

一类具有复发和潜伏期传染的 SEICR 丙肝模型*

康玉娇¹, 张太雷¹, 马怡婷¹, 刘俊利²

1. 长安大学理学院, 陕西 西安 710064

2. 西安工程大学理学院, 陕西 西安 710048

摘要: 依据丙肝的传播机理, 我们建立了一类潜伏期具有传染性并且考虑复发效应的 SEICR 丙肝模型, 给出了模型的基本再生数。证明了当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 无病平衡点全局渐近稳定; 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 无病平衡点不稳定且地方病平衡点全局渐近稳定。选取陕西省丙肝患者病例数据, 利用模型数值模拟未来几年丙肝的流行趋势。最后进行参数的敏感性分析, 结果表明近几年丙肝患者还将持续增加。提高公众对丙肝的检测意识、加强免疫力可以提升丙肝患者的恢复率同时减少疾病复发的可能性, 这样可以控制丙肝的进一步蔓延。

关键词: SEICR 模型; 丙型肝炎; 稳定性; 数值模拟

中图分类号: O175.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2023)03-0149-12

An SEICR hepatitis C model with relapse and latent infection

KANG Yujiao¹, ZHANG Tailei¹, MA Yiting¹, LIU Junli²

1. School of Sciences, Chang'an University, Xi'an 710064, China

2. School of Science, Xi'an Polytechnic University, Xi'an 710048, China

Abstract: According to the transmission mechanism of hepatitis C, we establish an SEICR hepatitis C model with infectious latency and relapse effect, and give the basic reproductive number of the model. It is proved that the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable when $\mathcal{R}_0 < 1$; the disease-free equilibrium is unstable and the endemic equilibrium is globally asymptotically stable when $\mathcal{R}_0 > 1$. Choosing the case data of hepatitis C patients of Shaanxi Province, we use the model to simulate the epidemic trend of hepatitis C in the next a few years. Finally, the sensitivity analysis of parameters shows that the number of hepatitis C cases will continue to increase in recent years. Improving public awareness of hepatitis C detection and strengthening immunity can improve the recovery rate of hepatitis C patients and reduce the proportion of disease relapse, so as to control the further spread of hepatitis C.

Key words: SEICR model; hepatitis C; stability; numerical simulation

丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus)是一种血源性病毒, 丙肝是由其引起的肝脏炎症, 大多数感染是通过不安全的注射方法、不安全的医疗保健、未经筛查的输血、注射吸毒和导致接触血液的性行为而发生的。该病毒会通过血液循环进入肝脏, 大量繁殖, 导致机体产生炎症反应, 严重的可导致肝硬化和肝癌。丙肝患者分为急性期和慢性期, 急性感染者通常没有明显的症状, 大多数不会危及生命, 大约 30%(15%~45%)的感染者在感染后 6 个月内自发清除病毒, 无需任何治疗, 其余 70%(55%~85%)的人将发展为慢性

* 收稿日期: 2022-01-16

录用日期: 2022-09-21

网络首发日期: 2023-03-19

基金项目: 陕西省自然科学基金(2022JM-023); 国家自然科学基金(12271058)

作者简介: 康玉娇(1998年生), 女; 研究方向: 生物数学; E-mail: kyj980410@163.com

通信作者: 张太雷(1980年生), 男; 研究方向: 常微分方程及其应用; E-mail: tlzhang@chd.edu.cn

感染患者(Chen et al., 2006; Rao et al., 2020), 在慢性感染者中 20 年内发生肝硬化的风险从 15%-30% 不等(Murakami et al., 1999)。近年来, 我国的丙肝患者在持续增加, 且平均患病率达到 3.2%, 全国范围内病毒的携带者超过 4 000 万人。

对于丙肝的传播机理, 国内外学者做了较为深入的研究(Elbasha, 2013; 董亚丽, 2017; Kitagawa et al., 2019; Cui et al., 2020; 贾璐等, 2021; 王媛等, 2021)。Yuan et al. (2008) 提出了一个具有急性和慢性阶段的模型, 该模型类似于丙肝的传播, 但是没有考虑急性感染阶段的恢复。Zeiler et al. (2010) 考虑免疫力减弱的情况下, 恢复者丧失免疫力再次成为易感者, 建立了 SIRS 模型。Stocks et al. (2020) 针对注射吸毒者建立了丙肝传播模型, 结果表明针头交换项目和 DAA 治疗可以降低注射吸毒者中丙肝的流行率。Zhang et al. (2012) 提出了慢性转为易感者的二次感染模型, 数值模拟结果显示检测和控制急性和慢性阶段对于降低患病率很重要, 降低宿主的传染性也是降低患病率的主要措施。上述研究工作未考虑潜伏期的传染性且慢性患者并不完全由急性患者转变而来, 此外丙肝恢复者仍有可能再次复发等因素。因此, 我们将在丙肝动力学建模中引入这些因素, 建立一类潜伏期具有传染性并且考虑复发效应的丙型肝炎模型。

1 模型建立

将某一区域内 t 时刻的总人口 $N(t)$ 分成易感者 $S(t)$ 、潜伏者 $E(t)$ 、急性感染者 $I(t)$ 、慢性感染者 $C(t)$ 和恢复者 $R(t)$, 建立了一类具有复发和潜伏期传染的 SEICR 模型, 传染病模型仓室图如下所示。

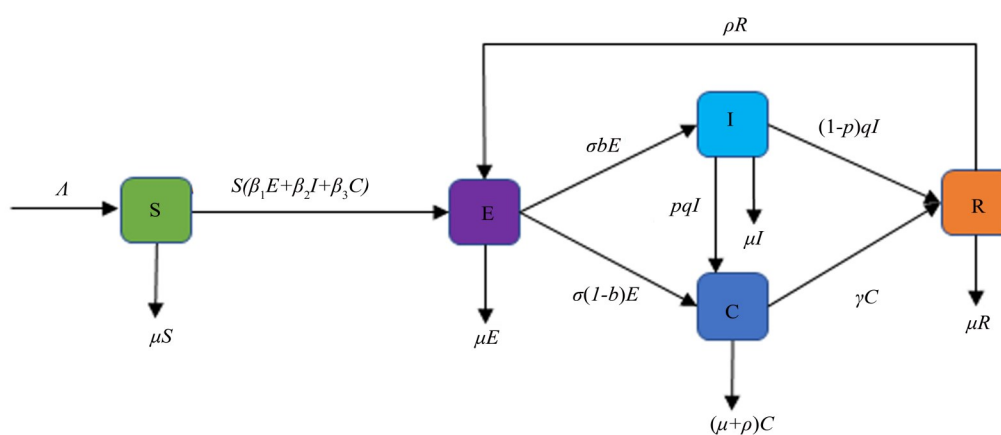


图 1 丙肝模型的仓室图

Fig. 1 Warehouse diagram of hepatitis C model

相应的常微分方程模型如下

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - S(\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C) - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} = S(\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C) - (\sigma + \mu)E + \rho R, \\ \frac{dI}{dt} = \sigma b E - (q + \mu)I, \\ \frac{dC}{dt} = \sigma(1-b)E + p q I - (\gamma + \alpha + \mu)C, \\ \frac{dR}{dt} = (1-p)q I + \gamma C - (\mu + \rho)R, \end{cases} \quad (1)$$

其中 Λ 表示人口的常数输入, μ 表示自然死亡率, α 表示因病死亡率, β_1 表示潜伏者的传染率, β_2 表示急性感染者的传染率, β_3 表示慢性感染者的传染率, σ 表示潜伏者到感染者的转移率, 潜伏者分别以 b 和 $1-b$ 的比率转为急性感染者和慢性感染者, q 表示急性感染者的转移率, 急性感染者分别以 p 和 $1-p$ 的比率转为慢性感染者和恢复者, γ 表示慢性感染者的恢复率, ρ 表示丙肝恢复者的复发率。

容易看出, 模型(1)的解具有非负性, 将模型(1)的 5 个方程相加得

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - \alpha C \leq \Lambda - \mu N.$$

则模型(1)的最大正向不变集为

$$X = \left\{ (S, E, I, C, R) \in \mathbb{R}_+^5; S + E + I + C + R \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}.$$

接下来将在 X 中研究模型(1)解的动力学性质。

2 平衡点的存在性

平衡点对于模型(1)的研究起着至关重要的作用, 故本节将先讨论两类平衡点的存在性。

模型(1)总存在无病平衡点 $P_0\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right)$. 根据再生矩阵方法(van den Driessche et al., 2002)得到模型(1)的基本再生数

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 = & \frac{\Lambda}{\mu} \frac{\beta_1 M_2 M_3 M_4 + \beta_2 \sigma b M_3 M_4 + \beta_3 \sigma (1 - b) M_2 M_4 + \beta_3 \sigma b p q M_4}{M_1 M_2 M_3 M_4} \\ & + \frac{\gamma \rho \sigma (1 - b) M_2 + \rho \sigma b (1 - p) q M_3 + \gamma \rho \sigma b p q}{M_1 M_2 M_3 M_4}, \end{aligned}$$

其中 $M_1 = \sigma + \mu$, $M_2 = q + \mu$, $M_3 = \gamma + \alpha + \mu$, $M_4 = \rho + \mu$. 关于模型(1)平衡点的存在性, 有如下结论。

定理 1 当 $\mathcal{R}_0 \leq 1$ 时, 模型(1)仅存在无病平衡点 $P_0\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right)$; 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 除了无病平衡点外, 模型(1)还存在唯一的地方病平衡点 $P^*(S^*, E^*, I^*, C^*, R^*)$.

证明 只需证明当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 模型(1)存在地方病平衡点 P^* . 若地方病平衡点 P^* 存在, 则满足代数方程

$$\begin{cases} \Lambda - S^*(\beta_1 E^* + \beta_2 I^* + \beta_3 C^*) - \mu S^* = 0, \\ S^*(\beta_1 E^* + \beta_2 I^* + \beta_3 C^*) - (\sigma + \mu)E^* + \rho R^* = 0, \\ \sigma b E^* - (q + \mu)I^* = 0, \\ \sigma(1 - b)E^* + p q I^* - (\gamma + \alpha + \mu)C^* = 0, \\ (1 - p)q I^* + \gamma C^* - (\mu + \rho)R^* = 0. \end{cases} \quad (2)$$

求得

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{M_1 M_2 M_3 M_4 - \gamma \rho \sigma (1 - b) M_2 - \rho \sigma b (1 - p) q M_3 - \gamma \rho \sigma b p q}{\mu M_2 M_3 M_4} E^*, \\ I^* &= \frac{\sigma b}{M_2} E^*, \\ C^* &= \frac{\sigma b p q + \sigma (1 - b) M_2}{M_2 M_3} E^*, \\ R^* &= \frac{\sigma b (1 - p) q M_3 + \gamma \sigma (1 - b) M_2 + \gamma \rho \sigma b p q}{M_2 M_3 M_4} E^*, \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} E^* &= \frac{\mu M_1 M_2^2 M_3^2 M_4}{\left[\beta_1 M_2 M_3 + \beta_2 \sigma b M_3 + \beta_3 \sigma (1 - b) M_2 + \beta_3 \sigma b p q \right]} \\ &\quad \times \frac{1}{M_1 M_2 M_3 M_4 - \rho \sigma b (1 - p) q M_3 - \gamma \rho \sigma (1 - b) M_2 - \gamma \rho \sigma b p q} (\mathcal{R}_0 - 1). \end{aligned}$$

只需证 $M_1 M_2 M_3 M_4 - \rho \sigma b (1 - p) q M_3 - \gamma \rho \sigma (1 - b) M_2 - \gamma \rho \sigma b p q > 0$. 计算得

$$\begin{aligned}
& M_1 M_2 M_3 M_4 - \rho \sigma b(1-p)qM_3 - \gamma \rho \sigma(1-b)M_2 - \gamma \rho \sigma b p q \\
& > \rho \sigma [M_2 M_3 - b(1-p)qM_3 - \gamma(1-b)M_2 - \gamma b p q] \\
& = \rho \sigma [b(1-p)M_2 M_3 + (1-b)M_2 M_3 + b p M_2 M_3 - b(1-p)qM_3 - \gamma(1-b)M_2 - \gamma b p q] \\
& = \rho \sigma \left\{ [b(1-p)M_3(M_2 - q)] + [(1-b)M_2(M_3 - \gamma)] + [b p(M_2 M_3 - \gamma q)] \right\} > 0.
\end{aligned}$$

于是, 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, $E^* > 0$. 从而得到了模型(1)的两种平衡点。

注 1 研究平衡点对于研究疾病的稳定性具有重要的意义。无病平衡点对应着疾病消亡的状态, 地方病平衡点对应着疾病持续存在而形成地方病的状态。

3 无病平衡点的全局稳定性

本节中, 我们对无病平衡点进行的研究, 通过系列证明, 为疾病的控制提供理论支撑, 有重要的参考意义。首先, 讨论无病平衡点的局部性质。

定理 2 当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时, 若 $\rho < \min\{q, \gamma + \alpha\}$, 无病平衡点 P_0 局部渐近稳定; 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 无病平衡点 P_0 不稳定。

证明 模型(1)的右端在 $P_0\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right)$ 处的雅可比矩阵为

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} & -\beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} & -\beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & -M_1 + \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} & \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} & \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} & \rho \\ 0 & \sigma b & -M_2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma(1-b) & p q & -M_3 & 0 \\ 0 & 0 & (1-p)q & \gamma & -M_4 \end{pmatrix}.$$

记 $J(P_0)$ 的特征方程为 $(\lambda + \mu)g(\lambda) = 0$, 令 $g(\lambda) = \lambda^4 + b_1 \lambda^3 + b_2 \lambda^2 + b_3 \lambda + b_4$, 其中

$$b_1 = M_1 + M_2 + M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} + M_4 > 0,$$

$$\begin{aligned}
b_2 &= \left[M_1 M_2 + M_1 M_3 + M_2 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma(1-b) \right] \\
&+ \left(M_1 + M_2 + M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} \right) M_4 > 0,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b_3 &= \left[M_1 M_2 + M_1 M_3 + M_2 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma(1-b) \right] M_4 \\
&+ \left[-\frac{\Lambda}{\mu} (\beta_1 M_2 M_3 + \beta_2 \sigma b M_3 + \beta_3 \sigma(1-b) M_2 + \beta_3 \sigma b p q) + M_1 M_2 M_3 \right] \\
&- \gamma \rho \sigma(1-b) - \rho \sigma b(1-p)q \\
&> \left[M_1 M_2 + M_1 M_3 + M_2 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma(1-b) \right] M_4 \\
&+ M_1 M_2 M_3 (1 - \mathcal{R}_0) > 0,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
b_4 &= \left[-\frac{\Lambda}{\mu} (\beta_1 M_2 M_3 + \beta_2 \sigma b M_3 + \beta_3 \sigma(1-b) M_2 + \beta_3 \sigma b p q) + M_1 M_2 M_3 \right] M_4 \\
&- \gamma \rho \sigma b p q - \gamma \rho \sigma(1-b) M_2 - \rho \sigma b(1-p)q M_3 \\
&= M_1 M_2 M_3 M_4 (1 - \mathcal{R}_0) > 0.
\end{aligned}$$

记

$$\begin{aligned}
a_1 &= M_1 + M_2 + M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} > 0, \\
a_2 &= M_1 M_2 + M_1 M_3 + M_2 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma (1 - b) > 0, \\
a_3 &= -\frac{\Lambda}{\mu} (\beta_1 M_2 M_3 + \beta_2 \sigma b M_3 + \beta_3 \sigma (1 - b) M_2 + \beta_3 \sigma b p q) + M_1 M_2 M_3 > 0.
\end{aligned}$$

则有

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 - a_3 &= \left(M_1 + M_2 + M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} \right) \\
&\quad \times \left[M_1 M_2 + M_1 M_3 + M_2 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma (1 - b) \right] \\
&\quad + \frac{\Lambda}{\mu} (\beta_1 M_2 M_3 + \beta_2 \sigma b M_3 + \beta_3 \sigma (1 - b) M_2 + \beta_3 \sigma b p q) - M_1 M_2 M_3 \\
&= \left(M_1 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} \right) \left[M_1 M_2 + M_1 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma (1 - b) \right] \\
&\quad + (M_2 + M_3) \left[M_1 M_2 + M_1 M_3 - \beta_1 \frac{\Lambda}{\mu} (M_2 + M_3) - \beta_2 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma b - \beta_3 \frac{\Lambda}{\mu} \sigma (1 - b) \right] \\
&\quad + (M_2 + M_3) M_2 M_3 + \frac{\Lambda}{\mu} (\beta_2 \sigma b M_3 + \beta_3 \sigma (1 - b) M_2 + \beta_3 \sigma b p q) > 0.
\end{aligned}$$

于是

$$\begin{aligned}
b_1 b_2 - b_3 &= (a_1 + M_4)(a_2 + a_1 M_4) - a_2 M_4 - a_3 + \gamma \rho \sigma (1 - b) + \rho \sigma b (1 - p) q \\
&= a_1 a_2 + a_1^2 M_4 + a_2 M_4 + a_1 M_4^2 + \gamma \rho \sigma (1 - b) + \rho \sigma b (1 - p) q - a_2 M_4 - a_3 \\
&= (a_1 a_2 - a_3) + a_1^2 M_4 + a_1 M_4^2 + \gamma \rho \sigma (1 - b) + \rho \sigma b (1 - p) q > 0.
\end{aligned}$$

且有

$$\begin{aligned}
&(b_1 b_2 - b_3) b_3 - b_1^2 b_4 \\
&= \left[(a_1 a_2 - a_3) + a_1^2 M_4 + a_1 M_4^2 + \gamma \rho \sigma (1 - b) + \rho \sigma b (1 - p) q \right] \\
&\quad \times \left[a_2 M_4 + a_3 - \gamma \rho \sigma (1 - b) - \rho \sigma b (1 - p) q \right] \\
&\quad - (a_1 + M_4)^2 \left[a_3 M_4 - \gamma \rho \sigma b p q - \gamma \rho \sigma (1 - b) M_2 - \rho \sigma b (1 - p) q M_3 \right] \\
&= (a_1 a_2 - a_3) a_2 M_4 + (a_1 a_2 - a_3) a_3 + a_1^2 a_2 M_4^2 + a_1^2 a_3 M_4 + a_1 a_2 M_4^3 + a_1 a_3 M_4^2 \\
&\quad + a_2 M_4 \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] + a_3 \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] \\
&\quad + (a_1 + M_4)^2 \rho \sigma \left[\gamma b p q + \gamma (1 - b) M_2 + b (1 - p) q M_3 \right] \\
&\quad - (a_1 a_2 - a_3) \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] - a_1^2 M_4 \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] \\
&\quad - a_1 M_4^2 \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] - \left\{ \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] \right\}^2 \\
&\quad - a_1^2 a_3 M_4 - a_3 M_4^3 - 2 a_1 a_3 M_4^2 \\
&= (a_1 a_2 - a_3) b_3 + \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] b_3 \\
&\quad + (a_1 + M_4)^2 \rho \sigma \left[\gamma b p q + \gamma (1 - b) M_2 + b (1 - p) q M_3 \right] \\
&\quad + M_4^3 (a_1 a_2 - a_3) - a_1 M_4 (a_1 + M_4) \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] + a_1 M_4^2 (a_1 a_2 - a_3) \\
&= (a_1 a_2 - a_3) b_3 + \rho \sigma \left[\gamma (1 - b) + b (1 - p) q \right] b_3 + a_1 M_4^2 (a_1 a_2 - a_3) + M_4^3 (a_1 a_2 - a_3) \\
&\quad + (a_1 + M_4) \rho \sigma \left\{ \gamma (1 - b) \left[(a_1 + M_4) M_2 - a_1 M_4 \right] + b (1 - p) q \left[(a_1 + M_4) M_3 - a_1 M_4 \right] \right\} \\
&\quad + (a_1 + M_4)^2 \rho \sigma \gamma b p q.
\end{aligned}$$

当 $\rho < \min \{q, \gamma + \alpha\}$ 时, 有 $(b_1 b_2 - b_3) b_3 - b_1^2 b_4 > 0$.

根据 Routh-Hurwitz 判据(马知恩等,2001),当 $\mathcal{R}_0 < 1$ 时,无病平衡点 P_0 局部渐近稳定。当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, $b_4 < 0$, 则 $J(P_0)$ 有一个正特征根, 因此无病平衡点不稳定。

注 2 定理 2 的条件 $\rho < \min\{q, \gamma + \alpha\}$, 根据各参数的生物学意义, 即丙肝的复发率小于急性丙肝患者的转移率与慢性丙肝患者的恢复率, 这在丙肝传播机理过程中是很容易满足的。

接下来进一步考虑无病平衡点的全局动力学性态。

定理 3 当 $\mathcal{R}_0 \leq 1$ 时, 无病平衡点 P_0 在区域 X 上全局吸引。

证明 构造 Lyapunov 函数(张太雷等,2016)

$$V_1 = \frac{M_4}{\rho} E + \left(\frac{\beta_2 \Lambda M_4}{\mu \rho M_2} + \frac{\beta_3 \Lambda p q M_4}{\mu \rho M_2 M_3} + \frac{(1-p)q}{M_2} + \frac{\gamma p q}{M_2 M_3} \right) I + \left(\frac{\beta_3 \Lambda M_4}{\mu \rho M_3} + \frac{\gamma}{M_3} \right) C + R.$$

求 $V_1(t)$ 关于模型(1)的全导数

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} &= \frac{M_4}{\rho} \frac{dE}{dt} + \left(\frac{\beta_2 \Lambda M_4}{\mu \rho M_2} + \frac{\beta_3 \Lambda p q M_4}{\mu \rho M_2 M_3} + \frac{(1-p)q}{M_2} + \frac{\gamma p q}{M_2 M_3} \right) \frac{dI}{dt} \\ &\quad + \left(\frac{\beta_3 \Lambda M_4}{\mu \rho M_3} + \frac{\gamma}{M_3} \right) \frac{dC}{dt} + \frac{dR}{dt} \\ &= \frac{M_4}{\rho} [S(\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C) - M_1 E + \rho R] \\ &\quad + \left[\frac{\beta_2 \Lambda M_4}{\mu \rho M_2} + \frac{\beta_3 \Lambda p q M_4}{\mu \rho M_2 M_3} + \frac{(1-p)q}{M_2} + \frac{\gamma p q}{M_2 M_3} \right] (\sigma b E - M_2 I) \\ &\quad + \left(\frac{\beta_3 \Lambda M_4}{\mu \rho M_3} + \frac{\gamma}{M_3} \right) [\sigma(1-b)E + p q I - M_3 C] + [(1-p)qI + \gamma C - M_4 R] \\ &\leq \frac{M_4}{\rho} \left[\frac{\Lambda}{\mu} (\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C) - M_1 E + \rho R \right] \\ &\quad + \left[\frac{\beta_2 \Lambda M_4}{\mu \rho M_2} + \frac{\beta_3 \Lambda p q M_4}{\mu \rho M_2 M_3} + \frac{(1-p)q}{M_2} + \frac{\gamma p q}{M_2 M_3} \right] (\sigma b E - M_2 I) \\ &\quad + \left(\frac{\beta_3 \Lambda M_4}{\mu \rho M_3} + \frac{\gamma}{M_3} \right) [\sigma(1-b)E + p q I - M_3 C] + [(1-p)qI + \gamma C - M_4 R] \\ &= \frac{1}{\rho M_2 M_3} (\mathcal{R}_0 - 1) E \leq 0. \end{aligned}$$

令 $\Omega_1 = \left\{ (S, E, I, C, R) \mid \frac{dV_1}{dt} = 0 \right\} = \{(S, E, I, C, R) \mid E = 0\}$, 在 Ω_1 内当 $t \rightarrow \infty$ 时, 容易证明, $S \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu}$, $I \rightarrow 0$, $C \rightarrow 0$, $R \rightarrow 0$, 所以 $\{P_0\}$ 是 Ω_1 中模型(1)的最大 ω 不变集。由 LaSalle 不变集原理(LaSalle, 1976)知, X 内的任何轨线都趋于 P_0 , 因此无病平衡点 P_0 全局吸引。

当 $\mathcal{R}_0 = 1$ 时, 有

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} &= \frac{1}{\rho M_2 M_3} (\mathcal{R}_0 - 1) E + \frac{M_4}{\rho} \left(S - \frac{\Lambda}{\mu} \right) (\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C) \\ &= \frac{M_4}{\rho} \left(S - \frac{\Lambda}{\mu} \right) (\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C) \leq 0. \end{aligned}$$

此时令 $\Omega_2 = \left\{ (S, E, I, C, R) \mid \frac{dV_1}{dt} = 0 \right\}$, 有如下两种情形:

(i) 若 $S = \frac{\Lambda}{\mu}$, 则有 $E = I = C = R = 0$.

(ii) 若 $S < \frac{\Lambda}{\mu}$, 则有 $\beta_1 E + \beta_2 I + \beta_3 C = 0$ 即 $E = I = C = 0$, 且在 Ω_2 内, 当 $t \rightarrow \infty$ 时 $R \rightarrow 0$.

故 $\{P_0\}$ 是 Ω_2 中模型(1)的最大 ω 不变集。由 LaSalle 不变集原理知, 当 $\mathcal{R}_0 = 1$ 时, 无病平衡点 P_0 全局吸引。

4 地方病平衡点的全局稳定性

系统论证了地方病平衡点的存在后, 本节考虑地方病平衡点的全局稳定性。

定理4 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 地方病平衡点 P^* 是全局渐近稳定的。

证明 地方病平衡点 $P^*(S^*, E^*, I^*, C^*, R^*)$ 满足方程(2), 记

$$x = \frac{S}{S^*}, \quad y = \frac{E}{E^*}, \quad z = \frac{I}{I^*}, \quad v = \frac{C}{C^*}, \quad w = \frac{R}{R^*},$$

系统(1)可以改写成

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x \left[\frac{\Lambda}{S^*} \left(\frac{1}{x} - 1 \right) - \beta_1 E^* (y - 1) - \beta_2 I^* (z - 1) - \beta_3 C^* (v - 1) \right], \\ \frac{dy}{dt} = y \left[\beta_1 S^* (x - 1) + \frac{\beta_2 S^* I^*}{E^*} \left(\frac{xz}{y} - 1 \right) + \frac{\beta_3 S^* C^*}{E^*} \left(\frac{xv}{y} - 1 \right) + \frac{\rho R^*}{E^*} \left(\frac{w}{y} - 1 \right) \right], \\ \frac{dz}{dt} = z \left[\frac{\sigma b E^*}{I^*} \left(\frac{y}{z} - 1 \right) \right], \\ \frac{dv}{dt} = v \left[\frac{\sigma(1-b)E^*}{C^*} \left(\frac{y}{v} - 1 \right) + \frac{pqI^*}{C^*} \left(\frac{z}{v} - 1 \right) \right], \\ \frac{dw}{dt} = w \left[\frac{(1-p)qI^*}{R^*} \left(\frac{z}{w} - 1 \right) + \frac{\gamma C^*}{R^*} \left(\frac{v}{w} - 1 \right) \right]. \end{cases} \quad (3)$$

构造 Lyapunov 函数

$$\begin{aligned} V_2 = & S^*(x - 1 - \ln x) + E^*(y - 1 - \ln y) \\ & + \left\{ \frac{\beta_2 S^* I^*}{\sigma b E^*} + \frac{\rho R^* - \gamma C^*}{\sigma b E^*} + \frac{pqI^* (\beta_3 S^* C^* + \gamma C^*)}{\sigma b E^* [\sigma(1-b)E^* + pqI^*]} \right\} I^*(z - 1 - \ln z) \\ & + \left(\frac{\beta_3 S^* C^* + \gamma C^*}{\sigma(1-b)E^* + pqI^*} \right) C^*(v - 1 - \ln v) + R^*(w - 1 - \ln w). \end{aligned}$$

记

$$F_1 = \frac{\beta_2 S^* I^*}{\sigma b E^*} + \frac{\rho R^* - \gamma C^*}{\sigma b E^*} + \frac{pqI^* [\beta_3 S^* C^* + \gamma C^*]}{\sigma b E^* [\sigma(1-b)E^* + pqI^*]}, \quad F_2 = \frac{\beta_3 S^* C^* + \gamma C^*}{\sigma(1-b)E^* + pqI^*}.$$

则 V_2 沿系统(3)的全导数为

$$\begin{aligned} \frac{dV_2}{dt} = & S^* \frac{x-1}{x} \frac{dx}{dt} + E^* \frac{y-1}{y} \frac{dy}{dt} + F_1 I^* \frac{z-1}{z} \frac{dz}{dt} + F_2 C^* \frac{v-1}{v} \frac{dv}{dt} + R^* \frac{w-1}{w} \frac{dw}{dt} \\ = & S^*(x-1) \left[\frac{\Lambda}{S^*} \left(\frac{1}{x} - 1 \right) - \beta_1 E^* (y-1) - \beta_2 I^* (z-1) - \beta_3 C^* (v-1) \right] \\ & + E^*(y-1) \left[\beta_1 S^* (x-1) + \frac{\beta_2 S^* I^*}{E^*} \left(\frac{xz}{y} - 1 \right) + \frac{\beta_3 S^* C^*}{E^*} \left(\frac{xv}{y} - 1 \right) + \frac{\rho R^*}{E^*} \left(\frac{w}{y} - 1 \right) \right] \\ & + F_1 I^* (z-1) \left[\frac{\sigma b E^*}{I^*} \left(\frac{y}{z} - 1 \right) \right] + F_2 C^* (v-1) \left[\frac{\sigma(1-b)E^*}{C^*} \left(\frac{y}{v} - 1 \right) + \frac{pqI^*}{C^*} \left(\frac{z}{v} - 1 \right) \right] \\ & + R^*(w-1) \left[\frac{(1-p)qI^*}{R^*} \left(\frac{z}{w} - 1 \right) + \frac{\gamma C^*}{R^*} \left(\frac{v}{w} - 1 \right) \right] \\ = & (x-1) \Lambda \left(\frac{1}{x} - 1 \right) - \beta_1 S^* E^* (x-1)(y-1) - \beta_2 S^* I^* (x-1)(z-1) - \beta_3 S^* C^* (x-1)(v-1) \\ & + \beta_1 S^* E^* (x-1)(y-1) + \beta_2 S^* I^* \left(\frac{xz}{y} - 1 \right) (y-1) + \beta_3 S^* C^* \left(\frac{xv}{y} - 1 \right) (y-1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & + \rho R^* \left(\frac{w}{y} - 1 \right) (y - 1) + F_1 \sigma b E^* \left(\frac{y}{z} - 1 \right) (z - 1) + F_2 \sigma (1 - b) E^* \left(\frac{y}{v} - 1 \right) (v - 1) \\
 & + F_2 p q I^* \left(\frac{z}{v} - 1 \right) (v - 1) + (1 - p) q I^* \left(\frac{z}{w} - 1 \right) (w - 1) + \gamma C^* \left(\frac{v}{w} - 1 \right) (w - 1) \\
 = & 2\Lambda - \frac{\Lambda}{x} - \beta_2 S^* I^* \frac{xz}{y} - \beta_3 S^* C^* \frac{xv}{y} - \rho R^* \frac{w}{y} + \rho R^* - F_1 \sigma b E^* \frac{y}{z} + F_1 \sigma b E^* - F_2 \sigma (1 - b) E^* \frac{y}{v} \\
 & + F_2 \sigma (1 - b) E^* - F_2 p q I^* \frac{z}{v} + F_2 p q I^* - (1 - p) q I^* \frac{z}{w} + (1 - p) q I^* - \gamma C^* \frac{v}{w} + \gamma C^* \\
 & + x(-\Lambda + \beta_2 S^* I^* + \beta_3 S^* C^*) + w[\rho R^* - (1 - p) q I^* - \gamma C^*].
 \end{aligned}$$

上式可整理成如下两种形式:

(i) 当 $\beta_3 S^* C^* - F_2 p q I^* \geq 0$ 时,

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_2}{dt} = & (\Lambda - \beta_2 S^* I^* - \beta_3 S^* C^*) \left(2 - x - \frac{1}{x} \right) + \beta_2 S^* I^* \left(3 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{y} - \frac{y}{z} \right) \\
 & + (\beta_3 S^* C^* - F_2 p q I^*) \left(3 - \frac{1}{x} - \frac{xv}{y} - \frac{y}{v} \right) + (1 - p) q I^* \left(3 - \frac{w}{y} - \frac{y}{z} - \frac{z}{w} \right) \\
 & + \gamma C^* \left(3 - \frac{w}{y} - \frac{y}{v} - \frac{v}{w} \right) + F_2 p q I^* \left(4 - \frac{1}{x} - \frac{xv}{y} - \frac{y}{z} - \frac{z}{v} \right).
 \end{aligned}$$

(ii) 当 $\beta_3 S^* C^* - F_2 p q I^* < 0$ 时,

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_2}{dt} = & (\Lambda - \beta_2 S^* I^* - \beta_3 S^* C^*) \left(2 - x - \frac{1}{x} \right) + \beta_2 S^* I^* \left(3 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{y} - \frac{y}{z} \right) \\
 & + (F_2 p q I^* - \beta_3 S^* C^*) \left(4 - \frac{y}{z} - \frac{z}{v} - \frac{v}{w} - \frac{w}{y} \right) + (1 - p) q I^* \left(3 - \frac{w}{y} - \frac{y}{z} - \frac{z}{w} \right) \\
 & + F_2 \sigma (1 - b) E^* \left(3 - \frac{w}{y} - \frac{y}{v} - \frac{v}{w} \right) + \beta_3 S^* C^* \left(4 - \frac{1}{x} - \frac{xv}{y} - \frac{y}{z} - \frac{z}{v} \right).
 \end{aligned}$$

根据算术平均值不等式容易证明 $\frac{dV_2}{dt}$ 是负定的。综上所述, 利用 Lyapunov 稳定性定理可知, 当 $\mathcal{R}_0 > 1$ 时, 模型(1)的地方病平衡点 P^* 全局渐近稳定。

5 数值模拟

目前, 丙型肝炎发生在所有世卫组织区域, 成为了全球性的传染病。本节, 利用陕西省累计慢性丙肝病例数进行数值模拟, 预测了未来几年的慢性丙肝病例数并对部分参数进行了敏感性分析, 根据理论和数值模拟结果提出了控制丙肝的策略。根据中国疾病预防控制中心的现有数据, 得到陕西省 2004—2017 年的新发慢性丙肝病例数(表 1 和图 2)。

表 1 陕西省 2004—2017 年报告新发慢性丙肝病例数

Table 1 Number of new chronic patients reported in Shaanxi Province from 2004 to 2017

年份	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
人数	1 586	1 873	2 384	2 736	2 389	2 666	2 955
年份	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
人数	3 376	4 187	4 353	4 782	5 034	5 310	5 634

陕西省 2004 年初的人口约为 36 581 022 人, 因此假设 $S(0) = 36 581 022$. 基于前瞻数据库的数据, 可以得到陕西省 2004 年人口出生率为 0.010 59, 自然死亡率为 0.006 33, 故 $\Lambda = 36 581 022 \times 0.010 59 \approx 387 393$. 据世界卫生组织报道称丙肝的潜伏期在 2 周到 6 个月不等, 平均 2 个月, 因此取 $\sigma = 6$. 通过对陕西省 2004—2017 年累计慢性丙肝病例数(图 3), 进行数据拟合(图 4), 其中参数 σ 、 β_1 、 β_2 、 p 参考世界卫生

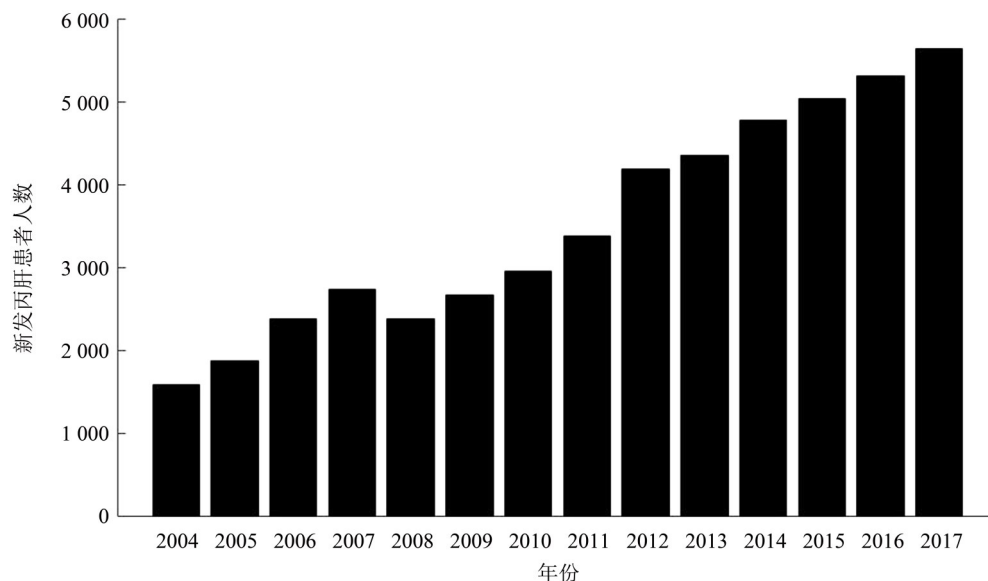


图2 陕西省2004—2017年新发慢性丙肝病例数

Fig. 2 Number of new chronic hepatitis C patients in Shaanxi Province from 2004 to 2017

组织和公共卫生科学数据中心发布的数据, 通过数据拟合对其余参数的取值进行估计得到参数值(表2)。

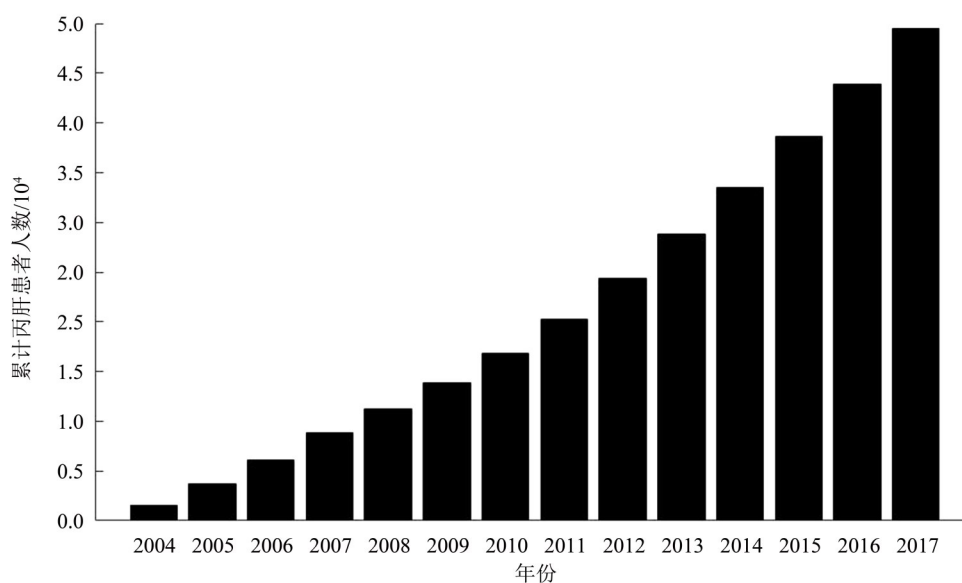


图3 陕西省2004—2017年累计慢性丙肝病例数

Fig. 3 Cumulative number of chronic hepatitis C patients in Shaanxi Province from 2004 to 2017

2016年, 世界卫生组织通过了全球卫生部门病毒性肝炎战略。该战略旨在通过到2030年将新发病毒性肝炎感染减少90%并将病毒性肝炎导致的死亡人数减少65%, 消除作为公共卫生问题的病毒性肝炎。人为的干预会对患病人数产生很大的影响, 故本文仅对2023年前的陕西省的丙肝病例数进行预测。预测的累计慢性丙肝病例数(图5)。从图形的走势看出, 如果不加强控制措施, 未来几年内, 陕西省的累计丙肝患者会持续增加。从图形的凸性看出, 每年的新发丙肝患者也在增加, 部分原因是公众对于丙肝的认知程度不够, 下面将分析部分参数对 \mathcal{R}_0 的影响程度。

使用偏秩相关系数(PRCC)来分析模型中的主要参数对基本再生数 \mathcal{R}_0 的影响, 以确定各参数对阈值的影响大小。PRCC值为正数表示参数与 \mathcal{R}_0 成正相关, 值为负数表示与 \mathcal{R}_0 成负相关, 同时PRCC绝对值的大小表示与 \mathcal{R}_0 的相关性程度。本文选取7个参数 $\beta_1, \beta_2, \beta_3, b, q, \gamma, \rho$ 进行敏感性分析。结果如下:

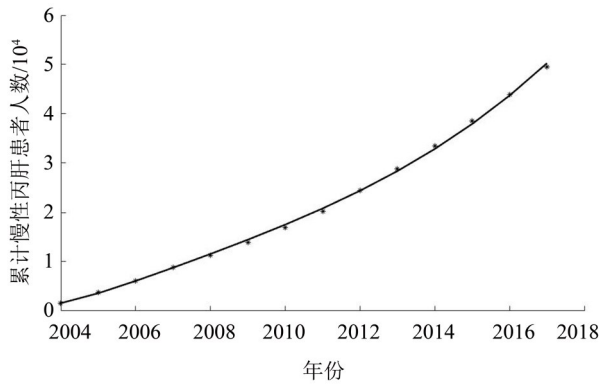


图4 2004—2017年累计慢性丙肝病例数与模型的拟合数据对比

Fig. 4 Comparison between the cumulative number of chronic hepatitis C patients and the fitting data of the model from 2004 to 2017

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, q, \rho$ 对 R_0 有正影响, b, γ 对 R_0 有负影响(见图6)。该结果表明控制这些参数对控制丙肝的进一步发展更有效。例如,可以通过减少易感者与丙型肝炎病毒携带者之间的接触率 $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ 和加强慢性感染者的恢复率、降低丙肝恢复者的复发率来减少基本再生数,从而控制丙肝的传播。

尽管丙肝病毒的早期诊断、治疗对于降低疾病的传播会有明显的作用,但多数感染者是无症状的,大多数感染者不知道他们接触了病毒。更多的公众对丙肝的认识可能会增加模型中感染者的恢复率,同时由于丙肝感染者康复后仍有复发的风险,下面将考虑参数 γ, ρ 对

表2 模型的参数值

Table 2 The parameter values of the model

参数	含义	年均数值
β_1	潜伏期传染率	3.5×10^{-9}
β_2	急性感染期传染率	7×10^{-10}
β_3	慢性感染期传染率	5.13×10^{-8}
ρ	丙肝恢复者的复发率	1.327×10^{-7}
σ	潜伏期	6
Λ	人口常数输入	387 393
μ	自然死亡率	0.006 33
α	因病死亡率	0.007 621
b	潜伏者转为急性感染者的比率	0.756 8
$1 - b$	潜伏者转为慢性感染者的比率	0.243 2
p	急性感染者转为慢性感染者的比率	0.7
$1 - p$	急性感染者的恢复率	0.3
q	急性感染者的转移率	0.329 7
γ	慢性感染者的恢复率	0.459 8

丙肝患者人数的影响(见图7~8)。

从图7可以看出增大慢性丙肝患者的恢复率能显著降低丙肝病例数。但一项调查显示,公众对丙肝病毒感染的认知程度相当低:1%的受访者知道丙肝病毒是如何传播以及如何预防的,很多人还把丙肝和乙肝混为一谈,所以着力应加大公众对丙肝病毒的认识和了解,尽可能做到及时发现、及时治疗。从图8可以看出复发率提高后,丙肝患者的人数也将小幅增加,因此丙肝患者治愈后应提高保护肝脏的意识,不断增强免疫力,防止病情再次复发。

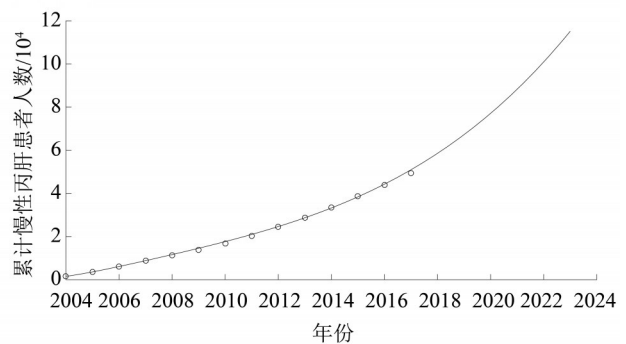


图5 2018—2023年累计慢性丙肝患者人数预测

Fig. 5 Forecast of cumulative number of chronic hepatitis C patients from 2018 to 2023

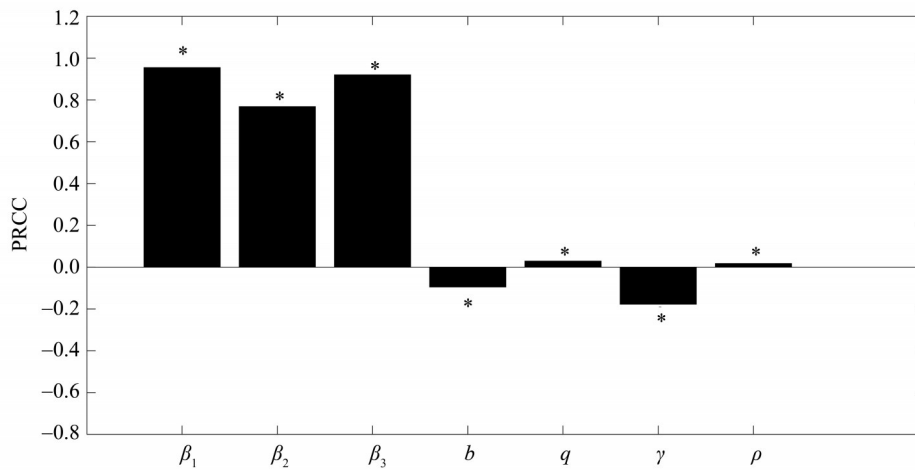


图6 部分相关系数的影响

Fig. 6 Influence of partial correlation coefficient

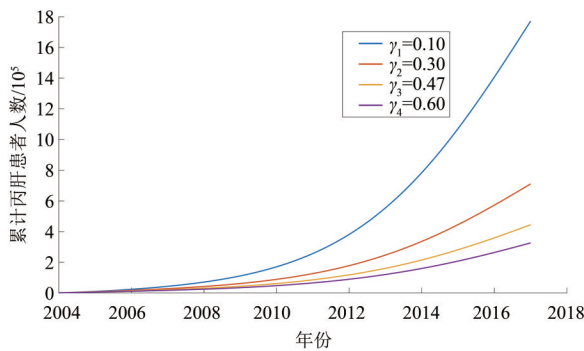


图7 γ 的敏感性分析

Fig. 7 Sensitivity analysis of γ

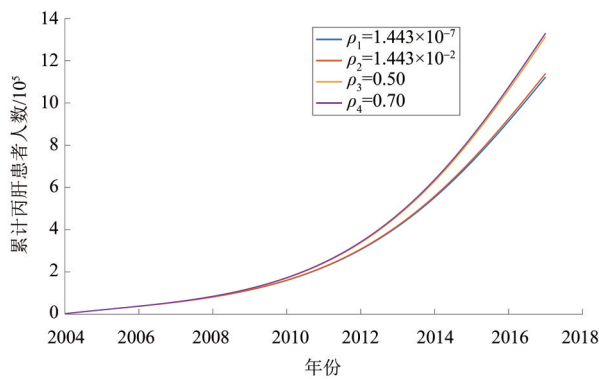


图8 ρ 的敏感性分析

Fig. 8 Sensitivity analysis of ρ

6 结论

丙肝是全球性的传染病, 目前没有疫苗可以预防, 因此对丙肝的控制仍然是全球重大的公共卫生问题之一。为了研究丙肝的动力学传播性态, 我们建立了一类考虑复发效应且潜伏期具有传染性的SEICR模型, 首先通过理论分析研究了两类平衡点的动力学性质。接着利用丙肝模型模拟陕西省2004—2017年丙肝患者年数据, 预测了丙肝患者病例数, 结果表明, 如果不加强控制措施在短时间内丙肝患者还将持续增加。最后, 我们对 \mathcal{R}_0 的部分参数进行了敏感性分析, 以获取一些有效的控制措施, 发现传染率、慢性患者的恢复率和丙肝复发率对 \mathcal{R}_0 有显著的影响。这表明不断加强公众对丙肝的认知程度, 自觉远离病原体, 增强广大群众对丙肝的检测意识, 提高自身的免疫力都是行之有效的措施。通过发放宣传手册、媒体宣传等系列措施有助于公众了解到丙肝的发病机理与预防措施, 降低与丙肝病毒的接触率。同时加大对丙肝的重视程度, 提高检测意识, 争取做到早发现、早治疗, 这样可以提高患者的恢复率。此外, 丙肝的恢复人群除了学习

公共卫生知识外, 应不断提高自身免疫力, 这样可以减少丙肝的复发几率。我们的研究表明以上控制措施对丙肝的防控非常有效, 并且符合世界卫生组织在2021年世界肝炎日宣传的“肝炎迫不及待”的主题, 突出消除肝炎的紧迫性, 以期实现2030年消除肝炎的目标。除此之外, 本文建立的模型对于研究其他传染病有一定的借鉴意义。例如, 像乙肝这样具有急慢性阶段, 与丙肝传播机理类似的传染病, 可以改变传染率对病例数进行预测; 另外, 对新型冠状病毒来说, 具有潜伏期、无症状感染者或者自愈转为恢复者或者转为有症状感染者、恢复者有可能复发, 仍然可以在本文建立的模型改进, 加入接种疫苗进

一步研究。

但事实上,由于丙肝具有潜伏期,因此在模型中考虑时滞因素的影响更符合实际情形。其次,丙肝病毒二次感染后,感染率不同,从而影响丙肝感染的动力学传播过程,因此对二次感染分仓室单独考虑是非常有必要的。这些因素我们将在未来的工作中考虑。

参考文献:

- 董亚丽, 2017. 关于丙型肝炎病毒的动力学性态分析[D]. 太原: 中北大学.
- 贾璐, 张国洪, 2021. 考虑 DAAs 治疗的丙肝病毒 RNA 模型的全局稳定性分析[J]. 西南大学学报(自然科学版), 43(5): 83-87.
- 马知恩, 周义仓, 2001. 常微分方程稳定性与稳定性方法[M]. 北京: 北京科学出版社.
- 王媛, 贾建文, 2021. 具有 Lévy 噪声的丙肝流行病随机模型[J]. 应用数学, 34(4): 855-862.
- 张太雷, 刘俊利, 王凯, 2016. 常微分方程教程[M]. 西安: 西北工业大学出版社.
- CHEN S L, MORGAN T R, 2006. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection[J]. *Int J Med Sci*, 3(2): 47-52.
- CUI J A, ZHAO S, GUO S, et al, 2020. Global dynamics of an epidemiological model with acute and chronic HCV infections[J]. *Appl Math Lett*, 103: 106203.
- ELBASHA E H, 2013. Model for hepatitis C virus transmissions[J]. *Math Biosci Eng*, 10(4): 1045-1065.
- KITAGAWA K, KUNIYA T, NAKAOKA S, et al, 2019. Mathematical analysis of a transformed ODE from a PDE multiscale model of hepatitis C virus infection[J]. *Bull Math Biol*, 81(5): 1427-1441.
- LASALLE J P, 1976. The stability of dynamical systems[M]. Philadelphia: SIAM.
- MURAKAMI C, HINO K, KORENAGA M, et al, 1999. Factors predicting progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-associated hepatitis C virus infection[J]. *J Clin Gastroenterol*, 28(2): 148-152.
- RAO H Y, DUAN Z P, WANG G Q, et al, 2020. Highlights of the guidelines of prevention and treatment for hepatitis C (2019 version)[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 28(2): 129-132.
- STOCKS T, MARTIN L J, KÜHLMANN-BERENZON S, et al, 2020. Dynamic modeling of hepatitis C transmission among people who inject drugs[J]. *Epidemics*, 30: 100378.
- van den DRIESSCHE P, WATMOUGH J, 2002. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission[J]. *Math Biosci*, 180(1/2): 29-48.
- YUAN J, YANG Z, 2008. Global dynamics of an SEI model with acute and chronic stages[J]. *J Comput Appl Math*, 213(2): 465-476.
- ZEILER I, LANGLANDS T, MURRAY J M, et al, 2010. Optimal targeting of hepatitis C virus treatment among injecting drug users to those not enrolled in methadone maintenance programs[J]. *Drug Alcohol Dependence*, 110(3): 228-233.
- ZHANG S, ZHOU Y, 2012. Dynamics and application of an epidemiological model for hepatitis C[J]. *Math Comput Modelling*, 56(1/2): 36-42.

(责任编辑 冯兆永)