

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.03.014

三类病毒感染下的手足口病模型的动力学分析

李 博, 王稳地, 田 轩

西南大学 数学与统计学院, 重庆 400715

摘要: 建立了 CA16 病毒、EV71 病毒及其他病毒株感染下周期性发病的手足口病模型. 得到了模型的基本再生数并用它证明了模型无病平衡点的全局渐近稳定性. 另外, 分析了单一病毒株周期解的稳定性. 最后, 发现基本再生数最大的病毒株会持续生存下来, 其他两种病毒株会被竞争排斥掉.

关键词: 基本再生数; 周期解; 稳定性; 竞争排斥

中图分类号: O175.1

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2020)03-0100-07

近几年来, 每次手足口病爆发, 都会对国家和社会造成比较严重的影响, 文献[1]对于非自治双菌株的传染病模型进行了研究和理论分析. 近些年, 许多学者对于各种类型的非线性感染率的传染病模型进行了广泛的研究^[2-7]. 本文考虑对手足口病影响较大的 3 种病毒株, 通过研究 CA16, EV71 以及其他病毒株的感染率并建立数学模型, 达到对于手足口病的传播规律的深入认识. 首先, 假设模型参数 $S(t)$ 表示 t 时刻的易感人群, $I_i(t)$ ($i=1, 2, 3$) 分别表示 t 时刻 CA16, EV71 病毒以及其他病毒感染手足口病的人群数, 建立如下模型

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \alpha - \beta_1(t)SI_1 - \beta_2(t)SI_2 - \beta_3(t)SI_3 - \alpha S + \rho_1 I_1 + \rho_2 I_2 + \rho_3 I_3 \\ \frac{dI_1}{dt} = \beta_1(t)SI_1 - (\alpha + \rho_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} = \beta_2(t)SI_2 - (\alpha + \rho_2)I_2 \\ \frac{dI_3}{dt} = \beta_3(t)SI_3 - (\alpha + \rho_3)I_3 \\ S(0) > 0, I_i(0) \geq 0, i=1, 2, 3 \end{cases} \quad (1)$$

其中: $\beta_1(t)$ 是 CA16 病毒感染率, $\beta_2(t)$ 是 EV71 病毒感染率, $\beta_3(t)$ 是其他病毒感染率, ρ_1 是人群中感染 CA16 病毒康复率, ρ_2 是人群中感染 EV71 病毒康复率, ρ_3 是人群中感染其他病毒康复率, α 是人群未感染病的自然出生率或自然死亡率并假设它们相等.

1 无病平衡点的稳定性

将在 t 时刻的人群总数记为

收稿日期: 2019-05-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(11571284).

作者简介: 李 博(1992-), 男, 硕士研究生, 主要从事生物数学研究.

通信作者: 王稳地, 教授, 博士研究生导师.

$$P(t) = S(t) + I_1(t) + I_2(t) + I_3(t)$$

由(1)式可得

$$P'(t) = \alpha - \alpha P(t) \quad (2)$$

对(2)式积分后得

$$P(t) = e^{-\int_0^t \alpha(\sigma) d\sigma} (P_0 - 1) + 1$$

这里的 P_0 是时间为初始时刻的总人口数. 由于

$$\int_0^{\infty} \alpha(\sigma) d\sigma = \infty$$

有

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = 1$$

在本文接下来的部分, 假设总人口数为一个常数, 并且将此常数设为 1.

在初始条件 $S(0) = S^0$, $I_1(0) = I_1^0$, $I_2(0) = I_2^0$, $I_3(0) = I_3^0$ 的假设下, 系统(1) 满足

$$S^0 + \sum_{j=1}^3 I_j(0) = 1$$

对于任意的时刻都有 $P(t) = 1$. 因此, 易感人群可以表示为

$$S(t) = 1 - \sum_{j=1}^3 I_j \quad (3)$$

将(3)式带入系统(1)得

$$\begin{cases} \frac{dI_1}{dt} = \beta_1(t)(1 - \sum_{j=1}^3 I_j)I_1 - (\alpha + \rho_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} = \beta_2(t)(1 - \sum_{j=1}^3 I_j)I_2 - (\alpha + \rho_2)I_2 \\ \frac{dI_3}{dt} = \beta_3(t)(1 - \sum_{j=1}^3 I_j)I_3 - (\alpha + \rho_3)I_3 \end{cases} \quad (4)$$

考虑集合

$$\Omega = \{(I_1, I_2, I_3) \in \mathbb{R}_+^3 : \sum_{k=1}^n I_k \leq 1\}$$

很明显, 集合 Ω 是系统(2) 一个正向不变集. 令

$$\mathbf{F}(t) = \begin{pmatrix} \beta_1(t) & 0 & 0 \\ 0 & \beta_2(t) & 0 \\ 0 & 0 & \beta_3(t) \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \alpha + \rho_1 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha + \rho_2 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha + \rho_3 \end{pmatrix}$$

为了定义手足口病 3 种病毒株不同的基本再生数, 考虑周期函数的平均函数. 假设 $f(t)$ 是以 ω 为周期的函数, 那么

$$\langle f \rangle = \frac{1}{\omega} \int_0^{\omega} f(t) dt$$

其中 $\langle \cdot \rangle$ 表示周期函数的平均值. 由文献[8] 的 3.1.2 节可得

$$\langle f \rangle = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(s) ds$$

现在, 定义 CA16, EV71 以及其他病毒株的基本再生数分别为

$$R_1 = \frac{\langle \beta_1 \rangle}{\alpha + \rho_1}, R_2 = \frac{\langle \beta_2 \rangle}{\alpha + \rho_2}, R_3 = \frac{\langle \beta_3 \rangle}{\alpha + \rho_3}$$

因此, 有下面结论.

命题 1 如果 $R_1 < 1, R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$, 那么系统(1)的无病平衡点 $E_0 = (1, 0, 0)$ 是全局渐近稳定的.

证 注意到 $S(t) \leq 1$, 有

$$\begin{cases} \frac{dI_1}{dt} \leq \beta_1(t)I_1 - (\alpha + \rho_1)I_1 \\ \frac{dI_2}{dt} \leq \beta_2(t)I_2 - (\alpha + \rho_2)I_2 \\ \frac{dI_3}{dt} \leq \beta_3(t)I_3 - (\alpha + \rho_3)I_3 \end{cases} \quad (5)$$

对(5)式求解, 得到

$$\begin{cases} I_1(t) \leq I_1(0)e^{\int_0^t (\beta_1(s) - (\alpha + \rho_1)) ds} \\ I_2(t) \leq I_2(0)e^{\int_0^t (\beta_2(s) - (\alpha + \rho_2)) ds} \\ I_3(t) \leq I_3(0)e^{\int_0^t (\beta_3(s) - (\alpha + \rho_3)) ds} \end{cases}$$

因此, 在 R_1, R_2, R_3 同时小于 1 的条件下, 当 $t \rightarrow \infty$ 时, $I_1(t) \rightarrow 0, I_2(t) \rightarrow 0$ 且 $I_3(t) \rightarrow 0$.

2 单个病毒株周期解

本节讨论单个病毒株存活下来的条件. 首先, 假设 $I_2(0) = 0, I_3(0) = 0$, 那么 $I_2(t) = 0, I_3(t) = 0, t \in (0, +\infty)$. 通过与文献[9]类似的讨论, 得到下面的结果.

引理 1 如果 $R_1 > 1, R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$, 系统(4)存在唯一周期解 $\zeta_1(t) = (\gamma_1(t), 0, 0)$. 此外, 如果 $\zeta_1(t)$ 是系统(4)满足初始条件 $I_1(0) > 0$ 的一个解, 有

$$\lim_{t \rightarrow \infty} |I_1(t) - \gamma_1(t)| = 0 \quad (6)$$

若 $R_2 > 1, R_1 < 1$ 且 $R_3 < 1$ 时存在唯一的周期解 $\zeta_2(t) = (0, \gamma_2(t), 0)$, 若 $R_3 > 1, R_1 < 1$ 且 $R_2 < 1$ 时存在唯一的周期解 $\zeta_3(t) = (0, 0, \gamma_3(t))$, 这两种情形与引理 2 是对称的. 下面, 探究单病毒株周期解的稳定性, 在系统(4)单病毒株的周期解附近线性化. 不失一般性, 可以设病毒株(1)的周期解为 $\zeta_1(t) = (\gamma_1(t), 0, 0)$, 其他的情形也是对称的.

引入变换 $I_1(t) = y_1(t) + \gamma_1(t), I_j(t) = y_j(t)$, 其中 $y_j(t) (j = 1, 2, 3)$ 是扰动项, 那么, 线性化后的形式为

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = \beta_1(t)(1 - \gamma_1(t))y_1 - \beta_1(t)\gamma_1(t) \sum_{k=1}^3 y_k - (\alpha + \rho_1)y_1 \\ \frac{dy_2}{dt} = \beta_2(t)(1 - \gamma_2(t))y_2 - (\alpha + \rho_2)y_2 \\ \frac{dy_3}{dt} = \beta_3(t)(1 - \gamma_3(t))y_3 - (\alpha + \rho_3)y_3 \end{cases} \quad (7)$$

线性系统(4)可以被写成 $y'(t) = \mathbf{B}(t)\mathbf{y}(t)$, 其中 $\mathbf{B}(t)$ 是系数时间依赖矩阵. 为了探究线性周期系统零解的稳定性, 需要构造一个基解矩阵. 首先, 必须找到系统的一个线性无关解, 令 $y_k(t) = 0, k = 2, 3$, 这样, 可以解(1)式第 1 个方程

$$\frac{dy_1}{dt} = \beta_1(t)(1 - \gamma_1(t))y_1 - \beta_1(t)\gamma_1(t)y_1 - (\alpha + \rho_1)y_1 = b_{11}y_1(t) \quad (8)$$

得到(8)式的一个解为

$$y_1(t) = e^{\int_0^t b_{11}(s) ds}$$

其中 $b_{11}(t)$ 是 y_1 左项系数. 由此, $(y_1(t), 0, 0)$ 是基解矩阵的第 1 列. 为了获得剩余的解, 令 $y_j(t) = 0$, $j = 2, 3$ 且 $j \neq k$, $k \neq 1$, 然后, 可以解(7)式第 2, 3 方程

$$y_2(t) = e^{\int_0^t b_{22}(s) ds}, \quad y_3(t) = e^{\int_0^t b_{33}(s) ds}$$

其中: $b_{22}(t)$ 是系统(4)的第 2 个方程右边的 y_2 前的系数, $b_{33}(t)$ 是系统(4)的第 3 个方程右边的 y_3 前的系数. 在(7)式第一个方程中, $y_k(t)$ 被替换后, 方程能被解出来, 且解是一个复杂的表达式, 定义为 $y_{1k}(t)$.

令基解矩阵

$$\Psi(t) = \begin{pmatrix} e^{\int_0^t b_{11}(s) ds} & y_{12}(t) & y_{13}(t) \\ 0 & e^{\int_0^t b_{22}(s) ds} & 0 \\ 0 & 0 & e^{\int_0^t b_{33}(s) ds} \end{pmatrix}$$

其中 $\Psi(\omega)$ 的 Floquet 乘子为

$$e^{\int_0^\omega b_{ii}(s) ds} \quad i = 1, 2, 3$$

由文献[10]可知, 当 $R_1 > 1$ 时, 方程

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_1(t)(1 - I_1)I_1 - (\alpha + \rho_1)I_1 \quad (9)$$

有唯一的正周期解. 假设 $\gamma_1(t)$ 是系统(4)第一个方程的周期解, 且满足方程(9). 由于

$$\int_0^\omega \gamma_1'(t) dt = 0$$

那么, 对方程(6)在 $[0, \omega]$ 上积分有

$$\int_0^\omega (\beta_1(s)(1 - \gamma_1(s)) - (\alpha + \rho_1)) ds = 0$$

因此, 第一个 Floquet 指数为

$$\begin{aligned} \lambda_{11} &= \frac{1}{\omega} \int_0^\omega (\beta_1(s)(1 - \gamma_1(s)) - \beta_1(s)\gamma_1(s) - (\alpha + \rho_1)) ds = \\ &= \frac{1}{\omega} \int_0^\omega \beta_1(s)\gamma_1(s) ds \end{aligned}$$

其它两个 Floquet 指数分别为

$$\begin{aligned} \lambda_{12} &= \frac{1}{\omega} \int_0^\omega (\beta_1(s)(1 - \gamma_1(s)) - (\alpha + \rho_2)) ds \\ \lambda_{13} &= \frac{1}{\omega} \int_0^\omega (\beta_1(s)(1 - \gamma_1(s)) - (\alpha + \rho_3)) ds \end{aligned}$$

由 Floquet 定理知道, 如果 $\lambda_{11} < 0$, $\lambda_{12} < 0$ 且 $\lambda_{13} < 0$, 那么单病毒株的振荡解 $\zeta_1(t)$ 是局部渐近稳定的. 如果存在 $\lambda_{1k} > 0$, $k = 2, 3$, 那么, 单病毒株的振荡解 $\zeta_1(t)$ 是不稳定的.

定理 1 如果 $R_1 > 1$, $R_2 < 1$ 且 $R_3 < 1$, 那么单病毒株的周期解 $\zeta_1(t) = (\gamma_1(t), 0, 0)$ 是全局稳定的.

证 任意取 $\varepsilon > 0$, 使得 $(1 - n\varepsilon)R_1 > 1$, 由命题 1, 当 $t \rightarrow \infty$ 时, $I_2(t) \rightarrow 0$ 和 $I_3(t) \rightarrow 0$, 即存在 $T > 0$, 当 $t \geq T$ 时, $I_2(t) \leq \varepsilon$, $I_3(t) \leq \varepsilon$. 通过变换系统(4), 假设对于所有的 t , 都有 $I_i(t) \leq \varepsilon$, $i = 2, 3$, 因而系统(4)的第一个方程的解满足以下不等式

$$\beta_1(t)(1 - n\varepsilon - I_1)I_1 - (\alpha + \rho_1)I_1 \leq \frac{I_1}{t} \leq \beta_1(t)(1 - I_1)I_1 - (\alpha + \rho_1)I_1$$

接下来考虑

$$\begin{cases} \frac{dY_1}{dt} = \beta_1(t)(1 - Y_1)Y_1 - (\alpha + \rho_1)Y_1 \\ \frac{dZ_1}{dt} = \beta_1(t)(1 - n\varepsilon - Z_1)Z_1 - (\alpha + \rho_1)Z_1 \end{cases} \quad (10)$$

系统(2)的第一个方程的解 $I_1(t)$ 满足

$$Z_1^\varepsilon(t) \leq I_1(t) \leq Y_1(t) \quad (11)$$

其中 $Y_1(t)$ 和 $Z_1^\varepsilon(t)$ 是(7)式两个方程相同初始条件下的解. 不难发现当 $\varepsilon \rightarrow 0$ 时,

$$Z_1^\varepsilon(t) \rightarrow Y_1(t)$$

根据引理 1, (10)式第一个方程有唯一的周期解 $\gamma_1(t)$, 由于 $(1 - n\varepsilon)R_1 > 1$, 定义 $\gamma_1^\varepsilon(t)$ 是方程(10)的第二个方程的唯一的周期解. 当 $t \rightarrow \infty$ 时, 能够得到

$$\gamma_1^\varepsilon(t) \leq I_1(t) \leq \gamma_1(t) \quad (12)$$

由于(12)式不等式中 ε 可以取任意小, 因此, 当 $(t \rightarrow \infty)$ 时 $I_1(t) \rightarrow \gamma_1(t)$.

3 3 种病毒株的非一致持续生存

据文献[9-10], 如果病毒株的感染率是常数, 则它与人群的密集程度 κ 和每一种病毒株传播的概率成正比, 即

$$\beta_1 = \kappa p_1, \beta_2 = \kappa p_2, \beta_3 = \kappa p_3$$

因此, 假设模型(1)的 3 种病毒株周期感染率 $\beta_1(t), \beta_2(t), \beta_3(t)$ 为

$$\beta_1(t) = \kappa(t) p_1, \beta_2(t) = \kappa(t) p_2, \beta_3(t) = \kappa(t) p_3$$

其中: $\kappa(t)$ 是以 ω 为周期的非负周期函数; 常数 p_1, p_2, p_3 分别为 CA16, EV71 以及其他病毒的染病概率. 据此, 3 种病毒株的基本再生数分别为

$$R_1 = \frac{p_1 \langle \kappa \rangle}{\alpha + \rho_1}$$

$$R_2 = \frac{p_2 \langle \kappa \rangle}{\alpha + \rho_2}$$

$$R_3 = \frac{p_3 \langle \kappa \rangle}{\alpha + \rho_3}$$

不失一般性, 假设 EV71 病毒株 I_2 有最大的基本再生数.

定理 2 如果 $R_2 > R_1 > 1$ 且 $R_2 > R_3 > 1$, 那么, 当 $t \rightarrow \infty$ 时, $I_1(t) \rightarrow 0$, $I_3(t) \rightarrow 0$, $|I_2(t) - \gamma_2(t)| \rightarrow 0$ 即 CA16 病毒株和其他病毒株被竞争排斥掉, 只有 EV71 病毒株持续生存.

证 对于病毒株 I_1 和 I_3 而言, 考虑

$$\nu_1(t) = \frac{I_2^{p_1}(t)}{I_1^{p_2}(t)}$$

$$\nu_3(t) = \frac{I_2^{p_3}(t)}{I_3^{p_2}(t)}$$

对 $\nu_1(t), \nu_3(t)$ 求导, 可以得到

$$\nu_1'(t) = \nu_1(t)(p_2 p_1 \kappa(t) S(t) - p_1(\alpha + \rho_2)) - \nu_1(t)(p_2 p_1 \kappa(t) S(t) - p_2(\alpha + \rho_1)) \quad (13)$$

$$\nu_2'(t) = \nu_3(t)(p_2 p_3 \kappa(t) S(t) - p_3(\alpha + \rho_2)) - \nu_3(t)(p_2 p_3 \kappa(t) S(t) - p_2(\alpha + \rho_3)) \quad (14)$$

化简(13),(14)式得

$$\nu_1'(t) = \nu_1(t)(p_2(\alpha + \rho_1) - p_1(\alpha + \rho_2)) \quad (15)$$

$$\nu_3'(t) = \nu_3(t)(p_2(\alpha + \rho_3) - p_3(\alpha + \rho_2)) \quad (16)$$

对(15),(16)式从0到 t 积分, 可得

$$\frac{1}{t} \ln \frac{\nu_1(t)}{\nu_1(0)} = p_2 p_1 \left(\frac{1}{t} \int_0^t \frac{\alpha + \rho_1}{p_1} d\tau - \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\alpha + \rho_2}{p_2} d\tau \right) \quad (17)$$

$$\frac{1}{t} \ln \frac{\nu_3(t)}{\nu_3(0)} = p_2 p_3 \left(\frac{1}{t} \int_0^t \frac{\alpha + \rho_3}{p_3} d\tau - \frac{1}{t} \int_0^t \frac{\alpha + \rho_2}{p_2} d\tau \right) \quad (18)$$

对(17),(18)式同时取极限($t \rightarrow \infty$), (17),(18)式右边收敛于正数

$$p_2 p_1 \langle \kappa \rangle \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right), p_2 p_3 \langle \kappa \rangle \left(\frac{1}{R_3} - \frac{1}{R_2} \right)$$

由于 $\nu_1(0) > 0$ 且 $\nu_3(0) > 0$, 得到

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \ln \frac{\nu_1(t)}{\nu_1(0)} > 0$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \ln \frac{\nu_3(t)}{\nu_3(0)} > 0$$

因此, 当 $t \rightarrow \infty$ 时, $\nu_1(t) \rightarrow \infty, \nu_3(t) \rightarrow \infty$, 又因为 $I_2(t)$ 是有界的, 所以当 $t \rightarrow \infty$ 时, $\nu_1(t) \rightarrow \infty, \nu_3(t) \rightarrow \infty$. 据定理1知 EV71 病毒株能够持续生存, 而且系统(4)的解收敛于 $\zeta_2(t)$.

4 病毒株的非一致持续生存的应用举例

令系统4的病毒感染率分别为 $\beta_1(t) = a + b \sin(c_1 t + c_2), \beta_2(t) = c + d \sin(c_1 t + c_2), \beta_3(t) = l + f \sin(c_1 t + c_2)$, 并且取 $c_1 = \frac{2\pi}{52}, c_2 = 2, \alpha = 0.00016, \rho_1 = 0.8235, \rho_2 = 0.7835, \rho_3 = 0.75, b = 0.3, d = 0.4, f = 0.3, I_1(0) = 0.6, I_2(0) = 0.3, I_3(0) = 0.1, a = 1.4, c = 2.0, l = 1.3$.

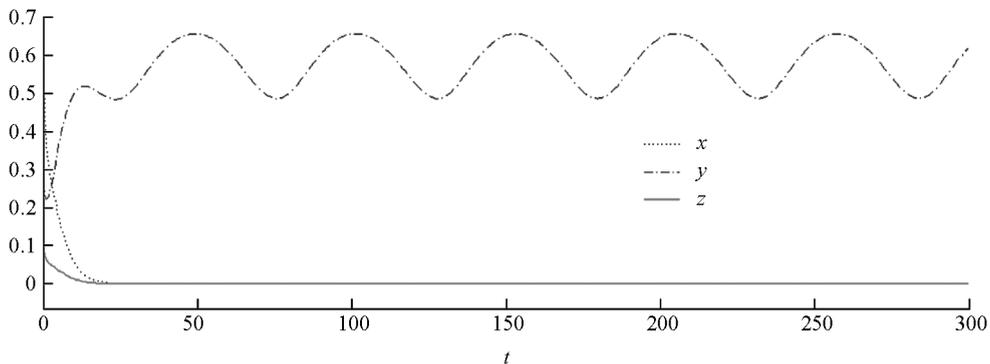


图1 病毒株的非一致持续生存图

由图1可以发现 EV71 病毒株(y 曲线)的感染率最大, 随着时间无限推移, EV71 病毒株能够持续生存, 而 CA16 病毒株(x 曲线), 其他病毒株(z 曲线)会被 EV71 病毒竞争排斥掉.

参考文献:

- [1] THIEME H R. Uniform Persistence and Permanence for Non-Autonomous Semiflows in Population Biology [J]. Math Biosci, 2000, 166(2): 173-201.

- [2] 姚苗然, 王稳地, 张金金, 等. 结核分枝杆菌动力学模型的稳定性分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2017, 39(5): 113-119.
- [3] 闫超, 王稳地, 曾豪, 等. 具有脉冲加药的双菌株模型的动力学分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2016, 38(5): 86-93.
- [4] 李艳, 王稳地, 周爱蓉, 等. 具有隐性感染的登革热模型稳定性分析 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2018, 43(5): 1-5.
- [5] LISENA B. Global Stability in Periodic Competitive Systems [J]. *Nonlinear Anal-Real*, 2004, 5(4): 613-627.
- [6] 马知恩, 周义仓, 王稳地, 等. 传染病动力学的数学建模与研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [7] 王稳地. 一个竞争模型的一致持续生存 [J]. *生物数学学报*, 1991, 6(2): 164-169.
- [8] WANG W D, ZHAO X Q. Threshold Dynamics for Compartmental Epidemic Models in Periodic Environments [J]. *J Dyn Differ Equ*, 2008, 20(3): 699-717.
- [9] MARTCHEVA M. A Non-Autonomous Multi-Strain SIS Epidemic Model [J]. *J Biol Dynam*, 2009, 3(2-3): 235-251.
- [10] SMITH H L, WALTMAN P. The Theory of the Chemostat: Dynamics of Microbial Competition [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- [11] LIU W M, LEVIN S A, IWASA Y. Influence of Nonlinear Incidence Rates upon the Behavior of SIRS Epidemiological Models [J]. *J Math Biol*, 1986, 23(2): 187-204.
- [12] BRIGGS C J, GODFRAY H C J. The Dynamics of Insect-Pathogen Interactions in Stage-Structured Population [J]. *Am Nat*, 1995, 145(6): 855-887.

Dynamics Analysis of a Hand-Foot-Mouth Disease (HFMD) Model Infected by Three Kinds of Viruses

LI Bo, WANG Wen-di, TIAN Xuan

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

Abstract: In a study reported in this paper, we established a hand-foot-mouth disease (HFMD) model with periodic onset of CA16 virus, EV71 virus and other viral strains. We obtained the basic reproduction number of the model and used it to prove the global asymptotic stability of the disease-free equilibrium point of the model. In addition, we also analyzed the stability of the periodic solution of a single virus strain. Finally, we found that the virus strain with the largest number of basic regeneration survived, and the other two strains died out by competition.

Key words: basic reproduction number; periodic solution; stability; competitive exclusion

责任编辑 张 枸