

# 关于季节性流行的最终规模

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966年  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement  
Henri Varagnat大街32号, 法国邦迪  
93413 nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência葡萄牙  
里斯本大学Oeiras葡萄牙数学和基础应用中心

## 摘要

我们首先研究具有周期系数的微分方程的SIR系统，该系统描述了季节性环境中的一种流行病。与恒定的环境不同，流行的最终规模可能不是繁殖力的增加功能  $\mathcal{R}_0$ 。此外，即使  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。但是，就像在一个恒定的环境中一样，如果  $\mathcal{R}_0 < 1$  如果感染者的初始比例收敛到0，则该流行病的最终规模大于该比例  $1 - 1/\mathcal{R}_0$  的非免疫初始人群，如果  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。总而言之，可再现性保留了经典的阈值属性，但是在季节性环境中，许多其他属性不再适用。分析新兴媒介传播（西尼罗河病毒，登革热，基孔肯雅热）或空气传播（SARS，大流行性流感）疾病的数据时，应牢记这些理论结果。所有这些疾病均受季节影响。

## 1. 简介

考虑以下描述流行病的SIR系统：

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)SI - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I. \quad (1)$$

接触率  $\beta(t)$  和治愈率  $\gamma(t)$  是周期  $\tau$  的连续，正和周期性函数。这里

- $S(t)$  是人口中健康的部分
- $I(t)$  是被感染的部分
- $R(t)$  是已经从感染中治愈并且具有免疫力的部分。

所以我们有  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ 。考虑初始条件

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

与  $i > 0$ ,  $r \geq 0$  和  $i + r < 1$ 。注意平凡的情况  $i = 0$  和  $i + r = 1$  被排除在外，并且在特定情况下  $r = 0$  对应于人群没有免疫力的新兴疾病。我们定义

$$R^* = \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t).$$

$R^* - r$  是该流行病的最终规模。  $R^*$  取决于功能  $\beta(t)$  和  $\gamma(t)$  和参数  $t_0$ ,  $i$  和  $r$ 。为了强调这种依赖性, 我们可以写  $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$ 。系统 (1) 具有  $\beta(t)$  周期性和恒定的  $\gamma$  可以用于病毒性疾  
病, 例如流感和SARS, 它们通过空气传播并在人口统计过程和免疫期方面迅速传播。

如果系数  $\beta(t)$  和  $\gamma(t)$  如果常数是常数, 则系统 (1) 是Kermack和McKendrick (1927) 的简化系统 (Thieme, 2003)。在这种情况下, 存在一个隐式公式  $R^*$

$$(1 - R^*) \exp \left[ \mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r} \right] = 1 - i - r. \quad (3)$$

$\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$  是可重复性。它遵循  $R^*$  是...的增加功能  $\mathcal{R}_0$ , 独立于  $t_0$ , 并增加功能  $i$ 。所有这些属性都有些直观。我们有  $R^* \rightarrow r$  如果  $\mathcal{R}_0 < 1$  和  $i \rightarrow 0$ 。我们有

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

如果  $\mathcal{R}_0 > 1$ , 因为我们可以通过研究 (3) 的左侧轻松地进行验证。另请参见 (Thieme, 2003年, 定理18.6)。  $R^*$  如果收敛  $i \rightarrow 0$  朝一个正极限, 如果  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。在出现新的疾病 (其中  $r = 0$ ) 的情况下, 可以在流行病结束后通过血清阳性率确定该限值。然后 (3) 给出  $\mathcal{R}_0$ 。这样可以估算出在具有相似特征的其他区域中预防相同疾病流行所必需的疫苗覆盖率。(Bacaer和Guernaoui, 2006; Bacaer, 2007; Bacaer和Ouifki, 2007; Wang和Zhao, 2008; Bacaer, 2009) 研究了定义周期系统可重复性的问题。综上所述, 我们为系统 (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

实际上, 通过线性化 (1) 接近平衡而没有疾病 ( $S = 1 - r, I = 0, R = r$ ), 我们看到

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$  显然是这个简单周期线性方程的阈值。但是我们也可以证明  $\mathcal{R}_0$  是周期连续函数空间上的下一代积分算子的谱半径

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t - x) dx.$$

$K(t, x) = \beta(t)(1 - r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$  是次要病例的产生率  $t$  被当时感染的人  $t - x$  (Bacaer and Guernaoui, 2006, §5)。这种观点接近于恒定环境下可重复性的“通常”定义, 即初始案例产生的平均次级案例数量。但是, 季节性会引入类似于年龄结构的流行病模型的复杂度, 其可重复性是积分算子的谱半径 (Diekmann and Heesterbeek, 2000)。我们还可以很容易地看到, 重现性是唯一的正实数, 对于该实数, 以下周期线性系统的主要Floquet乘数等于1:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

参见 (Bacaer, 2007, §3.4) 和 (Wang and Zhao, 2008)。  $\mathcal{R}_0$  定期出生和死亡过程的分析中也出现了这种现象 (Bacaer, 2007, §5.2)。请注意, 我们称可再现性, 有些作者将其称为有效可再现性。他们会保持  $\mathcal{R}_0$  商  $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$ 。在所有情况下, 重现性都不取决于初始条件。

在第2节中, 我们将从研究Kermack和McKendrick的简化系统的哪些性质在周期性情况下保持正确。原来是  $R^*$  可能不是可再现性的增加函数, 可能不是初始瞬间的周期函数, 也可能不是  $i$  的增加函

数。这些观察的第一和第三点有些违反直觉。第一个观察结果暗示可能无法从血清阳性率数据估计可重复性。模拟还表明，即使当  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。如果在有利的时期内引入该疾病，如果感染人群的初始比例不太小，如果季节性足够明显，并且与季节相比平均感染期短，则会发生这种情况。意大利2007年的基孔肯雅热流行就是这种情况（ECDC, 2009）。不能仅从流行病高峰的观察就得出可再现性  $> 1$  的结论，如果季节性很重要，则应注意定义可再现性的方式。模拟还表明，该流行病的最终规模可能对可复制性的微小变化非常敏感。这也许可以解释为什么很难预测未来受季节影响的流行病。2005年和2006年在留尼汪的基孔肯雅热流行期间就注意到了这一点。

我们在第3节中指出，就像Kermack和McKendrick的简化系统一样， $\mathcal{R}_0 = 1$  是周期非线性系统(1)的阈值。我们更精确地表明

- $R^* - r \rightarrow 0$  如果  $\mathcal{R}_0 < 1$  和  $i \rightarrow 0$ 。
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$  如果  $\mathcal{R}_0 > 1$  和  $0 < i < 1 - r$ 。

请注意， $\mathcal{R}_0 > 1$ ，我们有  $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$ 。因此，该流行病将最初的非免疫人群除以  $\mathcal{R}_0$ 。从某种意义上讲，它就像常数系数系统的经典疫苗接种理论（Anderson和May, 1991）。对于Kermack和McKendrick（1927）的简化系统的各种泛化，已经或可以证明类似的阈值定理（Thieme, 2003；Diekmann和Heesterbeek, 2000；Anderson和May, 1991；Ma and Earn, 2006；Arino等人）（2007年）。但是我们的演示方法将有所不同，因为当系统具有周期系数时，我们无法找到类似于(3)的最终尺寸方程。我们还在第3节中表明，阈值定理对于SEIR周期性系统和描述媒介传播疾病的周期性系统仍然有效。每次都按照（Bacaër, 2007, §3.4）中的定义和计算可重复性。另请参见（Wang和Zhao, 2008）。

## 2.数值模拟

为了使之简单，并且由于当前对大流行性流感的兴趣，我们使用系统(1)，尽管讨论也将扩展到媒介传播疾病基孔肯雅热。我们可以检查类似的定性说明对于第3.3节的系统仍然有效。因此，让我们考虑例如(1)  $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$ 。 $\tau = 1$  代表季节性，不能更改。本节假设  $r = 0$ ，以及正在出现的疾病，我们正在研究如何  $R^*$  取决于其他参数： $\bar{\beta}$ ， $\varepsilon$ ， $\gamma$ ， $t_0$  和  $i$ 。

图1a表明该流行病的最终规模  $R^*$  可能无法再现  $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$ 。参数值是  $\varepsilon = 0,5$ ， $1/\gamma = 1$  周 = 1/52 年， $t_0/\tau = 0,5$ ， $i = 10^{-3}$ ，我们采用了两个值  $\bar{\beta}$  对应于  $\mathcal{R}_0 = 2$  和  $\mathcal{R}_0 = 2,5$ 。具有最高繁殖价值的流行病发生在不利的季节  $0,5 < t/\tau < 1$ ，什么时候  $\beta(t)$  低于平均水平。当有利季节到来时（ $1 < t/\tau < 1,5$ ），健康人的供应已经大大减少，因此不会出现新的流行病。对于最小的生殖价值，健康人的供应尚未充分开始，第二次流行病正在发生，并且该流行病的最终规模更大。后一种情况恰好是2005年和2006年在留尼汪岛发生的，留尼汪岛是印度洋的一个小岛，是法国的海外领土。第一个小高峰发生在2005年5月，即南部冬季来临之前。该流行病在冬季处于较低水平。第二个更大的流行高峰发生在2006年1月的第二个夏天开始，感染了约25万人，或该岛人口的三分之一。最后，请注意，如果流行病的最终规模不是再现性的单调递增函数，则不可能从血清流行率数据估算再现性。但是，我们将在第3节中显示  $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。所以我们至少知道  $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$ ，为可重复性提供了上限。

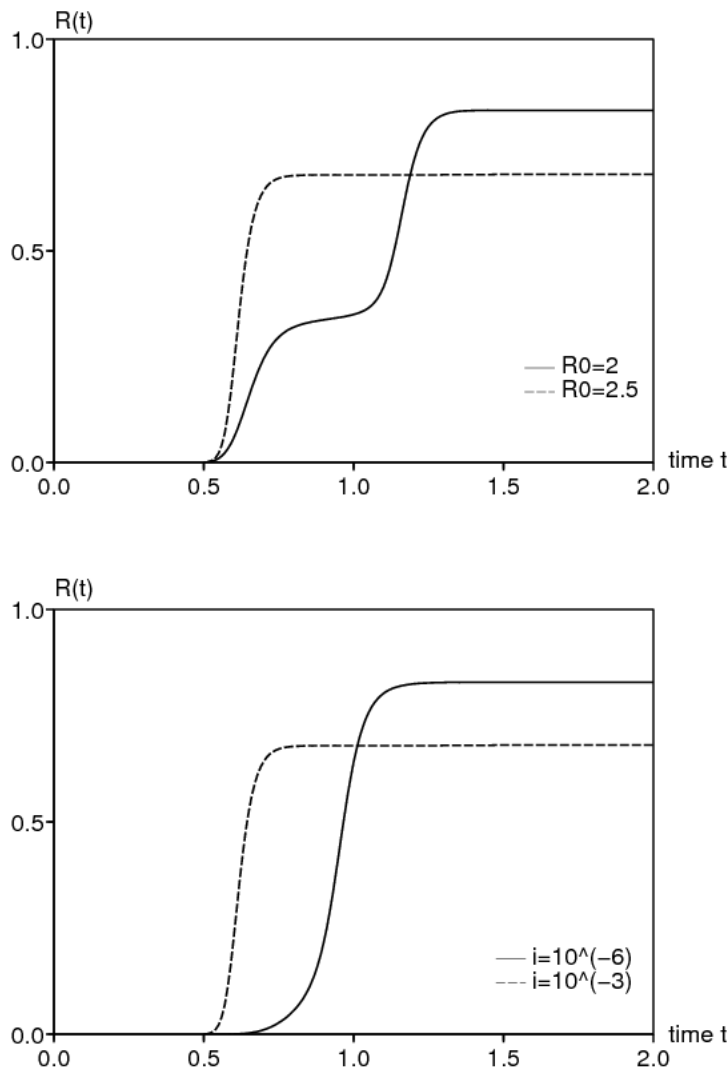


图1.该流行病的最终规模可能不会增长: a) 具有可复制性  $\mathcal{R}_0$ ; b) 初始分数  $i$  的感染者。

同样，图1b显示，该流行病的最终规模可能不会随着感染人群的初始分数  $i$  而增加。参数值是  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/\gamma = 1/52$  年,  $t_0/\tau = 0,5$ ,  $\mathcal{R}_0 = 2,5$  (这决定了  $\bar{\beta}$ )。我们拿了  $i = 10^{-6}$  和  $i = 10^{-3}$ 。再次,  $i = 10^{-6}$  在不利季节降低健康人的数量。

图2a显示, 即使  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。参数值是  $\mathcal{R}_0 = 0,9$ ,  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/\gamma = 1/52$  年,  $t_0/\tau = 0$  和  $i = 10^{-3}$ 。事实  $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$  和  $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$  指示正在发生的事情。更普遍地, (1) 表明  $dI/dt < 0$  如果  $\beta(t)/\gamma(t) < 1$ 。该流行病发生在有利季节, 并在不利时期到来时才停止流行。最初的感染者比例不太小 ( $i = 10^{-3}$ ) 也起作用。确实,  $r=0$  的阈值定理表明  $R^* \rightarrow 0$  如果  $i \rightarrow 0$  和  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。我们从这些言论中得出结论, 在声称  $\mathcal{R}_0 > 1$  一旦发现流行病高峰。

2007年夏天, 在意大利拉文纳附近发生了一次基孔肯雅热小流行病。夏天是该地区蚊子的最佳季节, 这种流行病可能永远都不会经历冬天。我们认为, 在欧洲疾病控制与预防中心 (ECDC, 2009) 的基孔肯雅热模型会议上提出的重现性估计值均高于1。问题本质上来来自于可重复性的定义和模型的假设。假设一个类似于夏季条件的恒定环境的模型无法解释为什么这种流行病会在秋季停止。当这种流行病持续两年 (如在留尼汪岛) 时, 肯定是不合适的。

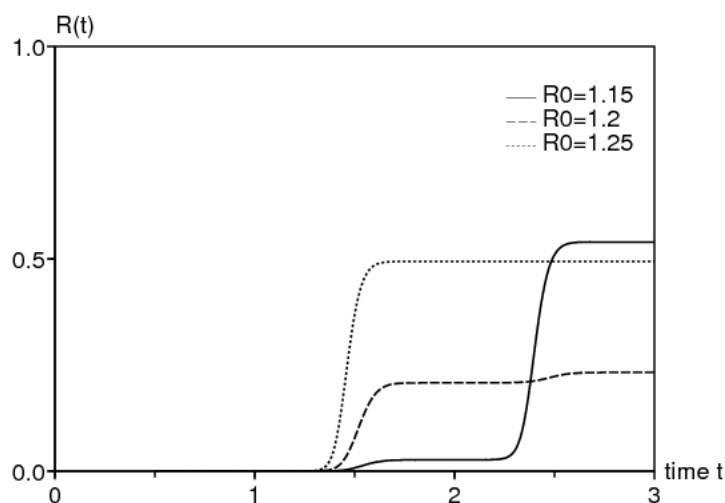
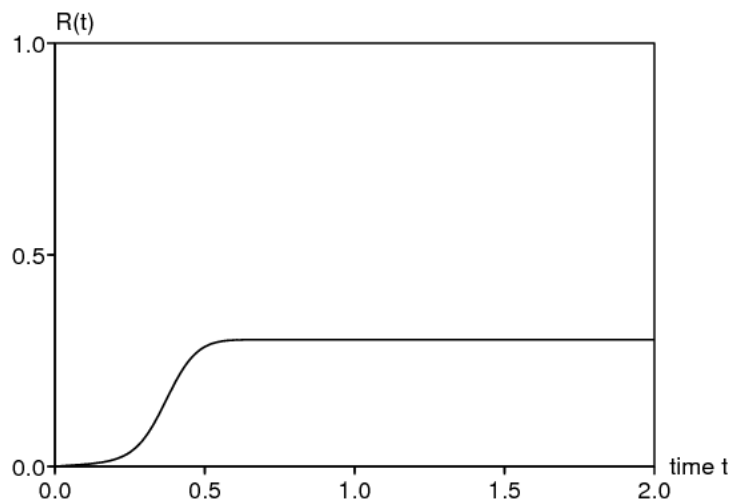


图2. (a) 即使  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。 (b)  $R^*$  对重现性的微小变化非常敏感。

图2b表明，该流行病的最终规模可能对可复制性的微小变化非常敏感。参数值是  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/\gamma = 1/52$  年,  $t_0/\tau = 0,5$ ,  $i = 10^{-6}$ , 而重现性则取三个值之一：1.15（实线），1.2（虚线）和 1.25（虚线）。我们获得  $R^* \simeq 54\%$  如果  $\mathcal{R}_0 = 1,15$ ,  $R^* \simeq 23\%$  如果  $\mathcal{R}_0 = 1,2$  和  $R^* \simeq 50\%$  如果  $\mathcal{R}_0 = 1,25$ 。在实践中，不可能区分出如此接近的再现性值。但是，相应流行病的最终规模变化了2倍。在具有 (1) 等周期性系数的系统中，预测流行病的最终规模似乎非常困难。这也许是对针对跟随留尼汪基孔肯雅热流行的流行病学家的批评的回应。尽管自2005年4月开始对该流行病进行了仔细的监视，但流行病学家仍无法预测2006年1月和2006年2月的主要高峰。来自法国公共卫生监视研究所的压力，该机构负责监视法国及其海外领土的疾病。我们的模拟表明，这种压力可能是不必要的。在某种程度上，在季节性环境中超过几周的流行预测可能与几天后的天气预报一样不确定。与季节性因素相关的季节性环境中流行病的分析与本文研究的困难是不同的。

对于图2b，我们选择  $i = 10^{-6}$ 。在实践中，很难估计感染者的初始比例  $i$ 。问题在于，SIR系统假定接触均匀。如果从一个初始病例开始在城市中开始流行，我们可以认为分数  $i$  仅等于城市人口的倒数。但是，如果城市很大，那么假设同质接触可能是不合理的，并且可以考虑使用引入最初案例的城市地区的人口。对于像LaRéunion这样的小岛上的流行病来说，问题也是一样，但沿海地区约有80万居民。

图3a研究了流行病最终规模对流行病开始时间的依赖性。当然，最终尺寸始终是  $t_0$  因为系统 (1) 在时间上有  $\tau$  的偏移量不变。图3a中的参数值为  $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$ ,  $\varepsilon = 0,5$ ,  $1/\gamma = 1$  一周或三周  $i = 10^{-3}$ 。依赖  $t_0$  如果重现性接近于1, 并且传染期比  $\tau$  周期短, 则这一点很重要。在这种情况下, 在不利季节无法流行。

图3b显示了  $\mathcal{R}_0 = 1$  “生殖价值”  $V(t_0)$  (“传染性价值”将是更合适的表达方式) 当时引入的初始病例  $t_0$ , 用没有疾病的接近平衡的线性方程计算:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) (1 - r) I(t) - \gamma(t) I(t). \quad (4)$$

我们在这里考虑的是一般情况, 而不仅仅是  $r = 0$  和  $\gamma(t)$  不变。回想一下 (4) 的渐近增长率为  $\rho = \bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}$  并且它是下面的方程式具有非零周期解的唯一实数

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t) (1 - r) J(t) - \gamma(t) J(t)$$

正如我们所看到的  $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$  在 (4) 中。(Bacaër和Abdurahman, 2008, §2) 表明, 周期性线性人口模型中如 (4) 所示的时间的生殖价值不依赖于“年龄”(此处指感染后的时间)。由邻接方程的任何非零解给出

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0) (1 - r) V(t_0) - \gamma(t_0) V(t_0).$$

这给

$$V(t_0) = \exp \left[ \int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1 - r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

到一个乘法常数内。图3b与图3a相比, 其中  $\mathcal{R}_0 = 1$  表明生殖价值仅给出了对艾滋病最终流行程度的依赖的模糊概念  $t_0$ : 我们只是期望最大  $R^*$  到达附近  $t_0 = 0$  和最小接近  $t_0 = 0,5$ 。用  $\mathcal{R}_0 = 1,5$ , 外观  $V(t_0)$  相似, 最大  $t_0 = 0$  和至少  $t_0 = 0,5$  (未显示), 但图3a显示这是令人误解的: 非线性影响变得明显。感染时间较长 ( $1/\gamma = 3$  几周), 与感染期较短时相比, 在不利季节开始的流行病与在有利季节开始的流行病之间的差异不那么明显 ( $1/\gamma = 1$  周)。

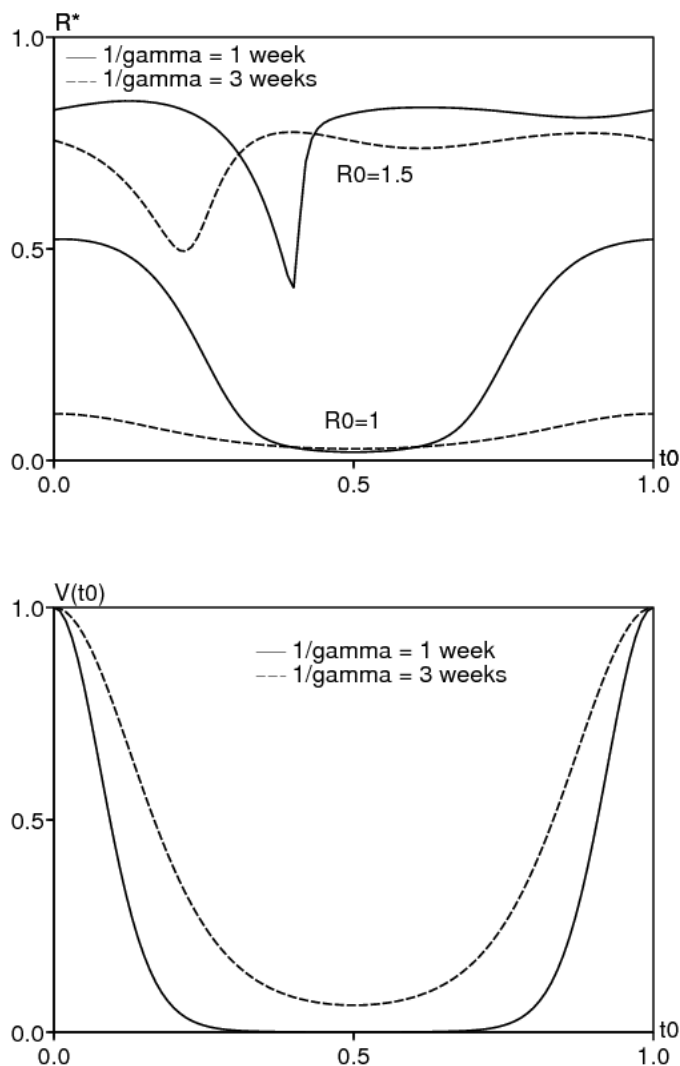


图3. (a) 如果  $\mathcal{R}_0$  接近1, 疫情的最终规模很大程度上取决于  $t_0$  如果传染期比季节长短。  
 (b) 标准化的“生殖价值”  $V(t_0)$  给出了流行病最终规模对  $t_0$  (这里,  $\mathcal{R}_0 = 1$ ) 。

这里有一些关于在不使用流行病最终规模的情况下从数据估算可重复性的方法的评论。在流行的一开始,  $t \simeq t_0$ ,  $S \simeq 1$ ,  $I \simeq 0$  和  $R \simeq 0$ 。所以我们有  $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$  和  $I(t)$  倾向于成倍增长  $\beta(t_0) - \gamma$ 。可以通过流行曲线的开始来估计该比率。知道了感染的平均持续时间, 我们可以推断出  $\beta(t_0)$  因此商  $\beta(t_0)/\gamma$ 。但是我们的分析表明, 该商与系统的阈值属性无关。因此, 不能将其称为“可再现性”。但是如果  $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$ , 而如果  $f(t)$  是已知的, 并且周期平均为1, 那么我们可以计算  $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$ 。注意  $\beta(t_0)/\gamma$  高估 (或低估)  $\mathcal{R}_0$  如果  $f(t_0) > 1$  (要么  $f(t_0) < 1$ ), 即该流行病是否在有利 (或不利) 时期开始,  $\beta(t)$  高于 (或低于) 其平均值  $\bar{\beta}$ 。对于空气传播的疾病, 很难知道  $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$  因为很难定量估计温度和湿度对透射率的影响。对于媒介传播的疾病, 可以测量媒介种群的季节性变化。因此, 我们可以估计可重复性。参见例如 (Bacaër和Guernaoui, 2006年)。

### 3. 阈值定理

#### 3.1 周期系统 S-I-R

**初步说明。**从 (Thieme, 2003, §A.1) 中可以得出 (1) - (2) 为所有  $t$  定义了一个解, 并且  $S(t) > 0$  和  $I(t) > 0 \forall t \geq t_0$ 。另外, 功能  $S(t)$  在减少  $R(t)$  在增加,  $S + I + R = 1$ 。所以我们有

$S(t) \rightarrow S^*$  和  $R(t) \rightarrow R^*$  如果  $t \rightarrow +\infty$ 。因为  $I = 1 - S - R$ ，我们看到  $I(t) \rightarrow I^*$ 。但  $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$ 。因此，如果  $t \rightarrow +\infty$ 。我们有  $\gamma > 0$  所以  $I^* = 0$ 。

**低于阈值。** 假设  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。用  $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$ ， $I(t) \geq 0$  和  $R(t) \geq r \forall t \geq t_0$ ，我们有

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

用  $I(t_0) = i$ ，我们获得

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1 - r) - \gamma(u)] du\right).$$

但  $dR/dt = \gamma(t)I$  和  $R(t_0) = r$ 。所以我们有

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

我们有

$$\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}]u, \quad u \rightarrow +\infty.$$

但  $\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma} < 0$  因为  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。所以如果 (5) 右边的积分收敛  $t \rightarrow +\infty$  和

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

所以我们有  $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$  如果  $i \rightarrow 0$ 。

**高于阈值。** 我们猜测  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。证明是荒谬的。我们猜测  $R^* - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。然后我们有  $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$ 。因为  $R(t)$  是一个增加的功能，我们看到  $R(t) \leq R^* \forall t \geq t_0$ 。然后我们有

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

与  $\alpha(t) = \beta(t)(1 - R^*) - \gamma(t)$ 。此外，

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1 - R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

让我们选择  $\eta$  与  $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$ 。因为  $I(t) \rightarrow 0$  如果  $t \rightarrow +\infty$ ，我们可以找  $t_1 > t_0$  与  $0 \leq I(t) \leq \eta \forall t \geq t_1$ 。现在等式 (6) 暗示

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I \quad \forall t \geq t_1.$$

所以我们有

$$I(t) \geq I(t_1) \exp\left(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du\right), \quad \forall t \geq t_1.$$



由于 $\eta$ 的选择, 我们得到  $I(t) \rightarrow +\infty$  如果  $t \rightarrow +\infty$ , 这与  $I(t) \leq 1$ 。因此, 我们有  $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。

### 3.2 定期SEIR系统

的模型和定义  $\mathcal{R}_0$ 。考虑系统

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

与  $S + E + I + R = 1$  以及率  $\delta(t)$  从潜伏隔间移动到传染隔间也可以是周期性的  $\bar{\delta} > 0$ 。考虑初始条件

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

与  $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$  和  $e + i + r < 1$ 。如果  $\lambda > 0$ , 我们定义  $\Phi(t, t_0; \lambda)$  与周期 $\tau$ 的周期线性系统相关的演化算子

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

光谱半径  $\sigma(\lambda)$  的  $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$  是 (7) 的主要Floquet乘数, 不依赖于  $t_0$ 。(7) 的非对角系数为正。(Aronsson和Kellogg, 1978年, 引理2) 暗示:  $\Phi(t, t_0; \lambda)$  是一个正矩阵  $\forall t > t_0$ 。此外,  $\sigma(\lambda)$  是 $\lambda$ 的递减函数 (Wang and Zhao, 2008)。在 (Bacaër, 2007, §3.4) (另请参见 (Wang and Zhao, 2008)),  $\mathcal{R}_0$  被定义为唯一的  $\lambda > 0$   $\sigma(\lambda) = 1$ 。

**一些评论。** 从 (Thieme, 2003, 第A.1节) 可以得出:

- 周期性SEIR系统具有用于所有定义的单个溶液吨
- $S(t) > 0, E(t) > 0$  和  $I(t) > 0 \forall t > t_0$ 。

$S(t)$  减少并收敛到  $S^*$ 。 $R(t)$  成长并收敛于  $R^*$ 。因为  $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$ , 功能  $I + R$  成长与融合。所以我们有  $I(t) \rightarrow I^*$ 。此外,  $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$  如果收敛  $t \rightarrow +\infty$ 。我们有  $\bar{\gamma} > 0$  所以  $I^* = 0$ 。但  $E = 1 - S - I - R$ 。所以我们有  $E(t) \rightarrow E^*$ 。因为  $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$ , 积分  $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$  收敛。用  $\bar{\delta} > 0$ , 我们有  $E^* = 0$ 。让我们来展示  $S^* > 0$ 。设想  $S^* = 0$ 。用

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du,$$

我们有  $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du = +\infty$ 。不平等

$$\int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du \leq \left[ \max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du,$$

$$\int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du = R(t) - r \leq 1 - r$$

我们有

$$\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du < +\infty.$$

因此, 我们有  $S^* > 0$  和  $R^* = 1 - S^* < 1$ 。

**低于阈值。** 用  $S = 1 - E - I - R$ , 我们有

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

向量之间的不等式意味着逐个成分的不等式。所以我们有  $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$ , 那里的标志'指示换位。在这种情况下  $\mathcal{R}_0 < 1$ , 我们有  $\sigma(1) < 1$  和

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

与  $K > 0$  和  $\xi > 0$  (Hale, 1980, 定理7.2)。所以我们有  $R^* - r = \int_0^\infty \gamma(t)I(t)dt$  如果  $e$  和  $i$  收敛到 0, 则收敛到 0。

**高于阈值。**  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。假设以下不等式为假:  $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ 。我们有

$$1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$$

$$\sigma((1-r)/(1-R^*)) > \sigma(\mathcal{R}_0) = 1.$$

由光谱半径的连续性和  $R^* < 1$ ,

$$\exists \eta \in ]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

与  $\lambda = (1-r)/(1-R^* - \eta)$ 。我们有  $S(t) \rightarrow 1 - R^*$  如果  $t \rightarrow +\infty$ 。所以我们有

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

因此,

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

和  $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda) (E(t_1), I(t_1))' \forall t \geq t_1$ 。特别是,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

对于任何整数  $\tilde{n} \geq 1$ 。正矩阵的特征值  $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$  是  $\mu_1$  和  $\mu_2$ 。  $\mu_1 = \sigma(\lambda)$  根据 Perron 和 Frobenius 定理 (Berman and Plemmons, 1979), 是最大的特征值。根据利维尔的公式

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(-\int_0^\tau [\delta(t) + \gamma(t)] dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

因为  $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$ , 我们有  $\mu_2 \in \mathbb{R}$  和  $0 < \mu_2 < 1$ 。根据 Perron 和 Frobenius 定理, 可以找到一个正特征向量  $(p_{1,1}, p_{2,1})'$  与

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1 (p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

我们选择  $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$  与

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

正特征向量只能与主导特征值相关联 (Berman和Plemmons, 1979, 定理2.1.4)。所以我们有  $p_{1,2} p_{2,2} < 0$ 。所以我们可以假设  $p_{2,2} > 0$  和  $p_{1,2} < 0$ 。我们定义

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

然后我们有  $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$  对于任何整数  $n \geq 1$ 。  $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$  是  $P$  的行列式。然后我们有

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} \mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \\ \mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

因为  $\mu_1 > 1$ ,  $0 < \mu_2 < 1$ ,  $\Delta > 0$ ,  $p_{1,1} > 0$ ,  $p_{2,1} > 0$  和  $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$ , 我们有

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

但这与事实相反  $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$  如果  $t \rightarrow +\infty$ 。所以我们有  $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ 。

### 3.3 媒介传播疾病的周期性系统

考虑病媒传播疾病的系统

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SJ}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SJ}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

与

- $V(t)$  : 向量的周期性填充
- $H$  : 总人口,  $S + I + R = H$ ,
- $J$  : 感染的载体数量,
- $\delta$  : 媒介死亡率,
- $\beta$  (分别  $\beta'$ ) : 向量咬入的速率乘以从向量到人类 (分别从人类到向量) 的传播概率。

它是虫媒病毒流行的合理模型: 登革热, 西尼罗河热, 黄热病, 基孔肯雅热等。初始条件是

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

与  $i > 0$ ,  $r \geq 0$ ,  $i + r < 1$  和  $0 \leq j \leq V(t_0)$ 。重现性  $\mathcal{R}_0$  使得以下系统的浮点乘数等于1

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Bacaer, 2007年)。一些作者更喜欢使用  $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$ 。我们可以如§3.2所示:

- $R^* - r \rightarrow 0$  如果  $\mathcal{R}_0 < 1$ ,  $i \rightarrow 0$  和  $j \rightarrow 0$ ,
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$  如果  $\mathcal{R}_0 > 1$ 。

让我们简要概述证据。在这种情况下  $\mathcal{R}_0 < 1$ , 这是由于

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

在这种情况下  $\mathcal{R}_0 > 1$ , 我们有

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

假设  $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$ 。然后我们有

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta'(V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

右侧的主要Floquet乘数严格大于1。这导致第§3.2节中的矛盾  $I(t) \leq 1$ 。所以我们有  $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$ 。

## 4. 结论

我们的分析表明, 系数为常数的系统的阈值定理 (在两种经典情况下,  $\mathcal{R}_0 < 1$  和  $\mathcal{R}_0 > 1$ ) 推广到具有代表季节性的周期性系数的系统, 前提是可再现性  $\mathcal{R}_0$  定义与我们之前的工作相同 (Bacaër和Guernaoui, 2006年; Bacaër, 2007年; Bacaer和Ouifki, 2007年)。出乎意料的是, 周期性系统可能会引起相当大的流行病, 即使  $\mathcal{R}_0 < 1$ 。流行的最终规模可能不会随着  $\mathcal{R}_0$  或初始分数  $i$  的感染者。

这些基于简单系统的观察结果应作为警告, 以解释受季节性影响的流行病。正如我们在留尼汪和意大利的基孔肯雅热病例中所看到的那样, 应对气候变化理论特别关注的新兴媒介传播疾病流行进行谨慎分析。

今天另一个有趣的案例是人类大流行性流感, 紧随鸟类之后。受季节性影响, 1918-1919年的大流行发生了几波。尝试估计这种流行病的可重复性时采用恒定系数, 并使用了流行曲线的起点或单波流行病的最终规模。参见例如 (Vynnycky等, 2007)。

我们的工作表明, 可能需要对这些分析进行修订。之间的关系  $\mathcal{R}_0$  而且, 季节性变化对流行病的影响并不是在恒定环境下的已知现象的明显概括。

谢谢

这项工作是在NB访问葡萄牙古尔本肯科学研究所期间开始的, 这项研究得到了葡萄牙研究委员会 (FCT) 和欧洲委员会的资助 (MEXT-CT-2004-14338)。NB还感谢欧洲疾病控制与预防中心邀请其参加基孔肯雅热模型会议。

## 书目参考

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927),  
A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology,  
Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006),  
The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality,  
J. Math. Biol. 53, 421–436.

- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number  $R_0$  for vector-borne diseases with a periodic vector population, *B. Math. Biol.* 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, *Math. Biosci.* 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, *J. Dyn. Diff. Equat.* 20, 699–717.
- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. *B. Math. Biol.* 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, *B. Math. Biol.* 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, *Math. Biosci. Eng.* 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, *J. Math. Biol.* 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, *Math. Biosci.* 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) *Ordinary Differential Equations*, Krieger, Malabar.
- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007), Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data, *Int. J. Epidem.* 36, 881–889.