

基于 HIV 感染人群分类的 HIV/AIDS 传播模型建立

陈天赐¹, 谢永钦¹, 梁小林¹, 黄创霞¹, 郑军²

1. 长沙理工大学数学与统计学院, 湖南 长沙 410114; 2. 湖南省疾病预防控制中心, 湖南 长沙 410005

摘要: **目的** 建立一种新的 HIV 传播动力学模型, 探讨 HIV/AIDS 在某一特定区域的传播规律。 **方法** 将 HIV 感染人群分为已确诊人群和未确诊人群两类人群, 未确诊 HIV 感染者是艾滋病病毒传播的主要传播源。根据“幸存者偏差”理论并结合 HIV 传播效率与基本再生数, 建立 HIV 传播的动力学模型。对建立的动力学模型进行稳定性评价。 **结果** 证明建立的 HIV/AIDS 传播 SI 动力学模型有较好的稳定性, 模型预测提示加大干预力度可以降低 HIV 传播风险。 **结论** 新建立的模型有一定的实用性, 但仍然需要完善。

关键词: 艾滋病病毒/艾滋病; SI 动力学模型; 基本再生数; 稳定性

中图分类号: R512.91 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)02-0244-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.02.037

Establishment of a new dynamics model of HIV/AIDS spread based on the classification of HIV-infected individuals

CHEN Tian-ci¹, XIE Yong-qin¹, LIANG Xiao-lin¹, HUANG Chuang-xia¹, ZHENG Jun²

1. School of Mathematics and Statistics, Changsha University of Science and Technology, Changsha, Hunan 410114, China

2. Hunan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Changsha, Hunan 410005, China

Corresponding author: XIE Yong-qin, E-mail: xieyq@csust.edu.cn

Abstract: **Objective** To establish a new dynamics model of HIV/AIDS spread, and to explore HIV/AIDS transmission law in a specific region. **Methods** The HIV-infected individuals were divided into the confirmed group and the undiagnosed group. The undiagnosed group was the main source of HIV spread. According to the theory of survivorship bias combined with the efficiency of HIV transmission and basic reproduction number, a dynamic model of HIV spread was established and its stability evaluated.

Results The results proved that the susceptible-infected dynamics model of HIV/AIDS spread had a better stability, and its prediction indicated that enhancing intervention could reduce the risk of HIV transmission. **Conclusions** The newly-established model is practical, but still needs improve.

Key words: HIV/AIDS; susceptible-infected dynamics model; basic reproduction number; stability

艾滋病(AIDS)是人类免疫缺陷病毒(HIV)感染所致的慢性传染性疾病,是当今人类社会面临的最严峻公共卫生威胁之一。从1981年美国疾病控制中心出版的《发病率与死亡率周刊》上首次命名公布以来,经过国际科学界和科学家们的共同努力,艾滋病的流行得到了有效的控制,取得了许多重大突破^[1-3]。但是,由于HIV传播的隐蔽性以及涉及到个人隐私等诸多社会、经济、政治、文化等问题,仍然存在许多挑战^[4-6]。对艾滋病流行状况和趋势的研究关系到防治政策、经济效益以及患者的期望寿命等,始终是研究的热点和难点之一。国内外已有从不同的角度出发建立

了各种数学动力学模型并对其稳定性进行研究,试图用数学模型刻画HIV/AIDS流行规律和预测流行趋势,这些模型多采用以直接利用已确诊的HIV/AIDS患者人数作为基数建立数学模型描述其传播规律和预测HIV/AIDS流行趋势,而针对HIV感染人群进行分类考虑较少^[7-12],特别是忽视了未确诊的HIV感染者相比已确诊者更具传播性^[13]。

为建立更精准描述HIV/AIDS传播的数学模型,本文引进“幸存者偏差”理论(survivorship bias)^[14],将HIV感染人群进一步分为已确诊感染人群和未确诊感染人群,并考虑不同人群不同传染率系数,建立了一种新的传播动力学模型来描述一定区域内HIV/AIDS流行规律。

1 模型建立方法依据

“幸存者偏差”理论(survivorship bias)认为当取得

基金项目: 国家科技重大专项(No. 2017ZX10201101002009); 湖南省自然科学基金(No. 2018JJ2416)

作者简介: 陈天赐(1993-),男,湖南长沙人,硕士研究生,研究方向:生物统计。

通信作者: 谢永钦, E-mail: xieyq@csust.edu.cn。

信息渠道仅来自于幸存者时,此信息可能会存在与实际情况不同的偏差^[14]。假设已经确诊为 HIV 感染者,接受了抗病毒药物治疗以及其他干预措施(如安全套),其 HIV 传播率可以近似认为传染率为 0,那么新感染人群的传播来源主要是来自于未被确诊的感染人群。以此为基础,将“幸存者偏差”理论与传播效率结合,将 HIV 感染人群分成已确诊群体和未确诊群体两类。

2 模型建立

在特定的地理区域内,依据疾病传播的发生人群可以分为易感染人群(未感染人群)、感染人群(感染但未确诊人群)、HIV/AIDS 患者人群(已确诊人群)三类人群。用已确诊人群和未确诊人群来建立 SI 传染病动力学模型,讨论无病平衡点及地方病平衡点的存在性及系统的稳定性问题。模型建立流程图见图 1。

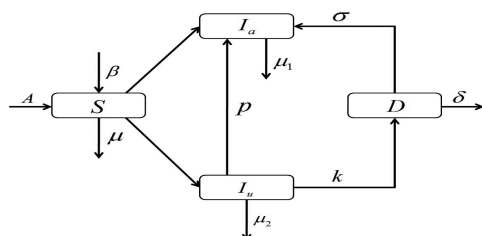


图 1 SI 传染病传播动力学模型建立流程

其中 S 表示 t 时刻易感染人数, I 表示 t 时刻 HIV 感染者人数, I_u 表示 t 时刻 HIV 感染者人数中没有得到有效干预(未确诊)的人数, I_a 表示 t 时刻 HIV 感染者人数中得到了有效干预治疗已确诊的人数, 则 $I = I_a + I_u$, D 表示 t 时刻患 AIDS 的人数, S_0 表示 t 时刻由外部输入易感染人数, β 表示易感染人群的出生率, μ 、 μ_1 、 μ_2 分别表示自然死亡率及 HIV 感染者中得到和未得到有效干预治疗的死亡率并满足 $\beta < \mu < \mu_1 < \mu_2$, λ 表示 HIV 感染者中未得到有效干预的传染力系数, p 表示 HIV 感染者中未得到有效干预者被查出并得到有效干预治疗的概率, σ 表示 AIDS 患者经治疗后转为已确诊的 HIV 感染者的比率, k 表示 HIV 感染者中未得到有效干预治疗的转为 AIDS 患者的比例, δ 表示 AIDS 病患者死亡率。根据上述流程图假设建立以下微分方程:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = S_0 + (\beta - \mu)S - \lambda I_u S \\ \frac{dI_a}{dt} = \sigma D + p I_u - \mu_1 I_a \\ \frac{dI_u}{dt} = \lambda I_u S - \mu_2 I_u - k I_u - p I_u \\ \frac{dD}{dt} = k I_u - (\sigma + \delta) D \end{cases} \quad (1)$$

在系统(1)中,可求得系统存在无病平衡点 P_0 ($\frac{S_0}{\mu - \beta}, 0, 0, 0$) 及可能的地方病平衡点 P_1 ($\frac{S_0}{\mu - \beta} - \frac{(\mu_2 + k + p)(\sigma + \delta)}{k(\mu - \beta)} D_0, \frac{\sigma k + (\sigma + \delta)p}{k \mu_1} D_0, \frac{\sigma + \delta}{k} D_0, D_0$), 其中 $D_0 = \frac{k(\mu - \beta)}{(\sigma + \delta)(\mu_2 + k + p)} (\frac{S_0}{\mu - \beta} - \frac{(\sigma + \delta)(\mu_2 + k + p)}{\lambda})$ 。

3 模型稳定性分析

所谓基本再生数是指在发病初期,所有人均为易感者时,一个病人在平均患病期间所传染的总人数,记为 R_0 ,基本再生数定义为 $R_0 = \frac{\lambda S_0}{(\mu_2 + k + p)(\mu - \beta)}$, R_0 是一个确定 HIV 携带人群消失与否的阈值。

定理 1: 当 $R_0 < 1$ 时,系统(1)的无病平衡点 P_0 是全局渐近稳定的。当 $R_0 > 1$ 时,系统(1)的无病平衡点 P_0 是不稳定的。

证: 系统(1)在平衡点 P_0 处的雅可比矩阵为

$$J(P_0) = \begin{bmatrix} \beta - \mu & 0 & -\lambda S^* & 0 \\ 0 & -\mu_1 & p & \sigma \\ 0 & 0 & \lambda S^* - \mu_2 - k - p & 0 \\ 0 & 0 & k & -\delta - \sigma \end{bmatrix}$$

其中 $S^* = \frac{S_0}{\mu - \beta}$, 接下来求矩阵 $J(P_0)$ 的特征值,

记 E 为 4 阶单位矩阵, 并令 $|\xi E - J(P_0)| = 0$ 得特征值分别为 $\xi_1 = \beta - \mu$, $\xi_2 = -\mu_1$, $\xi_3 = -\mu_2 - k - p + \lambda S^*$, $\xi_4 = -\delta - \sigma$ 。由于假设 $\beta < \mu$, $R_0 < 1$, 则有 $\xi_1 < 0$, $\xi_2 < 0$, $\xi_3 < 0$, $\xi_4 < 0$, 即特征方程的解都具有负实部, 又由于 $R_0 < 1$, 则 $D_0 < 0$, 因此系统仅存在唯一的无病平衡点, 且是局部渐近稳定的。

接下来, 将证明系统的唯一正平衡点(无病平衡点)是全局渐近稳定的。事实上, 系统(1)在 $SI_a I_u D$ 空间中其正不变集为 $\Omega = \{(S, I_a, I_u, D) \in R_+^4 \mid S \leq \frac{S_0}{\mu - \beta},$

$D \leq \frac{k}{\sigma + \delta} I_u, I_a \leq \frac{\sigma D + p I_u}{\mu_1}\}$ 。若 $S > \frac{S_0}{\mu - \beta}$, 则 $S' < 0$, 同理当 $D > \frac{k}{\sigma + \delta} I_u$ 时有 $D' < 0$, 当 $I_a > \frac{\sigma D + p I_u}{\mu_1}$ 时, $I_a' < 0$ 。因此, Ω 是系统(1)的解曲线族的吸收集。于是, 仅需要讨论当系统(1)的解在 Ω 中的极限问题。当 $(S, I_a, I_u, D) \in \Omega$ 时, 有 $\frac{dI_u}{dt} = \lambda I_u S - \mu_2 I_u - k I_u - p I_u < 0$ 。由假设 $R_0 < 1$, 不难验证 $\{\frac{dI_u}{dt} = 0\} = \{I_u = 0\}$ 。当 $R_0 < 1$ 时, 利用 Gron-

wall 引理有 $I_u \leq I_u(0)e^{-(1-R_0)t}$, 因此, 当 $R_0 < 1$ 时, 有 $t \rightarrow +\infty$ 时 $I_u \rightarrow 0$ 。故系统(1)的第三个方程的极限方程为: $\frac{dD}{dt} = -(\sigma + \delta)D$, 因而, 当 $I_u \rightarrow 0$ 时, $D \rightarrow 0$, 同理得

$I_a \rightarrow 0, S \rightarrow \frac{S_0}{\mu - \beta}$ 。故当 $R_0 < 1$ 时, 系统的唯一正平衡点

(无病平衡点)是全局渐近稳定的。当 $R_0 > 1$ 时, 由于特征根 $\xi_3 = -\mu_2 - k - p + \lambda S^* > 0$, 因此系统(1)的无病平衡点 P_0 是不稳定的。

定理 2: 当 $R_0 > 1$ 时, 系统(1)存在地方病平衡点, 且当 $k \leq \sigma + \delta$ 时地方病平衡点是局部渐近稳定的。

证 当 $R_0 > 1$ 时, 可得地方病平衡点 $P_1(S_1^*, I_a^*, I_u^*, D^*)$, 其满足的方程为: $S_1^* = \frac{S_0}{\mu - \beta} - \frac{(\mu_2 + k + p)(\sigma + \delta)}{k(\mu - \beta)} D_0$,

$I_a^* = \frac{\sigma k + (\sigma + \delta)p}{k\mu_1} D_0, I_u^* = \frac{\sigma + \delta}{k} D_0, D^* = D_0$ 。其中 $D_0 =$

$\frac{k(\mu - \beta)}{(\sigma + \delta)(\mu_2 + k + p)} \left[\frac{S_0}{\mu - \beta} - \frac{\mu_2 + k + p}{\lambda} \right]$ 。系统(1)在平衡点

P_1 处的雅可比矩阵为:

$$J(P_1) = \begin{bmatrix} \beta - \mu - \lambda I_u^* & 0 & -\lambda S_1^* & 0 \\ 0 & -\mu_1 & p & \sigma \\ \lambda I_u^* & 0 & \lambda S_1^* - \mu_2 - k - p & 0 \\ 0 & 0 & k & -\delta - \sigma \end{bmatrix}$$

先求矩阵 $J(P_1)$ 的特征值, 令 $|\xi E - J(P_1)| = 0$, 得特征值 $\xi_2 = -\mu_1, \xi_4 = -\delta - \sigma$, 而 ξ_1, ξ_3 分别为如下方程的两个实根 $x^2 + (-\beta + \mu + \lambda I_u^* + \mu_2 + k + p - \lambda S_1^*)x + (-\beta + \mu + \lambda I_u^*)(\mu_2 + k + p - \lambda S_1^*) + \lambda^2 I_u^* S_1^* = 0$, $S_1^* = \frac{k(\mu - \beta)}{\lambda(\sigma + \delta)}$, 当 $k \leq \sigma + \delta$ 时, $-\beta + \mu + \lambda I_u^* > 0, \mu_2 + k + p - \lambda S_1^* > 0$, 因而 $\xi_1 + \xi_3 < 0, \xi_1 \xi_3 > 0$, 由于假设 $\beta < \mu, R_0 > 1$, 则有 $\xi_1 < 0, \xi_2 < 0, \xi_3 < 0, \xi_4 < 0$, 即特征方程的解都具有负实部, 又由于 $R_0 > 1$, 则 $D_0 > 0$, 因此系统存在地方病平衡点 P_1 , 且是局部渐近稳定的。

大量的研究表明降低 R_0 是控制 HIV 携带者人数急剧增长的有效途径之一。通过计算, 可以从 R_0 的表达式中寻找出控制 R_0 的方法。例如: 国家和地方政府加大对医疗方面的投入, 扩大 HIV 携带者的检测面从而提高确诊率 p , 加强 HIV/AIDS 预防的宣传教育与行为干预等活动降低 λ , 两者同时进行进而达到降低 R_0 的效果。

4 讨论

数学建模方式是利用数学的严密逻辑性, 通过计

算推导人群中潜在的疾病感染者数量, 实现指导疾病预防与控制日益普及, 特别是像艾滋病这类感染潜伏期长、社会危害大、感染者发现困难的传染病。为了解决 HIV 感染人群的特殊性, 本研究中首次引进在商业中经常用的“幸存者偏差”理论, 采取基于已确诊感染人群和未确诊感染人群两类人群进行建模, 改变了以往研究围绕已确诊人群为对象的建模思路, 扩大人群范围。同时, 本文综合考虑人口流动、出生、死亡等因素, 在建模求解的过程中, 不仅讨论了流动人口对 HIV/AIDS 传播的影响, 还讨论了出生率 β 与死亡率 μ_i ($i=1, 2$) 对系统平衡点的影响。在取 R_0 为阈值时, 讨论了无病平衡点的稳定性, 并得出了当 $R_0 > 1$ 时存在无病平衡点 P_0 和地方病平衡点 P_1 , 此时无病平衡点 P_0 不稳定, 而地方病平衡点 P_1 是局部稳定的。当 $R_0 < 1$ 时, 系统仅存在唯一的无病平衡点, 其是全局渐进稳定的; 通过对阈值参数的分析, 可以找到一些降低 R_0 的方法, 如: 增加 HIV 携带者的确诊率 p , 加强 HIV/AIDS 预防的宣传教育与行为干预能够有效降低 λ , 两者同时进行进而达到降低 R_0 的效果, 可以实现控制 HIV 感染者人数急剧增长的目的。 λ 作为感染者中未得到有效干预人群的传染系数与基本再生数成正比关系, 所以作为政府及医疗部门应该加大有效干预使得 λ 减小。

人类疾病的发生、传播虽然有一定规律, 但是像 HIV 传播这类与人类行为密切相关的疾病, 在建模过程中, 极易受到个人行为随意性和偶发性影响, 对于优选合适的参数是一直以来学术界争论最多的焦点。此次建立的传播动力学模型, 我们更多的注重在理论方面, 理论检验具有较好的稳定性, 但是还没有经历现实世界的检验, 还需要不断的完善和实践应用。

参考文献

- [1] Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(4): 281-290.
- [2] Nah K, Nishiura H, Tsuchiya N, et al. Test-and-treat approach to HIV/AIDS: a primer for mathematical modeling[J]. Theor Biol Med Model, 2017, 14(1): 16.
- [3] Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model[J]. Lancet, 2009, 373(1): 48-57.
- [4] 吴尊友. 中国防治艾滋病 30 年主要成就与挑战[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(12): 1329-1331.
- [5] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心, 性病控制中心. 2017 年 12 月全国艾滋病性病疫情[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(2): 111.
- [6] UNAIDS. UNAIDS data 2017[M]. Geneva: UNAIDS, 2018: 4-15.

基于向量自回归模型的清远市手足口病发病预测分析

杜玉忠, 张铭驱, 范秀红, 卢文涛, 曾茜茜, 黄燕, 黄燕琼

广东省清远市疾病预防控制中心, 广东 清远 511500

摘要: **目的** 运用向量自回归模型(vector autoregression model, VAR)分析清远市手足口病发病与气象因素的动态关系, 为手足口病的防控提供科学依据。 **方法** 用 2013 年 1 月 1 日-2017 年 4 月 30 日的气象数据和手足口病发病数据建立 VAR 模型, 评价模型的稳定性及拟合效果, 通过脉冲响应函数和方差分解分析对模型进行定量分析, 进一步对手足口病发病情况进行预测并评价预测效果。 **结果** 模型总拟合优度为 0.96, 调整后拟合优度为 0.95。手足口病发病数对日最低气温、日地表最低气温和日平均相对湿度等气象因素的冲击响应是正向的。模型对未来 1 周、2 周、3 周和 4 周的手足口病发病预测其平均绝对百分误差(mean absolute percentage error, MAPE)分别为 17.75%、13.69%、10.74% 和 15.85%, 希尔不等式系数(Theil inequality coefficient, TIC)分别为 0.08、0.06、0.05 和 0.09。 **结论** 气象因素和手足口病发病的 VAR 模型可以较好地清远市手足口病发病的短期预测。

关键词: 手足口病; 气象因素; 向量自回归模型

中图分类号: R512.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)02-0247-04 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2019.02.038

Prediction of hand, foot and mouth disease incidence in Qingyuan City based on vector autoregression model

DU Yu-zhong, ZHANG Ming-qu, FAN Xiu-hong, LU Wen-tao, ZENG Xi-xi, HUANG Yan, HUANG Yan-qiong

Qingyuan Municipal Center for Disease Control and Prevention, Qingyuan, Guangdong 511500, China

Abstract: **Objective** To analyze the dynamic relationship between hand, foot and mouth disease (HFMD) incidence and meteorological factors in Qingyuan City by using vector autoregression model (VAR) so as to provide a scientific basis for prevention and control of HFMD. **Methods** The VAR model was established with the meteorological data and HFMD incidence data from January 1, 2013 to April 30, 2017. The stability and fitting effect of the model were evaluated. The model was analyzed quantitatively by using impulse response function and variance decomposition analysis, and the results were used to further predict the incidence of HFMD and evaluate the prediction effect. **Results** The total goodness-of-fit of the model was 0.96, and the adjusted goodness-of-fit was 0.95. The impact of HFMD incidence on the daily minimum temperature, daily minimum surface temperature and daily average relative humidity was positive. The mean absolute percentage errors in the prediction of HFMD in the next week and next 2, 3 and 4 weeks were 17.75%, 13.69%, 10.74% and 15.85% respectively, and Theil inequality coefficients were 0.08, 0.06, 0.05 and 0.09 respectively. **Conclusions** The VAR model of meteorological factors and HFMD incidence can be used for short-term prediction of HFMD incidence in Qingyuan City.

Key words: hand, foot and mouth disease; meteorological factor; vector autoregression model

针对手足口病的发病预测, 已有众多学者用不同统计学方法进行了探讨^[1-3], 但运用向量自回归模型

作者简介: 杜玉忠(1977-), 男, 山东曹县人, 硕士, 副主任医师, 主要从事传染病预防控制工作。

(vector autoregression model, VAR) 进行手足口病发病预测的文献较少。有研究^[4]认为虽然 VAR 模型参数估计标准误差较大, 模型稳健性不及一元自回归模型, 但可以提供更为精确的预测结果。鉴于 VAR 具有不用

- [7] Greenhalgh D, Doyle M, Lewis FA. Mathematical treatment of AIDS and condom use[J]. IMA J Math Appl Med Biol, 2001, 18(3): 225-262.
- [8] 马知恩, 靳祯. 总人口在变化的流行病动力学模型[J]. 华北工学院学报, 2001, 22(4): 262-271.
- [9] 孙立哲, 马文丽, 孙汉顺, 等. HIV 感染动力学模型概述[J]. 生物信息学, 2010, 8(4): 302-306.
- [10] 彭志行, 陈峰. HIV/AIDS 传播动力学模型研究进展[J]. 中国卫生统计, 2011, 28(6): 730-734.
- [11] 叶海平, 丁永生. 一类总人口在变化的 HIV/AIDS 传播的动力学模

- 型[J]. 生物数学学报, 2010, 25(1): 51-60.
- [12] 张少林. 人口流动性对感染性疾病扩散与传播的影响[J]. 生物数学学报, 2006, 27(2): 253-260.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention(2012). Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data United States and 6 U. S. dependent areas-2010[EB/OL]. (2013-07-18) [2018-06-10]. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports>.
- [14] Shermer M. How the survivor bias distorts reality[J]. Sci Am, 2014, 311(2): 94-99.

收稿日期: 2018-10-11