

Dynamics of a TB Model with Vaccination*

Na Chen, Yicang Zhou

School of Mathematics and Statistics, Xi'an Jiaotong University, Xi'an
Email: afish861120@163.com

Received: Jul. 3rd, 2012; revised: Jul. 13th, 2012; accepted: Jul. 21st, 2012

Abstract: We establish and study a TB model with vaccination. The basic reproduction number R_0^{cv} is defined. It is proved that the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable when $R_0^{cv} \leq 1$ by Lyapunov function. The disease is uniformly persistent when $R_0^{cv} > 1$ by using uniformly persistent theory. We also prove that the unique endemic equilibrium is globally asymptotically stable under certain conditions. Finally, we compare the influence of vaccination on the spread of tuberculosis by numerical simulations.

Keywords: TB Model; Vaccination; Lyapunov Function; Globally Asymptotically Stable; Uniformly Persistent

一类考虑接种的结核病模型的稳定性分析*

陈娜, 周义仓

西安交通大学数学与统计学院, 西安
Email: afish861120@163.com

收稿日期: 2012年7月3日; 修回日期: 2012年7月13日; 录用日期: 2012年7月21日

摘要: 本文研究一类考虑接种的结核病模型解的稳定性, 定义了模型的基本再生数 R_0^{cv} 。通过构造 Lyapunov 函数, 证明了当 $R_0^{cv} \leq 1$ 时无病平衡点是全局稳定的; 利用一致持续理论, 证明了当 $R_0^{cv} > 1$ 时疾病将一直存在下去; 也证明了在一定条件下唯一的地方平衡点是全局渐近稳定的。最后通过数值模拟比较了不同的接种情况对结核传播的影响。

关键词: 结核病模型; 接种; Lyapunov 函数; 全局渐近稳定; 一致持续

1. 引言

结核病是一种由结核分枝杆菌感染引起的慢性呼吸道传染病, 可遍及全身多个器官, 最常见的患病部位是肺脏, 占有结核病总数的 80% 以上^[1]。结核病主要是通过呼吸道的飞沫传染, 人体感染结核菌后有一部分人会发病成为结核病患者。世界卫生组织报告, 2011 年全球结核病患者人数约为 880 万, 结核病死亡人数约为 110 万, 结核病仍然是严重威胁人类健康的疾病^[2]。

数学模型能够描述疾病的发展过程和预测疾病的变化趋势, 为人们制定防治策略提供理论基础和数量依据。目前人们已建立了一系列数学模型来研究结核病的传播机制^[3-6], 包括带有快慢进展的 *SEIR* 模型, 将总人口分为易感者类(*S*)、潜伏者类(*E*)和活动性结核病患者(*I*)三类^[3]。受结核菌感染的个体 βSI 被分成两部分: $f\beta SI$ 为

*资助信息: 加拿大 IDRC Research Chair in Modeling and Management of Communicable Diseases 项目(Grant Number: 104519-010)。

快速发病的人数, 而余下的部分 $(1-f)\beta SI$ 进入潜伏者类, 这里 f 表示经快进展发病的比率。单位时间内潜伏者发病的人数为 kE , 这里 k 表示发病率。具有快慢进展的结核病模型表示为^[3]:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} = (1-f)\beta SI - (k + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} = f\beta SI + kE - \mu I. \end{cases} \quad (1)$$

其中, Λ 为人口的出生率, μ 为自然死亡率, d 为因病死亡率。模型(1)的基本再生数为

$$R_0 = f\beta \frac{\Lambda}{\mu} \frac{1}{\mu + d} + (1-f)\beta \frac{\Lambda}{\mu} \frac{k}{k + \mu} \frac{1}{\mu + d}.$$

R_0 表示所有人口均是易感者时一个结核病患者在其整个患病期内产生的活动性结核病患者的人数。基本再生数 R_0 是决定模型(1)的动力学性态的关键参数, 当 $R_0 \leq 1$ 时疾病将随着时间的增加而逐渐消失, 而当 $R_0 > 1$ 时疾病将一直持续下去^[3]。

Lietman 和 Blower 提出了对新生儿个体接种的结核病模型, 他们将易感者类和潜伏者类按接种情况再分为已接种和未接种两类, 从而研究接种在控制结核病流行中的作用, 以此来寻求预防和控制的最优策略^[5]。他们给出了模型的基本再生数 R_0^{cv} , 借助数值模拟分析了接种和治疗对结核发病和死亡的影响。Blower 等在该类模型的基础上利用蒙特卡罗法对接种的作用进行了不确定性和敏感性分析^[6]。本文中我们在不考虑外源性感染的情况下对这类模型进行定性分析, 并通过数值模拟来评价接种在控制结核传播中的作用。

2. 模型和基本再生数

卡介苗是目前最广泛使用的预防结核病疫苗, 现在接种过卡介苗的人数远远超过其它预防疫苗, 然而卡介苗对结核病的防治效果却一直备受争议。很多研究表明婴儿接种卡介苗并不能完全预防结核菌的感染和潜伏者发病, 而且疫苗产生的保护作用随着时间的增加而衰减, 可能在 10~20 年后完全丧失^[7]。在此医学背景的基础上, 我们研究 Lietman 和 Blower 建立的考虑部分免疫和免疫逐渐丧失的结核病模型^[5]。模型把总人口分为六类: 易感者类(S_u 、 S_v)、潜伏者类(E_u 、 E_v)、活动性结核病患者(I)和康复者类(R), 其中 u 和 v 分别表示未接种和已接种的人口。考虑到接种, 我们取 c 表示接种的覆盖率, q 表示接种后成功产生免疫作用的比率; 由于接种产生的免疫作用会随着时间的增加而衰减, 我们用 ω 表示易感者 S_v 因免疫作用丧失而成为 S_u 的比率。另外, 考虑到对结核病患者的治疗, 我们令 r 为治愈率, 其它参数的含义同模型(1)。我们要研究的模型为:

$$\begin{cases} \frac{dS_u}{dt} = (1-cq)\Lambda - \beta_1 S_u I - \mu S_u + \omega S_v, \\ \frac{dS_v}{dt} = cq\Lambda - \beta_2 S_v I - (\mu + \omega)S_v, \\ \frac{dE_u}{dt} = (1-f_1)\beta_1 S_u I - (k_1 + \mu)E_u, \\ \frac{dE_v}{dt} = (1-f_2)\beta_2 S_v I - (k_2 + \mu)E_v, \\ \frac{dI}{dt} = f_1\beta_1 S_u I + f_2\beta_2 S_v I + k_1 E_u + k_2 E_v - (r + \mu + d)I, \\ \frac{dR}{dt} = rI - \mu R. \end{cases} \quad (2)$$

模型(2)中各类人口的初始值都非负。利用再生矩阵的方法^[8], 我们可以得到模型(2)的基本再生数为

$$R_0^{cv} = f_1 \beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right) \frac{1}{r + \mu + d} + (1 - f_1) \beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right) \frac{k_1}{k_1 + \mu} \frac{1}{r + \mu + d} + f_2 \beta_2 \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \frac{1}{r + \mu + d} + (1 - f_2) \beta_2 \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \frac{k_2}{k_2 + \mu} \frac{1}{r + \mu + d}.$$

R_0^{cv} 表示的实际意义为一个结核病患者在一个均是易感者而且对结核病患者进行治疗、对新生儿个体进行接种的人群内, 该患者在整个患病期间所感染的人数, 其中第一、二项分别为该患者在未接种的人群内所产生的新病人数, 而第三、四项为该患者在接种的人群内所产生的新病人数。

为了研究模型(2)的稳定状态, 我们首先给出下面的引理:

引理 模型(2)从初始值 $(S_{u0}, S_{v0}, E_{u0}, E_{v0}, I_0, R_0) \in R_+^6$ 出发的解在区间 $[0, +\infty)$ 上存在唯一并且均是非负的。

证明: 由于模型(2)的右端都是多项式, 所以它的解满足局部的存在唯一性。设该解的最大存在区间为 $[0, a)$, 其中 $a \leq +\infty$ 。

不妨假设 $S_{u0} > 0$, $S_{v0} > 0$, 则对于 $\forall t \in [0, a)$, 必有 $S_u(t) \geq 0$ 。否则, 一定存在充分小的正数 ε 和 $t_0 \in [0, a)$ 使得 $S_u(t)$ 、 $S_v(t)$ 满足当 $t \in (0, t_0)$ 时 $S_u(t) > 0$, $S_v(t) > 0$, 但 $S_u(t_0) = 0$, 并且当 $t \in (t_0, t_0 + \varepsilon)$ 时 $S_u(t) < 0$ 。

由模型(2)的第一个方程可得

$$\frac{dS_u(t_0)}{dt} = (1 - cq)\Lambda + \omega S_v(t_0) > 0.$$

这与当 $t \in (t_0, t_0 + \varepsilon)$ 时 $S_u(t) < 0$ 矛盾。由此, $S_u(t)$ 在区间 $[0, a)$ 内非负。同理可证 $S_v(t)$ 、 $E_u(t)$ 、 $E_v(t)$ 、 $I(t)$ 和 $R(t)$ 也在区间 $[0, a)$ 内非负。

取 $N(t) = S_u(t) + S_v(t) + E_u(t) + E_v(t) + I(t) + R(t)$, 则 $N(t)$ 满足

$$\frac{dN(t)}{dt} = \Lambda - \mu N(t) - dI(t).$$

由于 $I(t)$ 在区间 $[0, a)$ 内非负, 故有 $\frac{dN(t)}{dt} \leq \Lambda - \mu N(t)$ 。对这个不等式两端关于时间 t 从 0 到 t 积分得

$$N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \left(N_0 - \frac{\Lambda}{\mu} \right) e^{-\mu t}, t \in [0, a).$$

所以, $N(t)$ 在区间 $[0, a)$ 上有界。由于模型(2)的解有界, 因此 $a = +\infty$, 即模型(2)的时间 t 可延拓至无穷远^[9]。从而, 我们最终得到模型(2)的解在区间 $[0, +\infty)$ 上是非负的。

由于当 $N(t) > \frac{\Lambda}{\mu}$ 时, $\frac{dN(t)}{dt} < 0$, 故不失一般性, 我们可以仅考虑 $\forall t \in [0, +\infty)$, $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ 。同样由于当 $S_u(t) > \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}$, $S_v(t) > \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}$ 时, $\frac{dS_u(t)}{dt} < 0$, $\frac{dS_v(t)}{dt} < 0$, 故我们也仅考虑 $\forall t \in [0, +\infty)$, $S_u(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}$, $S_v(t) \leq \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}$ 。因此, 我们仅在区域 $\mathcal{P} = \left\{ (S_u, S_v, E_u, E_v, I, R) \in R_+^6 \mid S_u \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, S_v \leq \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, N \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$ 内研究模型(2)的解的性态, 显然 \mathcal{P} 是模型(2)的一个正向不变集。

3. 平衡点的存在性与稳定性

由于平衡点的数量和稳定性对模型解的性态有重要影响, 故我们对平衡点的存在性和稳定性进行讨论。令

$P = (S_u^*, S_v^*, E_u^*, E_v^*, I^*, R^*)$ 为模型(2)的平衡点, 则该平衡点的坐标满足:

$$\begin{cases} (1-cq)\Lambda - \beta_1 S_u^* I^* - \mu S_u^* + \omega S_v^* = 0, \\ cq\Lambda - \beta_2 S_v^* I^* - (\mu + \omega) S_v^* = 0, \\ (1-f_1)\beta_1 S_u^* I^* - (k_1 + \mu) E_u^* = 0, \\ (1-f_2)\beta_2 S_v^* I^* - (k_2 + \mu) E_v^* = 0, \\ f_1 \beta_1 S_u^* I^* + f_2 \beta_2 S_v^* I^* + k_1 E_u^* + k_2 E_v^* - (r + \mu + d) I^* = 0, \\ r I^* - \mu R^* = 0. \end{cases} \quad (3)$$

由等式(3)里的前四个方程, 我们可以得

$$\begin{aligned} S_v^* &= \frac{cq\Lambda}{\beta_2 I^* + \mu + \omega}, & S_u^* &= \frac{(1-cq)\Lambda + \omega S_v^*}{\beta_1 I^* + \mu}, \\ E_v^* &= \beta_2 \frac{1-f_2}{k_2 + \mu} S_v^* I^*, & E_u^* &= \beta_1 \frac{1-f_1}{k_1 + \mu} S_u^* I^*. \end{aligned} \quad (4)$$

把等式(4)中关于 S_u^* 、 S_v^* 、 E_u^* 、 E_v^* 的关系式代入到等式(3)的第五个方程, 我们可以得到一个关于 I^* 的一元三次方程:

$$I^* (AI^{*2} + BI^* + C) = 0. \quad (5)$$

其中, $A = -(r + \mu + d)\beta_1\beta_2 < 0$,

$$\begin{aligned} B &= \beta_1(r + \mu + d)(\mu + \omega) \left\{ \frac{1}{r + \mu + d} \left[\left(f_1\beta_2 + (1-f_1)\beta_2 \frac{k_1}{k_1 + \mu} \right) \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right) + \left(f_2\beta_2 + (1-f_2)\beta_2 \frac{k_2}{k_2 + \mu} \right) \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right] - 1 \right\} \\ &\quad + \beta_1(\mu + \omega) \left(f_1\beta_2 + (1-f_1)\beta_2 \frac{k_1}{k_1 + \mu} \right) \left(\frac{\Lambda}{\mu + \omega} - \frac{\Lambda}{\mu} \right) - (r + \mu + d)\mu\beta_2 \\ &< \beta_1(r + \mu + d)(\mu + \omega)(R_0^{cv} - 1), \end{aligned}$$

$$C = \mu(\mu + \omega)(r + \mu + d)(R_0^{cv} - 1).$$

可见, $I^* = 0$ 是方程(5)的一个根, 而对方程(5)的其它两个根与 A 、 B 、 C 的符号有关. 利用二次函数的有关知识, 我们可得到下面结论:

1) 当 $R_0^{cv} \leq 1$ 时有 $A < 0$, $B < 0$, $C \leq 0$, 则方程(5)不存在正根. 因此, 模型(2)只存在唯一的无病平衡点

$$P_0^{cv} = \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, 0, 0, 0, 0 \right);$$

2) 当 $R_0^{cv} > 1$ 时有 $A < 0$, $C > 0$, 则二次函数 $F(I) = AI^2 + BI + C$ 的图像开口向下, 与 y 轴的上半轴有交点, 故该函数与 x 轴的右半轴一定相交而且交点只有一个, 从而方程(5)存在唯一的正根. 因此, 模型(2)除了无病平衡点 P_0^{cv} 外, 还有唯一的地方病平衡点 $P_1^{cv} = (S_u^*, S_v^*, E_u^*, E_v^*, I^*, R^*)$, 这里 S_u^* 、 S_v^* 、 E_u^* 、 E_v^* 、 I^* 和 R^* 均是正数.

借助 LaSalle-Lyapunov 定理, 我们可以得到在 $R_0^{cv} \leq 1$ 时无病平衡点 P_0^{cv} 的全局稳定性.

定理 1 当 $R_0^{cv} \leq 1$ 时 P_0^{cv} 在区域 \mathcal{Q} 内是全局渐近稳定的, 而当 $R_0^{cv} > 1$ 时 P_0^{cv} 不稳定.

证明: 利用模型(2)在点 P_0^{cv} 的线性化系统和文献[8]的结论可得, 当 $R_0^{cv} < 1$ 时 P_0^{cv} 是局部稳定的, 而当 $R_0^{cv} > 1$ 时 P_0^{cv} 不稳定.

为了证明 P_0^{cv} 的全局稳定性, 我们取 Lyapunov 函数为 $V_{P_0^{cv}} = \frac{k_1}{k_1 + \mu} E_u + \frac{k_2}{k_2 + \mu} E_v + I$, 则函数 $V_{P_0^{cv}}$ 沿着模型(2)的轨线关于 t 的全导数为

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{P_0^{cv}} = \left[f_1 \beta_1 S_u + (1-f_1)\beta_1 \frac{k_1}{k_1 + \mu} S_u + f_2 \beta_2 S_v + (1-f_2)\beta_2 \frac{k_2}{k_2 + \mu} S_v - (r + \mu + d) \right] I. \quad (6)$$

由于在区域 \mathcal{P} 内 $S_u \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}$, $S_v \leq \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}$, 因此对于等式(6), 我们可以最终得到

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{P_0^{cv}} \leq (r + \mu + d)(R_0^{cv} - 1)I \leq 0.$$

可见区域 \mathcal{P} 上包含在点集 $\left\{ (S_u, S_v, E_u, E_v, I, R) \in R_+^6 \mid \frac{dV}{dt} \Big|_{P_0^{cv}} = 0 \right\}$ 内的最大不变集只含有一个无病平衡点 P_0^{cv} 。

因此, 由 LaSalle 不变原理知 P_0^{cv} 是全局渐近稳定的。

对于当 $R_0^{cv} > 1$ 时模型(2)的性态, 我们先给出下面的定理:

定理 2 当 $R_0^{cv} > 1$ 时疾病是一致持续的, 即存在 $\eta > 0$, 使得模型(2)经过任意初始值 $(S_{u0}, S_{v0}, E_{u0}, E_{v0}, I_0, R_0) \in R_+^2 \times \text{int}(R_+^4)$ 的解 $I(t)$ 满足 $\liminf_{t \rightarrow +\infty} I(t) \geq \eta$ 。

证明: 为了应用文献[10]中的定理 4.5, 我们构造下面的集合:

$$X_0 = \left\{ (S_u, S_v, E_u, E_v, I, R) \in \mathcal{P} \mid E_u > 0, E_v > 0, I > 0, R > 0 \right\},$$

$$\partial X_0 = \mathcal{P} \setminus X_0.$$

则 \mathcal{P} 、 X_0 均是模型(2)的正向不变集, 并且 ∂X_0 是区域 \mathcal{P} 中的一个紧集。由于我们所研究的区域 \mathcal{P} 吸引空间 R_+^6 中所有的正半轨, 因此模型(2)是点耗散的。令

$$M_\partial = \left\{ (S_{u0}, S_{v0}, E_{u0}, E_{v0}, I_0, R_0) \in \partial X_0 \mid (S_u(t), S_v(t), E_u(t), E_v(t), I(t), R(t)) \in \partial X_0, \forall t \geq 0 \right\},$$

$$\Omega_{M_\partial} = \bigcup_{\varphi_0 \in M_\partial} \omega(\varphi_0).$$

首先我们证明 $M_\partial = \left\{ (S_{u0}, S_{v0}, 0, 0, 0, 0) \mid 0 \leq S_{u0} \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, 0 \leq S_{v0} \leq \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right\}$ 。显然

$$\left\{ (S_{u0}, S_{v0}, 0, 0, 0, 0) \mid 0 \leq S_{u0} \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, 0 \leq S_{v0} \leq \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right\} \subseteq M_\partial, \text{ 而我们只需证明对}$$

$\forall (S_{u0}, S_{v0}, E_{u0}, E_{v0}, I_0, R_0) \in M_\partial$, 有 $E_u(t) = 0, E_v(t) = 0, I(t) = 0, R(t) = 0, \forall t \geq 0$ 。若不然, 则存在 $t_0 > 0$, 使得 $E_u(t_0), E_v(t_0), I(t_0), R(t_0)$ 中至少有一个大于 0。不妨假定 $I(t_0) > 0$, 则对模型(2)中的第三个方程关于时间 t 从 t_0 到 t 进行积分, 得

$$E_u(t) = E_u(t_0)e^{-(k_1 + \mu)(t-t_0)} + (1 - f_1)\beta_1 \int_{t_0}^t S_u(s)I(s)e^{-(k_1 + \mu)(t-s)} ds \geq (1 - f_1)\beta_1 \int_{t_0}^t S_u(s)I(s)e^{-(k_1 + \mu)(t-s)} ds, t \geq t_0.$$

可见存在充分小的 $\varepsilon_0 > 0$, 使得当 $t \in (t_0, t_0 + \varepsilon_0)$ 时有 $I(t) > 0, E_u(t) > 0$ 。类似地, 利用模型(2)中的第四、六个方程, 我们同样可以找到充分小的 $\varepsilon_0 > 0$, 使得当 $t \in (t_0, t_0 + \varepsilon_0)$ 时有 $E_v(t) > 0, R(t) > 0$ 。此时, 对于 $\forall t \in (t_0, t_0 + \varepsilon_0)$, 有 $(S_u(t), S_v(t), E_u(t), E_v(t), I(t), R(t)) \notin \partial X_0$, 这与假设矛盾。由此, 我们得到

$$M_\partial = \left\{ (S_{u0}, S_{v0}, 0, 0, 0, 0) \mid 0 \leq S_{u0} \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, 0 \leq S_{v0} \leq \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right\}.$$

由于 M_∂ 是模型(2)的不变集并且 P_0^{cv} 吸引从 M_∂ 出发的所有解, 因此, $\Omega_{M_\partial} = \{P_0^{cv}\}$, 而且 $\{P_0^{cv}\}$ 是 Ω_{M_∂} 的一个孤立的非循环覆盖。接下来我们将证明 $\{P_0^{cv}\}$ 对于集合 X_0 是弱排斥的, 即模型(2)经过任意初始值 $\varphi_0 \in X_0$ 的解 $\psi_t(\varphi_0)$ 满足 $\limsup_{t \rightarrow +\infty} d(\psi_t(\varphi_0), P_0^{cv}) > 0$ 。

若不然, 对于 $\forall 0 < \eta < \min \left\{ \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega}, \frac{cq\Lambda}{\mu + \omega} \right\}$, 总存在 $T > 0$, 使得当 $t \geq T$ 时有

$\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \leq S_u(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} + \eta$, $\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \leq S_v(t) \leq \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} + \eta$, $0 \leq E_u(t) \leq \eta$, $0 \leq E_v(t) \leq \eta$, $0 \leq I(t) \leq \eta$, $0 \leq R(t) \leq \eta$ 。因此, 当 $t \geq T$ 时我们有

$$\begin{cases} \frac{dE_u}{dt} \geq (1-f_1)\beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) I - (k_1 + \mu)E_u, \\ \frac{dE_v}{dt} \geq (1-f_2)\beta_2 \left(\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) I - (k_2 + \mu)E_v, \\ \frac{dI}{dt} \geq f_1\beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) I + f_2\beta_2 \left(\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) I + k_1E_u + k_2E_v - (r + \mu + d)I, \\ \frac{dR}{dt} \geq rI - \mu R. \end{cases} \quad (7)$$

考虑系统(7)的辅助系统

$$\begin{cases} \frac{d\bar{E}_u}{dt} = (1-f_1)\beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) \bar{I} - (k_1 + \mu)\bar{E}_u, \\ \frac{d\bar{E}_v}{dt} = (1-f_2)\beta_2 \left(\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) \bar{I} - (k_2 + \mu)\bar{E}_v, \\ \frac{d\bar{I}}{dt} = f_1\beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) \bar{I} + f_2\beta_2 \left(\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) \bar{I} + k_1\bar{E}_u + k_2\bar{E}_v - (r + \mu + d)\bar{I}, \\ \frac{d\bar{R}}{dt} = r\bar{I} - \mu\bar{R}. \end{cases} \quad (8)$$

定义

$$M(\eta) = \begin{bmatrix} -(k_1 + \mu) & 0 & a_{13} & 0 \\ 0 & -(k_2 + \mu) & a_{23} & 0 \\ k_1 & k_2 & a_{33} & 0 \\ 0 & 0 & r & -\mu \end{bmatrix}$$

其中, $a_{13} = (1-f_1)\beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right)$, $a_{23} = (1-f_2)\beta_2 \left(\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right)$,

$$a_{33} = f_1\beta_1 \left(\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) + f_2\beta_2 \left(\frac{cq\Lambda}{\mu+\omega} - \eta \right) - (r + \mu + d).$$

令 $s(M(\eta)) = \max\{\operatorname{Re} \lambda : \lambda \in \sigma(M(\eta))\}$, 其中 $\sigma(M(\eta))$ 为 $M(\eta)$ 的所有特征值构成的集合。当 $R_0^{cv} > 1$ 时, 我们有 $s(M(0)) > 0$ 。由于 $s(M(\eta))$ 关于 η 连续, 故存在充分小的正数 η_0 , 使得当 $0 < \eta < \eta_0$ 时有 $s(M(\eta)) > 0$ 。又由于矩阵 $M(\eta)$ 是合作的, 不可约的, 故 $s(M(\eta))$ 是 $M(\eta)$ 的一个单重特征值, 而且所对应的特征向量为正。因此, 当 $0 < \eta < \eta_0$ 时 $s(M(\eta))$ 是 $M(\eta)$ 的一个单重的正的特征值, 而且所对应的特征向量为正, 从而系统(8)的解 $\bar{E}_u(t)$ 、 $\bar{E}_v(t)$ 、 $\bar{I}(t)$ 、 $\bar{R}(t) \rightarrow +\infty$, 当 $t \rightarrow +\infty$ 。另外, 如果系统(8)的初始值满足: $\bar{E}_{u0} \leq E_{u0}$, $\bar{E}_{v0} \leq E_{v0}$, $\bar{I}_0 \leq I_0$, $\bar{R}_0 \leq R_0$, 则由比较定理^{[11](Theorem B. 1)}知, 模型(2)的解 $E_u(t)$ 、 $E_v(t)$ 、 $I(t)$ 、 $R(t) \rightarrow +\infty$, 当 $t \rightarrow +\infty$, 这与假设矛盾, 故 $\{P_0^{cv}\}$ 对于集合 X_0 是弱排斥的。因此, 根据文献[10]中的定理 4.5 我们得到存在 $\eta > 0$, 使得模型(2)经过任意初始值 $\varphi_0 \in X_0$ 的解 $\psi_t(\varphi_0)$ 满足 $\liminf_{t \rightarrow +\infty} d(\psi_t(\varphi_0), \partial X_0) \geq \eta$ 。从而, 对于给定的 $\eta > 0$, 模型(2)经过任意初始值 $(S_{u0}, S_{v0}, E_{u0}, E_{v0}, I_0, R_0) \in X_0$ 的解 $(S_u(t), S_v(t), E_u(t), E_v(t), I(t), R(t))$ 满足: $\liminf_{t \rightarrow +\infty} E_u(t) \geq \eta$,

$\liminf_{t \rightarrow +\infty} E_v(t) \geq \eta$, $\liminf_{t \rightarrow +\infty} I(t) \geq \eta$, $\liminf_{t \rightarrow +\infty} R(t) \geq \eta$, 即有当 $R_0^{cv} > 1$ 时疾病将一致持续下去。

进一步借助 LaSalle-Lyapunov 定理, 我们还可以得到当 $R_0^{cv} > 1$ 时在一定条件下地方病平衡点 P_1^{cv} 的全局稳定性。

定理 3 若 $R_0^{cv} > 1$ 且下列条件满足:

- 1) $(1-cq)\Lambda \left(f_1 + (1-f_1) \frac{k_1}{k_1 + \mu} \right) \geq k_1 E_u^*$,
- 2) $cq\Lambda \left(f_2 + (1-f_2) \frac{k_2}{k_2 + \mu} \right) \geq \omega S_v^* \left(f_1 + (1-f_1) \frac{k_1}{k_1 + \mu} \right) + k_2 E_v^*$,

其中, S_v^* 、 E_u^* 、 E_v^* 为 S_v 、 E_u 、 E_v 在平衡状态下所对应的值, 则 P_1^{cv} 在区域 \mathcal{Q} 内是全局渐近稳定的。

证明: 对等式(3)进行变形, 我们可以得到

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{(1-cq)\Lambda}{S_u^*} = \beta_1 I^* + \mu - \omega \frac{S_v^*}{S_u^*}, \\ \frac{cq\Lambda}{S_v^*} = \beta_2 I^* + \mu + \omega, \\ k_1 + \mu = (1-f_1)\beta_1 \frac{S_u^* I^*}{E_u^*}, \\ k_2 + \mu = (1-f_2)\beta_2 \frac{S_v^* I^*}{E_v^*}, \\ r + \mu + d = f_1 \beta_1 S_u^* + f_2 \beta_2 S_v^* + k_1 \frac{E_u^*}{I^*} + k_2 \frac{E_v^*}{I^*}, \\ \mu = r \frac{I^*}{R^*}. \end{array} \right. \quad (9)$$

把等式(9)代入到模型(2), 则有

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_u}{dt} = \left[(1-cq)\Lambda \left(\frac{1}{S_u} - \frac{1}{S_u^*} \right) - \beta_1 (I - I^*) + \omega \left(\frac{S_v}{S_u} - \frac{S_v^*}{S_u^*} \right) \right] S_u, \\ \frac{dS_v}{dt} = \left[cq\Lambda \left(\frac{1}{S_v} - \frac{1}{S_v^*} \right) - \beta_2 (I - I^*) \right] S_v, \\ \frac{dE_u}{dt} = (1-f_1)\beta_1 \left(\frac{S_u I}{E_u} - \frac{S_u^* I^*}{E_u^*} \right) E_u, \\ \frac{dE_v}{dt} = (1-f_2)\beta_2 \left(\frac{S_v I}{E_v} - \frac{S_v^* I^*}{E_v^*} \right) E_v, \\ \frac{dI}{dt} = \left[f_1 \beta_1 (S_u - S_u^*) + f_2 \beta_2 (S_v - S_v^*) + k_1 \left(\frac{E_u}{I} - \frac{E_u^*}{I^*} \right) + k_2 \left(\frac{E_v}{I} - \frac{E_v^*}{I^*} \right) \right] I, \\ \frac{dR}{dt} = r \left(\frac{I}{R} - \frac{I^*}{R^*} \right) R. \end{array} \right. \quad (10)$$

令 $x_1 = \frac{S_u}{S_u^*}$, $x_2 = \frac{S_v}{S_v^*}$, $y_1 = \frac{E_u}{E_u^*}$, $y_2 = \frac{E_v}{E_v^*}$, $z = \frac{I}{I^*}$, $w = \frac{R}{R^*}$, 则模型(10)可以表示为

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \left[\frac{(1-cq)\Lambda}{S_u^*} \left(\frac{1}{x_1} - 1 \right) - \beta_1 I^* (z-1) + \omega \frac{S_v^*}{S_u^*} \left(\frac{x_2}{x_1} - 1 \right) \right] x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = \left[\frac{cq\Lambda}{S_v^*} \left(\frac{1}{x_2} - 1 \right) - \beta_2 I^* (z-1) \right] x_2, \\ \frac{dy_1}{dt} = (1-f_1) \beta_1 \frac{S_u^* I^*}{E_u^*} \left(\frac{x_1 z}{y_1} - 1 \right) y_1, \\ \frac{dy_2}{dt} = (1-f_2) \beta_2 \frac{S_v^* I^*}{E_v^*} \left(\frac{x_2 z}{y_2} - 1 \right) y_2, \\ \frac{dz}{dt} = \left[f_1 \beta_1 S_u^* (x_1 - 1) + f_2 \beta_2 S_v^* (x_2 - 1) + k_1 \frac{E_u^*}{I^*} \left(\frac{y_1}{z} - 1 \right) + k_2 \frac{E_v^*}{I^*} \left(\frac{y_2}{z} - 1 \right) \right] z, \\ \frac{dw}{dt} = r \frac{I^*}{R^*} \left(\frac{z}{w} - 1 \right) w. \end{cases} \quad (11)$$

显然, 系统(11)的平衡点 $P_1 = (1, 1, 1, 1, 1, 1)$ 的全局渐近稳定性等价于模型(2)的地方病平衡点 $P_1^{cv} = (S_u^*, S_v^*, E_u^*, E_v^*, I^*, R^*)$ 的全局渐近稳定性。

取 Lyapunov 函数为

$$\begin{aligned} V_{P_1}(t) &= \frac{f_1 \beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 I^*} (x_1 - 1 - \ln x_1) + \frac{f_2 \beta_2 S_v^* I^* + k_2 E_v^*}{\beta_2 I^*} (x_2 - 1 - \ln x_2) \\ &+ \frac{k_1 E_u^{*2}}{(1-f_1) \beta_1 S_u^* I^*} (y_1 - 1 - \ln y_1) + \frac{k_2 E_v^{*2}}{(1-f_2) \beta_2 S_v^* I^*} (y_2 - 1 - \ln y_2) + I^* (z - 1 - \ln z). \end{aligned}$$

对函数 V_{P_1} 沿着系统(11)的轨线关于 t 求导, 进行整理后得

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} \Big|_{P_1} &= \frac{f_1 \beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 I^*} (x_1 - 1) \left[\frac{(1-cq)\Lambda}{S_u^*} \left(\frac{1}{x_1} - 1 \right) - \beta_1 I^* (z-1) + \omega \frac{S_v^*}{S_u^*} \left(\frac{x_2}{x_1} - 1 \right) \right] \\ &+ \frac{f_2 \beta_2 S_v^* I^* + k_2 E_v^*}{\beta_2 I^*} (x_2 - 1) \left[\frac{cq\Lambda}{S_v^*} \left(\frac{1}{x_2} - 1 \right) - \beta_2 I^* (z-1) \right] \\ &+ \frac{k_1 E_u^{*2}}{(1-f_1) \beta_1 S_u^* I^*} (1-f_1) \beta_1 \frac{S_u^* I^*}{E_u^*} \left(\frac{x_1 z}{y_1} - 1 \right) (y_1 - 1) \\ &+ \frac{k_2 E_v^{*2}}{(1-f_2) \beta_2 S_v^* I^*} (1-f_2) \beta_2 \frac{S_v^* I^*}{E_v^*} \left(\frac{x_2 z}{y_2} - 1 \right) (y_2 - 1) \\ &+ I^* (z-1) \left[f_1 \beta_1 S_u^* (x_1 - 1) + f_2 \beta_2 S_v^* (x_2 - 1) + k_1 \frac{E_u^*}{I^*} \left(\frac{y_1}{z} - 1 \right) + k_2 \frac{E_v^*}{I^*} \left(\frac{y_2}{z} - 1 \right) \right] \\ &= \left((1-cq)\Lambda \frac{f_1 \beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 S_u^* I^*} - k_1 E_u^* \right) \left(2 - x_1 - \frac{1}{x_1} \right) \\ &+ \left(cq\Lambda \frac{f_2 \beta_2 S_v^* I^* + k_2 E_v^*}{\beta_2 S_v^* I^*} - k_2 E_v^* - \omega S_v^* \frac{f_1 \beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 S_u^* I^*} \right) \left(2 - x_2 - \frac{1}{x_2} \right) \\ &+ \omega S_v^* \frac{f_1 \beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 S_u^* I^*} \left(3 - x_1 - \frac{1}{x_2} - \frac{x_2}{x_1} \right) \\ &+ k_1 E_u^* \left(3 - \frac{1}{x_1} - \frac{x_1 z}{y_1} - \frac{y_1}{z} \right) + k_2 E_v^* \left(3 - \frac{1}{x_2} - \frac{x_2 z}{y_2} - \frac{y_2}{z} \right). \end{aligned}$$

由算术平均数不小于几何平均数可知, 当定理 3 的条件成立时,

$$(1-cq)\Lambda \frac{f_1\beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 S_u^* I^*} - k_1 E_u^* = (1-cq)\Lambda \left(f_1 + (1-f_1) \frac{k_1}{k_1 + \mu} \right) - k_1 E_u^* \geq 0,$$

$$cq\Lambda \frac{f_2\beta_2 S_v^* I^* + k_2 E_v^*}{\beta_2 S_v^* I^*} - k_2 E_v^* - \omega S_v^* \frac{f_1\beta_1 S_u^* I^* + k_1 E_u^*}{\beta_1 S_u^* I^*} = cq\Lambda \left(f_2 + (1-f_2) \frac{k_2}{k_2 + \mu} \right) - \omega S_v^* \left(f_1 + (1-f_1) \frac{k_1}{k_1 + \mu} \right) - k_2 E_v^* \geq 0,$$

则对于 $\forall x_1, x_2, y_1, y_2, z > 0$, 有 $\frac{dV}{dt}|_H \leq 0$ 。

由于等式 w 当且仅当 $x_1 = x_2 = 1, y_1 = y_2 = z$, 而系统(11)在

$\{(x_1, x_2, y_1, y_2, z, w) | x_1 = x_2 = 1, y_1 = z = y_2, x_1, x_2, y_1, y_2, z, w > 0\}$ 的最大不变集为单点集 $\{(1,1,1,1,1,1)\}$, 因此, 由 LaSalle 不变性原理知 P_1 是全局渐近稳定的, 即我们最终得到 P_1^{cv} 在区域 \mathcal{P} 内全局渐近稳定。

下面通过数值模拟来展示我们的理论结果。取定 $\Lambda = 200,000$, $c = 0.98$, $q = 0.68$, $\beta_1 = 9.3 \times 10^{-7}$, $\beta_2 = 6.19 \times 10^{-7}$, $f_1 = 0.05$, $f_2 = 0.033$, $k_1 = 0.003$, $k_2 = 0.002$, $\omega = 1/30$, $r = 0.85$, $\mu = 1/70$, $d = 0.06$, 则我们有选取的参数值满足定理 3 的条件, 并且基本再生数 $R_0^{cv} = 2.706$ 。图 1 显示了从六组不同初始值出发, 模型(2)的解最终趋于平衡态。

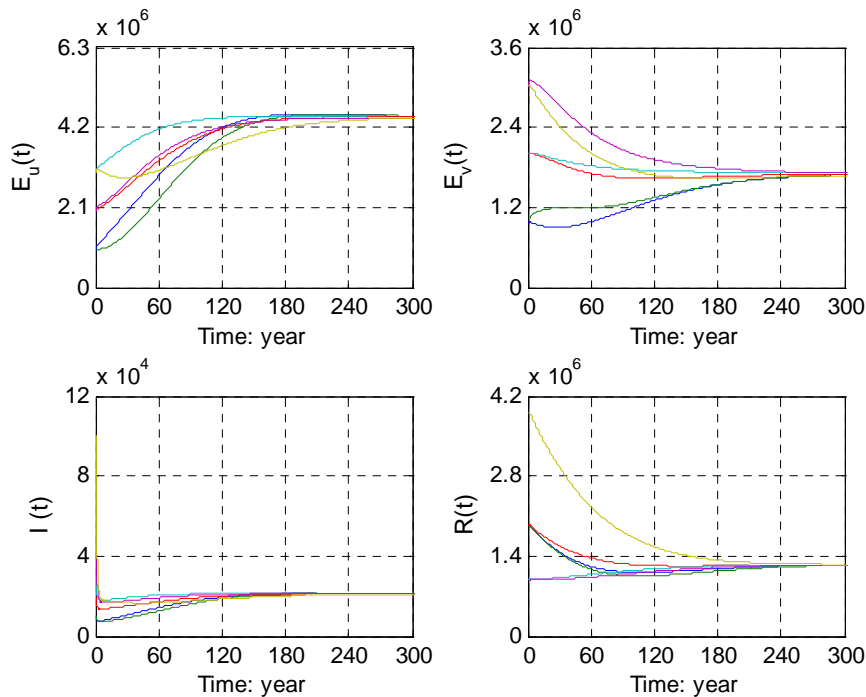


Figure 1. The asymptotic behavior of the endemic equilibrium

图 1. 地方病平衡点 P_1^{cv} 的渐近性态

最后我们通过变化模型(2)中影响接种效果的参数值来评价接种对控制结核病传播的作用。取 $c = q = 0$, 其它参数与前面相同, 即没有采取接种措施, 这时所对应的基本再生数 $R_0 = 3.027$ 。下面再比较三种不同的接种效果: 1) 取 $c = q = 0.3$, 即减少人群中接种的覆盖率和接种后成功产生免疫作用的比率, 所对应的基本再生数 $R_0^{cv} = 2.984$; 2) 取 $k_2 = 0.001$, 即增强接种对控制潜伏人群发病的作用, 则所对应的基本再生数 $R_0^{cv} = 2.602$; 3) 取 $\omega = 1/60$, 即提高接种所持续的保护时间, 则所对应的基本再生数 $R_0^{cv} = 2.534$ 。这几种情况下结核患者人数 $I(t)$ 随时间的变化在图 2 中给出。

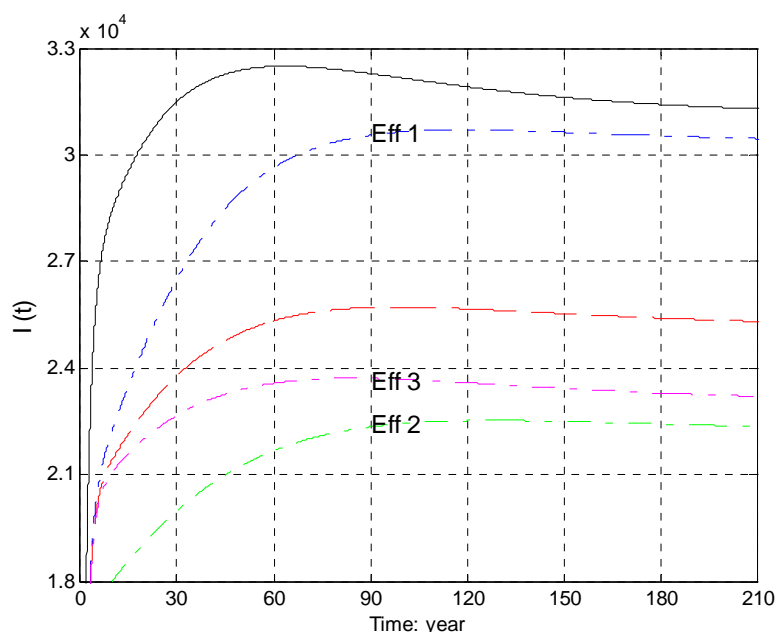


Figure 2. Effects of vaccination against the spread of TB
图 2. 不同的接种效果对结核病传播的影响

图 2 中的实线表示没有采取接种措施, 虚线对应图 1 中的接种效果, 点划线表示三种不同的接种效果。我们从图 2 上看到, 接种虽然没有消灭结核病, 但是能不同程度地降低患病人数, 缩短患病人口达到平衡状态的时间, 从而在一定程度上达到控制结核病传播的效果。在平衡状态下与图 1 对应的患病人数相比, 1) 中由于接种减少, 患病人数由原来的约 25,500 人上升到 30,500 人; 2) 中由于接种增加使得患病人数降为 22,400 人; 3) 中的接种效果也在提高, 但没有 2) 好。可见增加 c 、 q 的值以及减少 k_2 、 ω 等的值, 有利于使人群内更多的个体获得因接种产生的免疫力并且受到长期保护, 这将增强人群抵抗结核的能力, 由此, 在治疗的同时扩大接种覆盖率和提高接种效果更益于结核的防控。同时我们也看到参数 k_2 对患病人数的变化最为敏感, 这主要是源于绝大多数感染个体处于潜伏状态而没有发病。另外, 如果接种能达到终身免疫的效果, 使得结核病无法在人群内传播, 这时结核病将有望得到根除。

4. 结论

我们在本文中研究了一类考虑接种的结核病模型, 得到了疾病流行的阈值条件 R_0^{cv} , 并且分析了模型的动力学性态。结果表明: 当 $R_0^{cv} \leq 1$ 时无病平衡点全局稳定; 当 $R_0^{cv} > 1$ 时疾病一致持续存在; 进一步在一定条件下借助于 Lyapunov 函数, 我们证明了唯一正平衡点的全局稳定性。通过数值模拟, 我们得出在有效治疗下提高人群中受接种保护的比率以及降低快慢发病率、免疫作用丧失等比率, 将增强人群抵抗结核的能力, 从而更有利于结核的防控。尽管我们没有找到合适 Lyapunov 函数来说明地方病平衡点的全局稳定性, 但数值模拟显示正平衡态也可能是全局渐近稳定的。由于被结核菌感染的个体除了会发生内源性发病外, 还存在有外源性发病; 另外, 已治愈的结核病患者仍可以再次由外界感染结核菌而发病, 而这些在我们的模型中均没有考虑, 因此, 这些将是我们以后的工作中所涉及的, 进一步研究接种对控制结核病传播的作用。

参考文献 (References)

- [1] 马珂, 朱莉贞, 潘毓萱. 结核病[M]. 人民卫生出版社, 2009: 33-41.
- [2] WHO. Global tuberculosis control. WHO Report. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [3] S. M. Blower, A. R. Mclean, T. C. Porco, et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. Nature Medicine, 1995, 1(8):

- 815-821.
- [4] T. C. Proco. Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theoretical Population Biology*, 1998, 54(2): 117-132.
 - [5] T. Lietman, S. M. Blower. Potential impact of tuberculosis vaccines as epidemic control agents. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(2): 316-322.
 - [6] E. Ziv, C. L. Daley and S. Blower. Potential public health impact of new tuberculosis vaccines. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10(9): 1529-1535.
 - [7] 王真行, 史久华. 卡介苗在免疫规划中的应用. *国外医学(预防、诊断、治疗用生物制品分册)*[J]. 2001, 24(5): 204-206.
 - [8] P. Van den Driessche, J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 2002, 180: 29-48.
 - [9] 马知恩, 周义仓. 常微分方程定性方法与稳定性方法[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 3-9.
 - [10] H. R. Thieme. Persistence under relaxed point-dissipativity (with application to an epidemic model). *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1993, 24(2): 407-435.
 - [11] H. L. Smith, P. E. Walman. *The theory of the chemostat: Dynamics of microbial competition*. Cambridge University Press, 1995: 261-268.