

一类乙肝病毒传染动力学模型的分析与应用

苏莉莉, 李维德, 杨爱玲, 陈万宝

兰州大学 数学与统计学院, 兰州 730000

摘 要: 通过对乙肝病毒传染原理的研究, 建立了具有预防接种和垂直传播机理的乙肝病毒传染动力学模型. 对模型的平衡点进行了稳定性分析, 并根据公共卫生科学数据中心报道的数据(甘肃省乙肝发病数据), 依据模型对基本再生数 R_0 和乙肝发病数进行了估计和模拟, 对影响乙肝病毒传染的因素进行了敏感性分析. 结果表明, 甘肃省乙肝病毒传染的 $R_0=1.36\ 598$, 该结果验证了理论分析的正确性, 说明乙肝病毒传染病在甘肃省已经形成地方病并长期存在, 对易感人群进行有效的预防接种是控制乙肝病毒传染的有效措施.

关键词: 乙肝病毒; 动力学模型; 平衡点; 稳定性分析; 基本再生数

中图分类号: O29 **文献标识码:** A **文章编号:** 0455-2059(2018)03-0410-08

DOI: 10.13885/j.issn.0455-2059.2018.03.017

AMS Subject Classifications(2010): 37N30; 92C50

Analysis and application of a kind of transmission dynamics of hepatitis B virus

Su Li-li, Li Wei-de, Yang Ai-ling, Chen Wan-bao

School of Mathematics and Statistics, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Through a study of the principle of the hepatitis B virus (HBV) infection a dynamic model with vaccination and vertical transmission mechanism for HBV transmission was established. The stability of equilibrium of the model was analyzed. The basic reproductive number and parameters of the model were estimated according to the reported data by the public health science center (infectious data on Gansu Province). A sensitivity analysis was made of the influence factors for infecting HBV. The conclusion indicated that the basic reproductive number of the model in Gansu Province was $R_0=1.365\ 98$, which verified the theoretical analysis. The result also illustrated that HBV had for long become an endemic disease in Gansu Province. Vaccination of the vulnerable groups could be an effective measure to control HBV.

Key words: hepatitis B virus; dynamic model; equilibrium; stability analysis; basic reproductive number

乙型病毒性肝炎(以下简称乙肝)是由乙肝病毒引起的一类病毒性传染病. 乙肝病毒是一种嗜肝性病毒, 主要存在于肝细胞内并损害肝细胞, 当它在机体复制繁殖时会产生大量表面抗原, 主

要包括: 乙肝核心抗原 HBcAg、乙肝 e 抗原 HBeAg(两者均有传染性)和乙肝表面抗原 HBsAg(无传染性, 是判断是否感染乙肝病毒的主要标志). 当人体的免疫功能破坏了这些病毒抗原物

收稿日期: 2017-03-31 修回日期: 2017-05-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(41571016)

作者简介: 李维德(1967-), 男, 甘肃武威人, 教授, 博士, e-mail: weideli@lzu.edu.cn, 研究方向为数学生态学, 通信联系人.

质的肝细胞膜时,就会造成肝细胞的损伤、坏死和炎症.乙肝病毒的传播主要通过血液传播、医源性传播、母婴传播和性接触传播.通常可通过药物治疗和接种乙肝疫苗来治疗和预防乙肝的传染^[1].

乙肝是严重威胁人类健康及生命的疾病之一,根据世界卫生组织的报道,全世界每年约有100万人死于乙肝病毒所致的肝癌、肝硬化和肝衰竭^[2].中国是乙肝的高发病率国家,乙肝患者高达3 000万^[3],已经严重影响中国居民的身体健康和社会发展.国家卫生部门已将其列为影响中国疾病死亡的重点疾病之一.因此,研究乙肝病毒的传播行为规律可为加强疾病的预防控制提供重要的理论依据.

根据乙肝病毒的传播机理建立合理的乙肝传播模型是很重要的. Nowak 等^[4-5]建立了乙肝病毒的微观模型,从乙肝病毒自身研究其传播方式.文献[6-7]分别研究了慢性乙肝和急性乙肝的传播动力学模型.文献[8-10]研究了具有脉冲接种、垂直传播和时滞的乙肝模型,讨论了模型无病周期解的存在和稳定性条件.袁晓霞^[11]研究了3类乙肝传染动力学模型,运用稳定性理论和分支理论证明了Hopf分支的出现.文献[12-14]在对乙肝动力学模型分析的基础之上,根据实际报道的数据对中国乙肝的发病情况进行了模拟预测,提出了更符合实际情况的预防控制措施.文献[15]研究了新疆地区乙肝的发病情况,并对影响乙肝发病的主要因素进行了敏感性分析,结果显示提高乙肝疫苗的接种率是预防乙肝传染的有效措施.

乙肝的发病受地区经济发展的影响,所以不同地区的乙肝发病情况也有较大差异,比如中国西部地区的乙肝发病率明显高于东部地区^[12],这与地区的生活习惯和经济发展以及人们的预防控制意识有密切的关系.本研究在已有研究的基础上建立了一个新的基于乙肝发病机理的动力学模型 SEACR (susceptible-exposure-acute-chronic-recover),对建立的模型进行了稳定性分析,并通过数值模拟对影响乙肝发病的重要因素进行了敏感性分析,进一步根据甘肃省实际报道的乙肝发病数对模型的参数和基本再生数 R_0 进行了估计,利用非线性最小二乘 (levenberg-marquardt, LM) 算法估算出初始值,最后结合甘肃省实际的乙肝发病情况提出合理的乙肝预防控制策略.本研究

的计算结果及图形使用 Matlab 软件实现^[16].

1 模型的建立

乙肝在发病前有平均3个月的潜伏期,潜伏期之后病情主要表现为慢性乙肝(也称为乙肝病毒携带者)、急性乙肝和乙肝带原者^[17],根据乙肝的这种发病机理建立了具有预防接种的 SEACR 乙肝仓室模型.将特定地区的人群分为5类,其中, S 表示易感者人群的数量, E 表示潜伏期感染者的数量, A 表示急性乙肝的发病数量, C 表示慢性乙肝的发病数量, R 表示完全恢复者的数量(包括接种疫苗终生免疫和患病康复者,其中考虑了免疫损失率).根据乙肝传播过程可建立如图1所示的仓室图.

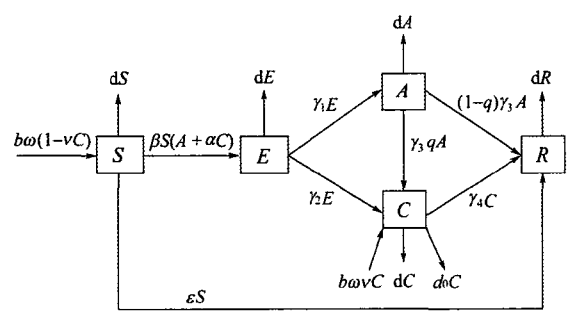


图1 乙肝传播仓室图

Fig. 1 The transmission chamber of hepatitis B virus

根据图1所示的仓室图,可建立微分方程组:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b\omega(1 - \nu C) - (d + \epsilon)S - \beta S(A + \alpha C), \\ \frac{dE}{dt} = \beta S(A + \alpha C) - (d + \gamma_1 + \gamma_2)E, \\ \frac{dA}{dt} = \gamma_1 E - (d + \gamma_3)A, \\ \frac{dC}{dt} = \gamma_2 E + \gamma_3 A q - ((d + d_0 + \gamma_4) - b\omega\nu)C, \\ \frac{dR}{dt} = (1 - q)\gamma_3 A + \gamma_4 C + \epsilon S - dR. \end{cases} \quad (1)$$

其中, b 为自然出生率, d 为自然死亡率, d_0 为因病死亡率, ν 为垂直传染率, β 为有效接触率, ω 为新生儿未能免疫的比例, α 为慢性乙肝患者的感染率, γ_1 为 E 到 A 的转移率, γ_2 为 E 到 C 的转移率, γ_3 为 A 到 C 的转移率, γ_4 为 C 到 R 的转移率, ϵ 为接种疫苗成功产生抗体的比例, q 为表现为急性乙肝患者实际为慢性乙肝患者的比例.

以上参数均非负,其中 d_0 只表示慢性乙肝的因病死亡率,因为患有急性乙肝传染病的患者有90%以上都能治愈,死亡率极低^[18],因此不考虑急性乙肝 A 的因病死亡率.由于(1)式的前4个方程与 R 无关,因此只讨论等价系统:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b\omega(1 - \nu c) - (d + \varepsilon)S - \beta S(A + \alpha C), \\ \frac{dE}{dt} = \beta S(A + \alpha C) - (d + \gamma_1 + \gamma_2)E, \\ \frac{dA}{dt} = \gamma_1 E - (d + \gamma_3)A, \\ \frac{dC}{dt} = \gamma_2 E + \gamma_3 A q - ((d + d_0 + \gamma_4) - b\omega\nu)C. \end{cases} \quad (2)$$

假设 N 是一定地区的总人口, 即 $N = S + E + A + C + R$, 且 $\frac{dN}{dt} = (b - d)N - d_0 C$, 将方程组(1)的 5 个方程相加得

$$\frac{dN}{dt} = b\omega - d(S + E + A + C + R) - dC,$$

当 $N < \omega$ 时, $\frac{dN}{dt} < 0$, 因此不失一般性, 在系统(2)中考虑可行域

$$\Omega = \{(S, E, A, C \in \mathbb{R}_+^*) \\ | S, E, A, C \geq 0, S + E + A + C \leq \omega\},$$

Ω 是正向不变集.

2 模型分析

2.1 平衡点和基本再生数

假设: $a_0 = d + \varepsilon$, $a_1 = d + \gamma_1 + \gamma_2$, $a_2 = d + \gamma_3$, $a_3 = (d + d_0 + \gamma_4) - b\omega\nu$, $a_4 = d + d_0 + \gamma_4$, 系统(2)的两个平衡点分别为: 无病平衡点 $Q_0 = (S_0, 0, 0, 0)$, 地方病平衡点 $Q^* = (S^*, E^*, A^*, C^*)$, 其中

$$P_0 = \frac{b\omega}{a_1 a_2 a_3 + b\omega\nu(a_2 \gamma_2 + q \gamma_1 \gamma_3)},$$

则

$$S_0 = \frac{b\omega}{a_0}, \quad S^* = \frac{S_0}{R_0},$$

$$E^* = a_2 a_3 P_0 \left(1 - \frac{1}{R_0}\right),$$

$$A^* = a_3 \gamma_1 P_0 \left(1 - \frac{1}{R_0}\right),$$

$$C^* = P_0 (a_2 \gamma_2 + q \gamma_1 \gamma_3) \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

根据文献[19]给出计算基本再生数的方法, 计算系统(2)的基本再生数. 用 ϕ 表示感染者的增加项, ψ 表示感染者的减少项, 则有

$$\Phi = \begin{pmatrix} \beta S(A + \alpha C) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$\Psi = \begin{pmatrix} (d + \gamma_1 + \gamma_2)E \\ (d + \gamma_3)A - \gamma_1 E \\ ((d + d_0 + \gamma_4) - b\omega\nu)C - (\gamma_2 E + \gamma_3 A q) \\ (d + \varepsilon)S + \beta S(A + \alpha C) - b\omega(1 - \nu c) \end{pmatrix},$$

分别对无病平衡点 Q_0 中的感染者 (E_0, A_0, C_0) 求

偏导得

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta S_0 & \alpha \beta S_0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$V = \begin{pmatrix} a_1 & 0 & 0 \\ -\gamma_1 & a_2 & 0 \\ -\gamma_2 & -\gamma_3 q & a_3 \end{pmatrix},$$

通过计算得

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta S_0(a a_2 \gamma_2 + \gamma_1(a_3 + q a \gamma_3))}{a_1 a_2 a_3},$$

其中, ρ 表示谱半径.

2.2 无病平衡点的稳定性

定理 1 对系统(2), 当 $R_0 < 1$ 时, 无病平衡点 Q_0 在 Ω 内是全局渐进稳定的; 当 $R_0 > 1$ 时, 无病平衡点 Q_0 是不稳定的.

证明 当 $R_0 < 1$ 时, 无病平衡点 Q_0 的 Jacobian 矩阵是

$$J(Q_0) = \begin{pmatrix} -a_0 & 0 & -\beta S_0 & -\alpha \beta S_0 - b\omega\nu \\ 0 & -a_1 & \beta S_0 & \alpha \beta S_0 \\ 0 & \gamma_1 & -a_2 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & q\gamma_3 & -a_3 \end{pmatrix},$$

特征方程是

$$f(\lambda) = (\lambda + a_0)(\lambda^3 + m_2 \lambda^2 + m_1 \lambda + m_0),$$

其中

$$m_0 = a_1 a_2 a_3 (1 - R_0),$$

$$m_1 = a_2 a_3 + a_1(a_2 + a_3) - \beta S_0(\gamma_1 + \alpha \gamma_2),$$

$$m_2 = a_1 + a_2 + a_3.$$

由文献[12]知 $b\omega\nu < b + d + \gamma_4$, 因为 $0 < R_0 < 1$, 所以 $\alpha \beta \gamma_2 S_0 < a_1 a_3$, $\gamma_1 \beta S_0 < a_1 a_2$, $\beta \gamma_1 \gamma_3 q a S_0 < a_1 a_2 a_3$, 则 $m_0, m_1, m_2 > 0$, 且

$$m_1 m_2 - m_0 = a_1 a_2 a_3 R_0 + (a_2 + a_3) a_2 a_3 + (a_1 + a_2 + a_3)(a_1 a_3 - \beta \alpha \gamma_2 S_0 + a_1 a_2 - \beta \gamma_1 S_0) > 0,$$

因此根据 Routh-Hurwitz 判据知, 当 $R_0 < 1$ 时, 所有的特征值均有负实部, 所以无病平衡点 Q_0 是全局渐进稳定的. 同理当 $R_0 > 1$ 时, $m_0 < 0$, 则 Q_0 是不稳定的.

2.3 地方病平衡点的稳定性

定理 2 对系统(2), 当 $R_0 > 1$, 且满足 $b\omega\beta\gamma_1 < a_1 a_2 (\beta(A^* + \alpha C^*) + a_0)$, $a_0 \alpha S^* < b\omega\nu(A^* + \alpha C^*)$ 时, 地方病平衡点 Q^* 是局部渐进稳定的.

证明 当 $R_0 > 1$ 时, 地方病平衡点 Q^* 的 Jacobian 矩阵是

$$J(Q^*) = \begin{pmatrix} -(A^* + \alpha C^*)\beta - a_0 & 0 & -\beta S^* & -\alpha \beta S^* - b\omega\nu \\ (A^* + \alpha C^*)\beta & -a_1 & \beta S^* & \alpha \beta S^* \\ 0 & \gamma_1 & -a_2 & 0 \\ 0 & \gamma_2 & q\gamma_3 & -a_3 \end{pmatrix},$$

化简为对角矩阵是

$J(Q^*)=$

$$\begin{pmatrix} -a_0 & -a_1 & 0 & -bv\omega \\ 0 & -a_1(M_1+1) & \beta S^* & a\beta S^*-bv\omega M_1 \\ 0 & 0 & \beta S^*M_3-a_2 & (a\beta S^*-bv\omega M_1)M_3 \\ 0 & 0 & 0 & -a_3+(a\beta S^*-bv\omega M_1)M_3M_4 \end{pmatrix}.$$

其中

$$M_1=\frac{\beta(A^*+aC^*)}{a_0}>0,$$

$$M_2=\frac{-\gamma_2}{\gamma_1}<0,$$

$$M_3=\frac{\gamma_1}{a_1(M_1+1)}>0,$$

$$M_4=\frac{a_2M_2-q\gamma_3}{\beta S^*M_3-a_2}>0,$$

则该矩阵的特征值是:

$$\begin{aligned} \lambda_1^* &= -a_0 < 0, \\ \lambda_2^* &= -a_1(1+M_1) < 0, \\ \lambda_3^* &= -a_2+\beta S^*M_3, \\ \lambda_4^* &= -a_3+(a\beta S^*-bv\omega M_1)M_3M_4, \end{aligned}$$

现在只要验证 $\lambda_3^*<0$ 和 $\lambda_4^*<0$, 因为

$$\frac{A^*}{C^*}=\frac{a_3\gamma_1}{a_2\gamma_2+q\gamma_1\gamma_3}, S^*=\frac{S_0}{R_0},$$

所以, $\lambda_3^*<0 \Leftrightarrow bv\omega\beta\gamma_1 < a_1a_2(\beta(A^*+aC^*)+a_0)$, 因此 $M_4>0$, 同理, $\lambda_4^*<0 \Leftrightarrow a_0aS^* < bv\omega(A^*+aC^*)$.

综上所述, 根据 Routh-Hurwitz 判据知, 当 $R_0>1$ 时, 所有的特征值均有负实部, 所以地方病平衡点 Q^* 是全局渐进稳定的.

2.4 数值模拟

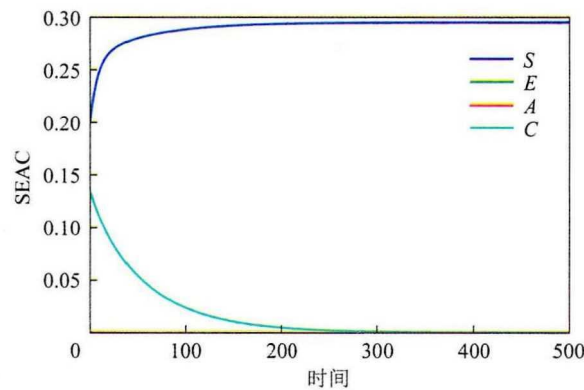
本研究建立的乙肝病毒传染动力学模型是确定性模型, 其参数值也是确定的. 因此, 在进行数值模拟前先给出模型的参数值与初始值(表 1). 由于主要研究的是甘肃省乙肝病毒的传染情况, 所以表 1 中一些参数值及初始值的估计是根据甘肃省发展年鉴 (<http://www.gstj.gov.cn/tjnj/2015/>) 和公共卫生科学数据中心 (<http://www.phsciencedata.cn/Share/index.jsp>) 提供的数据, 通过 LM 法计算得到. 其中, 初始值是根据非线性 LM 算法估计得到.

根据表 1 的参数取值, 分别对无病平衡点和地方病平衡点进行数值模拟, 如图 2 所示. 模拟的结果验证了理论分析的正确性. 其中, 图 2a $\beta=0.8$, 图 2b $\beta=1.78\ 513$.

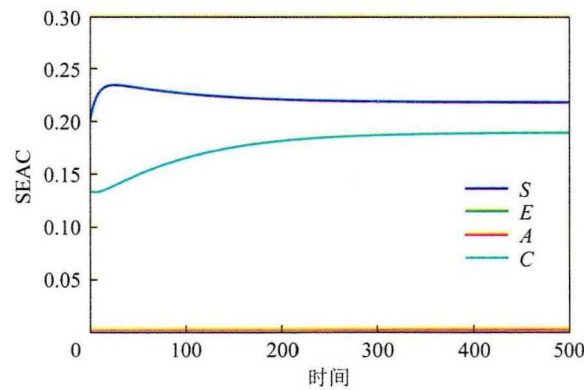
图 2a 结果显示, 当 $\beta=0.8$ 时, 易感者的比例逐渐增加, 最终趋于平衡, 慢性感染者的比例逐渐下

表 1 参数值与初始值的取值及来源
Table 1 The value of parameters and initial and their sources

参数	取值	来源	参数	取值	来源
b	0.048 0	估计	β	1.785 1	估计
d	0.013 8	估计	d_0	0.002 4	估计
ω	0.700 0	[12]	ε	0.100 0	[12]
q	0.880 5	[20]	α	0.100 0	[12]
v	0.110 0	[20]	S_0	0.200 3	估计
γ_1	6.000 0	[20]	E_0	0.000 9	估计
γ_2	0.060 0	[11]	A_0	0.001 3	估计
γ_3	4.000 0	[20]	C_0	0.133 2	估计
γ_4	0.025 0	[20]			



a 无病平衡点



b 地方病平衡点

图 2 系统(2)的模拟时序图
Fig.2 The time simulation of system (2)

降, 最终趋于 0. 图 2b 的结果显示, 当 $\beta=1.78\ 513$ 时, 易感者的比例先增加后逐渐下降, 最终趋于平衡, 慢性感染者的比例逐渐增加, 最终趋于平衡. 由于潜伏期感染者和急性感染者的比例太小, 因此图 2 中潜伏期感染者和急性感染者的比例基本趋于 0. 整体模拟结果说明 β 是影响乙肝病毒传染的重要敏感性因素, 当 β 增大时, 慢性乙肝感染者的比例逐渐增加并达到稳定.

3 敏感性分析

3.1 参数值对感染人群的影响

ω , β 以及初始值的取值都会影响乙肝发病

人群的变化. 分别对影响各感染人群变化的参数做了敏感性分析, 如图3所示(除了图中给定的参数, 其余参数的取值见表1). 图3e中初始值 S_0, E_0, A_0 的取值分别为0.2, 0.4, 0.000 3; 图3f中初始值 S_0, A_0, C_0 的取值分别为0.2, 0.000 3, 0.5.

图3a的结果显示, 当 $R_0 > 1$ 时, 慢性感染者的比例 $C(t)$ 随 ω 的增大在增大, 说明新生儿接种成功免疫的越多, 慢性感染者染病的比例就越小, 与图3c中显示的结果一致. 图3b的结果显示, 当 β 越大时, 潜伏期感染者的比例越大. 图3c、d分别研究了 ω 对慢性感染者 $C(t)$ 和易感者 $S(t)$ 的影响, 易感

者 $S(t)$ 的比例随 ω 的减小在减小, 尤其当 $\omega=0.2$ 时, 易感者随时间的变化最终趋于0, 说明新生儿接种成功免疫的比例越大, 易感者的比例就会越小, 甚至随着时间的变化最终没有乙肝易感人群. 图3e、f的结果显示, 当慢性感染者 $C(t)$ 与急性感染者 $A(t)$ 接近或相差较远时, $C(t)$ 与 $A(t)$ 都持续增长, 且最终的结果较接近, 说明患病初期无论慢性乙肝与急性乙肝的发病比例相差多少, 随着时间的变化最终慢性乙肝患者和急性乙肝患者的比例都会接近且趋于一致. 当潜伏期乙肝感染者的比例较高时, 急性乙肝的发病比例就越高.

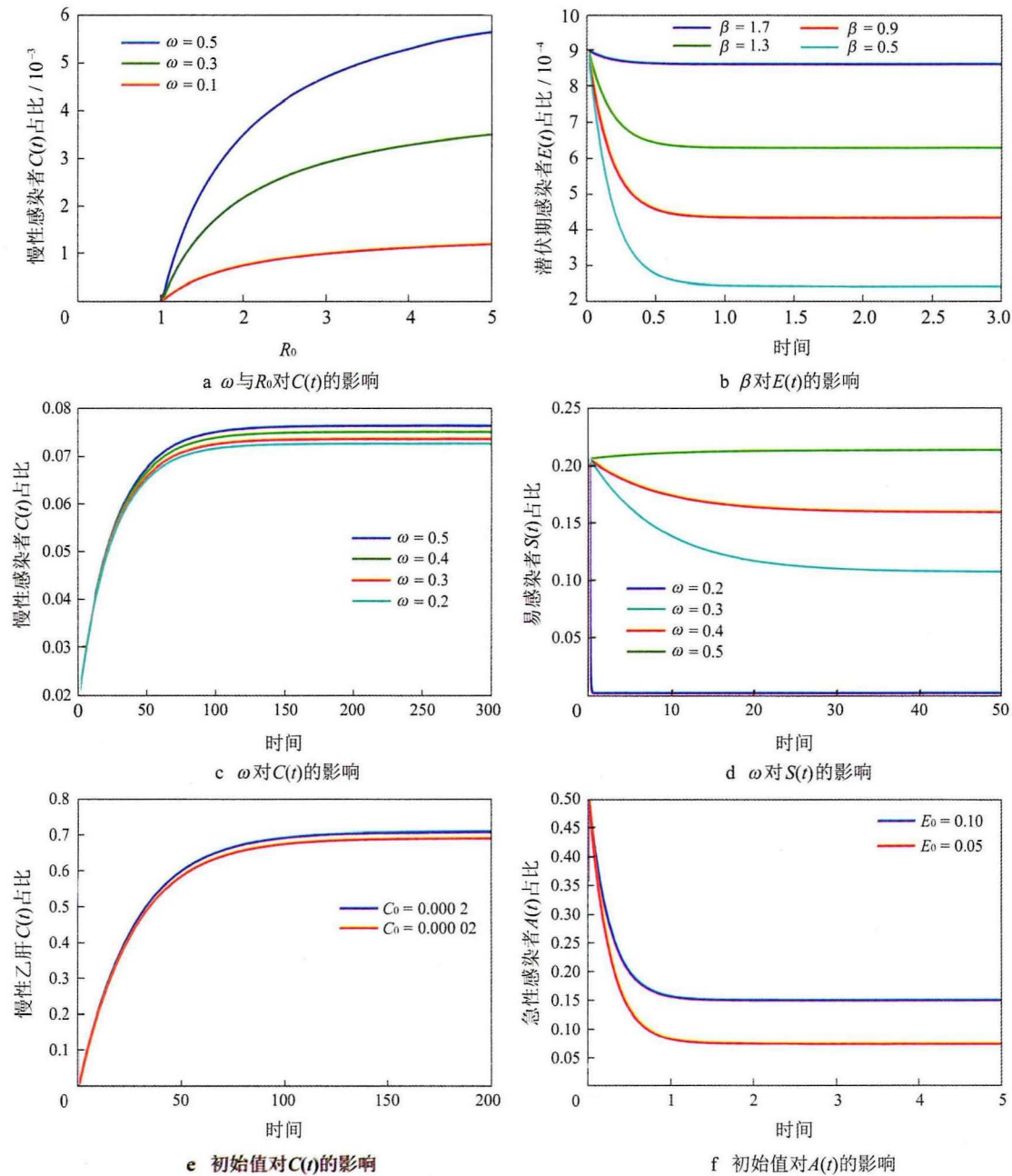


图3 参数对感染者的影响

Fig. 3 The influence of parameters on the infected people

3.2 参数值对 R_0 的影响

$R_0=1$ 是判断疾病是否消亡的阈值. 当 $R_0<1$ 时, 疾病逐渐消亡; 当 $R_0>1$ 时, 疾病发展为地方病.

图 4a~c 的结果分别显示, 当 ω 、 β 和 α 增大时, R_0 在增大, 说明当新生儿接种未能免疫的比例、有效接触率和慢性乙肝感染率越高时, 乙肝传染得越快, 但同时也说明了当 R_0 越大时, 乙肝病毒的传染越容易控制. 图 4d 结果显示, 当 ε 越大时, R_0 越

小, 甚至趋于 0, 但当 ε 减小, β 增大时, R_0 增大, 说明接种乙肝疫苗成功产生抗体的比例越大, 有效接触率越小时, 乙肝传染得越慢. 为更好地控制乙肝病毒的传播, 最好的预防控制策略是不仅对新生儿进行疫苗接种, 还要对青少年及成年的易感者进行接种, 尽量减少与乙肝患者的接触, 并根据人体自身的免疫能力尽可能及时接种疫苗, 以降低疫苗的免疫损失率.

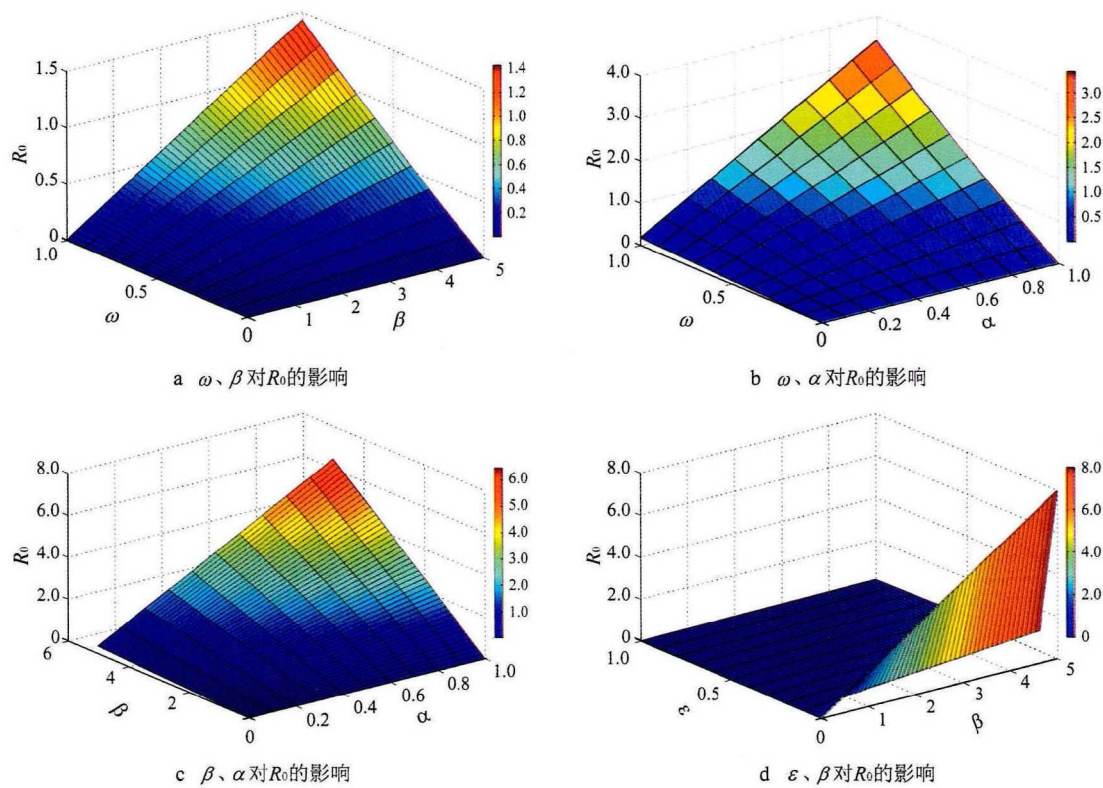


图 4 参数对 R_0 的影响
Fig.4 The influence of parameters on R_0

4 模型的应用

首先依据模型对发病数进行模拟, 其次计算 R_0 , 并分析模拟的结果及原因, 最后给出控制甘肃省乙肝病毒传染的合理策略. 2004–2014 年甘肃省乙肝的变化趋势见图 5.

模型模拟结果见图 6, 结果显示在 2004–2006 年尽管模拟结果与实际数据之间有较大误差, 但模拟结果与实际数据的趋势一致, 都保持增长. 在 2007、2008 年模拟的结果与实际数据基本吻合, 之后的结果趋于一致, 说明在 2009 年以后甘肃省乙肝病毒的传播已经达到平衡状态. 从整体的模拟结果看, 系统(2)的模型基本能反映甘肃省乙肝病毒传染的情况, 该结果也与甘肃省乙肝发病的实际情况相符. 2004–2006 年模拟结果出现差距

的主要原因是: 乙肝病毒的传染受地区的影响, 不同地区乙肝病毒传染的参数取值有差异, 而系统(2)是确定性微分方程模型, 有些参数的取值是确定的, 因此模拟的结果会出现较大误差.

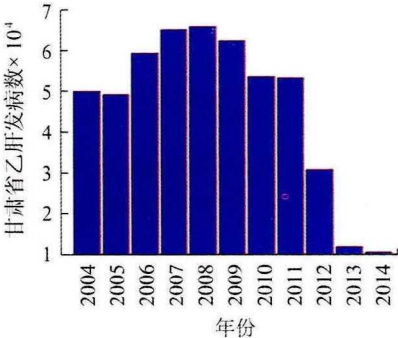


图 5 2004–2014 年乙肝发病变化趋势
Fig.5 The trend of hepatitis B virus in 2004–2014

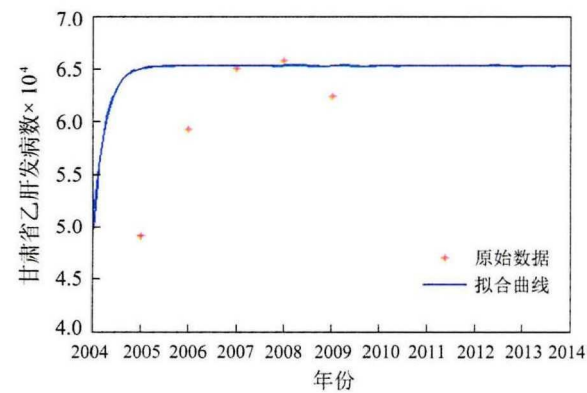


图6 模型模拟结果
Fig. 6 The simulation result of the model

根据表1的参数值计算出地方病平衡点的 $R_0=1.365\ 98$ ，验证了理论分析的正确性，即当 $R_0>1$ 时，地方病平衡点 Q^* 是局部渐进稳定的，同时也说明乙肝病毒的传播在甘肃省已经形成地方病。

5 结论

根据乙肝病毒的传播特点建立了一个具有预防接种和垂直传播机理的乙肝病毒传播动力学模型。通过对模型的分析应用，发现当 $R_0<1$ 时，无病平衡点全局稳定，乙肝病毒的传播逐渐消亡；当 $R_0>1$ 时，地方病平衡点渐进稳定，乙肝病毒的传染病逐渐发展为地方病。

影响乙肝病毒传播的敏感性因素主要有新生儿接种成功免疫的比例 $1-\omega$ ， β ，以及 α 。

甘肃省乙肝病毒传播的 $R_0=1.365\ 98$ ，即乙肝病毒的传播在甘肃省已经形成地方病。模型模拟的结果与乙肝病毒在甘肃省的实际传播情况相符合。

提高新生儿接种免疫的比例、减少与乙肝患者的接触是控制乙肝病毒传播的有效措施。本研究利用模型对甘肃省实际乙肝发病数据进行模拟，尽管存在一定的偏差，但模拟的结果基本可以说明乙肝病毒在甘肃省的传播情况，出现偏差的原因可能是有些参数的取值不完全符合甘肃省乙肝病毒的传播形式，因为流行病确定性模型中很多参数难以通过具体实验和模拟得到。

参考文献

[1] 刘鹏. 具有免疫的乙肝动力学模型的性态分析[D]. 重庆: 西南大学数学与统计学院, 2013.
[2] Ganem D, Prince A M. Hepatitis B Virus infection-natural history and clinical consequences[J]. New England Journal of Medicine, 2004, 350(11): 1118-1129.

[3] 徐葵花. 乙型肝炎病毒基因型的临床研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(1): 59-61.
[4] Nowak M A, Bonhoeffer S, Hill A M, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(9): 4398-4402.
[5] Perelson A S, Ribeiro R M. Hepatitis B virus kinetics and mathematical modeling[J]. Seminars in Liver Disease, 2004, 24(S1): 11-16.
[6] Lewin S R, Ribeiro R M, Walters T, et al. Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed[J]. Hepatology, 2001, 34(5): 1012-1020.
[7] Ciupre S M, Ribeiro R M, Nelson P W, et al. The role of cells refractory to productive infection in acute hepatitis B viral dynamics[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(12): 5050-5055.
[8] 杨金根, 李学志. 带脉冲接种和时滞的乙肝模型的稳定性分析[J]. 数学的实践与认识, 2013, 43(12): 141-149.
[9] 宋运娜, 何兰, 滕辉. 具有脉冲接种和垂直传染的时滞SEIVR乙肝模型[J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2015, 37(4): 376-380.
[10] 黄灿云, 史维选, 惠富春. 一类具有脉冲接种和垂直传染的时滞SEIR传染病模型[J]. 兰州理工大学学报, 2016, 42(3): 155-161.
[11] 袁晓霞. 几类乙肝传染病模型的动力学性态分析[D]. 太原: 中北大学理学院, 2016.
[12] Zou Lan, Zhang Wei-nian, Ruan Shi-gui. Modeling the transmission dynamics and control of hepatitis B virus in China[J]. Journal of Theoretical Biology, 2010, 262(2): 330-338.
[13] Zhang Su-xia, Zhou Yi-cang. The analysis and application of an HBV model[J]. Applied Mathematical Modeling, 2012, 36(3): 1302-1312.
[14] 牛秀钦, 李维德, 朱高峰. 乙肝病毒感染的动力学模型分析与数据同化预测研究[J]. 数学的实践与认识, 2015, 45(6): 205-211.
[15] Zhang Tai-lei, Wang Kai, Zhang Xue-liang. Modeling and analyzing the transmission dynamics of HBV epidemic in Xinjiang, China[J]. Plos One, 2015, 10(9): 247-267.
[16] 薛定宇, 陈阳泉. 高等应用数学问题的Matlab求解(第3版)[M]. 北京: 清华大学出版社, 2013.
[17] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.

(下转第423页)

$$\begin{aligned}\Delta_4(x_1, x_2, y) &= \frac{\dot{W}}{W} \Big|_{E_4} = p_2 r_2 > 0, \\ \Delta_3(x_1, x_2, y) &= \frac{\dot{W}}{W} \Big|_{E_3} = p_1 r_1 > 0.\end{aligned}\quad (40)$$

Therefore, the discussion above completes the proof.

References

- [1] Lotka A J. Contribution to the theory of periodic reactions[J]. The Journal of Physical Chemistry, 1910, 14(3): 235-238.
- [2] Volterra V. Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi[J]. Mem R Accad Naz Dei Lincei, Ser VI, 1926, 2(2): 31-113.
- [3] Hsu S B, Huang T W. Global stability for a class of predator-prey systems[J]. SIAM Journal on Applied Mathematics, 1995, 55(3): 763-783.
- [4] Holling C S. Two cultures of ecology[J]. Conservation Ecology, 1998, 2(2): 4-9.
- [5] Skalski G T, Gilliam J F. Functional responses with predator interference: viable alternatives to the Holling type II model[J]. Ecology, 2001, 82(11): 3083-3092.
- [6] Etoua R M, Rousseau C. Bifurcation analysis of a generalized Gause model with prey harvesting and a generalized Holling response function of type III [J]. Journal of Differential Equations, 2010, 249(9): 2316-2356.
- [7] Vance R R. Predation and resource partitioning in one predator-two prey model communities[J]. American Naturalist, 1978, 112(987): 797-813.
- [8] Hutson V, Vickers G T. A criterion for permanent coexistence of species, with an application to a two-prey one-predator system[J]. Mathematical Biosciences, 1983, 63(2): 253-269.
- [9] Freedman H I, Waltman P. Persistence in models of three interacting predator-prey populations[J]. Mathematical Biosciences, 1984, 68(2): 213-231.
- [10] Yamauchi A, Yamamura N. Effects of defense evolution and diet choice on population dynamics in a one predator two prey system[J]. Ecology, 2005, 86(9): 2513-2524.
- [11] Hutson V. Predator mediated coexistence with a switching predator[J]. Mathematical Biosciences, 1984, 68(2): 233-246.
- [12] Peter A, Hiroyuki M. Effects of adaptive predatory and anti-predator behaviour in a two-prey-one-predator system[J]. Evolutionary Ecology, 1993, 7(3): 312-326.
- [13] Butler G, Freedman H I, Waltman P. Uniformly persistent systems[J]. Proceedings of the American Mathematical Society, 1986, 96(3): 425-430.
- [14] Perko L. Differential equations and dynamical systems[M]. Berlin: Springer Science and Business Media, 2013.

(责任编辑: 张 勇)

(上接第416页)

- [18] 杨会林. 一类乙型肝炎病毒传播模型的动力学性质分析[D]. 武汉: 华中师范大学数学与统计学院, 2015.
- [19] Van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibrium for compartmental models of disease transmission[J]. Mathematical Bio-sciences, 2002, 180(1/2): 29-48.
- [20] Edmunds W J, Medley G F, Nokes D J. The transmission dynamics and control of hepatitis B virus in the Gambia[J]. Statistics in Medicine, 1996, 15(20): 2215-2233.

(责任编辑: 张 勇)