

具有季节性的媒介传播疾病的流行阈值

摩洛哥奇恰瓦的皮肤利什曼病病例

J. Math. Biol. 53 (2006) 421-436

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, 邦迪, 法国。
nicolas.bacaer@ird.fr

Souad Guernaoui

陆生动物生态实验室
塞姆利亚科学学院, BP 2390摩洛哥马拉喀什

总结

皮肤利什曼病是一种媒介传播的疾病，它是由沙蝇传播给人类的。在本文中，我们开发了一个数学模型，该模型考虑了媒介种群的季节性以及人类感染和症状之间潜伏期的分布。调整参数以适应来自摩洛哥奇恰瓦省的数据。我们还建议对可重复性的定义进行概括 (R_0)，适用于周期性环境。对于Chichaoua流行病，据估计 $R_0 \simeq 1,94$ 。该模型表明，如果将媒介种群除以 $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

1.简介

利什曼病是由利什曼原虫属的原生动物引起的媒介疾病的复合体。寄生虫通过雌性沙蝇的叮咬传播给人类（双翅目：Psychodidae：Phlebotominae）。该病在非洲，南美，中美洲，南欧，亚洲和中东的许多地区流行。从生态流行病学的角度来看，利什曼病包括四个主要实体：内脏人畜共患或人为性利什曼病以及人畜共患或人为性皮肤利什曼病。在人类学形式中，人类是沙蝇载体的唯一感染源。在人畜共患病的传播周期中，动物是维持和传播利什曼原虫寄生虫的水库。大约每年 500 000 新人类内脏利什曼病病例和 1 1,5 全世界有数百万例皮肤利什曼病（Desjeux, 2004 年）。如果不及时治疗，内脏利什曼病会致命。皮肤利什曼病通常可以自行治愈，但会留下毁容性的疤痕。

根据摩洛哥公共卫生部（2001）的研究，由于热带利什曼原虫引起的人为性皮肤利什曼病是奇恰瓦省的一种新兴疾病：在2000年初至2004年底之间，1877年案件已正式报告。图1显示了从2001年初到2004年底之间，伊敏达努特市报告的病例数的每月变化，大约占该省病例的80%。（总共43个）在2000年已被观察到，但是没有详细的月度报告。

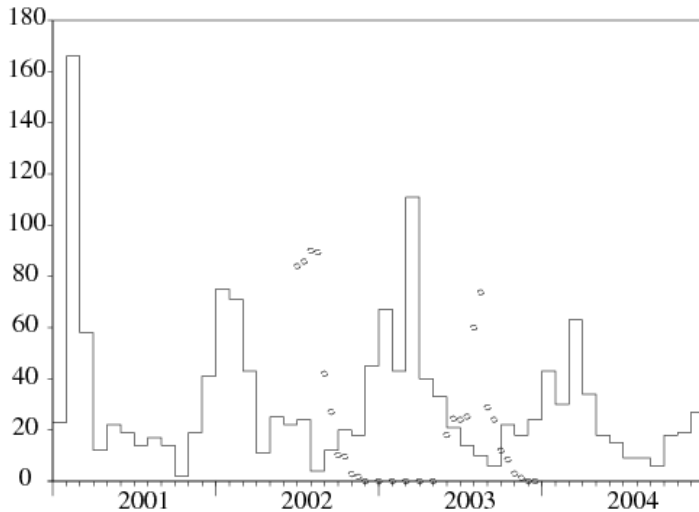


图1.水平轴：时间。垂直轴和阶梯曲线：摩洛哥奇恰瓦省的伊曼努特（Imintanoute）皮肤利什曼病的报告病例每月数。圆（不显著比例）：人口的演变白蛉瑟氏（Guernaoui等，2005），可能的载体。

场研究表明该物种的该白蛉（Guernaoui等人，2005。）白蛉瑟氏负责发送和传输是anthroponotic：此未检测到动物宿主如狗特别流行。图1还显示了*Sergenti Sergenti*的种群估计从2002年6月至2003年12月，每月用陷阱收集一次或两次（S. Guernaoui的博士学位论文）。请注意，向量总数在12月至5月之间降至零。这是由于该地区沙蝇的生命周期特殊：在这几个月中，只有卵和幼虫躲藏在地下。在每个夏季开始时温度升高时，幼虫会变成成年的成年幼虫。当寒冷的季节再次出现时，变态停止了。

这项工作的目的是建立这种流行病的数学模型，估算传播周期的某些参数并估算流行病学阈值。 R_0 ，它衡量制止该流行病所需的努力。有趣的是，这项特殊的研究使我们对周期性环境中的可再现性有了新的一般定义。

（Bensalah等，1994；Burattini等，1998；Chaves和Hernandez，2004；Hasibeder等，1992；Kerr等，1997；Rabinovich和Feliciangeli，2004）已经建立了多种利什曼病的数学模型。。只有（Bensalah等，1994）模拟了波动的向量种群，但没有进行数学分析，也没有现场数据。

对于我们的模型，我们坚持两点。首先，媒介种群有明显的季节性波动。最简单的模型是通过假设向量种群是周期性的，周期等于一年来获得的。第二，感染之间有几个月的延迟，在夏季或秋季（病媒数量不为零）和有症状的病例（在冬季和春季最高）的出现之间有几个月的延迟。（见图1）。

媒介传播疾病的最早数学模型可以追溯到Ronald Ross（1911），他研究了疟疾。根据Lotka（1923）的名字，我们的模型在某种程度上是Ross的“第二”模型的扩展。载体种群在健康和感染的载体之间共享。人类在健康，感染和免疫之间共享。另外，假设向量种群周期性地波动。（Anderson and May，1991，p. 404）对季节性对媒介传播疾病的影响进行了数值研究。（Heesterbeek和Roberts，1995a和1995b）和（Diekmann和Heesterbeek，2000，第148页）给出了关于Floquet周期微分方程理论的数学结果。在（Heesterbeek和Roberts，1995b，§2.3）当向量种群为周期性时，流行病阈值的定义应该取代可重复性的定义有点奇怪：在向量种群为常数的特定情况下，它是相似矩阵的光谱半径（在矩阵论的意义上），但不等于下一代矩阵。此外，除了指数分布的延迟以外，这项工作不包含人类感染和症状之间的延迟。我们在图1中看到，固定的延迟时间将不适合Imintanoute的皮肤利什曼病流行数据，因为在一年的六个月内，病媒种群并非零，但整个人类病例都在发生的一年。分布式延迟是必要的。具有分布延迟的流行病学的第一个模型可以追溯到Kermack和McKendrick（1927），涉及偏微分方程。很少有研究在流行病学背景下将这些分布的延迟与周期性的影响结合起来：（Williams and Dye，1997）就是这种情况，但是讨论主要集中在指数分布上。但是，有几篇著作讨论了人口动态其他领域的一般分布：Coale（1972）使用傅里叶级数研究连续人口在线性人口模型中的周期性出生。Thieme（1984）在抽象框架中研究了具有周期性核的Volterra积分方程，并将其应用于植物种群。

（Jagers和Nerman，1985年）研究了周期性环境中的分支过程。（Anita等，1998）研究了具有周期性生育能力的年龄结构人群的最佳收获。Thieme（1984）为研究线性化模型提供了理论依据。

总而言之，从总体上看，从种群动态的角度来看，我们的贡献是更明确地定义具有周期性媒介的媒介传播疾病的流行阈值。即使在潜伏期呈指数分布的情况下，该定义似乎仍然是新的，因此该模型可以简化为常微分方程组。另外，我们给出了计算 R_0 在一般情况下。从流行病学的角度来看，我们的贡献是估算摩洛哥流行期间皮肤利什曼病的传播某些参数：感染和症状之间的时间由平均6的伽马分布估算月和标准差 1,5月；我们终于得出了估计 $R_0 \simeq 1,94$ 。该模型表明，如果将媒介种群除以 $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

本文的概述如下。第2节介绍了用于模拟流行病的微分方程组。第三部分分析了模型，特别是没有感染的状态的稳定性。第4节介绍了一个模拟，其参数已根据Imintanoute市的流行数据进行了调整。然后我们估计流行阈值 R_0 对于这种特殊的流行病。第5节介绍了可重复性的一般定义 R_0 在定期的环境中，并讨论其与先前工作的联系。

2.模型

是

- $s(t)$ ：在时间 t 的健康sand的数量；
- $i(t)$ ：被感染的沙蝇数量；
- $S(t)$ ：健康的人数；
- $I(t, \tau)$ ：按时间构成的时间 t 感染的人类 τ 由于感染；
- $R(t)$ ：已免疫的人数。

为了简化模型，我们不考虑人类或媒介被感染但尚未传染的时间段。“免疫”人群包括症状最近出现并被组织覆盖从而无法再传播疾病的人，以及疤痕已治愈且免疫。报告的病例是谁进入状态的人 I 。假定疤痕一出现就被覆盖。显然，这是对实际情况的简化。感染的总人数是 $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$ 。让我们介绍一下符号

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$ ：总人口；
- $p(t) = s(t) + i(t)$ ：沙蝇总数；
- $\Lambda(t)$ ：沙蝇的出现率；
- μ ：fly的死亡率；
- β ：被fly虫叮咬的频率；
- $\alpha(\tau)$ ：人类免疫感染的进展速度；
- γ ：免疫力丧失率；
- π ：咬伤期间皮肤利什曼病从沙蝇传播到人的可能性；
- $\hat{\pi}$ ：咬人期间皮肤利什曼病从人传播到沙蝇的可能性。

该模型由以下方程式组成：

$$\begin{aligned} s'(t) &= \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, & (1) \\ i'(t) &= \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \\ S'(t) &= -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t), \\ I(t, 0) &= \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau), \\ R'(t) &= \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), & (2) \end{aligned}$$

有初始条件 $s(0)$, $i(0)$, $S(0)$, $I(0, \tau)$ 和 $R(0)$ 。注意 $p(t) = s(t) + i(t)$ 检查 $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ 那 $P = S(t) + I(t) + R(t)$ 确实是恒定的。如果 $f(\tau)$ 是人类从感染到出现症状所经过的时间的概率分布，如果 $g(\tau)$ 是没有出现症状的概率 τ 感染后的时间单位

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

所以 $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$ 。

3.分析

我们假设 $\Lambda(t)$ 是周期的周期函数 T 。则系统 (1) - (2) 的周期解不存在由 $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = P$ 和 $I(t) = R(t) = 0$, 在哪里 $p(t)$ 是的唯一周期解 $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ 。通过线性化系统来研究其稳定性。我们有

$$\begin{aligned}\tilde{i}'(t) &= \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t), \\ \tilde{I}(t, 0) &= \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau),\end{aligned}$$

有初始条件 $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ 和 $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$ 。该系统包括线性常微分方程和线性偏微分方程。为了使讨论更加对称, 让我们介绍 $i(t, \tau)$, 在哪里 τ 是自沙蝇被感染以来的时间, 以及列向量 $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$ 。所以

$$\begin{aligned}\frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau,\end{aligned}$$

与 $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$ 。所以

$$\begin{aligned}J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{\tau-t}^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau.\end{aligned}$$

带有符号 $u(t) = J(t, 0)$, 先前的方程式为

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

在哪里 $A(t, \tau)$ 是 T 周期输入 t 和 $\bar{u}(t)$ 是给定的功能。注意系数 $A_{i,j}(t, \tau)$ 上线 i 和专栏 j 矩阵的 $A(t, \tau)$ 是对类型个体数量的期望 i (媒介为1型, 人类为2型) 比被感染的个体类型 j 每次单位时间感染 t 如果他当时被感染 $t - \tau$ 。

所有连续功能 T -周期中的值 \mathbb{R}^2 被注意到 \mathcal{E} ; 拥有最高规范, 它是一个Banach空间。Thieme (1984) 研究了方程 (4) 的渐近行为: $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$, 在哪里 λ^* 是一个实数, $v \in \mathcal{E}$ 是一个正函数, 不等于零, 所以

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

具体来说, 有一个唯一的实数 λ^* 我们可以找到 $v \in \mathcal{E}$ 是正数, 而不是零 (Thieme, 1984; Jagers和Nerman, 1985)。

让我们定义 R_0 作为线性算子的谱半径 $w \in \mathcal{E}$ 结合功能 $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$, 也位于 \mathcal{E} 。回想一下线性算子是正数, R_0 其特点是存在 $w \in \mathcal{E}$ 正而不是零, 例如

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

所以 R_0 具有流行阈值的特性: $\lambda^* > 0$ 如果 $R_0 > 1$, 而 $\lambda^* < 0$ 如果 $R_0 < 1$ 。

确实, 对于任何实数 λ , 让我们定义

$$\begin{aligned}\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} &\longrightarrow \mathcal{E} \\ v &\longmapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).\end{aligned}$$

的光谱半径 \mathcal{A}_λ 被注意到 R_λ 。请注意，当 $\lambda = 0$ 与 R_0 。还要注意，对于一切 λ ，线性运算符 \mathcal{A}_λ 是积极的。另外， $\lambda_1 \leq \lambda_2$ 暗示 $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$ 。光谱半径的性质暗示该函数 $\lambda \mapsto R_\lambda$ 在 \mathbb{R} 正在减少。但是 $R_{\lambda^*} = 1$ 根据等式 (5)。所以如果 $R_0 > 1$ ，然后 $\lambda^* > 0$ 。如果 $R_0 < 1$ ，然后 $\lambda^* < 0$ 。

请注意，如果 $p(t)$ 是一个常数 p ，然后 $A(t, \tau)$ 不依赖 t 。在这种情况下，请考虑常数函数 $w(t)$ 等于正矩阵的正特征向量 $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ 。我们看到 R_0 是该矩阵的光谱半径，称为下一代矩阵 (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74)。更具体地说，我们得到

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

我们看到的是被感染的 fly 虫感染的平均人数的乘积 $\frac{\beta \pi}{\mu}$ 被感染的人感染的沙lies的平均数量 $\frac{\beta \hat{\pi} p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$ 。

如果 $p(t)$ 不是恒定的，而是 T -周期，让我们写 $w = (w_1, w_2)$ 。如此写 (6)

$$\begin{aligned} \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu \tau} w_1(t - \tau) d\tau &= R_0 w_2(t). \end{aligned}$$

让我们将第二个方程式插入第一个方程式。我们可以看到 r_0 就是有一个功能 T 周期的正数，而不是零 $w_1(t)$ 谁检查

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu \sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

所以

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (9)$$

公式 (9) 概括了具有周期性季节性媒介种群的媒介疾病的经典公式 (7)。注意 r_0 是...的复杂功能 $p(t)$ ， $g(x)$ 和 μ 。显然， r_0 是...的递减函数 μ 。否则 $p(t)$ 被替换为 $\varepsilon p(t)$ ，然后 r_0 被替换为 εr_0 。因此，经典的结论是，如果将媒介种群除以 $(R_0)^2$ 如果向量的种群是周期性的，则仅对于恒定的向量种群才有效的先验条件仍然成立，前提是 R_0 以上介绍。

为避免混淆，请记住有些作者打电话给 R_0 这是什么 $(R_0)^2$ 。(Heesterbeek和Roberts, 1995b, 第2.1节) 简要讨论了这一点。

4. 仿真与估算 R_0

让我们估计模型的参数。Imintanoute的总人口是大约 5000 居民。但是，该城市的某些地区比其他地区受影响更大，因为沙蝇更喜欢可以产卵的地方，例如垃圾场附近。在我们的模型中，只有一个同类组。解决此问题的一种方法是考虑最初健康的总体 P 是未知的，但存在约束 $P \leq 5000$ ，并且在将流行曲线拟合到数据时应确定。

预期寿命 $1/\mu$ 根据目前的知识，成年 sand 的寿命大约为 10 天。所以我们选择 $\mu = 3$ 每月。

图1中的数据显示了向量种群在2002年6月至2003年12月之间的乘积常数内的季节性波动。我们以模型的周期性种群为基础，将2003年1月至2003年12月的数据作为基础。2002年6月至2002年12月的媒介种群与2003年6月至2003年12月之间的媒介种群并不完全相同，因为一年之间的平均月气温可能略有不同。让我们定义

- p_{\max} : 一年中最多的沙蝇数量,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$.

我们假设沙蝇每月出现的速度 $\bar{\Lambda}(t)$ 是阶梯函数，阶梯的宽度等于两次观察沙蝇种群之间的时间。您可以轻松调整台阶高度，以便 $\bar{p}(t)$ 由 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 与数据一致（见图2a和图2b）。更具体地说，如果 $\theta_k < \theta_{k+1}$ 是两个连续的观察时刻

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

在间隔 (θ_k, θ_{k+1}) 。从我们发现的意义上讲，该选择与数据兼容 $\bar{\Lambda} \geq 0$ 在每个间隔上，当然在传输季节结束时的最后一个间隔上除外，为此 $\bar{p}(\theta_k) > 0$ 和 $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ ，而我们为此 $\bar{\Lambda}(t) = 0$ 。

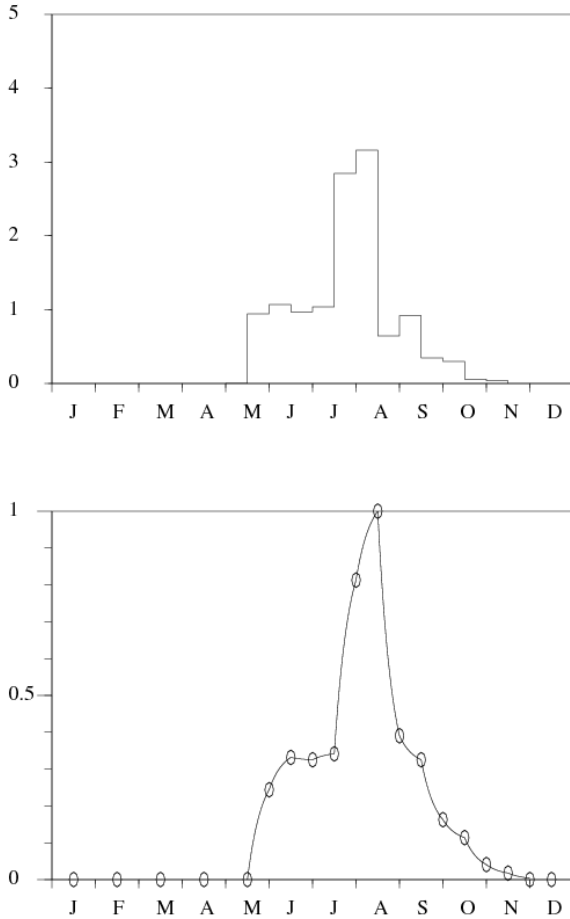


图2. (a) : 沙蝇的出现率 $\bar{\Lambda}(t)$ 。 (b) : sand蝇种群 $\bar{p}(t)$ 。该线使用 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 。点代表 (Guernaoui et al. , 2005) 的数据。

假设 $t = 0$ 例如，在2000年初，人类将感染因素传入了健康人群。此时，向量总数为零。初始条件为： $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (狄拉克质量 $\tau = 0$) 和 $R(0) = 0$ 。

确定 $\alpha(\tau)$ 。我们假设概率分布 $f(\tau)$ 感染与人类症状之间的时间间隔是伽马分布：

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

对于数值计算，请注意

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

如果 $\tau \rightarrow +\infty$ 。

考虑系统 (1) - (2)。将前两个方程除以 p_{\max} 。我们看到

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^{\infty} \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$ 和 μ 众所周知。唯一未知的参数是： P ，产品 $\beta \hat{\pi}$ ，产品 $\beta \pi p_{\max}$ ， γ 和两个参数 a 和 ν 谁定义 $\alpha(\tau)$ 。请记住，对于伽玛分布， ν/a 是平均值， $\sqrt{\nu}/a$ 标准偏差。

用不同的参数值模拟系统 (11) - (12)。我们对2001年1月至2004年12月期间每月报告的案件数量进行了很好的调整，即根据图1中的数据进行了调整， $P = 800$ ， $\beta \hat{\pi} = 1,1$ 每月 $\beta \pi p_{\max} = 16\ 230$ 每月 $1/\gamma = 1,2$ 年， $\nu/a = 6$ 几个月和 $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ 个月（见图3）。

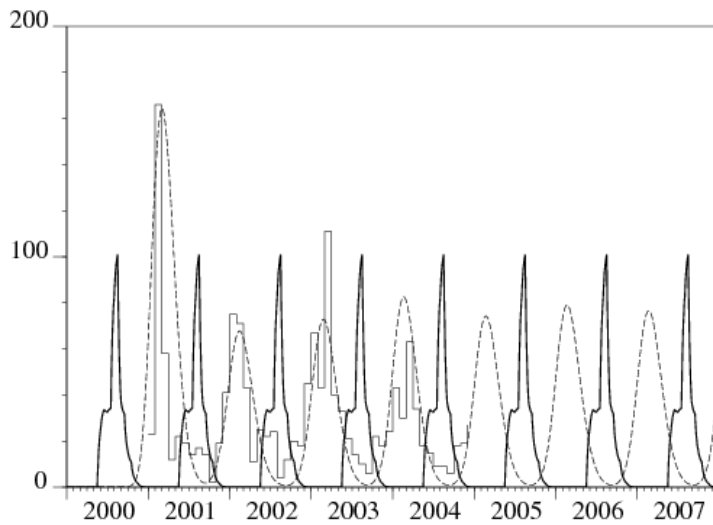


图3.用模型计算的每月新的皮肤利什曼病病例数（虚线）和报告病例数（楼梯功能）。我们还显示了沙蝇种群（粗体，任意比例）。

使用这些参数值，我们可以进行数值计算 R_0 ，在上一节中定义。首先，为了简化公式 (8)，我们使用变量的变化 $\theta = \tau + \sigma$ 得到

$$p(t) \int_0^{\infty} g(\tau) e^{\mu\tau} \int_{\tau}^{\infty} e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

我们按部分进行积分，我们注意到积分术语消失了。我们来

$$p(t) \int_0^{\infty} h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

我们放在哪里

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^{\tau} e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

由于 $w_1(t)$ 是 T -定期，我们看到

$$\begin{aligned} \int_0^\infty h(\tau) w_1(t-\tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t-\theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t-\theta) w_1(t-\theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t+(n+1)T-\theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t-\theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t-\theta+T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

我们放在哪里

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau+nT). \quad (15)$$

因此特征值问题 (13) 等于

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t-\theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t-\theta+T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t),$$

这很容易实现, 因为它只涉及 $w_1(t)$ 在间隔 $(0, T)$ 。确实, 让我们取一个大的整数 N 。让我们来 $t_i = (i-1)T/N$ 为 $i = 1 \dots N$ 。让我们定义 $\bar{\rho}_0$, 矩阵特征值问题的谱半径

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i-t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i-t_j+T) W_j \right\} = \bar{\rho}_0 W_i, \quad (16)$$

形式如下 $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$, 在哪里 \mathcal{A} 是一个尺寸矩阵 $N \times N$ 系数为零或正 $W = (W_1, \dots, W_N)$ 。让我们考虑一下之间的关系 (9) R_0 和 r_0 。我们得出的结论是

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

结果列于表1。

表1.估计 R_0 。 N 是使区间离散
点数 $(0, T)$, 代表一年。

N	25	50	100	200	400
R_0	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

实际上, 我们根据以下材料计算 (16) 的项:

- 对于标准向量群 $\bar{p}(t_i)$ 等式 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 并假设 $\bar{\Lambda}(t)$ 由公式 (10) 给出的阶梯函数意味着 $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i-\theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k/\mu] + \bar{\Lambda}_k/\mu$ 如果 $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$ 。请记住 $\bar{p}(t)$ 如图2 (b) 所示。
- 对于功能 $H(\tau)$, 和 (15) 被截断, 仅保留前两项。在总和中使用两个以上的项不会更改表1中的任何数字。
 $h(\tau)$, 用于计算 $H(\tau)$, 我们使用方程式 (3) 和 (14) 以及各部分的积分来获得更实际的形式
 $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$ 。
- 光谱半径 $\bar{\rho}_0$ 使用诸如 Scilab (www.scilab.org) 之类的数字数学软件来计算。

最后, 似乎 $R_0 \simeq 1,94$ 。如果媒介人口减少一倍, 我们就可以停止流行 $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。我们已经数值验证了偏微分方程系统 (11) - (12) 的乘积仿真 $\beta \pi p_{\max}$ 除以 3,7 仍然会流行, 但如果将该产品除以 3,9。如果不是使用本节中比较复杂的方法, 而是使用带有符号的近似公式 (7) p 取而代之的是平均值 $p(t)$ 波动, 我们将获得 $R_0 \simeq 2,76$, 这高估了遏制该流行病所需的努力。

当前没有预防药物或疫苗可用于预防利什曼病。沙蝇孵化场通常是未知的。通常只针对未成熟阶段的控制工作通常是不可行的 (Feliciageli, 2004)。因此, 控制利什曼病取决于减少沙蝇密度的措施。可以通过使用杀虫剂来实现这种减少。但是 Chichaoua 省是一个贫穷的农村地区, 与本地资源相比, 此解决方案可能需要太多的金钱和精力。不过, 其地理位置位于摩洛哥的两个重要旅游区, 马拉喀什和阿加迪尔之间, 肯定会证明对此类型的干预是合理的。

5.概括和其他可能的应用

再现性的定义 R_0 本工作中介绍的内容概括如下。我们假设 $A(t, \tau)$ 是大小矩阵函数 $n \times n$ 具有正或零系数并连续。 $A_{i,j}(t, \tau)$ 代表对类型个体数量的期望 i 每次单位时间被感染 t 由类型个体 j 当时被感染 $t - \tau$ 。我们假设 $A(t + T, \tau) = A(t, \tau)$ 为了一切 τ 那 $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$ 为了一切 t 。具有适用于矩阵函数的正定性假设 $A(t, \tau)$ ，只有一个实数 R_0 这样就存在一个正向量函数，而不是零，连续和 T 周期的 $w(t)$ 作为

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

另外，如果 $\bar{u}(t)$ 是给定的向量函数，并且 $u(t)$ 作为

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

所以 $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ 如果 $t \rightarrow +\infty$ ，在哪里 $v(t)$ 是一个正向量函数，并且 T -周期，例如

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

最后， $\lambda^* > 0$ 如果 $R_0 > 1$ 和 $\lambda^* < 0$ 如果 $R_0 < 1$ 。这个定义 R_0 也可以在人口动态的其他领域中使用，例如人口统计学，其中动词“给予出生”代替了动词“感染”。

如果 $A(t, \tau)$ 不依赖于 t ，即 $A(t, \tau) = A(\tau)$ ，那么我们通过 $w(t)$ 矩阵的特征向量 $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ 那 R_0 是此矩阵的光谱半径。再说 λ^* 是唯一的实数，其矩阵的光谱半径 $\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$ 等于 1。可以选择该矩阵与特征值 1 相关的任何特征向量 $v(t)$ ，以便进行检查 (18)。

还有另一种特殊情况，即重现性 R_0 容易计算，即 $n = 1$ 和

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

具有功能 $p(t)$ 和 $\phi(t)$ 谁是 T -定期。确实，特征值的问题被写成

$$p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

通过推导该方程并进行部分积分，我们得到

$$\begin{aligned} R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t - \tau) d\tau \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^\infty \phi(t - \tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau \\ &\quad - p(t) \left[e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) \right]_0^\infty \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t) \end{aligned}$$

这个等式也写成

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

适合什么

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

在哪里 K 是一个正常数。功能 $w(t)$ 这样获得的是 T -如果 $w(t+T) = w(t)$ 为了一切 t 。但是功能 $p(t)$ 和 $\phi(t)$ 是 T -定期。仅当且仅当检查条件时

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

反之, 功能 $w(t)$ 由 (21) 给出 R_0 由 (22) 式给出的值检验方程式 (20)。对于具有周期性接触率和死亡率的SIR流行病模型, 公式 (22) 出现在 (Ma and Ma, 2006, §3.1) 中。其线性稳定性的分析形式为 (17) $A(t, \tau)$ 形式

(19)。但是作者不愿打电话 R_0 (22) 的右边, 他们称之为 \bar{R} , 因为它们没有对的一般定义 R_0 。此表达式仅出现在分析结束时。

从 (18) 开始的相同计算 (派生, 零件积分等) 表明:

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

该功能是 T -仅当且仅当

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

流行阈值 $R_0 > 1$ 在哪里 $\lambda^* > 0$) 在这种情况下仅取决于 $p(t)$ 和的 $\phi(t)$ 。在更特殊的情况下 $\phi(t)$ 如果常数是常数, 公式 (23) 是 (Williams and Dye, 1997) 使用傅里叶级数和发散级数“证明”的结果!

我们还要提到, 具有周期性接触率的SEIR流行病模型的线性稳定性 (Ma and Ma, 2006, §2) 可以用矩阵的形式 (17) 表示。 $A(t, \tau)$ 大小 2×2 与第3节中的类似。如本文所述, 不能指望有明确的公式 R_0 但是数值估计是可能的。

从应用程序的角度来看, R_0 只要有足够的关于病媒种群和疾病的信息, 我们提出的方法可以用来估计病媒传播的疾病在以前未感染地区出现的风险。它已经成为流行病学中非常流行的主题, 因为许多人认为气候正在变暖, “南部”的热带病可能会在“北部”出现或再出现。特别提到了EDEN项目“不断变化的欧洲环境中的新兴疾病” (www.eden-fp6project.net)。

致谢

我们感谢A. Laamrani Elidrissi博士 (摩洛哥拉巴特公共卫生部寄生虫病部门) 提供的有关皮肤利什曼病报告病例的数据。当第一作者访问摩洛哥马拉喀什的Cadi Ayyad大学的随机过程和动力学系统实验室时, 完成了部分工作。我们还要感谢一位匿名记者指出的参考文献 (Williams和Dye, 1997; Ma和Ma, 2006), 这有助于我们进行第5节的介绍。

参考文献

- Anderson R. M., May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford.
- Anita S., Iannelli M., Kim M. Y., Park E. J. (1998) Optimal harvesting for periodic age – dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648 – 1666.
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 71, 431– 438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6, 337– 356.
- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92, 245– 252.
- Coale A. J. (1972) *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.

- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 305–318.
- Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* 18, 71–80.
- Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* 42, 697–701.
- Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* 105, 43–53.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995a) Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek J. A. P., Roberts M. G. (1995b) Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Jagers P., Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187–197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1–121.
- Kermack W. O., McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700–721.
- Ma J., Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) *Etat d’avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires.* Direction de l’épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373–382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria.* John Murray, London.
- Thieme H. R. (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams B. G., Dye C. (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.