 \gamma_2)}{b(b+\gamma_2)(b+\mu+\omega_2)} > 0, \quad \Upsilon_{\beta_2}^{R_{c2}} = \frac{\partial R_{c2}}{\partial \beta_2} \cdot \frac{\beta_2}{R_{c2}} = \frac{\Lambda_2(b+\mu+\omega_2+q_2 \gamma_2)}{b(b+\gamma_2)(b+\mu+\omega_2)} \cdot \frac{\beta_2}{R_{c2}} = 1, \\ \frac{\partial R_{c1}}{\partial p_2} &= \frac{\beta_1 \Lambda_1 \gamma_1}{b(b+\gamma_1)(b+\mu+\omega_1)} > 0, \quad \frac{\partial R_{c2}}{\partial q_2} = \frac{\beta_2 \Lambda_2 \gamma_2}{b(b+\gamma_2)(b+\mu+\omega_2)} > 0, \\ \Upsilon_{p_2}^{R_{c1}} &= \frac{\partial R_{c1}}{\partial p_2} \cdot \frac{p_2}{R_{c1}} = \frac{\beta_1 \Lambda_1 \gamma_1}{b(b+\gamma_1)(b+\mu+\omega_1)} \cdot \frac{p_2}{R_{c1}} = \frac{\gamma_1}{b+\mu+\omega_1+p_2 \gamma_1} < 1, \\ \Upsilon_{q_2}^{R_{c2}} &= \frac{\partial R_{c2}}{\partial q_2} \cdot \frac{q_2}{R_{c2}} = \frac{\beta_2 \Lambda_2 \gamma_2}{b(b+\gamma_2)(b+\mu+\omega_2)} \cdot \frac{q_2}{R_{c2}} = \frac{\gamma_2}{b+\mu+\omega_2+q_2 \gamma_2} < 1. \end{aligned}$$

由上可知, 一般人群中的控制再生数 R_{c1} 是传染率系数 β_1 和急性感染者转至慢性感染者的比例 p_2 的递增函数, 并且对 β_1 的变化最为敏感; 高危人群中的控制再生数 R_{c2} 也是传染率系数 β_2 和急性感染者转至慢性感染者的比例 q_2 的递增函数, 并且对 β_2 的变化最为敏感。因而可以通过降低感染者与一般人群的接触率来减少传染率系数 $\beta_i (i=1,2)$, 使控制再生数降低; 也可以通过提高医疗手段精准检测, 早发现并尽早干预和治疗, 降低急性感染者向慢性感染者转化的比例, 从而控制丙型肝炎的传播。

5. 数值模拟

图2揭示了控制再生数 R_c 对两类人群传染率系数 β_1 和 β_2 的敏感性的变化趋势, 可以看出 R_c 随着 β_1 和 β_2 的增加而增加, 并且随着 β_1 增加的趋势更加明显, 因此适当降低高危人群与总人群的接触率, 可以有效地降低丙型肝炎的传播。

图3刻画了控制再生数 R_c 对两类人群中急性转变至慢性的比例 p_2 和 q_2 的敏感性变化趋势, 可以看出 R_c 随着 p_2 和 q_2 的增加而增加, 并且随 q_2 增加的趋势更加明显。由于在高危人群中, 有 $q_1+q_2+q_3=1$, 固定急性自愈的比例 q_1 不变, 当 q_2 增加时, q_3 会随之降低, 故 R_c 随着 q_3 的增加而降低, 同理可得在一般人群中 R_c 随着 p_3 的增加而降低, 所以早筛查早治疗可以使模型的控制再生数降低, 能有效控制疾病的传播。

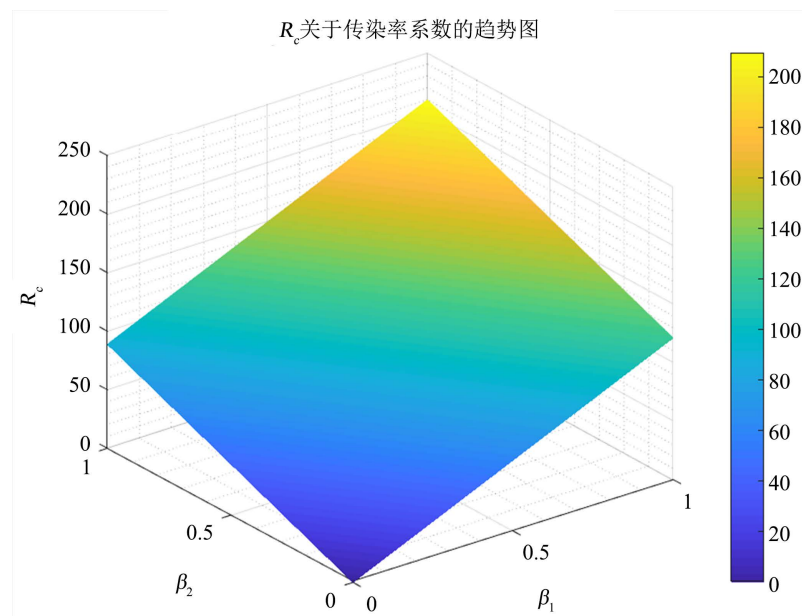


Figure 2. The trend chart of R_c corresponding to the infection rate coefficient
图 2. R_c 关于传染率系数的趋势图

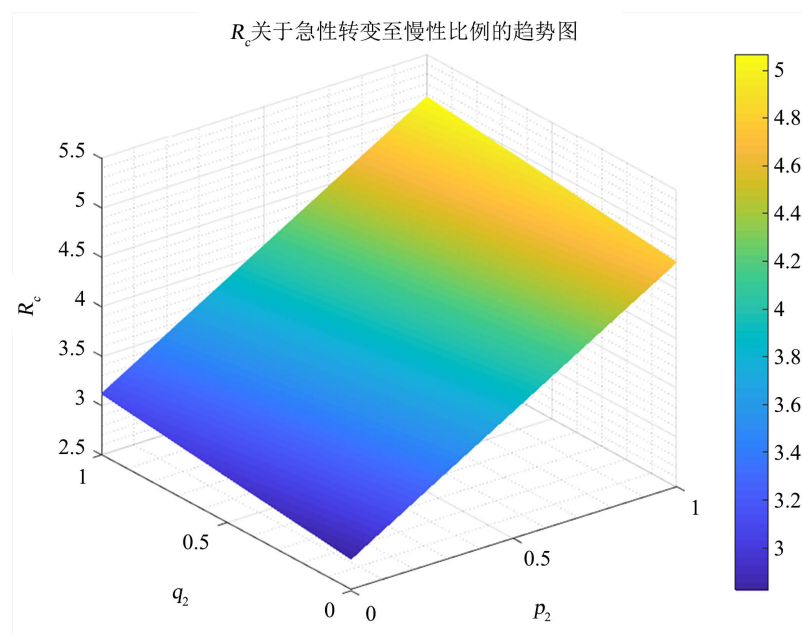


Figure 3. The trend chart of R_c corresponding to the transmission proportion from the acute to the chronic
图 3. R_c 关于急性转变至慢性比例的趋势图

6. 结论

本文研究了丙型肝炎在两类人群中的传播情况，考虑了不同人群传染率系数和急性转变至慢性的比率的异质性因素，构建一类丙型肝炎传染病模型。首先计算得到无病平衡点 E_0 的存在性，其次利用下一代矩阵方法求出控制再生数 R_c ，最后对模型进行了敏感性分析和数值模拟。数值模拟的结果表明控制再生数 R_c 随着传染率系数 β_i ($i=1,2$) 的增加而增加，并且对 β_1 增加的趋势更为明显； R_c 随着急性转变至慢

性的比例 p_2, q_2 的增加而增加, 并且随着高危人群的 q_2 增加的趋势更为明显。当控制高危人群中 q_1 的参数不变, 可以得到 R_c 随着 q_3 的增加而减少, 因此增加对高危人群中急性丙型肝炎患者的早期筛查及治疗, 可以更有效地减少控制再生数, 进而阻止丙型肝炎在人群中的蔓延。

基金项目

北京市教育委员会科研计划项目(SZ202110016008); 北京建筑大学研究生教育教学质量提升项目资助(J2023021)和研究生创新项目(PG2023145)。

参考文献

- [1] 赵文群. 肝病养生保健知识 1288 问[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2012.
- [2] 邓存良. 传染病防治科普读本[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2019.
- [3] Hu, H.J., Yuan, X.P., Huang, L.H., *et al.* (2019) Global Dynamics of an SIRS Model with Demographics and Transfer from Infectious to Susceptible on Heterogeneous Networks. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **16**, 5729-5749. <https://doi.org/10.3934/mbe.2019286>
- [4] Cui, J.A., Zhang, Y.N. and Feng, Z.L. (2019) Influence of Non-Homogeneous Mixing on Final Epidemic Size in a Meta-Population Model. *Journal of Biological Dynamics*, **13**, 31-46. <https://doi.org/10.1080/17513758.2018.1484186>
- [5] 桑梓. 异质性传染病模型的动力学分析和控制措施效果评估[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京理工大学, 2012.
- [6] Lu, L.Q. and Ouyang, Y.F. (2019) Dynamic Vaccination Game in a Heterogeneous Mixing Population. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, **533**, Article 122032. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2019.122032>
- [7] 陈靖宜, 王晓静, 郭松柏, 等. 一类具有早期筛查的丙型肝炎传染病模型分析[J]. 北京建筑大学学报(自然科学版), 2023, 39(3): 97-104. <https://doi.org/10.19740/j.2096-9872.2023.03.12>
- [8] 马知恩, 周义仓, 李承治. 常微分方程稳定性与稳定性方法[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2015.
- [9] van den Driessche, P. and James, W. (2002) Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **180**, 29-48. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6)
- [10] Hassard, B.D., Kazarinoff, N.D. and Wan, Y.H. (1981) Theory and Applications of Hopf Bifurcation. Cambridge University Press, Cambridge.
- [11] Nakul, C., James, M.H. and Jim, M.C. (2008) Determining Important Parameters in the Spread of Malaria through the Sensitivity Analysis of a Mathematical Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, **70**, 1272-1296. <https://doi.org/10.1007/s11538-008-9299-0>