

具有季节传播的两株肺结核传染病模型^①

付恩骏¹, 王稳地², 黄正阳¹

1. 雅安职业技术学院, 四川 雅安 625000; 2. 西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 在已有肺结核传染病模型基础上建立了具有季节性的耐药性与药物敏感性的肺结核传染病模型, 分析了此模型基本再生数 $R_0 = \max\{R_1, R_2\}$, 得到了当 $R_0 < 1$ 时此模型存在唯一的无病平衡点是全局渐进稳定的. 最后分析肺结核疾病持续的两种情况: 第一种是当 $R_1 < 1$ 且 $R_2 > 1$ 时只有耐药性菌株持续; 第二种是当 $R_1 > 1$ 且 $R_2 < 1$ 时两个菌株都是持续的.

关键词: 季节性; 基本再生数; 一致持续性; 周期解

中图分类号: O175

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2015)11-0088-10

随着抗生素药物的出现和使用, 许多病毒出现耐药性. 大多数发展中国家长期遭受肺结核传染病疾病的威胁, 耐药性肺结核菌株的出现带来了更大的挑战^[1]. 尽管半个世纪以来对于肺结核疾病有许多有效治疗, 但是肺结核疾病仍旧是人类现今主要传染病之一. 由文献[2]可知在过去治疗肺结核过程中出现了新的肺结核菌株可以抵抗一种或几种目前用来治疗肺结核疾病的药物.

许多传染病的传播随时间波动, 表现出季节性传播. 如流行性腮腺炎、水痘、风疹、百日咳等儿童传染病具有的季节性行为, 是由于具有周期性传播接触率所致. 季节性传播的传染病不仅局限于儿童, 像流感也显示出具有季节性^[3]. 在最近的文章中, 一些学者研究了具有季节性的肺结核传染病模型^[4].

本文分析了具有季节传播的肺结核传染病模型基本再生数 $R_0 = \max\{R_1, R_2\}$, 得到了当 $R_0 < 1$ 时此模型存在唯一的无病平衡点是全局渐进稳定的. 接着分析了肺结核疾病持续的两种情况: 第一种是当 $R_1 < 1$ 且 $R_2 > 1$ 时只有耐药性菌株持续; 第二种是当 $R_1 > 1$ 且 $R_2 < 1$ 时两种菌株都是持续的.

1 模型建立以及无病平衡点的稳定性

我们将要考虑一个具有季节性传播的两株肺结核传染病模型. 我们把人群划分为 4 个仓室分别为: 易感者 $S(t)$, 即从未被肺结核感染的人群; 潜伏者 $E_i(t)$, 即被感染但不具有传染性的人群; 感染者 $I_i(t)$, 即已经患病并且具有传染性的人群; 康复者 $R(t)$, 即患病后被治愈和自身康复的人群. $i=1, 2$ 分别是被药物敏感性和耐药性菌株所感染的人群. 文献[5-7]研究了被肺结核传染的人群可能会直接进入感染者仓室而其它则是进入潜伏期. 所以在本文模型也考虑这个重要因素. 当人群数量较大时, 我们采用文献[8]中的标准发生率 $\frac{\beta(t)SI}{N}$, $\beta(t)$ 和 $N(t)$ 分别表示感染率和总人口数量. 那么总人口数量我们就可以表示为

$$N(t) = S(t) + E_1(t) + E_2(t) + I_1(t) + I_2(t) + R(t)$$

① 收稿日期: 2014-09-14

基金项目: 国家自然科学基金(11171276); 教育部博士基金资助项目(20100182110003).

作者简介: 付恩骏(1985-), 男, 四川雅安人, 硕士研究生, 主要从事生物数学的研究.

通信作者: 王稳地, 教授, 博士研究生导师.

单个易感者在单位时间内被感染的几率为

$$\lambda_i(t) = \frac{\beta_i(t)I_i(t)}{N(t)}$$

Δ 表示移入率(人口的出生和迁入率), μ 表示自然死亡率, $(1-f_i)$ 代表被感染直接进入感染者仓室的比率, 即 $f_i < 1$, r_i 表示康复率, d_i 是因病死亡率, $(1-p)$ 表示在治疗过程中发生突变的比率. 根据文章[9]可知在治疗失败情况下药物敏感性菌株发生突变后一般进入 $E_2(t)$ 仓室. 康复者会被再次感染并且它的发生率为 $\sigma_i\lambda_i$, $i=1,2$ 且 $\sigma_i \in (0, 1)$. 文献[10–12]提到肺结核传染病模型具有周期的感染率 $\beta(t)$ 和周期的激活率 $k(t)$. 因此, 我们假定 $k_i(t)$ 与 $\lambda_i(t)$ 都是 ω 周期的正连续函数且 $\omega > 0$ (实际上, $\omega=12$ 月). 我们所建立的模型如下:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Delta - \mu S - \lambda_1(t)S - \lambda_2(t)S \\ \frac{dE_1}{dt} = f_1\lambda_1(t)S + f_1\sigma_1\lambda_1(t)R - (k_1(t) + \lambda_2(t) + \mu)E_1 \\ \frac{dI_1}{dt} = (1-f_1)\lambda_1(t)S + (1-f_1)\sigma_1\lambda_1(t)R + k_1(t)E_1 - (r_1 + \mu + d_1)I_1 \\ \frac{dE_2}{dt} = f_2\lambda_2(t)S + f_2\sigma_2\lambda_2(t)R + f_2\lambda_2(t)E_1 + (1-p)r_1I_1 - (k_2(t) + \mu)E_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = (1-f_2)\lambda_2(t)S + (1-f_2)\sigma_2\lambda_2(t)R + (1-f_2)\lambda_2(t)E_1 + k_2(t)E_2 - (r_2 + \mu + d_2)I_2 \\ \frac{dR}{dt} = pr_1I_1 + r_2I_2 - (\sigma_1\lambda_1(t) + \sigma_2\lambda_2(t) + \mu)R \end{cases} \quad (1)$$

此模型的无病平衡点是 $\left(\frac{\Delta}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$, 并且运用文献[13]中的基本再生数定义和文献[14]中的非自治半流一致持续性来说明基本再生数是一个关键参数能够确定疾病灭亡和持续.

系统(1)中 6 个方程相加得到

$$\frac{dN}{dt} = \Delta - d_1I_1 - d_2I_2 - \mu N \leq \Delta - \mu N$$

我们很容易知道线性方程 $\frac{dN}{dt} = \Delta - \mu N$ 有唯一的平衡点 $N^* = \frac{\Delta}{\mu}$ 并且是全局稳定的. 由文献[15]的比较定理知道 $N(t)$ 是最终有界的 并且系统(1)解的存在区间为 $[0, \infty)$.

1.1 模型的分析

将系统(1)中第 2,3,4,5 个方程在无病平衡点 $\left(\frac{\Delta}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 处线性化得

$$\begin{cases} \frac{dE_1}{dt} = f_1\beta_1(t)I_1 - (k_1(t) + \mu)E_1 \\ \frac{dI_1}{dt} = (1-f_1)\beta_1(t)I_1 + k_1(t)E_1 - (r_1 + \mu + d_1)I_1 \\ \frac{dE_2}{dt} = f_2\beta_2(t)I_2 + (1-p)r_1I_1 - (k_2(t) + \mu)E_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = (1-f_2)\beta_2(t)I_2 + k_2(t)E_2 - (r_2 + \mu + d_2)I_2 \end{cases} \quad (2)$$

下面计算基本再生数, 我们定义

$$\mathbf{F}(t) = \begin{pmatrix} \mathbf{F}_1(t) & 0 \\ 0 & \mathbf{F}_2(t) \end{pmatrix} \quad \mathbf{V}(t) = \begin{pmatrix} \mathbf{V}_1(t) & 0 \\ \mathbf{A} & \mathbf{V}_2(t) \end{pmatrix}$$

这里

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_1(t) &= \begin{pmatrix} 0 & f_1\beta_1(t) \\ 0 & (1-f_1)\beta_1(t) \end{pmatrix} & \mathbf{V}_1(t) &= \begin{pmatrix} k_1(t) + \mu & 0 \\ -k_1(t) & r_1 + \mu + d_1 \end{pmatrix} \\ \mathbf{F}_2(t) &= \begin{pmatrix} 0 & f_2\beta_2(t) \\ 0 & (1-f_2)\beta_2(t) \end{pmatrix} & \mathbf{V}_2(t) &= \begin{pmatrix} k_2(t) + \mu & 0 \\ k_2(t) & r_2 + \mu + d_2 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

$\Phi_V(t)$ 和 $\rho(\Phi_V(\omega))$ 分别表示以 ω 为周期的线性系统 $\frac{dz}{dt} = \mathbf{V}(t)z$ 单值矩阵和谱半径. 假定 $Y(t, s), t \geq s$, 是以 ω 为周期的线性系统

$$\frac{dy}{dt} = -\mathbf{V}(t)y \quad (3)$$

的演化运算. 对任意 $s \in \mathbb{R}$, 4×4 阶的矩阵 $\mathbf{Y}(t, s)$ 满足

$$\frac{d}{dt}\mathbf{Y}(t, s) = -\mathbf{V}(t)\mathbf{Y}(t, s) \quad \forall t \geq s, \mathbf{Y}(s, s) = \mathbf{I}$$

这里 $\mathbf{I}$ 是 4×4 阶的单位矩阵. 因此, 系统 (3) 的单值矩阵 $\Phi_{-V}(t)$ 就等于 $\mathbf{Y}(t, 0), t \geq 0$.

在周期系统的情况下, 我们假定在时间 s 时感染者的分布 $\phi(s)$ 是以 ω 为周期的函数. 那么 $F(s)\phi(s)$ 就表示在时间 s 新被感染的个体的人数. 当 $t \geq s$, 那么 $Y(t, s)F(s)\phi(s)$ 表示在时间 s 被感染并在时间 t 仍然是感染者的一个分布. 下面定义

$$\phi(t) := \int_{-\infty}^t Y(t, s)F(s)\phi(s)ds = \int_0^\infty Y(t, t-a)F(t-a)\phi(t-a)da$$

表示到时间 t 之前所有新增感染者的个体的一个分布.

令 C_ω 为巴拿赫空间中以 ω 为周期的函数所有序列并且是从 $\mathbb{R}$ 到 $\mathbb{R}^4$, 定义它的最大范数表示为 $\|\cdot\|$ 与正锥 $C_\omega^+ := \{\phi \in C_\omega : \phi(t) \geq 0, \forall t \in \mathbb{R}\}$. 那么我们定义一个线性算子 $L: C_\omega \rightarrow C_\omega$,

$$(L\phi)(t) := \int_0^\infty Y(t, t-a)F(t-a)\phi(t-a)da \quad (4)$$

参考文献[13], 我们把 L 叫做下一代算子, 并且定义 L 的谱半径 $R := \rho(L)$ 为基本再生数. 我们用上面类似的方法, 定义药物敏感性肺结核的基本再生数为下一代算子 L_1 的谱半径 $R_1 := \rho(L_1)$,

$$(L_1\phi_1)(t) := \int_0^\infty Y_1(t, t-a)F_1(t-a)\phi_1(t-a)da \quad \forall t \in \mathbb{R}$$

这里 $Y_1(t, s), t \geq s$ 是线性的周期系统 $\frac{dy}{dt} = -V_1(t)y$ 的演化运算. 定义耐药性肺结核的基本再生数为下一代算子 L_2 的谱半径 $R_2 := \rho(L_2)$,

$$(L_2\phi_2)(t) := \int_0^\infty Y_2(t, t-a)F_2(t-a)\phi_2(t-a)da \quad \forall t \in \mathbb{R}$$

这里 $Y_2(t, s), t \geq s$ 是线性的周期系统 $\frac{dy}{dt} = -V_2(t)y$ 的演化运算.

又因为系统 (1) 满足[13] 中定理 2.1 的 5 个条件, 根据其基本再生数的定义我们可知; $R_0 > 1$ 时当且仅当 $R_1 > 1$ 或 $R_2 > 1$; 而 $R_0 < 1$ 时当且仅当 $R_1 < 1$ 且 $R_2 < 1$. 所以我们可以看出 $R_0 = \max\{R_1, R_2\}$.

1.2 无病平衡点的全局稳定性

利用文献[13] 的定理 2.2 我们知:

引理 1 (i) $R_0 = 1$ 当且仅当 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega)) = 1$;

(ii) $R_0 > 1$ 当且仅当 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega)) > 1$;

(iii) $R_0 < 1$ 当且仅当 $\rho(\Phi_{F-V}(\omega)) < 1$;

(iv) 当 $R_0 < 1$ 无病平衡点 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 是局部渐近稳定的(反之不稳定).

定理 1 如果基本再生数 $R_0 < 1$, 则系统 (1) 的无病平衡点 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 是全局渐近稳定的.

证 通过引理 1, 我们可知 $R_0 < 1$, 那么无病平衡点 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 是局部渐近稳定的. 下面我们只需要证明它是全局吸引的即可. 因为 $R_0 < 1$, 我们知道 $\rho(\Phi_{(F-V)}(\omega)) < 1$. 因此我们选择一个充分小 $\delta > 0$ 使得 $\rho(\Phi_{G(\delta)}(\omega)) < 1$,

$$G(\delta, t) = \begin{pmatrix} -(k_1(t) + \mu) & f_1\beta_1(t) & 0 & \delta \\ k_1(t) & a & 0 & 0 \\ 0 & (1-p)r_1 & -(k_2(t) + \mu) & f_2\beta_2(t) \\ 0 & 0 & k_2(t) & b \end{pmatrix}$$

这里

$$a = (1 - f_1)\beta_1(t) - (r_1 + \mu + d_1) \quad b = (1 - f_2)\beta_1(t) - (r_2 + \mu + d_2)$$

因此存在一个正整数 N_1 , 对任意 $t \geq N_1\omega$ 使得 $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \delta$. 当 $t \geq N_1\omega$, 那么

$$\begin{cases} \frac{dE_1}{dt} \leq f_1\beta_1(t)I_1 - (k_1(t) + \mu)E_1 + \delta I_2 \\ \frac{dI_1}{dt} = (1 - f_1)\beta_1(t)I_1 + k_1(t)E_1 - (r_1 + \mu + d_1)I_1 \\ \frac{dE_2}{dt} = f_2\beta_2(t)I_2 + (1 - p)r_1I_1 - (k_2(t) + \mu)E_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = (1 - f_2)\beta_2(t)I_2 + k_2(t)E_2 - (r_2 + \mu + d_2)I_2 \end{cases}$$

根据文献[16] 存在一个正的 ω 周期函数 $h(t)$, 那么 $\exp\left\{\frac{t}{\omega} \ln \rho(\Phi_{G(\delta)}(\omega))\right\} h(t)$ 为系统

$$\begin{cases} \frac{d\bar{E}_1}{dt} = f_1\beta_1(t)\bar{I}_1 - (k_1(t) + \mu)\bar{E}_1 + \delta\bar{I}_2 \\ \frac{d\bar{I}_1}{dt} = (1 - f_1)\beta_1(t)\bar{I}_1 + k_1(t)\bar{E}_1 - (r_1 + \mu + d_1)\bar{I}_1 \\ \frac{d\bar{E}_2}{dt} = f_2\beta_2(t)\bar{I}_2 + (1 - p)r_1\bar{I}_1 - (k_2(t) + \mu)\bar{E}_2 \\ \frac{d\bar{I}_2}{dt} = (1 - f_2)\beta_2(t)\bar{I}_2 + k_2(t)\bar{E}_2 - (r_2 + \mu + d_2)\bar{I}_2 \end{cases}$$

的解. 因为 $\rho(\Phi_{G(\delta)}(\omega)) < 1$, 当 $t \rightarrow \infty$ 时 $\exp\left\{\frac{t}{\omega} \ln \rho(\Phi_{G(\delta)}(\omega))\right\} h(t) \rightarrow 0$. 对任意非负初值 x_0 与充分大 $M > 0$ 使得

$$(E_1(N_1\omega, x_0), I_1(N_1\omega, x_0), E_2(N_1\omega, x_0), I_1(N_1\omega, x_0)) \leq Mh(0)$$

运用文献[15] 中的比较定理, 我们得到

$$(E_1(t, x_0), I_1(t, x_0), E_2(t, x_0), I_1(t, x_0)) \leq M \exp\left\{\frac{t}{\omega} \ln \rho(\Phi_{G(\delta)}(\omega))\right\} h(t)$$

对于 $t \geq N_1\omega$ 成立. 因此,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (E_1(t, x_0), I_1(t, x_0), E_2(t, x_0), I_2(t, x_0)) = 0 \quad \forall x_0 \in \mathbb{R}_+^6$$

又由文献[17] 中渐近自治半流定理, 当 $t \rightarrow +\infty$ 时 $S(t, x_0) \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu}$ 并且 $R(t, x_0) \rightarrow 0$. 所以无病平衡点是全部吸引的.

2 周期解

在上一节中, 我们通过证明知道当 $R_0 < 1$ 时疾病最终是消亡的. 在此节中我们将要考虑 $R_0 > 1$ 的情

况. 我们分情况讨论 $R_0 > 1$. 首先考虑基本再生数 $R_2 > 1$ 且 $R_1 < 1$ 的情况. 通过定理 1 我们可以知道药物敏感性肺结核菌株最终是消亡的, 那么只有耐药性菌株存在, 所以当时间 $t \rightarrow \infty$ 系统(1) 就等价于下面的系统:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S - \lambda_2(t)S \\ \frac{dE_2}{dt} = f_2 \lambda_2(t)S + f_2 \sigma_2 \lambda_2(t)R - (k_2(t) + \mu)E_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = (1 - f_2) \lambda_2(t)S + (1 - f_2) \sigma_2 \lambda_2(t) + k_2(t)E_2 - (r_2 + \mu + d_2)I_2 \\ \frac{dR}{dt} = r_2 I_2 - (\sigma_2 \lambda_2(t) + \mu)R \end{cases} \quad (5)$$

定义

$$U := \{(S, E_2, I_2, R) \in \mathbb{R}_+^4, N \leq S + E_2 + I_2 + R\}$$

$$U_0 := \{(S, E_2, I_2, R) \in U; E_2 > 0, I_2 > 0\}, \partial U_0 := U \setminus U_0$$

设 $P_1: U \rightarrow U$ 为系统(5) 的 Poincaré 映射, 所以

$$P_1(x^0) = (S(\omega, x^0), E_2(\omega, x^0), I_2(\omega, x^0), R(\omega, x^0)) \quad \forall x^0 \in U$$

根据文章[4] 中的引理 3.1 和定理 3.1 我们得到以下引理与定理:

引理 2 当基本再生数 $R_1 < 1$ 且 $R_2 > 1$ 时, 那么存在一个 ϵ^* , 对任意的初值 $(S^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in X_0$ 使得 当 $\|(S^0, E_2^0, I_2^0, R^0) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)\| \leq \epsilon^*$ 时, 有

$$\limsup_{m \rightarrow \infty} d\left(P_1^m(S^0, E_2^0, I_2^0, R^0) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right)\right) \geq \epsilon^* \quad (6)$$

定理 2 当药物敏感性菌株的基本再生数 $R_1 < 1$ 并且耐药性菌株的基本再生数 $R_2 > 1$, 那么存在一个 ϵ , 对于系统(5) 任意初值 $x^0 = (S^0, E_2^0, I_2^0, R^0)$ 的解

$$(S(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0), R(t, x^0))$$

都满足

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} E_2(t) \geq \epsilon \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} I_2(t) \geq \epsilon$$

并且系统(5) 至少存在一个正周期解.

接下来我们考虑第二种情况 $R_1 > 1$ 且 $R_2 < 1$. 定义

$$X := \{(S, E_1, I_1, E_2, I_2, R) \in \mathbb{R}_+^6, N \leq S + E_1 + I_1 + E_2 + I_2 + R\}$$

$$\tilde{U}_0 := \{(S, E_1, I_1, E_2, I_2, R) \in X; E_1 > 0, I_1 > 0\}, \partial \tilde{U}_0 := X \setminus \tilde{U}_0$$

设 $P_2: X \rightarrow X$ 是系统的(1)Poincaré 映射,

$$P_2(x^0) = (S(\omega, x^0), E_1(\omega, x^0), I_1(\omega, x^0), E_2(\omega, x^0), I_2(\omega, x^0), R(\omega, x^0)) \quad \forall x^0 \in X$$

引理 3 当基本再生数 $R_1 > 1$ 且 $R_2 < 1$ 时, 那么存在一个 ϵ^* , 对任意的初值 $(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in X_0$ 使得 当 $\|(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\| \leq \epsilon^*$ 时, 有

$$\limsup_{m \rightarrow \infty} d\left(P_2^m(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\right) \geq \epsilon^* \quad (7)$$

证 因为存在一个 ϵ^* , 对任意的初值 $x^0 = (S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in \tilde{U}_0$ 使得

$$\|(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\| \leq \epsilon^*$$

由于解的连续性可知对 $\forall t \in [0, \omega]$ 有

$$\|(S(t, x^0), E_1(t, x^0), I_1(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0), R(t, x^0)) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\| < \epsilon$$

现在我们要证明

$$\limsup_{m \rightarrow \infty} d\left(P_2^m(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\right) \geq \epsilon^*$$

我们假定不成立, 那么对于任意初值 $(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in X_0$ 且 $m \geq 0$ 有

$$\limsup_{m \rightarrow \infty} d\left(P_2^m(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0), \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\right) < \epsilon^*$$

根据解的连续性, 有

$$\|(S(t, x^0), E_1(t, x^0), I_1(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0), R(t, x^0)) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\| < \epsilon$$

$\forall m \geq 0, \forall t \geq 0$. 对于任意的 $t \geq 0$, 设 $t = m\omega + t', t' \in [0, \omega)$ 且 m 是 $\frac{t}{\omega}$ 商的最大整数. 因为

$$\begin{aligned} & \|(S(t, x^0), E_1(t, x^0), I_1(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0), R(t, x^0)) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\| = \\ & \|(S(t', x^0), E_1(t', x^0), I_1(t', x^0), E_2(t', x^0), I_2(t', x^0), R(t', x^0)) - \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)\| < \\ & \epsilon \quad \forall t > 0 \end{aligned}$$

所以 $E_1(t) < \epsilon, I_1(t) < \epsilon, E_2(t) < \epsilon, I_2(t) < \epsilon, \forall t > 0$. 带入系统(1), 我们令 $\beta(t) = \max\{\beta_1(t), \beta_2(t), k_2(t)\}$ 有

$$\begin{cases} \frac{d(S+R)}{dt} \geq \Lambda - \mu(S+R) - 2\beta(t)\epsilon \\ \frac{dI_2}{dt} \leq 4\beta(t)\epsilon - \mu I_2 \\ \frac{dN}{dt} \leq \Lambda - \mu N \end{cases}$$

为求上述 $(S+R)$ 与 I_2 最终取值, 我们考虑下面的扰动方程

$$\begin{cases} \frac{d(\hat{S} + \hat{R})}{dt} = \Lambda - \mu(\hat{S} + \hat{R}) - 2\beta(t)\epsilon \\ \frac{d\hat{I}_2}{dt} = 4\beta(t)\epsilon - \mu\hat{I}_2 \end{cases} \quad (8)$$

根据文章[4]引理 3.1 我们知道系统(8)存在唯一的周期解 $((\hat{S} + \hat{R})^*(t, \epsilon), \hat{I}_2^*(t, \epsilon))$ 在 $\mathbb{R}_+^2$ 内是全局吸引的并且对于充分小的 $\eta > 0$ 有 $(\hat{S} + \hat{R})^*(t, \epsilon) \geq \frac{\Lambda}{\mu} - \eta, 0 \leq \hat{I}_2^*(t, \epsilon) \leq \eta$. 所以当 $t \rightarrow \infty$

时, $(S+R) \geq \frac{\Lambda}{\mu} - \eta$ 和 $0 \leq I_2 \leq \eta$. 此外很容易看出当 $t \rightarrow \infty$ 时 $\frac{\Lambda}{\mu} - \eta \leq N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} + \eta$. 将其代入系统(1)第2与第3个方程, 得到

$$\begin{cases} \frac{dE_1}{dt} \geq f_1\beta_1(t)I_1\left(1 - \frac{2\eta}{\frac{\Lambda}{\mu} + \eta}\right) - \left(k_1(t) + \mu + \frac{\beta_2(t)\eta}{\frac{\Lambda}{\mu} - \eta}\right)E_1 \\ \frac{dI_1}{dt} \geq (1 - f_1)\beta_1(t)I_1\left(1 - \frac{2\eta}{\frac{\Lambda}{\mu} + \eta}\right) + k_1(t)E_1 - (r_1 + \mu + d_1)I_1 \end{cases} \quad (9)$$

我们令

$$\delta_2 := \max\left\{\frac{2\eta}{\frac{\Lambda}{\mu} + \eta}, \frac{\beta_2(t)\eta}{\frac{\Lambda}{\mu} - \eta}\right\}$$

并且考虑对比系统

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{E}_1}{dt} = f_1\beta_1(t)\tilde{I}_1(1-\delta_2) - (k_1(t) + \mu + \delta_2)\tilde{E}_1 \\ \frac{d\tilde{I}_1}{dt} = (1-f_1)\beta_1(t)\tilde{I}_1(1-\delta_2) + k_1(t)\tilde{E}_1 - (r_1 + \mu + d_1)\tilde{I}_1 \end{cases} \quad (10)$$

通过文献[16], 我们知道系统(10) 存在一个正的 ω 周期函数 $(\tilde{E}_1(t), \tilde{I}_1(t))^T$ 使得

$$(\tilde{E}_1(t), \tilde{I}_1(t))^T = \exp(\zeta_1 t)(\tilde{E}_1(t), \tilde{I}_1(t))^T$$

为(10) 的一个解, 这里

$$\zeta_1 = \frac{1}{\omega} \ln \rho(\Phi_{(F_1-V_1)\delta_2}(\omega))$$

因为 $R_1 > 1$ 且 $R_2 < 1$, 我们知道 $\rho(\Phi_{(F_1-V_1)\delta_2}(\omega)) > 1$. 因此, 存在一个充分小的 $\delta_2 > 0$ 使得 $\rho(\Phi_{(F_1-V_1)\delta_2}(\omega)) > 1$. 令 $F_1(\delta_2)$ 等于 $(1-\delta_2)F_1(t)$,

$$(F_1 - V_1)(\delta_2) = \begin{pmatrix} -(k_1(t) + \mu + \delta_2) & f_1\beta_1(t)(1-\delta_2) \\ k_1(t) & (1-f_1)\beta_1(t)(1-\delta_2) \end{pmatrix}$$

设 $t = n\omega$, n 为正整数, 那么当 $n \rightarrow \infty$, $\omega\zeta_1 > 0$ 我们得到

$$(\tilde{E}_1(n\omega), \tilde{I}_1(n\omega))^T = \exp(\zeta_1 \omega)(\tilde{E}_1(n\omega), \tilde{I}_1(n\omega))^T \rightarrow (\infty, \infty)^T$$

对于系统(10) 任意的非负初值 $(E_1(0), I_1(0))^T$, 那么存在一个充分小的 $m^* > 0$ 使得

$$(E_1(0), I_1(0))^T \geq m^*(\tilde{E}_1(0), \tilde{I}_1(0))^T$$

通过文献[15] 中的比较定理可知, 对于任意 $t > 0$ 都有

$$(E_1(t), I_1(t))^T \geq m^*(\tilde{E}_1(t), \tilde{I}_1(t))^T$$

因此, 当 $n \rightarrow \infty$ 时 $E_1(n\omega) \rightarrow \infty$ 且 $I_1(n\omega) \rightarrow \infty$, 与其有界矛盾. 所以此引理证毕.

定理 3 当药物敏感性菌株的基本再生数 $R_1 > 1$ 并且耐药性菌株的基本再生数 $R_2 < 1$, 那么存在一个 ε , 对于系统(1) 任意初值 $x^0 = (S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in \tilde{U}_0$ 的解

$$(S(t, x^0), E_1(t, x^0), I_1(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0), R(t, x^0))$$

都满足

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} (E_1(t, x^0), I_1(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0)) \geq (\xi, \xi, \xi, \xi)$$

并且系统(1) 至少存在一个正周期解.

证 要证明定理 3, 我们首先要证明 $\{P_2^m\}_{m \geq 0}$ 是关于 $(U_0, \partial U_0)$ 一致持续的. 根据系统(1) 的形式, 我们很容易看出 $\tilde{U}$ 与 $\partial \tilde{U}_0$ 都是正不变集. 又因为 $\partial \tilde{U}_0$ 关于 $\tilde{U}$ 是显然闭的. 设

$$\tilde{M}_\partial = \{(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in \partial \tilde{U}_0 : P^m(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in \partial \tilde{U}_0, \forall m > 0\}$$

接下来我们要说明

$$\tilde{M}_\partial = \{(S, 0, 0, E_2, I_2, R) \in \partial \tilde{U}_0 : S \geq 0, E_2 \geq 0, I_2 \geq 0, R \geq 0\} \quad (11)$$

即对于任意的 $(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in \tilde{M}_\partial$, 有 $E_1(m\omega) = I_1(m\omega) = 0, \forall m \geq 0$. 假定 $E_1(n\omega) \neq 0, I_1(n\omega) \neq 0, \forall m \geq 0$, 那么存在一个 $\forall m_1 \geq 0$ 使得 $(E_1(m_1\omega), I_1(m_1\omega))^T > 0$. 从 $S(t)$ 的表达式我们可以看出

$$N(t) \geq S(t) > 0 \quad \forall t > m_1\omega$$

以初始时间为 $m_1\omega$. 由文章[18] 中定理 4.11 知对任意的初值 $(E_1(m_1\omega), I_1(m_1\omega))^T > 0$, 当 $t > m_1\omega$ 时, $(E_1(t), I_1(t))^T \gg 0$, 所以

$$(S(t), E_1(t), I_1(t), E_2(t), I_2(t), R(t)) \in \tilde{U}_0 \quad \forall t > m_1\omega$$

这表明(11)式是成立的. 显然 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 是 P_2 在 $\widetilde{M}_\partial$ 中的一个不动点. 对于线性系统

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu S - \lambda_2(t)S \\ \frac{dE_2}{dt} = f_2\lambda_2(t)S + f_2\sigma_2\lambda_2(t)R - (k_2(t) + \mu)E_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = (1 - f_2)\lambda_2(t)S + (1 - f_2)\sigma_2\lambda_2(t)R + k_2(t)E_2 - (r_2 + \mu + d_2)I_2 \\ \frac{dR}{dt} = r_2I_2 - (\sigma_2\lambda_2(t) + \mu)R \end{cases} \quad (12)$$

由于 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 是全局渐近稳定的. 故根据引理 3.3 可知 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 在 $\widetilde{U}$ 中是一个孤立的不变集并且 $W^s\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right) \cap \widetilde{U}_0 = \emptyset$. 所以 $\widetilde{M}_\partial$ 中每一个轨道都靠近 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$, 并且 $\left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0\right)$ 在 $\widetilde{M}_\partial$ 中是无环的. 根据文献[14], P_2 关于 $(\widetilde{U}_0, \partial\widetilde{U}_0)$ 是一致持续的. 那么存在一个 $\xi > 0$ 使得解系统(1)对于初值 $(S^0, E_1^0, I_1^0, E_2^0, I_2^0, R^0) \in \widetilde{U}_0$ 的任意解 $(S(t), E_1(t), I_1(t), E_2(t), I_2(t), R(t))$ 满足

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} E_1(t) \geq \xi_1 \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} I_1(t) \geq \xi_1$$

此外, 根据文献[14]我们还可以知道 P_2 有一个不动点

$$x^* = (S^*(0), E_1^*(0), I_1^*(0), E_2^*(0), I_2^*(0), R^*(0)) \in \widetilde{U}_0$$

且 $S^*(0) \geq 0, E_1^*(0) > 0, I_1^*(0) > 0, E_2^*(0) \geq 0, I_2^*(0) \geq 0, R^*(0) \geq 0, N^*(0) \geq 0$. 显然 $N^*(0) > 0$ 是因为对于任意 $t > 0$, 有 $N(t) = S(t) + E_1(t) + I_1(t) + E_2(t) + I_2(t) + R(t)$. 下面我们要证明当 $\bar{t} \in [0, \omega]$ 时, $S^*(\bar{t}) > 0$. 假定 $S^*(\bar{t}) = 0$, 由于 $S^*(t)$ 是周期的, 对任意的 $t \geq 0$ 有 $S^*(t) \equiv 0$. 从系统(1)的第一个方程, 我们得到 $0 = \Lambda$, 矛盾. 那么

$$S^*(t) = \exp\left(-\int_{\bar{t}}^t (\mu + \lambda_1(s) + \lambda_2(s)) ds\right) \times \left(S^*(\bar{t}) + \Lambda \int_{\bar{t}}^t \exp\left(\int_{\bar{t}}^s (\mu + \lambda_1(\zeta) + \lambda_2(\zeta)) d\zeta\right) ds\right) > 0 \quad \forall t \in [\bar{t}, \bar{t} + \omega]$$

对任意 $t > 0$ 周期解 $S^*(t) > 0$. 因为 $N(t) > S(t)$, 那么对任意 $t > 0, N^*(t) > 0$. 我们假定对任意 $t > 0$ 时 $R^*(t) \equiv 0$. 根据系统(1)第6个方程, 我们可知

$$0 = pr_1 \bar{I}_1^*(0) > 0$$

矛盾. 所以当 $\bar{t} \in [0, \omega]$ 时 $R^*(\bar{t}) > 0$. 我们求得

$$R^*(t) = \exp\left(-\int_{\bar{t}}^t (\mu + \sigma_1\lambda_1(s) + \sigma_2\lambda_2(s)) ds\right) \times \left(R^*(\bar{t}) + \int_{\bar{t}}^t (pr_1 I_1(s) + r_2 I_2(s)) \exp\left(\int_{\bar{t}}^s (\mu + \sigma_1\lambda_1(\zeta) + \sigma_2\lambda_2(\zeta)) d\zeta\right) ds\right) > 0$$

$$\forall t \in [\bar{t}, \bar{t} + \omega]$$

将 $\liminf_{t \rightarrow +\infty} E_1(t) \geq \xi_1$ 与 $\liminf_{t \rightarrow +\infty} I_1(t) \geq \xi_1$ 代入系统(1)的第4和第5个方程, 得到

$$\begin{cases} \frac{dE_2}{dt} \geq f_2\lambda_2(t)S + f_2\sigma_2\lambda_2(t)R + f_2\lambda_2(t)\xi_1 + (1 - p)r_1\xi_1 - (k_2(t) + \mu)E_2 \\ \frac{dI_2}{dt} \geq (1 - f_2)\lambda_2(t)S + (1 - f_2)\sigma_2\lambda_2(t)R + (1 - f_2)\lambda_2(t)\xi_1 + k_2(t)E_2 - (r_2 + \mu + d_2)I_2 \end{cases}$$

根据文献[16]比较原理, 我们可以知道 $(E_2(t), I_2(t)) \in \text{Int}(\mathbb{R}_+^2)$. 所以存在一个 $\xi_2 > 0$ 使得

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} E_2(t) \geq \xi_2 \quad \liminf_{t \rightarrow +\infty} I_2(t) \geq \xi_2$$

令 $\xi = \max\{\xi_1, \xi_2\}$, 那么

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} (E_1(t, x^0), I_1(t, x^0), E_2(t, x^0), I_2(t, x^0)) \geq (\xi, \xi, \xi, \xi)$$

根据系统(1) 第 5 个方程, 对于 $\bar{t} \in [0, \omega]$ 我们得到

$$\begin{aligned} I_2^*(t) = & \exp\left(\int_{\bar{t}}^t (1-f_2)\beta_2(s) \frac{S(s)+\sigma_2 R(s)+E_1(s)}{N(s)} - (\mu+r_2+d_2)ds\right) \times \\ & \left(I_2^*(\bar{t}) + \int_{\bar{t}}^t (k_2(s)E_2(s)) \exp\left(-\int_{\bar{t}}^s (1-f_2)\beta_2(\zeta) \frac{S(\zeta)+\sigma_2 R(\zeta)+E_1(\zeta)}{N(\zeta)} - (\mu+r_2+d_2)d\zeta\right) ds\right) > \\ & 0 \quad \forall t \in [\bar{t}, \bar{t}+\omega] \end{aligned}$$

将系统(1) 第 2 和第 3 个方程在周期解 $(S^*(t), E_1^*(t), I_1^*(t), E_2^*(t), I_2^*(t), R^*(t))$ 处线性化得到一个不可约合作矩阵

$$\begin{pmatrix} -\left(k_1(t) + \beta_2(t) \frac{I_2^*(t)}{N^*(t)} + \mu\right) & f_1\beta_1(t) \frac{S^*(t) + \sigma_1 R^*(t)}{N^*(t)} \\ k_1(t) & (1-f_1)\beta_1(t) \frac{S^*(t) + \sigma_1 R^*(t)}{N^*(t)} - (r_1 + \mu + d_1) \end{pmatrix}$$

那么 $\forall t \geq 0, (E_1^*(t), I_1^*(t)) \in \text{Int}(\mathbb{R}_+^2)$. 因此, $(S^*(t), E_1^*(t), I_1^*(t), E_2^*(t), I_2^*(t), R^*(t))$ 是系统(1) 一个以 ω 为周期的解.

3 小 结

在本文中我们针对肺结核具有季节性传播以及耐药性的特点, 考虑了一个具有季节性传播的药物敏感性与耐药性肺结核传染病模型. 首先定义了模型的基本再生数 $R_0 = \max\{R_1, R_2\}$, 并且证明了当 $R_0 < 1$ 时此模型存在唯一的无病平衡点是全局渐近稳定的. 接着我们分析肺结核疾病持续的两种情况: 第一种是当 $R_1 < 1$ 且 $R_2 > 1$ 时只有耐药性菌株持续, 第二种是当 $R_1 > 1$ 且 $R_2 < 1$ 时两个菌株都是持续的.

参考文献:

- [1] FATTORINI L, MIGLIORI G B, CASSONE A. Extensively Drug-Resistant (XDR) Tuberculosis: an Old and New Threat, Ann [J]. Inst Super Sanità, 2007, 43(4): 317–319.
- [2] LUCIANI F, SISSON S A, JIANG H, et al. The Epidemiological Fitness Cost of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis [J]. PNAS, 2009, 106(34): 14711–14715.
- [3] NORMILE D, ENSERINK M. With Change in the Ceasons, Bird Flu Returns [J]. Science, 2007, 315(5811): 448–448.
- [4] LIU W M, LEVIN S A, IWASA Y. Influence of Nonlinear Incidence Rates upon the Behaviour of SIRS Epidemiological Models [J]. J Math Biol, 1986, 23(2): 187–204.
- [5] BLOWER S M. The Intrinsic Transmission Dynamics of Tuberculosis Epidemics [J]. Nat Med, 1995, 1(8): 815–821.
- [6] BLOWER S M, SMALL P M, HOPEWELL P C. Control Strategies for Tuberculosis Epidemics: New Models for Old Problems [J]. Science, 1996, 273: 497–500.
- [7] ZIV E, DALEY C L, BLOWER S M. Early Therapy for Latent Tuberculosis Infection [J]. Am J Epidemiol, 2001, 153: 381–385.
- [8] MA Z, ZHOU Y, WANG W, et al. Mathematical Modeling and Studying of Dynamic Models of Infectious Diseases [M]. London: Science Press, 2004.
- [9] RODRIGUES P, GOMES M G, REBELO C. Drug Resistance in Tuberculosis-a Reinfection Model [J]. Theor Popul Biol, 2007, 71: 196–212.
- [10] JANMEJA A K, MOHAPATRA P R. Seasonality of Tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2005, 9: 704–705.
- [11] RIOS M, GARCIA J M, SANCHEZ J A, PEREZ D. A Statistical Analysis of the Seasonality in Pulmonary Tuberculosis

- [J]. Eur J Epidemiol, 2000, 16: 483—488.
- [12] THORPE L E, FRIEDEN T R, LASERSON K F, et al. Seasonality of Tuberculosis in India: Is It Real and What Does It Tell Us [J]. Lancet, 2004, 364: 1613—1614.
- [13] WANG W, ZHAO X Q. Threshold Dynamics for Compartmental Epidemic Models in Periodic Environments [J]. J Dyn Differ Equ, 2008, 20(3): 699—717.
- [14] ZHAO X Q. Dynamical Systems in Population Biology [M]. New York: Springer, 2003.
- [15] SMITH H L, WALMAN P. The Theory of the Chemostat [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- [16] ZHANG F, ZHAO X Q. A Periodic Epidemic Model in a Patchy Environment [J]. J Math Anal Appl, 2007, 325, 496—516.
- [17] THIEME H R. Convergence Results and A Poincaré-Bendison Trichotomy for Asymptotical Autonomous Differential Equations [J]. J Math Biol, 1992, 30: 755—763.
- [18] SMITH H L. Monotone Dynamical Systems: an Introduction to the Theory of Competitive and Cooperative Systems, Mathematical Surveys and Monographs [M]. New York: Am Math Soc, 1995.

A Two-Stain Tuberculosis Model with Seasonality

FU En-jun¹, WANG Wen-di², HUANG Zheng-yang¹

1. Ya'an Vocational and Technical College, Yaan Sichuan 625000, China;

2. School of Mathematics and Statistics, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: Tuberculosis (TB) transmission has a periodic trend according to statistical data of TB cases showing seasonal fluctuations in poor resource-settings. A two-strain TB model incorporating seasonality is developed and the basic reproduction number $R_0 = \max\{R_1, R_2\}$ is defined, for $i=1,2$ denotes drug-sensitive strain and drug-resistant strain, respectively. It is shown that the disease free equilibrium is globally asymptotically stable and the disease always dies out if $R_0 < 1$; while the disease is uniformly persistent if $R_0 > 1$. The drug-resistant stain has at least one positive periodic solution if $R_2 > 1$ and $R_1 < 1$; the two-strain TB model has at least one positive periodic solution if $R_1 > 1$ and $R_2 < 1$.

Key words: seasonality; basic reproduction number; uniform persistence; periodic solution

责任编辑 张 枸

