

传染病动力学模型 及其控制

CHUANRANBING
DONGLIXUEMOXING
JIQIKONGZHI 杨光 著



辽宁大学出版社

传染病动力学模型及其控制

杨 光 著

辽宁大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

传染病动力学模型及其控制/杨光著. —沈阳: 辽宁大学出版社, 2009. 5

ISBN 978-7-5610-5790-2

I. 传… II. 杨… III. 传染病—动力学—数学模型
IV. R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 069891 号

出 版 者: 辽宁大学出版社

(地址: 沈阳市皇姑区崇山中路 66 号 邮政编码: 110036)

印 刷 者: 沈阳师大彩色印刷有限公司

发 行 者: 辽宁大学出版社

幅面尺寸: 185mm×260mm

印 张: 11

字 数: 270 千字

出版时间: 2009 年 5 月第 1 版

印刷时间: 2009 年 5 月第 1 次印刷

责任编辑: 黄 铮

封面设计: 陈景泓 邹本忠

责任校对: 群 笑

书 号: ISBN 978-7-5610-5790-2

定 价: 25.00 元

联系电话: 024—86864613

邮购热线: 024—86830665

网 址: <http://press.lnu.edu.cn>

电子邮件: lnupress@vip.163.com

内 容 简 介

本书主要介绍传染病动力学模型及其控制的研究方法和主要研究成果。内容包括由常微分方程描述的各类传染病模型,分析其阈值,提出控制传染病策略;再生数 R_0 的计算方法和提出降低 R_0 、控制消除传染病的措施;将控制理论应用在传染病模型控制中,尤其注重对传染病模型实施综合控制,为有效、优效地控制传染病提供了理论方法。

本书可供高等院校数学系、生物系、医学等相关专业的本科生、研究生、教师以及从事理论流行病学研究、传染病防治及应用数学工作者参考。

前 言

目前,我国一些传染病发病率仍居高不下,如病毒性肝炎、流行性出血热、细菌性痢疾等;还有一些曾被控制的疾病出现流行扩散趋势,如肺结核、性病、血吸虫病等;尤其是新发传染病也已在中国出现并造成流行,例如至今让人不寒而栗的 SARS、谈之色变的艾滋病和禽流感以及最近出现的甲型 H1N1 流感等。不仅如此,中国还存在其他新发传染病传入的可能,包括埃博拉、西尼罗、尼帕等。人类正面临着种种传染病长期而严峻的威胁,严重影响社会稳定和经济发展,成为世界性的重大公共卫生问题。因此,及时建立传染病数学模型,研究传染病的发病机理、流行规律和对其传播规律和发展趋势进行预测预报,特别是寻找防治措施、控制策略,为各级决策部门提供重要的参考,其重要性日益突出,且已成为当今世界迫切需要解决的一个重大研究课题。

传染病动力学是依据疾病发生、发展、在种群内传播的规律以及与之有关的社会等因素,建立能反映传染病变化规律的数学模型,即针对传染病的流行规律进行理论性定量研究的一种重要方法,为人们制订防治决策提供理论基础和数量依据。

目前对传染病模型的研究主要限于正常系统,且大多仅对传染病模型的阈值进行分析,研究其平衡点的稳定性。本书将对传染病模型施加控制进行研究,对于由微分方程和代数方程混合而形成广义系统的传染病模型,则应用广义系统控制理论研究对其实施综合控制。

全书共分九章。第一章介绍研究传染病动力学模型及其控制的相关知识、重要意义和研究进展。第二章至第六章分别介绍 SIR、SIS、SIRS、SEIR、SEIRS 和在多群体中传播的传染病模型,并对模型进行阈值分析,探讨通过

降低传染力,控制该传染病蔓延的理论方法。第七章介绍再生数 R_0 的算法,提出通过采取降低 R_0 的方法对传染病模型施加有效控制的策略。第八章介绍了广义系统控制理论在传染病模型中的应用问题,分别对某些传染病模型系统进行了精确线性化和极点配置一步设计的控制、状态反馈控制的研究,为有效控制传染病提供了综合控制方法。第九章介绍了几种传染病的最优隔离、免疫控制问题,尤其是采用一种新颖的最优选择非线性系统控制器参数方法,构造含有调节参数的性能指标,由 Zubov's 方法和最优化理论求出最优调节参数,实现对属于非线性广义系统的传染病模型的最优状态反馈控制和一步最优设计,为有效、优效地控制传染病蔓延提供了理论依据。

本书作者一直致力于对传染病控制问题的研究,攻读博士期间的研究方向就是生物控制。本书是在博士论文的基础上,广泛吸纳国内外同行的最新研究成果而成。在此谨向我的博士导师东北大学的张庆灵教授表示崇高的敬意和最衷心的感谢!没有他的精心指导,就没有我的博士论文的完成,也就没有这本书的成稿。还要感谢我的博士后导师中国科学院沈阳应用生态研究所裴铁璠研究员,他严谨的科研作风使我获得了长足的进步,大大提高了独立从事科研的能力。

本书作者水平有限,书中难免有错误和不当之处,所引用的文献尽量做到一一注释,但难免可能仍有遗漏,恳请广大读者、同仁给予批评指正。

杨 光

2009 年 5 月

目 录

第一章 引言	1
1.1 研究传染病动力学模型的重要意义	1
1.2 对传染病模型施加有效控制的研究进展	2
1.2.1 传染病动力学模型的沿革	2
1.2.2 对传染病模型施加有效控制的研究现状	4
1.3 传染病控制模型存在的问题	5
1.3.1 控制模型种类少	5
1.3.2 缺少传染病综合控制模型	5
1.3.3 研究方法有待创新	6
1.3.4 研究视域有待拓展	6
1.4 对完善传染病控制模型的思考	6
1.4.1 改进研究路径	6
1.4.2 拓宽研究领域	7
1.5 研究传染病动力学模型几个相关知识	9
1.5.1 有效接触率与疾病发生率	9
1.5.2 李亚普诺夫稳定性的基本概念	10
第二章 SIR 传染病模型	17
2.1 引言	17
2.2 不考虑种群动力学因素的 SIR 模型	19
2.3 考虑种群动力学因素的 SIR 传染病模型	23
2.3.1 总人口恒定	23
2.3.2 总人口变动	26
2.4 具有饱和传染力的 SIR 传染病模型	29
2.4.1 饱和传染力为 $u(S)$ 的 SIR 传染病模型	29
2.4.2 饱和传染力为 $f(S, I)$ 的 SIR 传染病模型	30
2.5 SIR 传染病控制模型	34

2.5.1	SIR 传染病隔离控制模型	34
2.5.2	SIR 传染病免疫控制模型	37
2.5.3	提高防病意识的 SIR 传染病控制模型	39
2.5.4	SIR 传染病综合控制模型	40
第三章	SIS 传染病模型	43
3.1	引言	43
3.2	考虑种群动力学因素的 SIS 传染病模型	44
3.2.1	总人口恒定	45
3.2.2	总人口变动	45
3.3	具有饱和传染力的 SIS 传染病模型	47
3.4	具有 Logistic 增长的 SIS 传染病模型	48
3.4.1	具有双线性发生率和 Logistic 增长的 SIS 模型	48
3.4.2	具有标准发生率和 Logistic 增长的 SIS 模型	48
3.5	一类具有迁移的 SIS 传染病模型	49
3.5.1	人口总数不变的有迁移的 SIS 模型	49
3.5.2	限制患病个体行为的有迁移的 SIS 模型	49
3.5.3	染病者不受限制的有迁移的 SIS 模型	50
3.6	SIS 传染病控制模型	51
3.6.1	SIS 传染病隔离控制模型	51
3.6.2	SIS 传染病免疫控制模型	53
3.6.3	提高防病意识的 SIS 传染病控制模型	55
3.6.4	SIS 传染病综合控制模型	56
第四章	SIRS 传染病模型	58
4.1	引言	58
4.2	总人口是常数的 SIRS 模型	58
4.3	总人口变化的 SIRS 模型	59
4.3.1	具有常数输入和指数死亡的 SIRS 模型	59
4.3.2	具有指数出生、标准发生率的 SIRS 模型	60
4.3.3	具有常数输入、标准发生率的 SIRS 模型	61
4.4	具有 Logistic 增长的 SIRS 模型	61
4.4.1	非线性传染率的 SIRS 模型	61
4.4.2	标准发生率的 SIRS 模型	62

4.5 具有非线性传染力的 SIRS 模型	63
4.6 SVIRS 传染病模型	65
4.7 SIRS 综合控制模型	66
第五章 有潜伏期的传染病模型	68
5.1 引言	68
5.2 SEIR 传染病模型	68
5.2.1 具有常数移民的 SEIR 模型	68
5.2.2 具有指数出生的 SEIR 模型	69
5.2.3 潜伏期和染病期均具有传染力的 SEIR 模型	70
5.2.4 潜伏期、染病期和恢复期均具有传染力的 SEIR 模型	72
5.3 具有饱和传染力的 SEIR 模型	73
5.3.1 无垂直传播传染力为 $f(S, I)$ 的 SEIR 模型	73
5.3.2 有垂直传播传染力为 $f(S, I)$ 的 SEIR 模型	75
5.4 MSEIR 传染病模型	79
第六章 多群体中传播的传染病模型	81
6.1 引言	81
6.2 具有不同传染程度的 SIR 传染病模型	81
6.3 具有 n 个阶段潜伏期的 SEIS 模型	83
6.4 具有不同传染程度的 SEIR 模型	88
6.5 在两个子群体传播的 SIR 传染病治疗模型	89
6.6 两个子群体传播的流感模型	95
第七章 再生数 R_0 的计算	98
7.1 引言	98
7.2 马尔可夫链算法求再生数 R_0	98
7.2.1 携带者状态不具有传染性的 SIC 传染病模型的再生数	99
7.2.2 一类 SIC 传染病模型的再生数	100
7.3 乙型肝炎模型再生数 R_0 的计算及其控制策略	101
7.3.1 乙型肝炎数学模型的建立	102
7.3.2 乙型肝炎数学模型中的 R_0 的计算	103
7.3.3 对乙型肝炎数学模型中 R_0 施加控制	104
7.4 在多群体中传播的艾滋病模型的再生数	105
7.4.1 没有危险差别的艾滋病模型的再生数	106

7.4.2	具有不同染病阶段的艾滋病模型的再生数	107
7.4.3	具有不同易感子群的艾滋病模型的再生数	108
7.4.4	具有不同易感和染病者子群的艾滋病模型的再生数	109
7.4.5	具有不同危险程度的艾滋病模型的再生数	110
第八章	广义系统控制理论在传染病模型中的应用	113
8.1	引言	113
8.1.1	精确线性化和极点配置一步设计的方法	113
8.1.2	一类非线性广义系统的状态空间的零点配置	113
8.1.3	一类非线性广义系统最优控制及应用	114
8.2	传染病模型的控制——一步设计	114
8.2.1	预备知识	114
8.2.2	Logistic 增长的 SIS 模型的一步设计	118
8.2.3	非线性广义系统的正则化与一步设计	122
8.3	传染病模型的状态反馈控制	126
8.3.1	预备知识	126
8.3.2	零点配置与非线性广义系统的状态反馈控制	128
8.3.3	PDEs 与一类非线性广义系统的状态反馈控制设计	135
第九章	传染病模型的最优控制	139
9.1	引言	139
9.2	预备知识	139
9.3	传染病模型的最优状态反馈控制	142
9.3.1	非线性广义系统的最优状态反馈控制	142
9.3.2	仿真	144
9.4	传染病模型的一步最优设计	145
9.4.1	非线性广义系统的一步最优设计	145
9.4.2	仿真	148
9.5	SIR 传染病模型的最优隔离控制	149
9.5.1	同时隔离易感者和染病者的最优控制	149
9.5.2	仿真与结论	151
9.6	SIR 传染病模型的最优免疫控制	152
参考文献		155

第一章 引言

1.1 研究传染病动力学模型的重要意义

伴随着人类社会的不断进步与发展,人们的生活亦在日渐改善。但传染病像个挥之不去的“幽灵”,始终纠缠在人类的日常生活之中。

所谓传染病是由病菌、细菌和真菌等病原微体或原虫、蠕虫等寄生虫感染人或其他生物体后所产生且能在人群或相关生物种群中引起流行的疾病^[1],它历来是人类的天敌。最近30年,人类发现了30多种前所未闻的传染病。尽管由于科技的长足进步,人们发明和掌握了现代化医疗手段和技术,使得传染病不再像以前那样造成人类大规模的死亡,但是新传染病发病的速度比以前加快了,往往令人措手不及。与此同时,一些老的传染病又死灰复燃,如结核病、疟疾、性传播疾病等。无论从理论上还是从实际状况看,传染病在相当长的时期内将会与人类形影相随。

传染病往往以几年或十几年为一个周期在全球或某个地区流传。现今时代,全球一体化拉近了不同国度或区域内人们之间的距离,人员往来可在朝夕间迅速实现。某个地方发生的传染病如果不严格加以控制,将会迅速在全球或区域内传播开来,SARS的传播就是鲜活的例证。随着人类社会城市化进程的加快,人口的密集程度越来越高,特别是一些新建的小城镇,没有建设相应的公共卫生设备,无形中增加了传染病传播的几率。此外,人类社会工业化过程中造成了很多污染,改变了生态平衡,使得很多生物死亡,对生态系统中生物链产生了很大影响。全球气候变化和旱涝灾害都是传染病发生的重要诱因,不仅人与人之间的交往或流动可以传播传染病,候鸟的迁徙也增加了人类控制传染病的难度。

在人类历史上,传染病曾给人类带来无数的灾难。18—20世纪初,传染病是导致人类死亡的主要疾病。20世纪中后期,由于安全饮用水的供应、抗生素的发明和使用、疫苗的出现和计划免疫的实施、卫生知识的普及等措施曾使得传染病得到了有效的控制。20世纪70年代后,传染病再度肆虐人类,一批早已得到控制的传染病卷土重来,如结核病、白喉、登革热、霍乱、鼠疫和疟疾等。新发现40余种传染病,如传染性非典型肺炎、艾滋病、0139型霍乱、大肠杆菌0157等新发传染病的危害令人担忧,人类正面临着新旧传染病的双重威胁。

人们不应忘记,2003年上半年SARS像洪水猛兽般肆虐在中国及世界32个国家和地区。从2003年1月2日我国广东省首次报告,至2003年7月5日WHO宣布台湾地区最后一个从疫区名单中排除,全球共有8439人感染,812人死亡,病死率为9.62%^[2]。历时8个多月的艰苦奋战,疫情终于消除。

2003 年“非典”疫情蔓延，夺命无数，令亚洲地区人民谈之色变。而今天，一场比“非典”威胁更大的疫情随时可能暴发，这就是被称为 H5N1 的禽流感病毒。据 2005 年 10 月 25 日出版的《现代快报》报道：自 2003 年该病毒首次现身亚洲以来，已经累计造成 60 多人死亡，160 多人受到感染，1.4 亿只鸡被杀死，范围波及亚洲、欧洲和非洲在内的许多国家和地区。2006 年 7 月以来，曾一度肆虐亚洲地区的禽流感再度卷土重来，“人们已经明显感觉到一种山雨欲来风满楼的肃杀气氛”。更可怕的是，医学专家警告，一旦禽流感病毒发生变异，可在人际间迅速传播，很可能酿成一场全球性大瘟疫，将导致 1.5 亿人死于流感大流行。

随着人民生活水平的日渐提高，休闲时间也在逐步增加，宠物已经走进寻常百姓家。随之而来的是狂犬病病例的增多和死亡率的爬升。狂犬病是迄今为止人类病死率最高的急性传染病，一旦发病，病死率高达 100%。2006 年 9 月 11 日中央电视台报道：今年 8 月份，全国共报告甲、乙类传染病 401956 例，死亡 1034 人。除鼠疫、传染性非典型肺炎、脊髓灰质炎、白喉无发病报告外，其余传染病均有报告，报告发病数最高的为肺结核，共 127509 例，其余为乙型肝炎、细菌性和阿米巴性痢疾、梅毒、淋病，这五种病占报告发病总数的 87.47%。报告死亡数最高的为狂犬病，共 301 例，其次为肺结核、艾滋病、流行性乙型脑炎、乙型肝炎，这五种病占报告死亡总数的 89.85%。狂犬病已连续四个月成为我国死亡人数最高的传染病病种。

.....

来势凶猛的 SARS、禽流感等许多新传染病的暴发和蔓延，使人们再一次领教了新发传染病带来的灾难。每每在灾难之后，工作或生活在不同领域的人们都在从各自的角度思考着：如何有效地控制传染病的传播和蔓延。其中，生物数学工作者的思考是：建立传染病的数学模型，描述传染病的传播过程、分析被感染人数的变化规律、预报传染病高峰的到来，更为重要的是对已建立的数学模型施加有效控制，找寻控制消除传染病的有效方法，为社会公共机构（如政府部门、医疗机构等）提供控制传染病的理论依据。

1.2 对传染病模型施加有效控制的研究进展

1.2.1 传染病动力学模型的沿革

传染病数学模型是依据传染病动力学而建立起来的。传染病动力学是根据种群生长的特性，疾病发生和在种群内传播的规律以及与之有关的社会等因素，建立能反映传染病动力学特性的数学模型，通过对模型动力学的性态的定性定量分析和数字模拟，来显示疾病的发生过程，揭示其流行规律，预测其变化发展趋势，分析疾病流行的原因和关键因素，寻求对其预防和控制的最优策略，为防治决策和控制实施提供理论基础和数量依据。由于我们不能在种群中进行传染病的实验，利用动力学的方法建立传染病数学模型，对传染病流行规律进行理论分析和数值模拟就显得格外重要^[3]。

早在 1927 年，Kermack 和 Mckendrick 首开先河利用动力学的方法建立了传染病数学模型，即著名的 SIR 模型^[4]。1932 年 Kermack 和 Mckendrick 针对某类疾病提出了以

下 SIS 模型^[6],

自从 KM 模型的建立, Kermack 和 Mckendrick 的建模思想直到现在仍然被广泛地应用在传染病动力学中, 并不断发展, 不断完善。其传染病模型大致可分为 SIS 模型、SIR 模型、SIRS 模型和 SEIR 模型等。根据种群动力学因素将传染病模型分为以下两类:

(1) 不考虑出生与自然死亡等种群动力学因素; (2) 考虑种群动力学因素。

随着数学模型研究的不断深入, 具有非线性传染力的模型和具有 Logistic 增长的传染病模型^[6-17]、具有周期现象的传染病模型和离散时间传染病模型^[17-25]相继建立起来。近来, 具有年龄结构^[26-34]和具有时滞的传染病模型^[35-41]的建立也开始受到研究者的重视, 在多群体中传播的传染病模型^[42-43]也备受青睐。

纵观数学模型发展历史, 自从 Kermack 和 Mckendrick 首先利用动力学的方法建立了著名的 KM 模型, 揭开了传染病数学建模研究的篇章。从某地区只流行单一传染病, 到同一地区同时流行多种传染病, 也就是说同一种群可以同时得到多种传染病的传染的模型; 由设移出率与当时染病者种群密度成正比到非正比移出率的传染病模型; 由无周期现象到有周期现象的模型; 由无阶段结构到有阶段结构的模型; 从具有连续时间到具有离散时间的模型; 从种群总数为常量到种群总数满足 Logistic 增长的模型; 由传染力为线性的发展为具有非线性饱和传染力的模型等等, 各种各样的传染病模型相继问世, 并且处于不断完善、不断深入、不断提高精确度的发展阶段。

不仅如此, 数学模型的建立与应用更具时效性、适切性。每当一种新的传染病暴发, 研究者就会思考如何建立该疾病的模型, 以掌握疾病的流行规律, 寻找预防和控制的方法。早在 1906 年 Hamer 为了更好地反映麻疹反复流行情形, 构造出一个离散时间的模型, 1911 年公共卫生医生 Ross 博士根据疟疾在蚊虫与人群之间传播的动态行为, 利用微分方程建立了数学模型, 其研究结果显示: 如果将蚊虫的数量减少到一个临近值以下, 疟疾的流行将会得到控制。Ross 的这项研究使他第二次获得了诺贝尔医学奖。1927 年 Kermack 和 Mckendrick 为了研究黑死病在伦敦的流行规律及瘟疫在孟买的流行规律, 构建了著名的 SIR 模型。尤其对暴发在印度孟买瘟疫的研究, 由有关部门记录的每天移出者的人数, 与由模型绘出的理论曲线基本一致。

徘徊在全球上空的艾滋病的幽灵, 不仅对西方社会造成巨大影响, 也对中国人民的健康和生命安全以及经济社会发展带来了严重损害, 据 2003 年 12 月 1 日中新网报道, 中国卫生部公开发布的《中国艾滋病联合评估报告》指出, 目前中国艾滋病流行形势有三个特点, 一是艾滋病流行波及范围广, 全国低流行与局部地区和特定人群中的高流行并存, 疫情上升趋势明显, 二是面临艾滋病发病死亡高峰, 三是疫情从具有高危行为的人群向一般人群扩散。可见艾滋病正对人类的生命和尊严形成了前所未有的挑战, 正严重威胁着人们的正常生活。与此同时, 各种类型的艾滋病传染病模型相继被提出, 且在日臻完善。

2002 年 11 月, 来势凶猛的 SARS 肆虐整个华夏大地, 给人类带来的恐慌、灾难、甚至死亡令人永生难忘。对像 SARS 这样突发性的新型恶性传染病, 研究者及时地建立了该传染病数学模型, 对其传播规律和发展趋势进行预测预报, 为各级决策部门提供重要的参考。

历史和现实都告诫我们: 人类正面临着各种传染病长期而严峻的威胁, 对传染病的发病机理、流行规律的研究, 特别是寻找防治措施、控制策略, 其重要性日益突出, 且已成

为当今世界迫切需要解决的一个重大研究课题。

1.2.2 对传染病模型施加有效控制的研究现状

通过前文的概述可知,研究者已研究出各种各样的传染病模型。从模型的角度来划分,主要可以分为三类:一类是研究以常微分方程描述的流行性模型;一类为研究以偏微分方程描述的流行性模型;第三类是研究同时含有常微分方程和偏微分方程描述的流行性模型。但这些研究主要探讨模型的平衡点的存在性、稳定性,数值模拟等,很少涉猎传染病模型的有效控制问题。我们知道,所建立的传染病模型仅能通过对模型动力学性态的定性、定量分析和数值模拟,来显示疾病的发展动态和流行规律,预测该传染病的发展趋势,为有关部门提供相关的理论依据,显然这是远远不够的,我们不禁想起2002年末暴发的非典型肺炎,在不到半年时间里,我国的染病者已逾5000人,且在23个国家和地区也发现SARS染病者。传播之快,覆盖面之广令人猝不及防。如不是我国政府采取了强有力的措施,及时地进行了有效控制,后果不堪设想。可见对传染病模型施加有效控制的研究更为重要。

首先回顾人类在历史上重大传染病肆虐之时所采取的控制措施。

第一,即时实行物理隔离,切断传染源。面对瘟疫,当时最有效的措施是隔离。6世纪欧洲出现麻风病,唯一办法是将病人关进麻风院隔离起来。1496年梅毒在荷兰和希腊流行,欧洲各地政府和教会驱赶妓女,并对其进行隔离和控制。14世纪欧洲“黑死病”肆虐时,米兰大主教下令对最先发现瘟疫的房屋进行隔离,不许里面的人迈出半步,结果,米兰未让瘟疫蔓延,成为欧洲大城市中唯一的幸免者。1665年伦敦鼠疫肆虐,一场大火焚烧了城里的大部分建筑,传播病菌的老鼠销声匿迹,疫情随之平息。1910年中国东三省爆发鼠疫,死亡人数达6万之多,清政府派出防疫总医官,迅速采取断绝交通、隔离疫区、收容疫患、火化疫尸等多项措施,很快有效控制了疫情。

第二,改善卫生,注意消毒。1818年,英国因霍乱死亡约6万人,后调查结果显示,饮用水是元凶,清洁水源后有效地控制了疾病的进一步扩散。1848年,消毒的方法开始在临床应用。

第三,不断发展医学和其他科学技术。与其他疾病一样,瘟疫的根本防治,有赖于医学和科技的不断进步。例如,种牛痘防治天花的方法早在11世纪的中国已广泛应用,后经波斯、土耳其传至欧洲,1798年由英国医生琴纳作了更为安全的改进并被欧美各国广泛传用。1977年,牛痘疫苗经世界卫生组织的推动在全世界范围内得到普及使用,困扰人类几千年的天花因此从地球上消失。1882年德国医生科赫发现结核菌,并运用先进的细菌学技术分离出了结核杆菌,1921年法国医生卡尔麦特和介兰研制出防治结核病的免疫疫苗——卡介苗,1944年美国微生物学家瓦克斯曼又成功提取链霉素,使结核病最终得到有效防治。

新技术和新产品的不断问世是疫病防治的有力武器。一些疫病的治疗经历了很长的过程。譬如疟疾,1627年,金鸡纳树皮被引入欧洲,用于治疗疟疾。1880年,疟原虫被发现。1898年,发现蚊虫是疟疾的传播者。20世纪20年代末,合成出治疗疟疾的特效药物“扑疟喹啉”和“阿的平”。再譬如鼠疫,直到19世纪后期才找到病源和传播途径——老鼠和跳蚤,20世纪中叶发明了抗菌素使得鼠疫得到有效防治。然而此疫未绝,如今每年

仍有约 1000 到 2000 人被鼠疫所感染。20 世纪青霉素的研制和应用有效地控制了猩红热、白喉、脑膜炎、淋病、梅毒等传染病的蔓延；此外，氯霉素、金霉素、土霉素和四环素的相继出现，则使更多疫病的治疗成为可能。当然，有些疫病仍有待于医学和科学的进一步发展。人类同疫病的抗争，依旧任重道远！

综上所述，人类面对疫情所采取的控制措施基本为：隔离、切断感染源、免疫和用药等方法。然而，与传染病模型相比，其控制模型却很少。迄今为止，对传染病的控制模型通常为：对传染病进行隔离的模型^[44]；具有接种的常微模型；还有隔离加免疫等几种模型。

当然还有其他传染病控制模型^[45-66]。更有一些控制模型有待于建立和研究。

1.3 传染病控制模型存在的问题

1.3.1 控制模型种类少

从目前的研究结果来看，控制模型仅有隔离、免疫，隔离加免疫等几种模型，而实际控制方法很多，如通过给药以提高染病者的治愈率、切断传染源等，特别是随着医学的迅猛发展，新药、特效药不断问世，针对某种传染病对症下药，使染病者尽快康复，无疑是一可取的控制措施。此次与 SARS 的斗争，仅几个月的时间，中外科学家就成功地找到了病原，并且证明它符合克赫的 4 条原则。现在科学家们已将冠状病毒的很多蛋白都研究清楚了，这就为研制特效药物指明了方向。生命科学的飞速发展使我们在与传染病的斗争中占据了有利地位。分子生物学在过去半个世纪的发展，对人类健康和医学发展产生了质的推动。其成果之一是带动过去十几年医学分子生物学的成长，已经形成一门新的学科分子医学。基因疗法就是其中一个令人兴奋的领域。它的应用范围较广，不只限于传统概念中的遗传疾病，对传染病等都提供了新的治疗或预防途径。基因疗法应用于传染病方面的研究，也得到很多科学家的重视。特别是病毒类的疾病，常规疗法很少有效。人们寄希望于基因疗法。目前做得最多的自然是艾滋病。这些都为建立传染病控制模型提供一个方法。

1.3.2 缺少传染病综合控制模型

从前文概述中不难发现，有关传染病控制的模型不仅种类少，而且单一。但大千世界是一个综合存在，是一个复杂系统，要彻底消除传染病必须多管齐下，综合治理。2003 年 12 月 1 日中国卫生部公开发布的《中国艾滋病联合评估报告》指出，中国艾滋病流行形势有三个特点，一是艾滋病流行波及范围广，全国低流行与局部地区和特定人群中的高流行并存，疫情上升趋势明显，二是面临艾滋病发病死亡高峰，三是疫情从具有高危行为的人群向一般人群扩散。十几年来对艾滋病控制方法主要是隔离，然而疫情却在告急；再如乙型肝炎，特别是慢性乙型肝炎已经成为全球性的公共健康问题，据统计目前全球每年有 100 万以上的人死于 HBV 感染及其相关疾病。中国每年因乙肝造成的直接经济损失达 500 亿人民币。但迄今为止对慢性乙肝尚缺乏理想的治疗方法和药物。目前控制该传染病

的方法主要是母婴阻断、免疫和隔离。如何有效地防治乙肝仍是 21 世纪将面临和需要解决的重大问题。所以单一的方法控制某种传染病收效甚微，需要综合控制措施。同样呼唤传染病综合控制模型的诞生。

1.3.3 研究方法有待创新

目前对各种传染病控制模型的研究主要是，首先建立传染病的控制模型，明确控制项，如控制项是隔离或免疫，然后对其阈值进行分析得出无病平衡点和地方病平衡点全局稳定的条件。随着控制理论与应用的不断发展，特别是计算机技术的飞速发展，使得控制理论在国民经济各领域的应用越来越广泛，越来越深入。各种控制方法应运而生，对传染病控制模型的研究方法也会不断更新。尤其目前采用的 MATLAB 软件和 MAPLE 软件进行编程、分析、计算或设计系统，使得控制理论在传染病控制模型的应用进一步落实到实处。

1.3.4 研究视域有待拓展

目前对传染病模型的研究仅局限于正常系统，由于有些传染病模型是由一个微分方程和一个代数方程组成，即为广义系统。所以我们可以应用广义系统控制理论研究对传染病模型控制问题。自 20 世纪 70 年代 H. H. Rosenbrock^[67] 提出广义系统，随着现代控制理论向其他领域（如生物数学、能源、经济和社会管理系统）的渗透，其应用日益广泛。广义系统是一类更一般化且具有广泛应用背景的动力系统，大量出现在许多实际的系统模型中，如传染病模型、电力系统和经济系统等，广义系统的研究具有重要的理论意义和实用价值，到目前为止取得了丰硕成果^[68-86]。但应用广义系统理论研究传染病模型控制问题寥寥无几，因此，对属于广义系统的传染病模型控制问题的研究还有很大空间。

1.4 对完善传染病控制模型的思考

1.4.1 改进研究路径

目前对各种传染病控制模型的研究主要是，首先建立传染病的控制模型，明确控制项，如控制项是隔离或免疫，然后对其阈值进行分析得出无病平衡点和地方病平衡点全局稳定的条件。

例如 SIR 传染病隔离模型

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= bK - \beta SI - bS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - bI - \gamma I - \delta I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - bR + \delta I\end{aligned}\tag{1.4.1.1}$$

控制项为 δI ，即隔离控制。对传染病数学模型及其控制模型的研究一般分为以下两步：

(1) 求出系统的地方病平衡点和疾病消除平衡点；

(2) 应用稳定性理论进行阈值分析, 得出地方病平衡点或疾病消除平衡点全局渐近稳定的条件。

本文研究与上述方法相反的问题, 如对 SIR 传染病施加模型, 其控制模型为

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= bK - \beta SI - bS + u_1 \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - bI - \gamma I + u_2 \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - bR\end{aligned}\quad (1.4.1.2)$$

u_1 、 u_2 为控制输入, 但没有明确其含义, 对传染病控制的目的是使该传染病消除, 就是使疾病消除平衡点全局渐近稳定, 应用非线性控制系统理论实现此目的, 求出控制项, 并说明其实际应用含义。

与以往的研究方法相比不同之处为: 以往传染病控制模型控制项单一, 缺乏综合控制, 通过一系列论证得到地方病平衡点和疾病消除平衡点全局渐近稳定的条件; 而本文不是求得上述条件, 而是要求出使疾病消除平衡点全局渐近稳定的控制 u_1 、 u_2 , 旨在控制消除传染病。事实证明, 例如艾滋病、乙型肝炎等传染病如不采取综合控制措施, 若使该病毒灭绝就是纸上谈兵。

1.4.2 拓宽研究领域

由微分方程和代数方程混合而形成的系统称为微分代数方程, 也称为广义系统, 该系统是微分系统对复杂系统描述的推广。近年来, 在电网络分析、生态工程、计算机辅助设计与建模及经济学等领域提出了各种类型的广义系统。

事实上, 要想从数学上精确描述某一现实运动, 我们必须同时考虑该运动的动力学方程和运动环境带来的运动限制。就一般情形而言, 动力学方程是一个微分方程, 而运动限制则由一个代数系统来描述, 从这个意义上来说, 广义系统是精确刻画现实运动最重要的工具之一。

近三十年来, 人们发现, 用广义系统来描述与刻画实际应用中经常遇到的一些系统比用线性正常系统来得自然、方便、精确。随着现代控制理论与方法应用于工程系统的深入和向其他学科如航空、航天、通讯、电力、生态、人口、能源、经济和社会管理系统的渗透, 人们在经济管理、电子网络以及航空航天技术^[87-88]等领域发现了很多广义系统的实例。与正常系统相比, 广义系统具有更大的保持系统物理等特性的能力。

在某些文献中又称广义系统为奇异系统 (Singular Systems)、描述系统 (Descriptor Systems)、隐式系统 (Implicit Systems)、广义状态系统 (Generalized State-Space Systems)、半状态系统 (Semistate Systems) 及微分代数系统 (Differential-Algebraic Systems) 等, 一般用微分代数方程描述为

$$\begin{aligned}E(t) \dot{x}(t) &= f(x(t), u(t), t) \\ y(t) &= g(x(t), u(t), t)\end{aligned}\quad (1.4.2.1)$$

其中, $f(x(t), u(t), t)$ 和 $g(x(t), u(t), t)$ 表示 $x(t)$ 、 $u(t)$ 和 t 的 n 维向量函数; $x(t)$ 、 $u(t)$ 和 t 依次表示状态向量, 输入向量及时间变量; $y(t)$ 为输出向量; $E(t) \in R^{n \times n}$ 。一般地, $\text{rank}[E(t)] < n$ 。当 $\text{rank}[E(t)] = n$ 时, 式 (1.4.2.1) 成