

# 南非贫民窟中结核病和艾滋病毒合并流行的建模

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

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

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF  
南非斯泰伦博斯大学 流行病学建模和分析卓越中心

Robin Wood

南非开普敦大学 传染病和分子医学研究所Desmond Tutu HIV中心

Brian Williams

世卫组织遏制结核病司, 瑞士日内瓦

## 摘要

提出了一个具有六个部分的简单数学模型, 用于HIV和结核病流行之间的相互作用。根据南非开普敦附近一个贫民窟的数据, 那里的艾滋病毒感染率超过20%, 每年的结核病通报率接近每100,000人中有2000例, 因此估算了该模型的参数。我们正在研究各种预防措施如何改变这些流行病的进程。推广安全套, 增加结核病的检测和预防结核病显然具有积极作用。抗逆转录病毒药物对艾滋病毒的影响尚不清楚, 取决于其减少性传播的能力。这些抗逆转录病毒药物将大大降低结核病报告率。

## 1. 简介

在南非, 有550万人感染了艾滋病毒, 占总人口的12% (联合国艾滋病规划署, 2006年, 第455页)。每年报告约270,000例活动性肺结核病例 (WHO, 2007, p.137)。大约60%的活动性结核病成年人感染了艾滋病毒; 的确, 共感染与HIV和 结核分枝杆菌 (缩写为 结核分枝杆菌) 显著地增加从潜伏结核病发展为活动性结核病的概率。

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) 在开普敦附近的贫民窟中详细研究了这些流行病。表1显示了结核病报告率的估计值, 假定在这两年之间人口呈线性变化, 则根据1996年和2004年进行的年度报告数和两次人口普查得出。该表还显示了艾滋病毒的患病率, 根据产前诊所的数据进行了估算。

表1. 每年每100,000人中的结核病通报; 艾滋病毒感染率 (%)。数据来自 (Lawn等人, 2006a, 表1)。

年	1996年	1997年	1998年	1999年	2000	2001	2002年	2003年	2004年
结核	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
艾滋病毒	6.3	8.9	11.6	14.2	16.5	18.4	19.9	21.1	21.9

2005年, 成年人 ( $\geq 15$ 岁) 中有259例活动性肺结核病例报告 (Wood等, 2007); 接受艾滋病毒检测的人中有66%是艾滋病毒呈阳性。估计成年人口为10400, 总人口为13000。因此, 该人群的结核病通报率为  $259/13000 \approx 1.992$  每年每十万居民中 此外, 在由762名成年人组成的人口样本中, 有12名未确诊的活动性肺结核 (3例血清阴性和9例血清阳性)。样本中大约23% (174/762) 的人是HIV阳性。接受治疗的涂片阳性结核病例中有80%以上已治愈。

医学文献中有许多研究集中在开普敦附近或附近的贫民窟中HIV与结核病合并流行的特定方面 (Badri等, 2002; Lawn等, 2005a, 2006a和2006b; Lawn和Wood, 2006a, 2006b和2007; Wood等, 2007)。在这里, 我们建立了一个整合结核病和HIV数据的数学模型, 以更好地了解这些流行病。我们保留与可用数据一致的最简单模型; 该模型不是按年龄构造的。主要目的是研究各种预防措施的影响。考虑到在这种情况下极高的艾滋病毒和结核病发病率, 必须知道哪种措施最有效。正在准备控制该贫民窟中艾滋病毒和结核病的重要项目。该模型可以帮助计划干预措施。此外, 该模型及其预测可以作为评估干预措施成败的框架。

第2节回顾了结合艾滋病毒和结核病的数学模型。第3节介绍了我们的模型, 我们试图使其尽可能简单。第四部分分析了该模型的一些数学特性。第5节回顾了医学文献中发现的参数值。第6节使用南非贫民窟的数据估算了几个参数。第7节提出了一个分叉图, 该图定性和定量地显示了模型的平衡状态如何取决于参数的某些值。该方法也是必需的, 因为某些参数仅是近似已知的。第8节研究了各种干预措施如何影响HIV和TB的流行。我们特别研究瞬态动力学, 因为收敛到平衡状态需要数十年的时间。主要问题是抗逆转录病毒药物对结核病报告率的影响; 答案并不明显。实际上, 与抗逆转录病毒药物共同感染的人患活动性结核病的风险降低了80%, 但他们的预期寿命也更长。由于他们患活动性结核病的风险仍然是艾滋病毒阴性人群的几倍, 因此可能会增加结核病的传播。我们的数值结果表明, 情况恰恰相反: 即使艾滋病毒的患病率增加, 抗逆转录病毒药物也可能大大降低结核病的通报率。

## 2. 审查艾滋病毒和结核病流行模型

表2列出了艾滋病毒和结核病的流行模型。研究基本上分为两种类型：对现实的但复杂的模型的瞬态行为进行计算机模拟，或者对较简单和不太现实的模型中的平衡状态及其稳定性进行数学研究。这些模型着眼于撒哈拉以南非洲，美国，俄罗斯，印度和巴西监狱的局势。一些模型试图通过考虑世界卫生组织的所有五个区域来提供概述。其他模型与特定区域无关。这些模型结合了  $i$  类艾滋病毒和  $j$  类结核病。因此，该模型有望具有  $i \times j$  隔室。一些模型汇总了几个隔离专区，而其他模型则添加了更多隔离专区以考虑特定的干预措施。这就是为什么表2以  $i \times j \pm k$  的形式表示隔室的数量。一些模型采用微分方程组的形式。其他大多数在离散时间使用差分方程。最后，我们提到了Lungu (2007) 正在进行的工作。其他几种模型也普遍研究了两种感染同一人群的疾病。但是他们要么没有一个单独的区域供共同感染的人使用 (Moghadas和Gumel, 2003年)，要么没有一个潜伏期 (Blyuss等人, 2005年)，这是结核病的重要特征。

表2. HIV和肺结核模型的时间顺序回顾。

(Bermejo et al. , 1992)	撒哈拉以南非洲的静态模型，带有 $2 \times 2 - 2 = 2$ 个隔室。结核病的发病率与艾滋病毒的流行之间存在仿射关系。
(Schulzer et al. , 1992)	在撒哈拉以南非洲地区进行了20年的模拟。(Schulzer等人, 1994) 中的细节。艾滋病毒流行率的假定增加对结核病发病率的影响。
(海曼, 1993年)	乌干达 $2 \times 4 = 8$ 个车厢的仿真历时10年。预防结核病比治疗更有效。
(Massad et al. , 1993)	16个微分方程的数学分析。平衡稳定性的数值研究。
(Schulzer等, 1994)	在撒哈拉以南非洲和加拿大进行了20年的模拟。自感染HIV或结核分枝杆菌以来的年龄结构和时间。艾滋病毒流行率的假定增加对结核病发病率的影响。
(Brewer等, 1996)	在美国进行了10年的模拟，其中有 $3 \times 5 - 2 = 13$ 个隔室，3个年龄组和耐药性结核病。结合预防结核病和实现当前目标所必需的治疗。
(West and Thompson, 1997年)	在美国进行了25年的模拟，使用了30个微分方程，其中包括同性恋，吸毒者和移民。需要更多有关结核病例血清阳性的数据。
(Dye等, 1998)	具有年龄结构的全世界超过22年的仿真。期刊网站上提供了更多详细信息。世界卫生组织结核病战略对死亡的影响。
(Murray和Salomon, 1998年)	使用 $2 \times 19 = 38$ 个微分方程对整个世界进行32年的仿真。结核病问题的估计大小。
(Debanne等, 2000)	在美国进行了30年的模拟。按年龄，性别，种族和地区划分的结构。结核病的14个隔室。
(Porco等, 2001)	美国的 $5 \times 6 = 30$ 隔室的2年随机模拟。结核病流行的大小对治疗率非常敏感。
(Raimundo et al. , 2002)	巴西的 $3 \times 3 - 1 = 8$ 个微分方程的数学分析。平衡的分叉图。结核病的传播在监狱中发生。
(Currie et al. , 2003)	在肯尼亚，乌干达和南非进行了20年的模拟，使用了 $3 \times 6 = 18$ 格。比其他干预措施更有效地提高结核病的发现和治疗。
(Raimundo et al. , 2003)	巴西的 $3 \times 3 - 2 = 7$ 个微分方程的数学分析。平衡态的稳定性。
(Schinazi, 2003年)	东南亚3个微分方程和一个空间随机模型的数学分析。艾滋病毒无法感染患有大量结核病的人。
(Guwatudde et al. , 2004)	用 $2 \times 5 + 1 = 11$ 个微分方程对乌干达进行20年的模拟。HIV，BCG疫苗的持续流行。预防艾滋病毒抗体阳性人群的结核病影响不大。
Atun等。(2005年)	在俄罗斯进行了20年的仿真，使用 $3 \times 18 = 54$ 个车厢。耐药结核病治愈率对死亡人数的影响。
(Williams等, 2005)	在印度进行了40年的模拟。详细信息不可用。需要抗逆转录病毒药物来达到结核病的千年发展目标。
(Currie et al. , 2005)	在肯尼亚进行的20年模拟，具有 $2 \times 6 = 12$ 个隔层。比抗逆转录病毒药物更有效地改善结核病的检测和治疗。
(Naresh和Tripathi, 2005年)	4个微分方程的数学分析。平衡态的稳定性。
(Cohen et al. , 2006)	撒哈拉以南非洲地区30年的模拟量为 $2 \times 22 + 1 = 45$ 个微分方程。预防会加速耐药结核的出现。
(Dowdy et al. , 2006)	模拟直到南非达到 $3 \times 8 = 24$ 格。与其他结核病干预措施相比，更好的诊断技术的影响。
(Hughes等, 2006)	津巴布韦 $3 \times 6 = 18$ 格的70年随机模拟。10,000人在家中。工作正在进行中。
Atun等人, 2007年	在俄罗斯进行的10年模拟，具有 $3 \times 18 = 54$ 个隔室，如 (Atun等人, 2005)。耐药结核病需要高水平的抗逆转录病毒药物。
(Sharomi et al. , 2008)	带有重新感染的 $4 \times 4 - 1 = 15$ 个微分方程的数学分析。平衡态的稳定性。亚临界结核分叉。

所有这些模型都包含许多未知参数，但基于的数据很少。例如，似乎 (Currie等, 2003 ; Currie等, 2005 ; Hughes等, 2006 ; Raimundo等, 2003 ; West和Thompson, 1997) 是唯一可以将参数调整为艾滋病毒或艾滋病的流行以及结核病的通报。对于我们研究中的南非贫民窟，我们还有两个额外的信息：报告的结核病病例中艾滋病毒阳性患者的百分比和某一日期结核病的患病率。这两个附加约束将使我们参数的估计更加可靠。此外，贫民窟肯定比整个国家 (美国的 (West和Thompson, 1997年)，肯尼亚的 (Currie等人, 2003年) 和美国的更单一。Currie等人, 2005年)，津巴布韦 (Hughes等人, 2006年)，而且没有女性监狱那么特殊 (Raimundo等人, 2003年)。此外，我们专注于最简单的模型之一，具有最少的隔离专区和参数。即使这样，我们的模型仍包含22个参数。

### 3.模型

我们模型的各个部分将艾滋病毒的两种状态 (血清阴性和血清阳性) 与结核病的三种状态 (健康，潜伏性结核和活动性结核) 结合在一起 (Moghadas和Gumel, 2002 ; Moghadas和Alexander, 2004 ; Singer和Kirschner, 2004)。表3列出了六个隔室。索引1适用于HIV阴性人群，索引2适用于HIV阳性人群。车厢里的人  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $I_1$  和  $I_2$  是那些感染了结核分枝杆菌的人。

表3.模型的六个部分和一些符号

$S_1$	未感染结核分枝杆菌的 HIV 阴性人群
$S_2$	未感染结核分枝杆菌的艾滋病阳性人群
$E_1$	潜在结核病的 HIV 阴性人群
$E_2$	潜在结核感染者
$I_1$	患有活动性结核病的 HIV 阴性人群
$I_2$	患有活动性结核的艾滋病阳性患者
$P$	总人口： $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
$H$	艾滋病毒感染率： $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

表4显示了模型的参数。全世界或至少对于居住在撒哈拉以南非洲地区的人们来说，生理参数大致相同：这些是死亡率  $\mu_1$  和  $\mu_2$ ，肺结核参数  $p_1$ ， $p_2$ ， $q_1$ ， $q_2$ ， $a_1$ ， $a_2$ ， $m_1$  和  $m_2$ 。相反，“社会”参数取决于研究区域，特别是

- 人口密度和生活条件（传染率  $k_1$  和  $k_2$ ），
- 进入医院（检出率  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$ ），
- 治疗的质量（ $\varepsilon_1$  和  $\varepsilon_2$ ），
- 当地的性习惯和艾滋病毒传播的辅助因素，例如其他性传播疾病和割礼（ $d$ ），
- 有关艾滋病毒的信息传播的速度（ $\lambda$ ）
- 流行病的历史（ $t_0$ ）。

在医学文献中可以找到大多数生理参数的估计值。所有社交参数都必须根据本地数据估算。

表4.模型的22个参数和一些符号（HIV 阴性的索引1，HIV 阳性的索引2）。

$B$	出生
$\mu_1, \mu_2$	无活动性结核病的死亡率
$k_1, k_2$	最高结核病传播率
$p_1, p_2$	快速发展为活动性肺结核的新感染比例
$q_1, q_2$	快速发展的再感染比例
$a_1, a_2$	从潜伏性结核病发展为活动性结核病的速度
$\beta_1, \beta_2$	未经治疗的活动性结核治愈率
$\gamma_1, \gamma_2$	活动性肺结核病例的检出率
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	发现结核病病例成功治疗的可能性
$m_1, m_2$	活动性结核病死亡率
$d$	艾滋病最大传播率
$\lambda$	代表行为变化的参数
$t_0$	引入艾滋病毒的日期
$p'_1, p'_2$	结核病进展缓慢的比例： $p'_1 = 1 - p_1$ ， $p'_2 = 1 - p_2$
$b_1, b_2$	结核病治愈率： $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ ， $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	降低艾滋病毒传播率： $f(H) = d e^{-\lambda H}$

我们模型的方程是

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

对于艾滋病毒阴性的人和

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

对于艾滋病毒感染者。图1显示了不同隔室之间的流动。

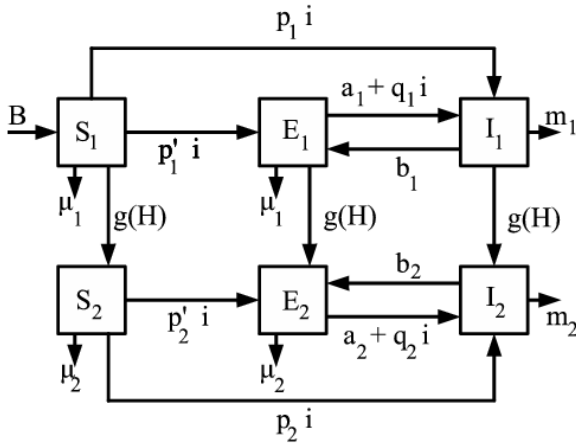


图1.模型隔室之间的流动。这里,  $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$  和  $g(H) = f(H) H$ 。

表5显示了我们在医学词汇和模型之间使用的对应关系。TB通知率是活动的TB隔间中有人检测率。只有一小部分  $\epsilon_1$  要么  $\epsilon_2$  这些实际上返回到潜在的结核病隔间。结核病的发病率是人们进入活动性结核区室的比率除以总人口, 通常以“每年每100,000人”的比例给出。感染的发生率是结核分枝杆菌, 这是感染的年度风险的连续时间模拟, 是人们在车厢而不结核病进入潜在的或活动性结核病的车厢率。结核分枝杆菌的患病率是潜伏性或活动性结核病区室中总人口的比例。结核病的患病率是活动性结核病区室中总人口的比例。这包括活动性结核病, 无论尚未诊断出或已被检测出, 但治疗均未成功。

术语“Styblo商”用于表示结核病的发生率与结核分枝杆菌的感染率之间的商, 再乘以1000。在医学文献中, 此商数通常仅限于涂片阳性结核病的通报(约占所有通报的一半), 对于HIV阴性人群, 该值被假定为恒定且等于50。换句话说, 每年1%的感染率对应于每年每100,000例50例涂片阳性结核病的发生率, 或每年每100,000例约100例涂片阳性或阴性结核病的发生率。这种假设称为“Styblo规则”(Borgdorff, 2002年)。但是, 如表7所示, 在艾滋病高发地区, 不再认为Styblo商是相同的。这句话使人们对(Schulzer等, 1992)所使用的方法产生了怀疑。

内源性重新激活是由潜伏性结核区隔以恒定速率引起的对结核发生率的贡献  $a_1$  要么  $a_2$ 。外源性再感染是潜伏性结核病区隔的贡献, 其发生率取决于活动性结核病的病例数。原发性结核病是直接来自无结核病的区室的贡献。

表5.医学词汇和模型之间的对应关系

通知率	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2) / P$
感染率	$(k_1 I_1 + k_2 I_2) / P$
总发生率	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
发病率	$T / P$
结核分枝杆菌的患病率	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2) / P$
结核病患病率	$(I_1 + I_2) / P$
Styblo的商	$1000 \times (\text{发生率}) / (\text{感染率})$
内源性再活化百分比	$(a_1 E_1 + a_2 E_2) / T$
外源性再感染的百分比	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$
原发性肺结核百分比	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2) / T$

有几点要注意的要点:

- 假定最初将HIV阳性者引入结核病流行的固定无HIV人群。我们选择将第一个艾滋病感染者放在隔间  $S_2$ 。的公式  $S_1$ ,  $E_1$  和  $I_1$  结核病的流行平衡见第4.1节。
- 不考虑年龄和性别。特别是, 该模型无法区分艾滋病病毒传播的不同途径, 例如性传播途径和母婴传播途径。肺结核和肺外结核之间无区别, 涂片呈阳性(传染性), 涂片呈阴性(非传染性), 以最大程度地减少隔室的数量。
- 在我们研究的南非贫民窟中, 耐药结核病仍然非常有限。卡介苗的有效性尚不清楚。我们没有在模型中包括这些方面。
- 在等式(1)中, 假定死于艾滋病或结核病死亡的人数是恒定的。因此, 我们的模型考虑了出生时固定年龄群的演变。仅使用数据并不太合理。
  - 艾滋病感染率, 即艾滋病感染人口的百分比(不是感染的总人数),
  - 每年每10万人的结核病通报率(而不是每年通报的病例总数)。

如果假定死亡由新移民代替, 则必须明确他们的结核病和艾滋病病毒状况。很难获得有关此主题的信息。另一方面, 如果我们假设出生与人口成正比, 那么我们将无法再研究均衡。贫民窟的人口统计学实际上非常复杂。在过去十年中, 人口大量增长。年龄金字塔存在偏见, 年轻人较多, 而儿童和老人较少。人口中也有流入和流出。

- 在公式(1)和(4)中, 选择“标准形式”用于结核感染和再感染(Feng等, 2000; Sharomi等, 2008; Singer和Kirschner, 2004)。我们没有选择在(Gomes等人, 2004年; Moghadas和Gumel, 2002年; Moghadas和Alexander, 2004年)中使用的“大规模行动定律”。有了恒定的出生, 随着艾滋病流行的发展, 总人口减少了。如果将“质量作用定律”用于结核病的传播, 传播速度将下降, 这将人为地减缓结核病的流行。
- 在等式(1)-(3)中, 我们还选择了“标准形式”来传播HIV, 例如(Sharomi等, 2008)。它是性传播疾病最常用的形式。与(Williams等, 2006)一样, 但与(Sharomi等, 2008)不同, 我们假设传播速度是艾滋病病毒感染率呈指数下降的函数。这包括行为改变, 因为有关艾滋病的知识在整个人群中传播。(Williams等人, 2006, 增补)表明, 这一特殊功能非常适合南非另一项调查中的HIV感染数据。
- 所有其他项都是线性的。实际上, 活动性结核病的发病率是感染后时间的函数: 在最初两年中发病率很高, 而在余下的时间中发病率很低(Vynnycky and Fine, 1997)。当然, 可以将其放入方程中(Feng等, 2001)。但是, 为了使模型参数的数量尽可能少, 可以假定新感染的一定

比例的人人会立即发展为活动性结核病，而其余的进入潜伏状态则以恒定的速率发展为活动性结核病。例如（Gomes等人，2004；Moghadas和Gumel，2002；Moghadas和Alexander，2004；Porco和Blower，1998；Singer和Kirschner，2004）。同样，假设一定比例的再感染会立即导致活动性肺结核（Feng等，2000；Gomes等，2004；Moghadas和Gumel，2002；Moghadas和Alexander，2004；Singer和Kirschner，2004）。由于人们已经患有潜伏性结核病，其他的再感染是“失去的”。

- 注意方程式如何为治疗失败的人建模。在活动性结核病例中，它们被报告为通报率，并且导致较低的治愈率。但是它们并不放在单独的隔间中。

## 4. 数学分析

没有结核和没有HIV的平衡状态由下式给出  $S_1^0 = B/\mu_1$  和  $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$ 。

### 4.1 单独的结核病

**上下文。**患有结核病但没有艾滋病毒的模型只有三个部分 ( $S_1, E_1, I_1$ )。方程为 (1) - (3)  $I_2 = 0$ ,  $H = 0$  和  $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

除了符号外，这些方程与（Singer and Kirschner，2004，§3）相同。（Feng et al.，2000）研究了一个模型，该模型具有四个隔室（对已治愈的人而言还有一个隔室），并且具有再感染但没有原发进展的模型。另请参阅（Castillo-Chavez and Song，2004，§4.5）的评论。（Lipsitch和Murray，2003）对（Feng等，2000）的模型进行了评论。（Singer and Kirschner，2004）试图证明包含导致结核病的三种途径（主要进展，再激活和再感染）的模型，如果再感染参数足够大，则会发生亚临界分叉，如（Feng et al.，2000）注意到了这一点。但是，该参数太大，难以实现（如Lipsitch和Murray，2003年）。

我们认为，在（Singer and Kirschner，2004，§3）的分析中存在两个弱点。第一点是，根据（Lipsitch and Murray，2003）的想法，实际参数必须验证不等式  $q_1 \leq p_1$ ，因为潜伏性结核病可防止在再次感染时迅速发展为活动性结核病（Vynnycky and Fine，1997）。在（Singer and Kirschner，2004）中没有出现这种不平等。第二个弱点是（Singer和Kirschner，2004，公式（7））给出的阈值是使用参数的拉丁超立方体采样估计的。使用这种方法，结论是可能的但不确定，并且可能取决于参数的选择。下面我们将说明亚临界分叉发生在  $q_1$  超过阈值  $q_1^*$ ，始终大于  $p_1$ 。这表明对于参数的实际值不会发生亚临界分叉。最后，（Singer和Kirschner，2004年）没有给出均衡分析的细节，仅给出了结论。对于我们的研究，我们仅需要结核病的地方平衡公式，因为它可以作为结核病和HIV完整模型的初始条件。

我们在这里还应该提到在类似于（7）-（9）的模型上的工作（Moghadas和Gumel，2002；Moghadas和Alexander，2004），但具有质量作用定律而不是标准形式。他们的模型还隐含地假设，从结核病中康复的人终生受到保护（他们不会恢复潜伏期），这有点不切实际。正式地，这对应于情况  $b_1 = 0$  在我们的模型中。尽管有（Lipsitch和Murray，2003）的评论，（Moghadas和Alexander，2004）声称对于参数的实际值可能会发生亚临界分叉。但是请注意，（Moghadas和Alexander，2004）中使用的参数值  $k_1$ ， $p_1$  和产品  $k_1 p_1$  不符合不等式  $q_1 \leq p_1$ 。因此，这些价值似乎是不现实的。

最近，在分析HIV和结核病的模型中，（Sharomi等，2008）研究了由Feng等人介绍的再感染四室模型的扩展（Feng等，2000）。作者研究了商数时发生的亚临界分叉。 $q_1/p_1$  高于某个阈值。但是此阈值可以高于1（很难说是否总是这样，因为具有四个隔间的模型的公式非常复杂）。实际上，作者选择了不切实际的商  $q_1/p_1 = \eta_r = 3$  说明他们的结果。

**分析。**在没有疾病的平衡状态附近线性化系统（7）-（9）。我们获得

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

因此，如（Diekmann and Heesterbeek，2000）所定义，结核病的再现性是基质的光谱半径

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

这很容易计算：

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1(a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

由于该公式不依赖于再感染参数，因此与（Murphy等人，2003，公式（10））相同。如果（Feng et al.，2000，§1）中的公式相同  $b_1 = 0$  和  $p_1 = 0$ 。获得（10）的一种更直观的方法是，可重复性是指在没有疾病的人群中，由感染病例产生的继发病例数量的期望。第一例将结核分枝杆菌传播给  $k_1$  每单位时间的人，并且平均保持感染  $1/(b_1 + m_1)$  时间单位。此外，每个新感染的人都有可能立即感染  $p_1$  仅在重新激活后才具有传染性  $(1 - p_1) a_1 / (a_1 + \mu_1)$ 。最后，第一种情况在治愈（可能数次）后可能再次变得具有传染性，其概率为  $b_1 / (b_1 + \mu_1)$  和的  $a_1 / (a_1 + \mu_1)$ 。以下公式的确与（10）得到相同的结果

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[ p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left( \frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

因为通过重新激活发展为活动性结核的可能性  $a_1 / (a_1 + \mu_1)$  很小，我们用（11）中的无穷项的第一项代替等于1来获得可再现性的良好近似值。

让我们寻找一种结核病的地方平衡状态

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

在系统 (1) - (6) 中  $S_1^* > 0$ ,  $E_1^* > 0$  和  $I_1^* > 0$ , 也就是说非平凡的平衡  $(S_1^*, E_1^*, I_1^*)$  系统 (7) - (9)。为了方便起见, 我们定义

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^*/P^*, \quad e_1^* = E_1^*/P^*, \quad i_1^* = I_1^*/P^*. \quad (12)$$

经过艰苦的计算, 从 (7) - (9) 可以看出, 活动性结核病例的比例  $i_1^*$  必须是二次方程的正根

$$(i_1^*)^2 + \left[ \frac{a_1 + b_1 + (1-p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

另外, 我们有

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

从中我们可以计算

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

在 (Feng et al., 2000, 公式 (A.1)) 和 (Moghadas and Gumel, 2002, 公式 (5.3)) 中发现了类似于公式 (13) 的二次方程。我们定义

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

和

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1-p_1)m_1 + p_1\mu_1}{b_1 + (1-p_1)m_1} \times \frac{a_1 + p_1\mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

给定 (10), 我们有  $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$ 。所以我们有  $R_0^{\text{TB}} < 1$  如果  $k_1 < k_1^*$  和  $R_0^{\text{TB}} > 1$  如果  $k_1 > k_1^*$ 。让我们研究参数空间中 (7) - (9) 的平衡态  $(k_1, q_1)$ 。在附录中, 我们表明:

- 与  $q_1 < q_1^*$ , 系统 (7) - (9)
  - 当没有地方均衡  $0 < k_1 < k_1^*$ ,
  - 有地方性的平衡  $k_1 > k_1^*$ 。
 当参数为  $k_1$  从 0 增加到  $+\infty$ 。
- 与  $q_1 > q_1^*$ , 还有另一个门槛  $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$  和
  - 系统 (7) - (9) 在以下情况下没有地方均衡状态  $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$ ,
  - 系统具有两个地方均衡状态, 当  $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$ ,
  - 该系统只有一个地方均衡状态, 当  $k_1 > k_1^*$ 。
 有一个亚临界分叉。

请注意, (17) 中的第一个分数大于 1, 第二个分数大于  $p_1$ 。  $q_1^*$  因此总是大于  $p_1$ 。但是对于  $q_1$  必然小于  $p_1$ , 如前所述。这表明具有亚临界分叉的参数区域是数学上的好奇心, 实际上并不存在。这证实了 (Lipsitch and Murray, 2003 年) 的言论以及 (Singer and Kirschner, 2004 年) 提出的结论。请注意, 公式 (17) 为  $q_1^*$  如果表达式 (16) 表示 (Singer and Kirschner, 2004)  $k_1^*$  已被 (Singer and Kirschner, 2004) 的等式 (7) 插入。

## 4.2 仅艾滋病

没有结核病, 系统 (1) - (6) 变为

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

与  $H = S_2/(S_1 + S_2)$ 。 (Hethcote and van den Driessche, 1991; Wang, 2006) 等人研究了类似的流行病模型, 其接触率非线性地依赖于感染人数。

(Williams et al., 2006) 使用更复杂的 HIV 传播模型, 其接触率非线性地取决于患病率。首先, 让我们将 (18) 中的第二个方程线性化为无病平衡附近  $S_1 = S_1^0$  和  $S_2 = 0$ ,

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

因此, HIV 的可复制性由

$$R_0^{\text{HIV}} = f(0)/\mu_2.$$

通过使用 (18) 可以很容易地验证, 艾滋病但没有结核的地方性平衡状态由

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1-\hat{H})}{\mu_1(1-\hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1-\hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$  处于稳定状态的艾滋病毒流行率。这是方程式的解

$$(1-\hat{H})f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in ]0, 1[. \quad (19)$$

(19) 的左侧是递减函数, 其取值为  $f(0) = d$  如果  $\hat{H} = 0$  如果为 0, 则值为 0  $\hat{H} = 1$ 。所以等式 (19) 在  $]0, 1[$  如果  $R_0^{\text{HIV}} < 1$  也是一个解决方案  $]0, 1[$  如果  $R_0^{\text{HIV}} > 1$ 。

## 4.3 艾滋病毒和肺结核

HIV可以侵入结核病平衡的地方性流行状态。在该平衡附近线性化系统 (4) - (6) 并使用 (12) 的表示法。我们获得

$$\begin{aligned}\frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2).\end{aligned}$$

所以重现性  $r_0^{\text{VH}}$  引入地方性结核病人群的艾滋病毒是基质的光谱半径

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

该矩阵的等级为1, 因此其光谱半径等于其迹线。所以我们得到

$$r_0^{\text{VH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

$\tau_{S_2}$ ,  $\tau_{E_2}$  和  $\tau_{I_2}$  是具有简单解释的复杂表达式。例如,  $\tau_{S_2}$  是一个人进入车厢后的预期寿命  $S_2$  (在线性模型中)。特别是,  $\tau_{S_2}$ ,  $\tau_{E_2}$  和  $\tau_{I_2}$  都严格小于  $1/\mu_2$  如果  $m_2 > \mu_2$  (应该是这样)。所以我们有

$$r_0^{\text{VH}} < R_0^{\text{VH}}.$$

毫不奇怪, 对地方性结核病人群中的“平均” HIV阳性患者产生继发病例的期望低于对没有结核病人群的期望, 因为活动性结核病会缩短该人群的寿命。

同样, 结核病也会侵袭艾滋病毒的地方性平衡。在附近线性化方程 (2) - (3) - (5) - (6) ( $\hat{S}_1, 0, 0, \hat{S}_2, 0, 0$ )。我们定义

$$\hat{P} = \hat{S}_1 + \hat{S}_2, \quad \hat{s}_1 = \hat{S}_1/\hat{P} = 1 - \hat{H}, \quad \hat{s}_2 = \hat{S}_2/\hat{P} = \hat{H}.$$

我们获得

$$\begin{aligned}\frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \hat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\hat{H}) \hat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\hat{H}) \hat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \hat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\hat{H}) \hat{H} I_1.\end{aligned}$$

所以重现性  $r_0^{\text{TB}}$  引入艾滋病毒的地方性结核病的流行是矩阵的光谱半径  $M N^{-1}$ , 带有

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \hat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \hat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \hat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \hat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \hat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

和

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & 0 \\ -f(\hat{H}) \hat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\hat{H}) \hat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

这好像是  $r_0^{\text{TB}}$  可能大于或小于  $R_0^{\text{TB}}$  根据参数的数值。

现实地假设  $q_1 \leq p_1$ , 因此对于没有结核病但没有HIV的模型, 没有亚临界分叉。该线性稳定性分析表明以下猜想:

- 没有任何疾病的平衡状态是系统的整体吸引子 (1) - (6)  $R_0^{\text{VH}} < 1$  和  $R_0^{\text{TB}} < 1$ ,
- 稳定的地方性HIV流行是全球性的吸引者  $R_0^{\text{VH}} > 1$  和  $r_0^{\text{TB}} < 1$ ,
- 地方性结核的平衡状态是一个整体吸引子, 如果  $R_0^{\text{TB}} > 1$  和  $r_0^{\text{VH}} < 1$ ,
- 在其他情况下, 艾滋病毒和结核病处于地方性的平衡状态, 必须通过数字进行计算, 这是全球性的诱因。

因为  $R_0^{\text{VH}} > r_0^{\text{VH}}$ , 第四种情况实际上仅提供两种可能性:

- $R_0^{\text{VH}} > 1$ ,  $r_0^{\text{TB}} > 1$ ,  $R_0^{\text{TB}} > 1$  和  $r_0^{\text{VH}} > 1$ 。存在仅具有HIV和仅具有结核病的平衡状态, 但是每个平衡状态都是一个鞍点。
- $R_0^{\text{VH}} > 1$ ,  $r_0^{\text{TB}} > 1$  和  $R_0^{\text{TB}} < 1$ 。仅存在与HIV的平衡状态, 但这是一个障碍。肺结核没有平衡状态。

## 5.根据医学文献的参数值

### 5.1人口统计参数

我们自然死亡  $\mu_1 = 0,02$  例如 (Cohen et al., 2006), 这相当于50岁的预期寿命。即使在像我们所研究的南非贫民窟那样的极端贫困地区, 人们也有些悲观。(Heymann, 1993) 的年死亡率为0.0064, (Guwatudde等, 2004) 的年死亡率为0.0081, (Raimundo et al., 2002) 的年死亡率为0.0167。注意 (Guwatudde等人, 2004; Heymann, 1993) 中的死亡率与预期寿命过高相对应。

我们选择出生  $B$  来使总人口达到平衡而没有疾病 ( $S_1 = B/\mu_1$ ) (约10,000), 即贫民窟的大致规模 (Lawn等, 2006a)。因此  $B =$  每年200。

## 5.2 未感染结核分枝杆菌的人的HIV参数

我们考虑了艾滋病阳性者的死亡率  $\mu_2 = 0,1$  (Cohen et al., 2006) 中的平均每年生存时间为10年。根据在乌干达的一项研究 (Nunn等, 1997), 在 (Heymann, 1993) 和 (Guwatudde等, 2004) 中, 该死亡率为每年0.13。Schulzer等。(1992年) 假设固定的十年生存时间。

## 5.3 艾滋病阴性人群的肺结核参数

进展为活动性肺结核的参数,  $p_1$  和  $a_1$ 。已经提到, 发展为活动性TB的速率是自感染以来时间的递减函数。根据荷兰1951-1970年的数据 (Sutherland等, 1982), 男性在感染后的五年内每年患上原发性结核病的风险为5%, 而每年为0.025%。五年后每年重新激活的风险。对于女性, 这一数字分别为6%和0.002%。(Vynnycky and Fine, 1997) 用来自英格兰和威尔士的1953-1988年的数据进行了类似的研究。对于20岁以上的人, 前五年的累积风险估计为14%, 第一年的风险约为8%, 第二年的风险为3%, 第三年为1%。此后每年重新激活的风险为0.03%。对于10岁以下和15岁以下的个人, 前五年的累积风险分别为4%和9%, 而每年重新激活的风险接近0和0.015%。注意, (Sutherland等, 1982) 在头五年中的累积风险约为25%, 大大高于 (Vynnycky和Fine, 1997) 的14%。

我们的模型不包括自感染以来的时间, 但假设一定比例的新感染会立即发展为结核病, 而其余部分则进入潜伏期, 在此期间, 向活动性结核病的进展速度是恒定的。像最近对 (Vynnycky和Fine) 的估计一样,  $p_1 = 11\%$  (前两年累积风险的估算值) 和  $a_1 = 0,03\%$  每年。

鉴于自然死亡率  $\mu_1$  先前选择的这些参数值对应于从潜伏性结核病向活动性结核病发展的可能性

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

和显影活动性结核的感染后总概率的结核分枝杆菌

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

但是, 尚不确定英国对结核病进展参数的估计是否适用于生活在非常不同条件下的非洲人。我们需要有关此主题的更多数据。

相比之下, 迅速发展为活动性结核病的HIV阴性人群的百分比为

- 5% (Schulzer et al., 1992) (第一年; 无参考文献),
- 5% (West and Thompson, 1997) (经过短短约一年的滞后; 无参考),
- (Guwatudde et al., 2004) 中的5% (进展很快; 无参考文献),
- 每年5% (Raimundo et al., 2002) (恒定风险; 无参考),
- (Dowdy et al., 2006) (立即进展; 摘自 (Veening, 1968)) 中的7%,
- (Cohen et al., 2006) 中的14% (在短短的滞后一年后; 根据 (Sutherland et al., 1982) 和其他参考文献),
- (Hughes et al., 2006) (前五年; 之后 (Sutherland et al., 1982; Vynnycky and Fine, 1997) 和其他参考文献) 为14%。

重新激活率为

- (Cohen et al., 2006) (来自 (Vynnycky and Fine, 1997) 和其他参考文献) 中每年0.01%,
- 每年0.074% (Guwatudde et al., 2004),
- 每年0.1% (Dowdy等, 2006)
- (Hughes et al., 2006) (感染5年后, 根据 (Vynnycky and Fine, 1997) 每年0.1%)。

(Schulzer et al., 1992) 和 (West and Thompson, 1997) 使用更复杂的模型, 考虑了感染后的时间。注意参数值之间的差异。

**感染和再感染:**  $q_1/p_1$ 。(Sutherland et al., 1982) 认为结核分枝杆菌潜伏感染可使HIV阴性男性和HIV阴性女性再感染后的疾病风险降低63%, 降低81%。(Vynnycky和Fine, 1997年) 发现, 艾滋病阴性青少年的风险降低了16%, 艾滋病阴性成年人的风险降低了41%。根据 (Sutherland等, 1982; Vynnycky和Fine, 1997) 的模型, (Cohen等, 2006) 模型假设HIV阴性人群的风险降低了65%。根据 (Sutherland等, 1982) 的观点 (Dowdy等, 2006), HIV阴性和最近呈HIV阳性的人群减少了72%。这两项研究遵循的是 (Sutherland et al., 1982) 的结果, 而不是 (Vynnycky and Fine, 1997) 的最新结果。我们更喜欢在这里使用的平均值 (Vynnycky and Fine, 1997)。我们认为  $q_1/p_1 = 0,7$ 。这相当于使HIV阴性人群的风险降低了30%。

**死亡  $m_1$  和自然治愈率  $\beta_1$ 。**未经治疗的结核病死亡率的数据可以追溯到20世纪初没有有效治疗的时间。死亡的可能性  $[m_1/(m_1 + \beta_1)]$  则约为50%。这是 (Murray等, 1990) 中报道的估计值。(Corbett等人, 2003b, 表1) 估计, 该疾病针对未经结核病治疗的HIV阴性人群  $[1/(m_1 + \beta_1)]$  持续大约2年。这两个估计  $1/(m_1 + \beta_1)$  和  $m_1/(m_1 + \beta_1)$  给  $m_1 = 0,25$  每年和  $\beta_1 = 0,25$  每年。这些是我们为模型所采用的价值。另一种模型假设一年后死亡率为35% (Heymann, 1993, p. 407)。在未治疗的传染性或非传染性结核病例中, 死亡率不同的模型中, 死亡率分别为每年0.3和0.2 (Cohen等, 2006), 或35%和10一年后的百分比 (Dowdy等, 2006)。(Cohen et al., 2006) 假设未经治疗的HIV阴性病例返回潜伏期的速度  $[\beta_1]$  为每年0.2。所有这些价值与我们选择的价值相距不远。

## 5.4 涉及艾滋病毒和结核病的参数

**传染性商  $k_2/k_1$ 。**HIV阳性的结核病感染率平均低于HIV阴性的结核病, 因为肺外结核在HIV感染者中更常见。模型通常将活动性结核病例的隔室分为两个部分 (无论是HIV阴性还是HIV阳性), 其中一个子室用于传染性结核病, 另一个子室用于非传染性结核病。HIV阴性和HIV阳性结核病感染者



的百分比在 (Schulzer等, 1992) 为50%和40%, 在 (Guwatudde等, 2004) 为57%和50%, 在2002年为45%和30%。 (Cohen et al., 2006)。在我们的模型中, 我们没有将传染性结核病例与非传染性结核病例区分开。我们使用平均传染性  $k_1$  适用于所有血清阴性结核病例和中等感染性  $k_2$  适用于所有HIV阳性结核病例。给定我们模型的结构, 可以通过为商选择合适的值来考虑传染性的差异  $k_2/k_1$ 。用 (Cohen et al., 2006) 的数值, 假定  $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$ 。

**进步速度  $a_2$  感染艾滋病毒的活跃结核病。**与HIV阴性人群一样, 发展为活动性TB的速度取决于感染后的时间, 还取决于HIV感染的阶段。但是, 我们的模型无法区分HIV感染的阶段。因此, 我们会对所有阶段的平均值感到满意。对于美国的HIV阳性吸毒者, (Selwyn等人, 1989和1992) 发现每年的平均进展率为0.079至0.097。在开普敦, (Badri等人, 2002年) 发现, 结核病的平均发病率 (包括再活化, 快速进展和再感染) 每年为0.097。但是, 根据第三阶段和第四阶段, 艾滋病毒感染者的结核病每年达到0.24。世卫组织 (Badri等人, 2002年)。随后 (Selwyn等, 1989和1992), 我们假设模型的重新激活速率为  $a_2 = 0,08$  每年, 这似乎也来自 (Badri等, 2002) 的数据一致。(Heymann, 1993) 在他的模型中也使用了 (Selwyn等, 1989和1992) 的估计。其他研究每年使用0.0074 (Guwatudde等, 2004) (假设与HIV阴性人群相比增加了十倍), 每年0.05 (Raimundo等, 2002) 或0.17。每年 (Cohen等, 2006) (无参考文献)。(Schulzer等, 1992) 使用了更复杂的模型来区分结核分枝杆菌感染是在感染HIV之前还是之后。再次注意参数值之间的分歧。

**感染和再感染:  $q_2/p_2$ 。**关于HIV阳性人群再感染的的数据很少。在 (Di Perri et al., 1989) 研究的结核病流行中, 结核菌素试验阳性的四个人中没有一个患有结核病。(Cohen等人, 2006年, 增补, 表2) 假设HIV阳性人群的风险降低了25% (无参考)。(Dowdy等, 2006) 假设艾滋病患者的感染率降低了25% (之后 (Currie等, 2003))。这里假设 (Cohen等, 2006)  $q_2/p_2 = 0,75$ 。但是需要更多数据进行确认。回想一下, 我们假设  $q_1/p_1 = 0,7$  对于艾滋病毒阴性的人。

**死亡  $m_2$  和自然治愈率  $\beta_2$ 。**艾滋病毒阳性结核病例的死亡率 [ $m_2$  (Guwatudde et al., 2004) 每年0.325 (在Elliott et al., 1995之后) 和 (Cohen et al., 2006) (在 (Nunn et al., 2006之后) 1997)], 用于传染性和非传染性结核病。未经治疗和艾滋病毒呈阳性的结核病患者回到潜伏期的速度 [ $\beta_2$ ] (Cohen et al., 2006) 是每年0.1。对于我们的模型, 我们仍然使用来自 (Corbett等, 2003b, 表1) 的数据: 未经治疗的HIV阳性病例的平均病程 [ $1/(m_2 + \beta_2)$ ] 是0.5年。在同一参考文献中, 死亡的可能性 [ $m_2/(m_2 + \beta_2)$ ] 对于传染性结核病是81% (占有所有病例的35%), 对于非传染性结核病是76% (在所有病例中的65%): 使用加权平均值, 接近80%。这两个估计  $1/(m_2 + \beta_2)$  和  $m_2/(m_2 + \beta_2)$  给  $m_2 = 1,6$  每年和  $\beta_2 = 0,4$  每年。

## 6.根据南非数据估算其他参数

**治疗成功的比例,  $\epsilon_1$  和  $\epsilon_2$ 。**成功治疗的比例约为80% (Wood等, 2007)。我们将这个值用于  $\epsilon_1$  和  $\epsilon_2$ 。

**检出率  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$ 。**(Wood et al., 2007) 指出, 2005年成年人 ( $\geq 15$ 岁) 中报告了259例结核病; 2005年, 这一数字在1989年为15例。接受艾滋病毒检测的人中有66%是艾滋病毒呈阳性。那年的成年人口约为10,400, 此外, 在762名成年人口的样本中, 有12例未经诊断的结核病 (3例HIV阴性和9例HIV阳性)。因此, 以下关系是正确的:

$$\gamma_1 I_1^{adulte} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{adulte} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{adulte} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{adulte} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

这给出了估计  $\gamma_1 \simeq 2,2$  每年和  $\gamma_2 \simeq 1,4$  每年。但请注意, 由于3/762和9/762商较小, 因此不确定性较大: 3/762和9/762商在95%的二项式置信区间分别为 [0.08%1.15%] 和 [0.54%2.23%]。对于 (22) - (23), 置信区间为  $\gamma_1$  每年 [0.74 10.6], 而  $\gamma_2$  每年 [0.74 3.0]。(Corbett et al., 2004) 建议  $\gamma_2 > \gamma_1$ 。对于我们的模型, 我们选择了

- 的置信区间的下限  $\gamma_1$ ,  $\gamma_1 = 0,74$  每年,
- 的置信区间的上限  $\gamma_2$ ,  $\gamma_2 = 3,0$  每年。

一种动机来自最近未公开的数据, 该数据表明, 结核分枝杆菌的感染率近年来仅略有增加。在我们的模拟中, 我们发现只有在以下情况下才有可能  $\gamma_2$  比大几倍  $\gamma_1$ 。事实上, 在这些通报的结核病病例数的大量增加必须用更短的时间传染病进行补偿, 以保持由感染率结核分枝杆菌在一个相对较低的水平。

有了这些选择, 我们得到了  $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \epsilon_1 \simeq 0,84$  每年和  $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \epsilon_2 \simeq 2,8$  每年。相比之下, ... 的价值  $b_1$  和  $b_2$  (Guwatudde et al., 2004) 中所有乌干达的年均收入均为0.3。但是, 案例发现可能不如我们研究的南非贫民窟那么好。

我们还注意到, 发现结核病的概率为

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

虽然死亡率  $m_2$  艾滋病毒/艾滋病的阳性率很高, 因为艾滋病毒/艾滋病的高价值  $\gamma_2$  在这里使用。回想一下, WHO为检测概率设定的目标是70%。疾病的平均持续时间为

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

年份。相比之下, (Corbett等人, 2004年) 估计了在南非矿山工作的人在诊断之前的疾病持续时间 (涂片阳性): HIV阴性人群为1.15年, 0.17岁艾滋病毒感染者的一年。

**结核分枝杆菌的传播率  $k_1$ 。**南非在1995年之前的十年中, 即在艾滋病毒感染率上升之前, 平均结核病报告率约为每年每100,000人中200例; 见 (Williams和Maher, 2007) 和 (WHO, 2007, p.184)。鉴于表1中的数据, 这也是对我们研究的贫民窟的合理估计。在我们的模型中, 没有HIV时结核病的报告率是  $\gamma_1 i_1^*$ 。结合式 (13)  $i_1^*$ , 我们可以估计剩下的唯一未知参数:  $k_1$ 。我们获得  $k_1 = 11,4$  每年的通知率, 相当于每年每100,000个通知率203。根据 (Murray等人, 1990年), 每个未诊断为涂片阳性结核病的HIV阴性人士每年感染10至14人。如果涂片阳性病例占有所有病例的一半, 那么一例血清阴性结核病每年平均会引起5到7例感染。这个值范围与我们的估计相符  $k_1 = 11,4$  每年在完全健康的人群中获得最高感染率。例如, 如果  $x = 60\%$  的人口已经感染了结核分枝杆菌, 那么一例活动性结核病大约会感染  $x k_1$  健康人一年。

设定  $d$ ,  $\lambda$  和  $t_0$  艾滋病。让我们将HIV阴性人群的三个方程 (1) - (3) 和HIV阳性人群的三个方程 (4) - (6) 相加。我们定义  $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$  和  $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$ 。  $H = X_2/(X_1 + X_2)$  是艾滋病的流行。我们得到系统

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

为了获得  $d$ ,  $\lambda$  和的第一估计  $t_0$ , 我们忽略了包含  $I_1$  和  $I_2$  因为活跃的结核病病例仅占人口的一小部分。结果系统仅涉及  $X_1$  和  $X_2$ , 它在形式上与没有结核病的HIV系统 (18) 相同。让我们来  $X_1(t_0) = B/\mu_1$  和  $X_2(t_0) = 1$ 。我们对表1中的艾滋病流行率进行了很好的调整,  $d = 0,7$ /年,  $\lambda = 5,9$  和  $t_0 = 1984$  引发艾滋病流行。三个参数是必需的, 并且通常足以满足任何近似于逻辑曲线的递增数字集, 例如此处的情况。回想一下  $d$ ,  $\lambda$  和  $t_0$  不能来自其他地区或地区的研究。

**参数  $p_2$  在艾滋病病毒呈阳性的人中迅速发展为结核病。** (Di Perri et al., 1989) 研究了HIV阳性人群中的结核病流行情况: 在第一例病例后, 有8个人迅速发展为结核病, 另有6个人进行了新的结核菌素阳性检测, 表明  $8/14 \approx 57\%$  新感染艾滋病病毒抗体阳性的人会发展为原发性结核病。1992年 (Daley et al. 1992) 研究了类似的流行病, 发现比例等于  $11/15 \approx 73\%$ 。但是有可能只研究了主要的流行病, 而原发性结核病例较少的流行病却未被发现或不是出版的好对象。如果我们对艾滋病病毒阴性人群快速进展的可能性的估计是基于流行病的报告, 例如 (Kline et al., 1995), 则表明存在类似的偏见。  $14/41 = 34\%$  原发性肺结核。因此, 我们倾向于改变  $p_2$  调整表4中有关通知率的数据。为此, 从初始条件开始模拟系统 (1) - (6)

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

请注意, 在此阶段, 表1中的所有参数均已设置, 除了  $p_2$ 。调整给出  $p_2 = 30\%$  (图2a中的实线), 几乎是值的3倍  $p_1$  对于艾滋病病毒阴性的人。请注意, 此值用于  $p_2$  甚至比通过研究艾滋病病毒呈阳性人群的结核病流行所获得的结果还要低 (Daley等, 1992; Di Perri, 1989)。鉴于死亡率  $\mu_2$  艾滋病病毒感染者的数量,  $a_2$  和  $p_2$  对应于从潜伏性结核病向活动性结核病缓慢发展的可能性

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 44\%$$

和显影活动性结核的感染后的概率的 结核分枝杆菌

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \approx 74\%.$$

相比之下, 在 (Guwatudde等, 2004) (无参考文献) 中, 迅速 (立即或在一年内) 发展为活动性结核的HIV阳性患者所占的百分比为20%, (Schulzer等, 2004) 为42%。 (1992年) (无参考文献), 占67% (科恩等人, 2006年) (之后 (达利等人, 1992年) ) 和100% (西和汤普森, 1997年)。根据 (Dowdy et al., 2006) 这样的模型, 在没有单独的AIDS隔离区的模型中, 对于没有AIDS的HIV阳性人群 (与HIV阴性人群相同) 和AIDS的比例为56%。 (Daley等, 1992; Di Perri, 1989)。

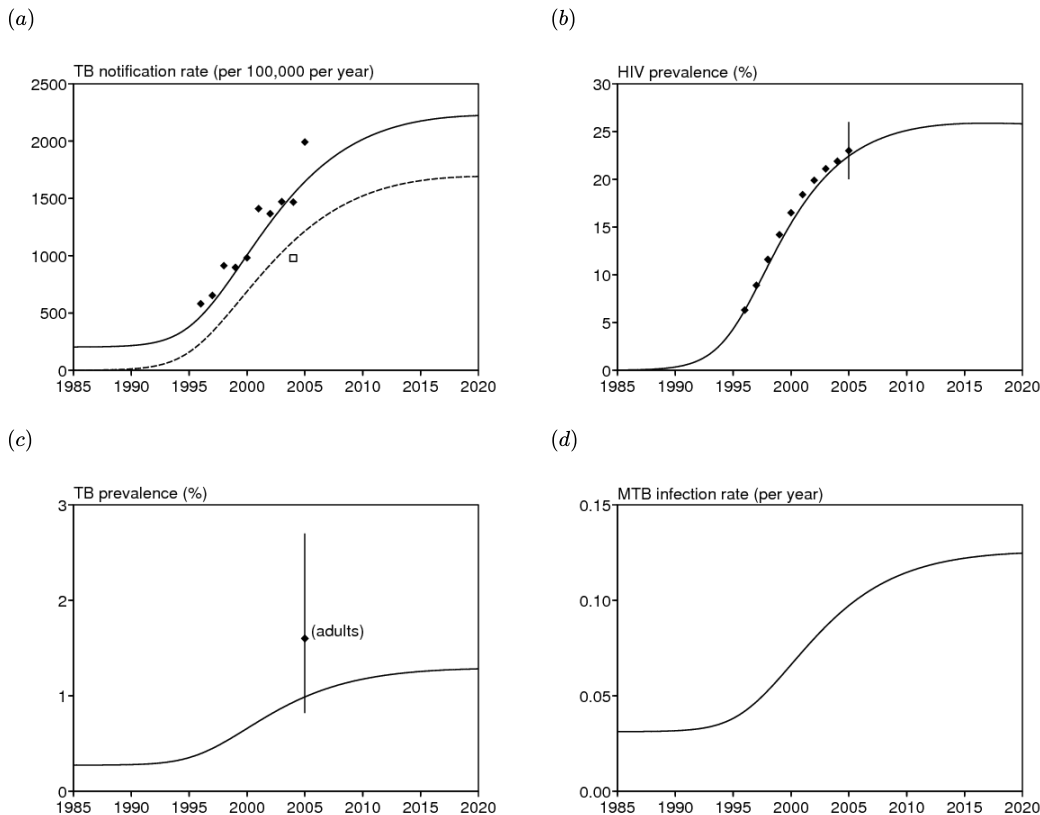


图2. (a) 结核病通报率的数据和模拟。虚线表示艾滋病病毒感染者的贡献 (仅一个数据点)。 (b) 艾滋病病毒流行率的数据和模拟。 (c) 模拟活动性结核病例的患病率。具有二项式置信区间为95%的数据与成年人中未诊断的结核病患病率相对应, 高于一般人群。 (d) 结核分枝杆菌的感染率。

所有参数值均已固定, 并在表6中列出。

表6. 模型参数的数值

死亡	$\mu_1$	0,02/年	(Cohen et al., 2006)	$\mu_2$	0,1/年	(Cohen et al., 2006)
----	---------	--------	----------------------	---------	-------	----------------------

超额死亡率	$m_1$	0,25/年	(Corbett et al. , 2003b)	$m_2$	1,6/年	(Corbett et al. , 2003b)
感染	$k_1$	11,4/年	调整	$k_2$	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al. , 2006)
主	$p_1$	11%	(Vynnycky和Fine, 1997年)	$p_2$	30%	调整
重新激活	$a_1$	0,0003/年	(Vynnycky和Fine, 1997年)	$a_2$	0,08/年	(Badri等, 2002 ; Selwyn等, 1989和1992)
再感染	$q_1$	$0,7 p_1$	(Vynnycky和Fine, 1997年)	$q_2$	$0,75 p_2$	(Cohen et al. , 2006)
康复	$\beta_1$	0,25/年	(Corbett et al. , 2003b)	$\beta_2$	0,4/年	(Corbett et al. , 2003b)
检测	$\gamma_1$	0,74/年	(Corbett等, 2004 ; Wood等, 2007)	$\gamma_2$	3,0/年	(Corbett等, 2004 ; Wood等, 2007)
治疗	$\varepsilon_1$	80%	(Wood et al. , 2007)	$\varepsilon_2$	80%	(Wood et al. , 2007)
出生	$B$	200 /年	(Lawn et al. , 2006a)			
联络人	$d$	0,7/年	调整			
预防	$\lambda$	5,9	调整			
开始	$t_0$	1984年	调整			

**艾滋病呈阳性的结核病通报百分比。**图2a中的虚线显示了HIV阳性人群对结核病报告率的贡献，这是通过模拟具有表6的参数完整模型 (1) - (6) 得出的。该曲线在唯一数据附近通过 (2005年报告的结核病例中有66%的HIV阳性患者 (Wood等, 2007) )。这表明我们的参数估计值并非不合理。

验证用于估计艾滋病参数的假设  $d$ ,  $\lambda$  和  $t_0$ 。我们可以检查是否忽略这些条款是否合理，包括  $I_1$  和  $I_2$  在 (24) - (25) 中。图2b确实显示，使用表6中的参数对完整模型 (1) - (6) 进行的仿真仍然非常适合HIV数据。请注意，图2b中二项式置信区间为95%的数据对应于2005年人群样本中23%的HIV患病率 (174/762) (Wood等, 2007)。

**其他曲线。**图2c显示了通过使用表6中的参数模拟完整模型 (1) - (6) 计算出的未诊断结核病患病率。二项式置信区间为95%的数据对应于结核病患病率在成年人中未被诊断出 (12/762)，该数字必须大于整个人群中的数字。因此，图2c也表明我们对参数的估计并非不合理。最后，我们还显示了结核分枝杆菌的感染率 (图2d)，最近已收集了该数据，但尚未发布。但是请记住，我们对结核病检出率的选择， $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  受到感染率未达到报告率的迅速增长这一认识的影响。

## 7.平衡态对参数值的敏感性

所有参数均已确定或估算 (表6)，我们观察到了第4节数学公式给出的平衡态数值结果。首先，没有艾滋病和没有结核病的平衡状态是  $S_1^0 = 10\ 000$ 。我们也得到

$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VH} \simeq 5,8.$$

估计  $R_0^{TB} \simeq 1,3$  接近 (Murray et al. , 1990) 中提到的间隔[0.6 1.2]。根据全国产前诊所艾滋病流行率的数据 (Williams和Gouws, 2001 ; Williams等, 2006)，发现了类似的结果  $R_0^{VH} \simeq 6,4 \pm 1,6$ 。另请注意  $r_0^{TB} > R_0^{TB}$ ：新感染结核分枝杆菌的“普通”人，如果将其引入没有艾滋病流行的无结核人群，则比完全健康的人群产生更多的继发病例。这是因为这个“普通”人很可能是HIV阳性，所以发展为活动性TB和感染其他人的可能性很高 (这取决于几个参数的数值，包括  $a_2$ ，但不是模型的结构)。最后， $r_0^{VH} < R_0^{VH}$ ，如第4.3节所述。在某种程度上，可以说结核病正在减缓艾滋病毒的流行。

在以下各节中，我们将研究不同平衡态对模型最重要参数 (即那些进入系统 (1) - (6) 非线性项的参数) 的敏感性：结核  $k_1$  和  $k_2$ ，再感染参数  $q_1$  和  $q_2$ ，以及参数  $d$  和  $\lambda$  艾滋病。

### 7.1图中平衡状态的整体视图 ( $k_1, d$ )

图3显示了参数空间中平衡态的分叉图 ( $k_1, d$ ) 使用表6中的数值，当然  $k_1$  和  $d$ ，并且商是常数  $k_2/k_1$ 。结核报告率的线2000附近的黑点 (每100,000每年) 对应于  $k_1$  和表6中的  $d$ 。通过求解这四个方程，可以得出分叉图的四个区域 (“无疾病”，“HIV”，“结核”和“HIV + 结核”) 之间的边界。 $R_0^{VH} = 1$ ， $r_0^{VH} = 1$ ， $R_0^{TB} = 1$  和  $r_0^{TB} = 1$  就.....而言  $k_1$  和  $d$ 。 $R_0^{VH} = 1$  不依赖  $k_1$  和  $R_0^{TB} = 1$  不依赖于  $d$ 。所以线  $R_0^{VH} = 1$  是水平的，线  $R_0^{TB} = 1$  是垂直的。线  $r_0^{VH} = 1$  分隔“结核”和“HIV + 结核”两个域。线  $r_0^{TB} = 1$  分隔“HIV”和“HIV + 结核”域。

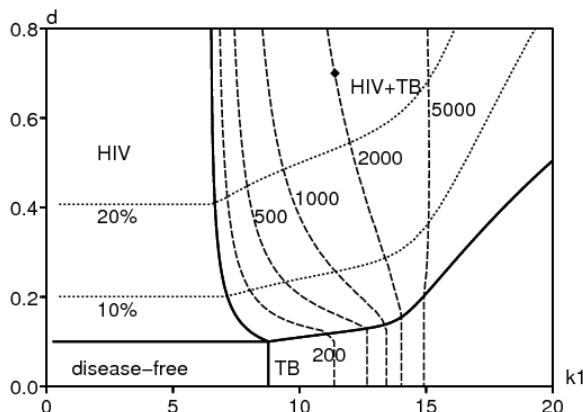


图3.平面中的分叉图 ( $k_1, d$ ) 稳定状态下的结核病通报率水平线 (带有大破折号的线, 每年500意味着每100,000人中有500条) 和HIV感染率 (虚线)。

请注意, 在图3中, TB通知率的等高线越过线是如何扭曲的  $r_0^{VIH} = 1$  从“结核”区到“HIV + 结核”区。报告率接近4.1节中提到的“再感染阈值”(例如1000和2000水平线), 在没有HIV的情况下这似乎完全不现实, 现在发生在较小值的情况下。传输速率  $k_1$  如果艾滋病毒的流行率足够高。用  $k_1 = 11,4$  如表6所示, 每年的稳态结核病报告率从每年每100,000例200例增加到2,000例, 而HIV感染率从0%上升到约25%。

## 7.2 结核病但无艾滋病毒的平衡状态

表7的左侧显示了有结核但没有HIV的平衡状态。这是在具有HIV和结核的完整模型的模拟中用作初始条件的平衡。请注意, “Styblo商”(对于阳性和阴性涂片病例) 约为100, 这是HIV阴性人群普遍接受的值。

表7.仅结核病 (4.1节) 以及结核病和HIV (4.3节) 的地方性平衡特征。

	肺结核	肺结核和艾滋病毒
总人口	9695	4161
健康 (艾滋病毒阴性) $S_1$	3904	1112
潜伏性结核 (血清阴性) $E_1$	5764	2029年
活动性结核病 (血清阴性) $I_1$	27	30
健康 (艾滋病毒阳性) $S_2$	0	208
潜伏性结核病 (HIV阳性) $E_2$	0	762
活动性肺结核 (HIV阳性) $I_2$	0	20
艾滋病毒流行	0	24%
结核病通报率 (/ 100,000 /年)	203	2005年
艾滋病毒阳性通知	0	74%
结核分枝杆菌的患病率	60%	68%
结核病患病率	0.27%	1.2%
结核分枝杆菌 感染率 (/年)	3.1%	12%
结核病发病率 (/ 100,000 /年)	299	2945年
“Styblo商”	96	222
重新激活 (在结核病例中)	6%	50%
再感染 (在结核病例中)	48%	32%
主要进展 (在结核病例中)	46%	18%

图4显示了如果您进行更改, 则仅结核病的稳定状态如何发生变化  $k_1$  和  $q_1$ 。它还显示了结核病通报率的水平线。每年每100,000的水平线200上的黑点对应于  $k_1$  和  $q_1$ 在表6中。在 (Feng等人, 2000, 图3) 中发现了类似的图, 该图是手工绘制的, 没有水平线。某些线在图4的区域中具有两个正解。这些是在尺寸为3的具有折叠的表面上绘制的线在平面上的投影。

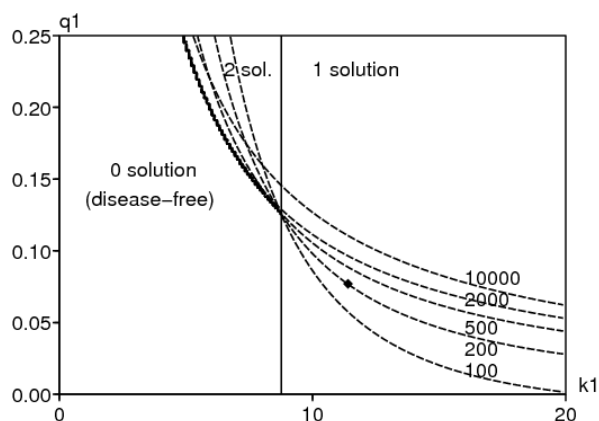


图4.单独的结核病。参数空间中系统 (7) - (9) 的非平凡平衡态的数量 ( $k_1, q_1$ )。垂直线的右侧只有一个解决方案, 左侧为0或2。还显示了结核病通报率的水平线 (每年每100,000, 带短划线的线)。两条线在该区域内交叉穿过2个解决方案。

在数值上, 可以存在两个非平凡平衡的阈值是  $q_1^* \approx 12,5\%$ , 当我们选择  $q_1 = 7,7\%$ 。另一个阈值将只有0个或2个平凡解的区域与只有一个解的区域分开  $k_1^* \approx 8,8$  每年, 当我们选择  $k_1 = 11,4$  每年。图4中的轮廓线表明, 稳态结核病报告率对  $q_1$ 。这意味着我们在参数第6节中的估算  $k_1$  应谨慎对待。

如前所述 (Gomes等, 2004; Singer和Kirschner, 2004), 对于一个略有不同的模型, 结核病报告率对  $q_1$  甚至高于某个“再感染阈值”。有关该术语的讨论, 请参见附录末尾的注释和 (Brebán和Blower, 2005; Gomes等, 2005)。请注意, 例如, 图4中的2000和10,000水平线之间的接近度。但是,

如我们的研究贫民窟（患有HIV），每年的通报率接近每100,000的2000个。在社区报告。因此，如（Gomes et al. , 2004; Singer and Kirschner, 2004）中所建议的那样，在一个无HIV的社区中结核病的参数值似乎不太可能超过“再感染阈值”。

图5显示了由于再感染导致的新结核病例的百分比与  $k_1$  和  $q_1$ 。请注意，垂直标尺与图4不同。黑点表示的数值  $k_1$  和  $q_1$  表6; 在新的结核病例中，它对应于45%的再感染。

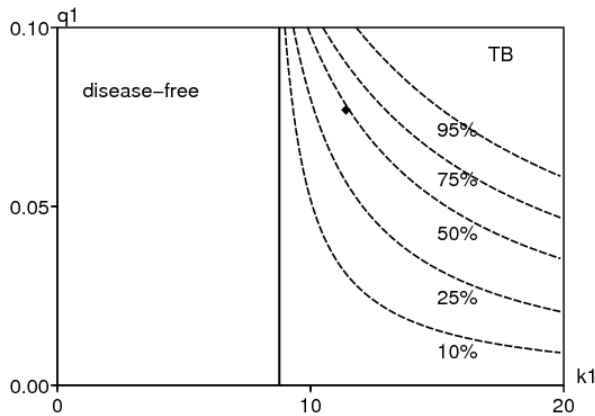


图5.单独的结核病。参数空间中因再感染而导致的新结核病例百分比的水平线 ( $k_1, q_1$ )。

### 7.3 有艾滋病病毒但无结核的平衡状态

在我们的模型中，有艾滋病病毒但没有结核病的平衡状态为  $\hat{S}_1 \approx 3450$ ,  $\hat{S}_2 \approx 1310$  和  $\hat{H} \approx 28\%$ 。处于艾滋病病毒平衡状态的总人口少于没有疾病的平衡状态的一半  $S_0^0$ ，因为我们考虑的是每年  $B$  胎的队列，而不是总的实际人口及其投入和产出。图6显示了相对于  $\lambda$  和  $d$  的变化，HIV流行对平衡的敏感性。右上角的黑点对应于表6中的  $\lambda$  和  $d$  的数值。

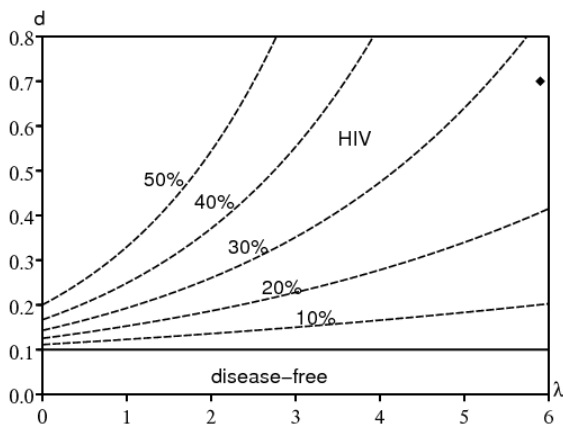


图6.仅艾滋病病毒。参数空间中的分叉图 ( $\lambda, d$ ) 和平衡的HIV流行水平线。

### 7.4 艾滋病病毒和结核病的平衡状态

艾滋病病毒和结核病的平衡流行状态可以通过数值计算。表7列出了特性。这些是如果继续图2中的模拟直到达到平衡为止所获得的结果。与仅结核病的地方平衡相比（表7左侧），结核病报告率和结核病发生率乘以10，即结核病的患病率和患病率4。结核分枝杆菌的流行率仅略有增加。重新激活已成为活跃结核病的最重要途径。图3已经显示出HIV结核病稳态的敏感性。

与艾滋病相关的结核病流行是否会导致人群中尤其是艾滋病病毒阴性人群中结核感染的风险增加？这个问题是医学文献中辩论的主题（Egwaga等，2006；Lawn和Wood，2006a；Williams和Maher，2007）。（Egwaga等人，2006年）发现，尽管艾滋病病毒相关结核病的人口发病率不断上升，但坦桑尼亚1983年至2003年间6至14岁儿童的感染风险有所降低。同样，（Corbett et al.，2003a）并未发现南非HIV阴性矿工的结核病发病率增加。相反，（Lawn和Wood，2006a）指出，在我们研究的南非贫民窟中，近年来，艾滋病病毒阴性青少年的结核病报告率显著提高；因此，感染的风险也可能增加了。这就是我们模型中发生的情况：随着艾滋病病毒的流行率从0增加到平衡的24%，结核分枝杆菌乘以4。

## 8. 控制措施

### 8.1 使用避孕套

注意带有 (20) - (21)

- $r_0^{HIV}$  与...成正比  $f(0) = d$  (艾滋病病毒最大传播率)
- $r_0^{TB}$  与...成正比  $k_1$  (结核病的最大传播率)，商  $k_2/k_1$ 。

因此，如果  $d$  至少除以  $r_0^{\text{VH}}$  如果其他参数保持不变，则新  $r_0^{\text{VH}}$  将会少于1，并且从长远来看，艾滋病将会消失。同样，如果  $k_1$  被至少除以  $r_0^{\text{TB}}$ ，然后是新  $r_0^{\text{TB}}$  会小于1，从长远来看，结核病将会消失。在图3中，从代表实际情况的黑点开始，我们可以验证  $k_1$  除以  $r_0^{\text{TB}} \approx 1,7$ ，然后我们从“HIV + 肺结核”区域移至仅携带HIV的区域。如果  $d$  除以  $r_0^{\text{VH}} \approx 5,8$ ，然后我们从“HIV + 结核”区域移至仅患有肺结核的区域。减少  $k_1$ ，我们必须改善生活条件。如果使用更多的避孕套，则参数  $d$  减小。

图7显示了从最初的  $d$  值到新的值，艾滋病传播率突然下降的影响。 $d'$ ，艾滋病的流行率（图7b）以及结核病的报告率间接（图7a）。影响是单调函数  $d'$ ，正如您所期望的。我们可以检查这些模拟结果，除非长期来看，HIV不会消失  $d' < d/r_0^{\text{VH}} \approx d/5,8$ ，也就是说在两个模拟中  $d' = d/8$  和  $d' = 0$  但是不是  $d' = d$ ， $d' = d/2$  要么  $d' = d/4$ 。在第一种情况下，结核病的报告率最终恢复到引入艾滋病毒之前的1980年代初的水平。结核病报告率和艾滋病毒流行率的渐进行为也可以在图3的水平线上直接读取。但是，仅在该图中可以看到达到这些平衡状态的速度。7。

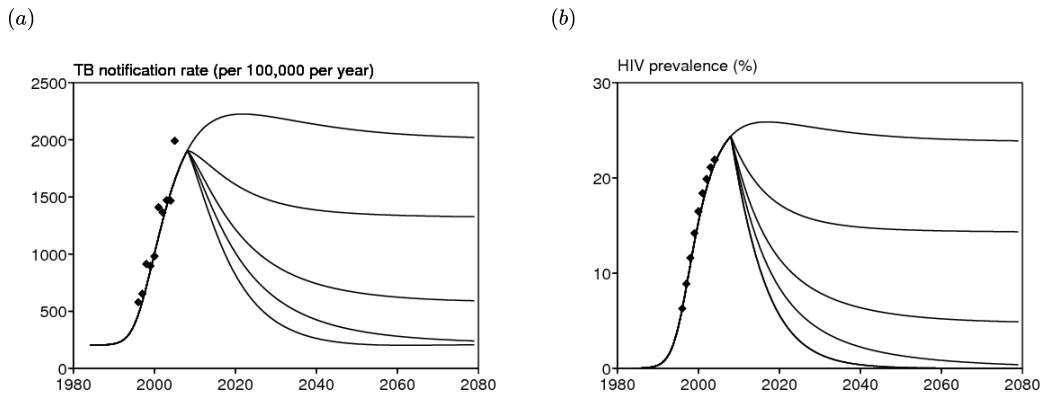


图7突然增加使用避孕套在2008：传输的最大速率  $d$  变  $d'$ 。不同的曲线从上到下分别对应  $d' = d$ ， $d' = d/2$ ， $d' = d/4$ ， $d' = d/8$  和  $d' = 0$ 。(a) 结核病通报率。(b) 艾滋病的流行。

在没有干预的情况下（图7， $d' = d$ ），请注意在模拟中，艾滋病毒感染率的峰值与结核病报告率的峰值大约同时出现。这似乎与肯尼亚的数据并不矛盾（Currie等，2005，图1），这表明HIV上升与结核病上升之间存在数年的延迟。延误的一个原因可能是在HIV感染的晚期阶段，活动性结核病例的出现频率更高。但是，来自南非贫民窟的数据并未显示出明显的延迟。我们的模型只有两个艾滋病毒隔离区（血清阴性/血清阳性），尽管没有延误，但它与肺结核和艾滋病毒的数据非常吻合。

最后，应该提到的是，2006年底在南非开始了大规模的使用避孕套的宣传运动。原则上，应该有可能检索有关贫民窟居民购买的避孕套数量的数据，并检查行为是否已改变。

## 8.2 结核病的检测

现在正在考虑增加结核病检出率的可能性（ $\gamma_1$  和  $\gamma_2$ ）和治疗成功的可能性（ $\epsilon_1$  和  $\epsilon_2$ ）。对于贫民窟，这可以通过积极寻找结核病例而不是等待他们来诊所来实现。以上四个参数仅通过组合进入微分方程（1）-（6）的系统  $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \epsilon_1$  和  $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \epsilon_2$ 。但是，您必须要小心，因为  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  属于肺结核报告率的表达范围（ $\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$ ）。如果增加  $\gamma_1$  要么  $\gamma_2$ ，只有在以下情况下，稳态结核病通知率才可能上升并开始下降  $\gamma_1$  要么  $\gamma_2$  足够大。当检测率发生变化时，将结核病通报率作为衡量情况严重性的度量是不合适的。相反，将使用结核病发病率。

图8a显示了参数空间中结核病发病率的分叉图和等高线（ $1/\gamma_1, 1/\gamma_2$ ），其他参数的表6的数值。 $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  不要干预以下公式  $R_0^{\text{VH}}$ 。因此，地方性艾滋病毒的平衡状态仍然存在。肺结核可以侵入这种平衡状态吗？答案由等式给出  $r_0^{\text{TB}} = 1$ ，对于  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  在图8a的左下角用黑色粗线分隔了“HIV”和“HIV + 结核”。的价值观  $\gamma_1$  和  $\gamma_2$  表6中的对应于图中的黑点。

图8b显示了结核病检出率突然增加的影响  $\gamma_2$  对于艾滋病毒感染者。这几乎对艾滋病毒流行率曲线没有影响。所以我们不显示它。当然，随着检出率的提高，结核病的发病率会单调降低。

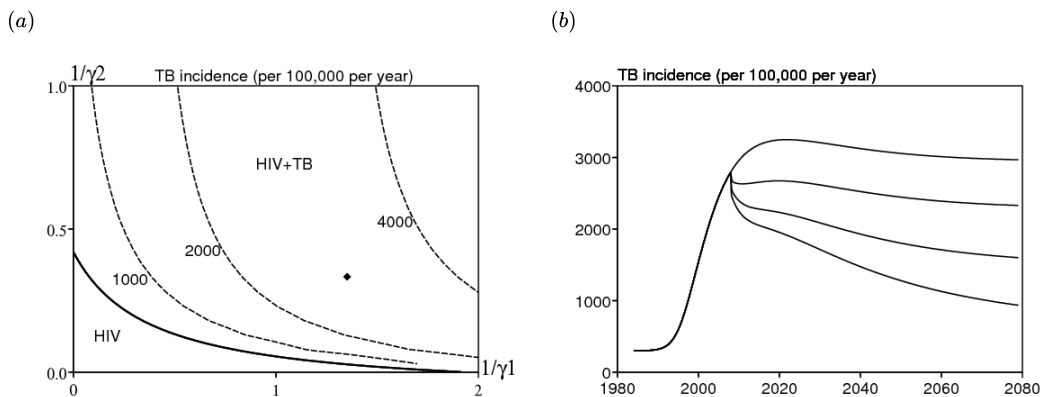


图8增加的结核病检测率：(a) 分叉图（ $1/\gamma_1, 1/\gamma_2$ ）和结核病发病率水平线。(b) 结核病的发病率随时间的变化，2008年艾滋病毒呈阳性的人的结核病检出率突然增加。 $\gamma_2$  由上至下由  $\gamma_2$ ， $2\gamma_2$ ， $4\gamma_2$  要么  $8\gamma_2$ 。

## 8.3 异烟肼的预防性治疗

这种治疗减少了

- $a_1$  如果应用于艾滋病病毒阴性人群
- $a_2$  如果应用于艾滋病病毒感染者。

这些参数不是以下公式的一部分  $R_0^{VIH}$ 。因此，HIV仍然存在，问题是在存在HIV的情况下是否可以停止结核病：阈值由  $r_0^{TB} = 1$ 。相应的曲线在图9a的底部找到，为水平线0。图中的TB通报率水平线 ( $a_1, a_2$ ) 几乎是水平的 (图9a)。因此，对艾滋病病毒感染者的预防对结核病报告率的影响远大于对艾滋病病毒感染者的预防。的价值观  $a_1$  和  $a_2$  表6中的“黑点”对应于图9a中的黑点，在2000年的水平线附近，每年100,000。

图9b显示了进展速度突然下降的影响  $a_2$  因异烟肼的预防性治疗而感染艾滋病病毒的人。这几乎对艾滋病病毒流行曲线没有影响。所以我们不显示它。在以下情况下，稳态结核病报告率单调下降  $a_2$  减少。

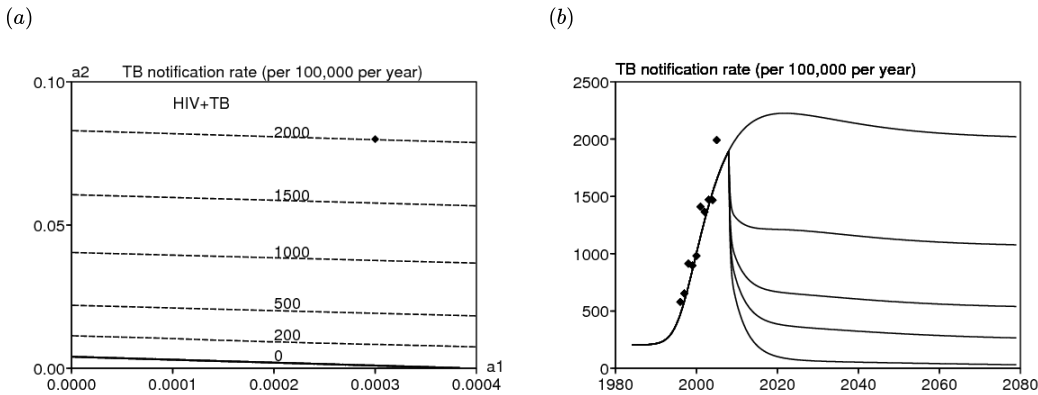


图9.异烟肼对HIV感染者的预防性治疗，减少了  $a_2$ ：(a) 参数空间中的分叉图 ( $a_1, a_2$ ) 和结核病通报率的水平线，处于稳定状态。(b) 结核病通报率随时间变化。假设：自2008年起， $a_2$  从上到下  $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$  或0。

### 8.4 抗逆转录病毒药

现在，我们正在考虑抗逆转录病毒治疗（尤其是三联疗法）的可能影响。它们降低了病毒载量，因此也降低了HIV的  $d$  传播参数。但是它们也通过降低艾滋病病毒感染者的预期寿命  $\mu_2$  和  $m_2$ （当然不能低于自然死亡率  $\mu_1$ ），从而增加了艾滋病病毒感染者的数量并促进了艾滋病毒的传播。这两个作用是相反的。因此，在人群水平上对艾滋病毒的影响并不明显，并且取决于在抗逆转录病毒药物的作用下三个参数变化的幅度。平均而言，抗逆转录病毒药物还降低了合并感染人群发展为活动性结核的速度，但与艾滋病病毒阴性的结核感染者不同（Badri等，2002；Wilson；Lawn等，2005a和2005b；2005）。Lawn and Wood, 2006b），即使“免疫重建”疾病可能反而会增加  $a_2$  在抗逆转录病毒疗法的头几个月（Lawn等，2008）。再次，抗逆转录病毒药物对结核病的作用并不明显，因为艾滋病病毒携带者在抗逆转录病毒药物上的寿命更长。在南非（Badri等，2002；Lawn等，2005b）和巴西（Miranda等，2007）的定量研究表明，抗逆转录病毒药减少了80%  $a_2$ ，也就是说，他们分裂  $a_2$  由5。 $a_2 = 0,08$  每年没有抗逆转录病毒药物， $a_2 = 0,016$  每年使用抗逆转录病毒药物。仍然是50倍  $a_1 = 0,0003$  每年用于艾滋病病毒阴性人群。另一份报告（Lawn等人，2006年）提到抗逆转录病毒药物治疗三年后的风险比艾滋病病毒阴性的人高5至10倍。进一步假设

- $\mu_2$  在抗逆转录病毒药物的作用下被2除  $\mu_2 = 0,05$  每年而不是 0,1 每年，总是高于自然死亡率  $\mu_1 = 0,02$  每年；艾滋病病毒感染者使用抗逆转录病毒药物的新预期寿命为20岁；
- $m_2$  在抗逆转录病毒药物的作用下除以2： $m_2 = 0,8$  每年，而  $m_1 = 0,25$  每年。

考虑到几种情况下的HIV传播参数  $d$  (图10)，假设从2008年起100%的HIV阳性人群立即服用抗逆转录病毒药物，而与CD4计数无关（该变量未包含在CD4中）。我们的模型）。这种假设当然非常乐观，要求对贫民窟的整个成年人群进行艾滋病毒检测。还应注意，在实践中和更实际的模型中，某些因素可能会延迟抗逆转录病毒药物的启动（Lawn和Wood，2007年）。通过我们的参数值，即使抗逆转录病毒药物对参数没有影响，我们也发现结核病的报告率有所下降  $d$  (图10a，从顶部开始的连续曲线)。这种情况将导致艾滋病毒的患病率增加(图10b，从顶部开始的连续曲线)。的情况下  $d' = d/2$  和  $d' = d/4$  可能更现实，因为如果每个人都了解自己的HIV状况，则有望减少HIV传播。在这些情况下，并假设已正确选择其他参数值，则当  $d' = d/4$  但不是  $d' = d/2$  (图10b，第二和第三条连续曲线从顶部开始)。因此，艾滋病毒流行的未来是不确定的。但是进展速度  $a_2$  减少80%和预期寿命  $1/\mu_2$  乘以2，似乎抗逆转录病毒药物会大大降低结核病的报告率，即使HIV阳性人群的再激活率比HIV阴性人群高几倍。

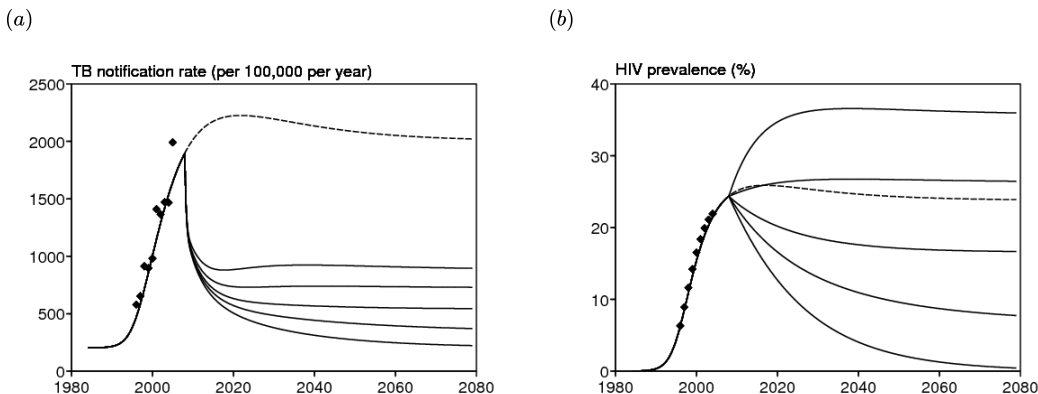


图10.抗逆转录病毒药。(a) 结核病通报率是时间的函数。(b) 艾滋病毒流行率是时间的函数。假设：自2008年起，有100%的HIV感染者使用了抗逆转录病毒药物。 $\mu_2$  被替换为  $\mu_2/2$ ， $m_2$  通过  $m_2/2$ ， $a_2$  通过  $a_2/5$ ，而参数  $d$  被替换为  $d, d/2, d/4, d/8$  或0 (从上到下)。虚线表示没有干预的情况。

自2006年以来，在贫民窟中越来越多地使用抗逆转录病毒药物。但是，了解其对艾滋病病毒和结核病流行的影响还为时过早。

## 9. 结论

这项工作首次尝试在南非开普敦附近的贫民窟中模拟艾滋病病毒和结核病同时流行的情况，为此可获得大量数据。主要困难来自模型中的大量参数，这使得估计和数学分析变得困难。我们已确保此数字尽可能小。因此，有可能对仅使用HIV或单独使用结核病的模型进行比较完整的研究。

我们已经表明，仅凭结核病的模型就无法在我们的模型中使用参数的实际值进行亚临界分叉，因为结核分枝杆菌对再次感染后迅速发展为活动性结核病提供了一定程度的保护 ( $q_1 \leq p_1$ )。据我们所知，尽管在关于结核病的数学文章中所有强调这种可能性的方法，但没有任何一种结核病模型曾呈现出具有实际参数值的亚临界分叉 (Feng et al., 2000; Moghadas和Alexander, 2004; Sharomi等, 2008)。在这一点上，我们同意 (Lipsitch和Murray, 2003年) 和 (Singer和Kirschner, 2004年)。

对于同时具有艾滋病病毒和结核病的完整模型 (1) - (6)，研究了结核病或艾滋病病毒的地方平衡的线性稳定性。在这种情况下  $q_1 \leq p_1$ ，我们推测 (1) - (6) 没有亚临界分叉。但是，这一点仍需进行数学检查。用HIV感染率和结核病报告率的水平线绘制了分叉图。最有趣的图如图3所示。该图显示了对于固定的结核病传播率，稳态时结核病的报告率如何从200增至每100,000个2000每年艾滋病病毒流行率从0%上升到25%左右。

(Gomes等, 2004; Gomes等, 2005; Gomes等, 2007) 强调了“再感染阈值”在无HIV结核病模型中的作用。在 (Gomes等, 2004, 图3) 和 (Gomes等, 2007, 图2) 中，当大约1%的人口患有活动性结核病时，达到了此阈值。在南非的贫民窟中，2005年样本中有12/762≈1.6%的人患有活动性结核病，但仍未得到诊断。这可能表明确实有一些人口超出了“再感染阈值”。但是，对于地方性结核病但艾滋病病毒感染率低的人群，是否可以达到活动性结核病的1%的患病率却是一个疑问。换一种说法，

即使在艾滋病病毒感染率很高的人群中，“再感染阈值”似乎也没有发挥重要作用。表7表明，与单独感染结核病相比，HIV和结核病再感染的百分比更低。

在已研究的干预措施中，大多数干预措施对限制HIV和结核病的流行具有明显的积极影响：使用避孕套，检测结核病和进行预防性治疗就是这种情况。抗逆转录病毒药物的情况更为复杂。然而，尽管未来艾滋病病毒流行率尚不确定，但似乎广泛获得抗逆转录病毒药物将导致结核病报告率显著下降。确实，我们从南非和巴西的研究中知道，抗逆转录病毒药物可以使潜伏性结核病向活动性结核病的发病率降低约80%，或者降低5倍。如果使用抗逆转录病毒药物的HIV阳性患者的寿命是未获得抗逆转录病毒药物的HIV阳性人群10年平均存活时间的两倍，那么结核病的发病率预计将增加2/5。减少了60%。

如果抗逆转录病毒药物增加了艾滋病病毒的流行率并间接增加了结核病的发病率，那么这个简单的论点可能是错误的。我们的数值结果表明事实并非如此。即使在最坏的情况下，由于引入了抗逆转录病毒药物，艾滋病病毒的流行也增加了 (图10b顶部的实线)，结核病报告率也大大下降了 (图10a顶部的实线)。

很难说从该模型中得出的参数与南非的贫民窟相适应的参数是否适用于艾滋病病毒感染率较高的人口密度较低的地区。我们可以尝试使用相同的模型并使参数适应本地数据。不幸的是，关于艾滋病病毒和结核病的可靠数据很少。例如，津巴布韦的艾滋病病毒流行率可能未如Hughes等人 (2006年, 图5) 所示 [J. Hargrove, 个人交流]。

## 补充证据

$i_1^*$  和  $i_1^-$  是等式 (13) 的两个可能复数根，形式为

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

我们只对具有生物学意义的唯一根感兴趣。正根的存在尤其取决于 (26) 系数的符号。我们必须区分几种情况：

- 案子  $k_1 > k_1^*$ 。因为  $c_0 < 0$ ，我们有  $i_1^+ \times i_1^- < 0$ 。仅当  $i_1^+ > 0$  和  $i_1^- < 0$ 。因此，(13) 只有一个正根。
- 案子  $0 < k_1 < k_1^*$  和  $0 < k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$ ，带有

$$\tilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

在这种情况下，我们有  $c_1 > 0$ 。所以我们有  $i_1^+ + i_1^- < 0$ 。但  $i_1^+ \times i_1^- > 0$ 。所以这种情况只有在  $i_1^+$  和  $i_1^-$  都是负数还是  $i_1^+$  和  $i_1^-$  是共轭复数，其实部为负。因此，没有 (13) 的正根。注意  $\tilde{k}_1(q_1) < k_1^*$  只有当  $q_1 > q_1^*$ ，定义 (17)  $q_1^*$  正是为此而选择的。

- 案子  $0 < k_1 < k_1^*$  和  $k_1 > \tilde{k}_1(q_1)$  (这意味着  $q_1 > q_1^*$ )。Δ 是 (13) 的判别式。通过编写来强调对参数的依赖 Δ( $k_1$ )。有了 (13)，Δ( $k_1$ ) 是...的二次多项式  $1/k_1$ ，所以等式 Δ( $k_1$ ) = 0 半线最多有两个根  $k_1 > 0$ 。我们有
  - Δ( $k_1$ ) =  $c_1^2 - 4c_0$ ,
  - $c_1 = 0$  如果  $k_1 = \tilde{k}_1(q_1)$
  - $c_0 = 0$  如果  $k_1 = k_1^*$ 。

我们有 Δ( $\tilde{k}_1(q_1)$ ) < 0 和 Δ( $k_1^*$ ) > 0。所以等式 Δ( $k_1$ ) = 0 在间隔中至少有一个根  $]\tilde{k}_1(q_1), k_1^*[$ 。该方程不能有两个根，因为该函数  $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$  必须在此间隔内将符号更改奇数次。我们定义  $\hat{k}_1(q_1)$ ，唯一的根。然后我们有 Δ( $k_1$ ) < 0 如果  $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$ ：在这种情况下，等式 (13) 在实数之间没有解。在这种情况下  $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$ ，我们有 Δ( $k_1$ ) > 0， $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$  和  $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$ ：在这种情况下，方程式 (13) 具有两个正解。

我们仍然必须检查 (13) 是否具有正根  $i_1^*$ ，然后是三元组的所有组件 ( $S_1^*, E_1^*, I_1^*$ ) (14) - (15) 给出的是正数。为此，足以表明  $s_1^* > 0$  和  $e_1^* > 0$ 。但是通过添加 (8) 和 (9)，我们发现  $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$ 。所以只显示  $e_1^* > 0$ ，也就是说  $i_1^* < 1 - m_1/k_1$ 。(27) 的第一个音符表明，如果 (13) 的根为正  $i_1^*$ ，那么我们必然有  $k_1 > m_1$ 。我们定义  $\chi(i_1)$ ，(13) 左侧的二次多项式，因此  $\chi(i_1^*) = 0$ 。简单计算显示



$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1)m_1](k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

这意味着  $i_1^* < 1 - m_1/k_1$ 。这样就完成了证明。

总而言之，在以下情况下，我们的模型对“再感染阈值”的概念有一些评论（Brebán和Blower, 2005；Gomes等, 2004；Gomes等, 2005）。 $k_1 > k_1^*$ 。相当于  $R_0^{TB} > 1$  还有  $c_0 < 0$ 。（26）的唯一正解是

$$i_1^* = \left[ -c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

考虑特殊情况  $4|c_0|/c_1^2$  是小。事实证明，这种情况在整个地区都得到了数字化的满足  $k_1 > k_1^*$  图4中的曲线沿一条窄带除外  $c_1 = 0$ ，其等式可以写成

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

然后我们可以证明

$$i_1^* \approx \begin{cases} -c_0/c_1 & , c_1 > 0, \\ -c_1 & , c_1 < 0. \end{cases}$$

的近似  $c_1 > 0$  是忽略方程（26）中的二次项，而对于  $c_1 < 0$  等于忽略了常数项。注意，因为  $4|c_0|/c_1^2$  假设很小，该表达式  $-c_0/c_1$  比  $-c_1$ 。因此，当  $q_1 > Q_1(k_1)$  而且当  $q_1 < Q_1(k_1)$ 。但是，正如（Brebán和Blower, 2005年；Gomes等人, 2005年）指出，对于一个略有不同的模型，我们刚刚获得的“再感染阈值”在数学上并没有很好地定义（例如，当在物理学中定义“边界层”的宽度时，会发生类似情况。

谢谢

这项工作是在NB访问斯泰伦博斯的SACEMA时完成的。在2007年11月8日至12日在开普敦举行的国际抗结核和呼吸道疾病联盟第38届会议上作了总结。我们感谢SM Moghadas发送的文章。R. Oufiki和C. Pretorius同样为这项工作做出了贡献。

#### 书目参考

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. : Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. : High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrzychko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Brebán, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. : Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. : Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. : Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. : Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. : The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)
- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. : Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schecter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. : An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Cauthen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. : Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)

- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. : Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV–infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. : The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. : Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. : The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. : The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo–Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo–Chavez, C. : On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)
- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. : The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla–Beniers, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post–exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. : A re–examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub–Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. : Tuberculosis among HIV–infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.–G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri–urban community in South Africa : The need for age–specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.–G., Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.–G., Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub–Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. : The epidemic of HIV–associated tuberculosis in sub–Saharan Africa : does this also impact non–HIV–infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
- Lawn, S. D., Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV–associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. : Immune reconstitution and ‘unmasking’ of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709–1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. : Anti–tuberculosis resistance in patients co–infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS–MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV–TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya–Kayondo, J. F., Whitworth, J. : Mortality associated with HIV–1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study.

Brit. Med. J. 315(7111), 767–771 (1997)

- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C. , Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C. , Small, P. M. , Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M. , Yang, H. M. , Bassanezi, R. C. , Ferreira, M. A. C. :  
The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M. , Engel, A. B. , Yang, H. M. , Bassanezi, R. C. :  
An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M. , Fitzgerald, J. M. , Enarson, D. A. , Grzybowski, S. :  
An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M. , Radhamani, M. P. , Grzybowski, S. , Mak, E. , Fitzgerald, J. M. :  
A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A. , Hartel, D. , Lewis, V. A. , Schoenbaum, E. E. , Vermund, S. H. , Klein, R. S. , Walker, A. T. , Friedland, G. H. :  
A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A. , Sckell, B. M. , Alcabes, P. , Friedland, G. H. , Klein, R. S. , Schoenbaum, E. E. :  
High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O. , Podder, C. N. , Gumel, A. B. :  
Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H. , Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of  $R_0$  in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I. , Svandova, E. , Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)
- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E. , Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W. , Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G. , Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G. , Granich, R. , Chauhan, L. S. , Dharmshaktu, N. S. , Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G. , Lloyd-Smith, J. O. , Gouws, E. , Hankins, C. , Getz, W. M. , Hargrove, J. , de Zoysa, I. , Dye, C. , Avert, B. :  
The potential impact of male circumcision on HIV in sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G. , Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R. , Middelkoop, K. , Myer, L. , Grant, A. D. , Whitelaw, A. , Lawn, S. D. , Kaplan, G. , Huebner, R. , McIntyre, J. , Bekker, L.-G. :  
Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV-prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)