

感染后的流行病学影响死亡率

杨小平¹, 唐三一²

¹陕西交通职业技术学院基础部, 陕西 西安

²陕西师范大学数学与信息科学学院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年10月7日

摘要

传染病可能对其宿主造成一些长期损害, 即使在康复后也会导致死亡率升高。所谓的“长期新冠肺炎”并发症导致的死亡率清楚地说明了这一潜力, 但这种感染后死亡率(PIM)对流行病动态的影响是未知的。使用包含PIM的流行病学模型, 我们检查这种影响的重要性。发现与感染期间的死亡率相反, PIM可以诱导流行循环。这种影响是由于死亡率升高和通过以前感染的易感人群再次感染之间的相互影响。特别是, 强大的免疫力(通过降低再感染的易感性)降低了循环的可能性; 另一方面, 疾病引起的死亡率可与弱PIM相互作用产生周期性。在没有PIM的情况下, 我们证明了独特的地方性均衡是稳定的, 因此我们的关键结果是PIM是一个被忽视的现象, 可能会破坏稳定。总的来说, 考虑到潜在的广泛影响, 我们的发现强调了特征化的重要性, 易感性的异质性(通过PIM和宿主免疫的稳健性)用于准确的流行病学预测。特别是对于没有强大免疫力的疾病, 如SARS-CoV-2 (严重急性呼吸综合征冠状病毒2型), PIM可能是复杂流行病学动态的基础, 特别是在季节变换的情况下。

关键词

感染后死亡率, SARS-CoV-2, 流行病动力学, 地方性平衡, 周期性平衡

Epidemiological Impacts of Post-Infection Mortality

Xiaoping Yang¹, Sanyi Tang²

¹Foundation Department, Shaanxi College of Communication & Technology, Xi'an Shaanxi

²School of Mathematics & Information Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Oct. 7th, 2023

Abstract

Infectious diseases may cause some long-term damage to their host, leading to elevated mortality

文章引用: 杨小平, 唐三一. 感染后的流行病学影响死亡率[J]. 应用数学进展, 2023, 12(10): 4133-4142.

DOI: 10.12677/aam.2023.1210405

even after recovery. Mortality due to complications from so-called “long COVID” is a stark illustration of this potential, but the impacts of such post-infection mortality (PIM) on epidemic dynamics are not known. Using an epidemiological model that incorporates PIM, we examine the importance of this effect. We find that in contrast to mortality during infection, PIM can induce epidemic cycling. The effect is due to interference between elevated mortality and reinfection through the previously infected susceptible pool. In particular, robust immunity (via decreased susceptibility to reinfection) reduces the likelihood of cycling; on the other hand, disease-induced mortality can interact with weak PIM to generate periodicity. In the absence of PIM, we prove that the unique endemic equilibrium is stable and therefore our key result is that PIM is an overlooked phenomenon that is likely to be destabilizing. Overall, given potentially widespread effects, our findings highlight the importance of characterizing heterogeneity in susceptibility (via both PIM and robustness of host immunity) for accurate epidemiological predictions. In particular, for diseases without robust immunity, such as SARS-CoV-2, PIM may underlie complex epidemiological dynamics especially in the context of seasonal forcing.

Keywords

Post-Infection Mortality, SARS-CoV-2, Epidemiological Dynamics, The Endemic Equilibrium, The Periodicity Equilibrium

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



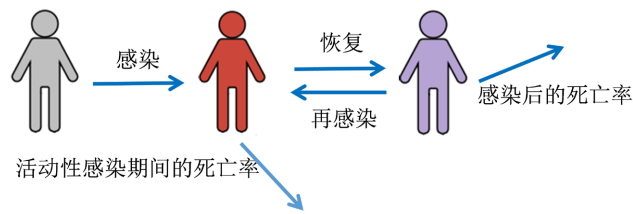
Open Access

1. 引言

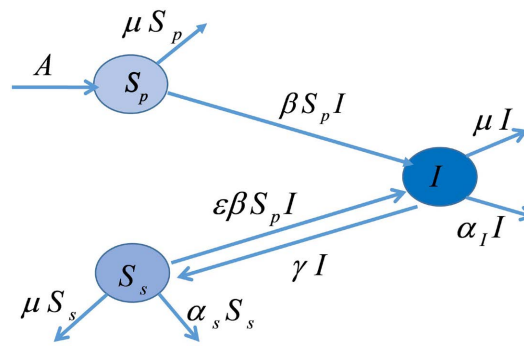
正在进行的严重急性呼吸系统综合征 SARS-CoV-2 大流行, 清楚地说明了传染性的潜力疾病继续在全国范围内造成重大感染和死亡, 外界也还关注了其活动性感染后病原体诱导的死亡率的重要性[1] [2], 即感染后死亡率(下文称为“PIM”)。因此, 为了了解严重急性呼吸系统综合征 SARS-CoV-2 的潜在未来动态, 表征 PIM 对流行病动态的影响很重要。在更广泛的背景下, 目前对严重急性呼吸系统综合征 SARS-CoV-2 的 PIM 观察是研究感染对宿主的长期影响的更广泛的工作的一部分。早期的历史研究结果表明, 生命早期遇到的病原体[3], 由于空气传播, 后期死亡率升高。尽管这些影响很普遍, 但流行病学模型通常只包括感染阶段的毒力, 而忽略 PIM。

一般来说, PIM 可以通过至少两种生物机制出现。首先, 病原体可能会造成损害, 但在活跃感染期间不会导致宿主死亡, 但最终会导致缩短宿主寿命的其他影响(与从未感染的易感个体相比)。例如, SARS-CoV-2 感染的许多其他长期并发症, 如心血管问题[4], 表明了恢复后死亡率增加的潜在机制。其他导致长期影响的病原体的例子如下, 从感染恢复范围由人乳头瘤病毒(HPV)引起癌症[5], 到可能导致多重感染的爱泼斯坦-巴尔病毒硬化[6]。最近的研究表明, 麻疹感染引起的免疫调节随之增加对其他疾病的易感性[7]。反过来, 这些后果增加了 PIM 发生的可能性。

其次, 为了成功清除感染病原体, 宿主可能会不成比例地分配资源, 以发动强大的免疫反应。这可能会导致其他后果, 与那些从未感染过的易感个体相比, 增加了感染后的死亡率。例如, 寄生线虫感染可以触发白细胞介素 33 (IL-33)的释放, 作为一种防御机制[8]。反过来, IL-33 可能与炎症性肠病有关, 并可能导致寿命缩短。相关的权衡也被用来理解免疫系统的进化出现。这两种机制都非常普遍, 因此 PIM 有相当大的潜力成为感染的常见结果。



(a) 模型框架中包含的流行病学过程的示意图



(b) 模型流程图与每个隔间的进出率

Figure 1. Formulation of epidemiological model with PIM
图 1. 用 PIM 方法建立流行病学模型

虽然存在大量的流行病学建模文献, 其中包括宿主在活动性感染期间的死亡率(通常被称为“毒力”)[9]。研究者制定并分析了一个在感染和康复中具有额外死亡率的模型(完全免疫)状态, 一旦宿主免疫力减弱, 个体恢复到完全易感状态, 没有额外的死亡率。最近的模型包括缓冲的易感性研究表明, 免疫的强度对流行病学动态的影响至关重要[10]。特别是, 简单的流行病学模型揭示了亲属对后续感染的易感性(一旦一段时间的完全自然免疫或疫苗免疫减弱)可以控制中期流行轨迹。因此, 一个关键问题是通过降低对再感染的易感性来确定 PIM 与宿主免疫之间潜在相互作用的流行病学影响。

本文研究了 PIM 对流行病学动力学的影响。我们还研究了如果存在宿主免疫反应(减少恢复后再次感染的可能性)或在活动性感染期间存在疾病引起的更多感染时出现的相互作用。为了实现这一点, 我们利用了一个嵌入 PIM 的简单模型, 即缓冲敏感性以及活动性感染期间疾病引起的死亡率。研究表明, 除非获得性免疫非常强大, 否则 PIM 本身和感染期间的毒力都具有很强的不稳定作用。

2. 模型框架

如图 1, 为了提炼 PIM 对流行病学动态的影响, 我们使用一个数学模型来区分从未感染易感人群和哪些易感个体以前被感染过, 如图 1(a)。

在我们的模型中, 招募的个体(通过出生和免疫迁移, 以恒定的速率 Λ)首先是从未感染(和完全)易感 (S_p)。通过成功感染, 它们成为感染性(I), 并以 γ 的速率恢复到“次级”易感类(S_s)。在此阶段, PIM 发生的速率是 α_s 。恢复后, 个体对(再)感染的相对易感性为 ε , 其中 $0 \leq \varepsilon \leq 1$ 。因此, 如果感染使人对再次感染产生一定的免疫力, 则 $\varepsilon < 1$ 。另一方面, 如果恢复后无免疫反应, 则为 $\varepsilon = 1$ 。 α_1 表示活动性感染期间的感染致死率, μ 表示人口死亡率。我们的模型如图 1(b)所示, 公式如下:

$$\frac{dS_p}{dt} = \Lambda - \beta S_p I - \mu S_p \tag{2.1a}$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta I(S_p + \varepsilon S_s) - (\gamma + \mu + \alpha_I)I \tag{2.1b}$$

$$\frac{dS_s}{dt} = \gamma I - \varepsilon \beta S_s I - \mu S_s - \alpha_s S_s \tag{2.1c}$$

因为总人口: $N = S_p + I + S_s$ 由此得出:

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \mu N - \alpha_I I - \alpha_s S_s \tag{2.2}$$

任意三个 S_p , I , S_s 和 N 方程决定了系统的动力学。

3. 流行病动力学

在模型(2.1)中, 可以清楚地看到, 存在一个无病平衡 P_0 与 $S_{p,0} = \Lambda/\mu$ 和 $I_0 = S_{s,0} = 0$ 。因为只有一个受感染的隔室, 所以重新排列

$$(\partial/\partial I)(dI/dt)|_{P_0} > 0$$

给出了基本繁殖数 R_0 为

$$R_0 = \frac{\beta(\Lambda/\mu)}{\gamma + \mu + \alpha_I} \tag{3.1}$$

在生物学上, 由于 Λ/μ 是没有疾病时的人口(种群)规模, $\beta(\Lambda/\mu)$ 表示新感染的人数, 每一次在完全易感人群中。 $1/(\gamma + \alpha_I + \mu)$ 为感染个体在 I 类中停留的平均时间。因此, $\beta(\Lambda/\mu)/(\gamma + \mu + \alpha_I)$ 是完全易感人群中新感染的平均人数。注意, 该模型中的 R_0 不依赖于 $\text{PIM}(\alpha_s)$ 。直观地说, 与流行病学的区室模型一样, $R_0 = 1$ 是一个关键的流行病学阈值。若 $R_0 < 1$, 则 P_0 是局部渐近稳定的。另一方面, 如果 $R_0 > 1$, P_0 是不稳定, 且有一个独特的地方性平衡 $\hat{P} = (\hat{S}_p, \hat{I}, \hat{S}_s)$ 。

a) 地方均衡特征

相关材料中给出了 \hat{S}_p 、 \hat{I} 和 \hat{S}_s 的地方值的显式公式。为了更好地理解 PIM 如何影响流行病动态, 我们研究了模型中的流行病状态如何随 PIM 变化。我们发现未感染易感物的平衡值 \hat{S}_p 是 PIM 的一个递增函数。相比之下, 传染性和以前感染的易感个体的平均值 \hat{I} 和 \hat{S}_s , 随着 PIM 的增加而降低。

我们说明了对于免疫 ε 的不同稳健性, \hat{S}_p 、 \hat{I} 和 \hat{S}_s 如何随着 α_s 的增加而变化(图 S1A-S1C), 传播率(图 S1D-S1F)和活动性感染期间疾病引起的死亡率(图 S1G-S1I)。在各种情况下, \hat{S}_p 增加, 最终随着 PIM 的增加而减少(图 S1A、S1D 和 S1G)。与此同时, 虽然 \hat{I} 随着 PIM 的增加而降低, 但它似乎最终也会减少(图 S1B、S1E 和 S1H)。其他宿主和病原体特征对 \hat{S}_s 对 PIM 依赖性的影响尚不清楚, 这可以通过其他疾病参数内部和之间的比较来说明(图 S1C、S1F 和 S1I)。因此, 在人口水平上的易感性景观关键取决于 PIM 的程度。此外, 随着 PIM 的增加, 这种易感性景观如何变化取决于免疫的稳健性、病原体传播水平和活动性感染期间疾病引起的死亡率程度。

在 PIM 不存在的情况下, 即 $\alpha_s = 0$, 模型(2.1)中的地方性均衡无论何时存在, 都是局部渐近稳定的。因此, 从长期来看, 流行病学轨迹达到了这个值。

b) 感染后死亡率可诱发流行病周期

如果 PIM 发生, 即 $\alpha_s > 0$, 则确定局部平衡的稳定性更为复杂, 并且可以对局部平衡下 S_s 、 I 和 N 方程的雅可比矩阵的特征值进行数值计算。为了测定 PIM 对流行病动态的影响, 我们开始的分析是通过检查恢复后没有免疫力的极限情况, 即 $\varepsilon = 1$, 类似于 SIS 模型(特别是, 如果没有 PIM [即 $\alpha_s = 0$] 模型简化为 SIS 模型[通过设置 $S = S_p + S_s$]), 我们先假设在活动期没有死亡感染($\alpha_I = 0$)。对于其他参数, 我

们取恢复速率 $\gamma=1$ 周, 即感染持续一周, 以及 $\mu=0.02$ 年。最后, 我们假设吸收率 Λ 的大小等于 μ 。为了解释, 最后一个假设意味着状态变量 $S_p(t)$ 、 $I(t)$ 、 $S_s(t)$ 和 $N(t)$, 表示这些类别中相对于初始(无病)人群规模的人口比例。因此, 传输速率 β 在大小上近似等于 R_0 。

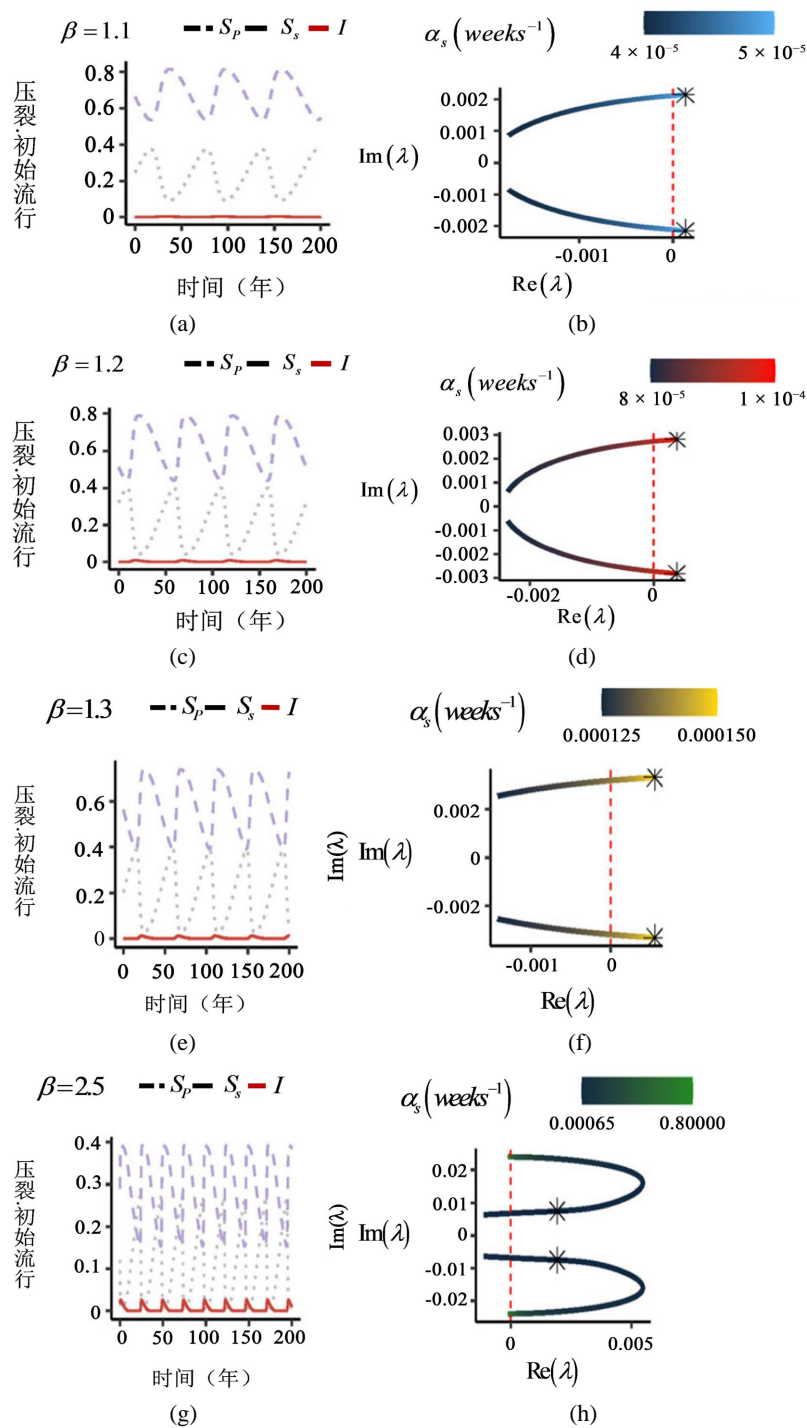


Figure 2. Illustrative examples of time series $S_p(t)$ 、 $I(t)$ and $S_s(t)$

图 2. $S_p(t)$ 、 $I(t)$ 和 $S_s(t)$ 时间序列的示例说明

图 2: $S_p(t)$ 、 $I(t)$ 和 $S_s(t)$ 时间序列的示例说明, 用于不同传输速率 β 和不同 PIM 速率 α_s 下 PIM 可能产生的周期性行为。因为 $\gamma=1$ 和 $\Lambda=\mu=\frac{1}{50(52)}$, $R_0=\beta/(1+\mu)\approx\beta$ 。对于图(a, c, e)和(g), 我们模拟 600 年, 第一周有 $I(t_0)=10^{-9}$, $S_p(t_0)=1-I(t_0)$, $S_s(t_0)=0$, 我们绘制 400 周(52) + 1 至 600 周(52)。图(b, d, f)和(h)给出了不同 PIM α_s 值下关于地方性平衡的 S_s, I 和 N 方程的雅可比矩阵的复共轭值的一对特征值。这些图中的“星号”符号对应于相应的先前图中使用的 α_s 值。在所有四个面板中, $\alpha_l=0$ 和 $\varepsilon=1$ 。

图 2 说明了实际参数值与 PIM 的潜在流行病学动态。随着 PIM 的增加, 我们发现可能出现流行病周期。作为 PIM 速率和不同传输速率的函数, 我们在图 2(b), 图 2(d), 图 2(f), 图 2(h)中绘制了雅可比矩阵的一对特征值(在复平面上), 当 PIM 足够大时, 其实际部分最终变为正值(α_s 由线色表示)。因为一对特征值的实部变成正的, 存在一个 Hopf 分岔, 从而产生一个极限环。请注意, 对于每个图, 我们选择了这些 PIM 值, 以强调 PIM 可能导致振荡。在图 2(a)、图 2(c)、图 2(e)、图 2(g)中, 我们给出了相应的流行病学动力学时间序列, 说明在 PIM 足够的情况下, 传播率会增加, 从而引发周期性(图 2(b), 图 2(d), 图 2(f), 图 2(h)中的每个星号表示前一图中时间序列中使用的 PIM 值)。在这些图中, 为了说明极限循环, 并且由于循环周期可能很长, 我们绘制了周数(52 × 400) + 1 至 52 × 600。

如图 2 所示, PIM 的低值足以触发周期性, 特别是对于低 R_0 。在图 2 的例子中, 随着传播率的增加, 流行病循环需要更大的 PIM 值; 由此产生的周期更短。如果 PIM 非常强, 则特征值对应的实部再次变为负(图 2(h))。直观地说, 非常高的 PIM 意味着以前感染的个体对易感人群的贡献大大减少, 最终可以忽略不计。在 $\alpha_s \rightarrow \infty$ 的极限下, 即个体在“康复”后立即死亡, 我们的模型类似于 SI 流行病学模型。在 SI 模型中, 地方性均衡无论何时存在都是局部渐近稳定的。

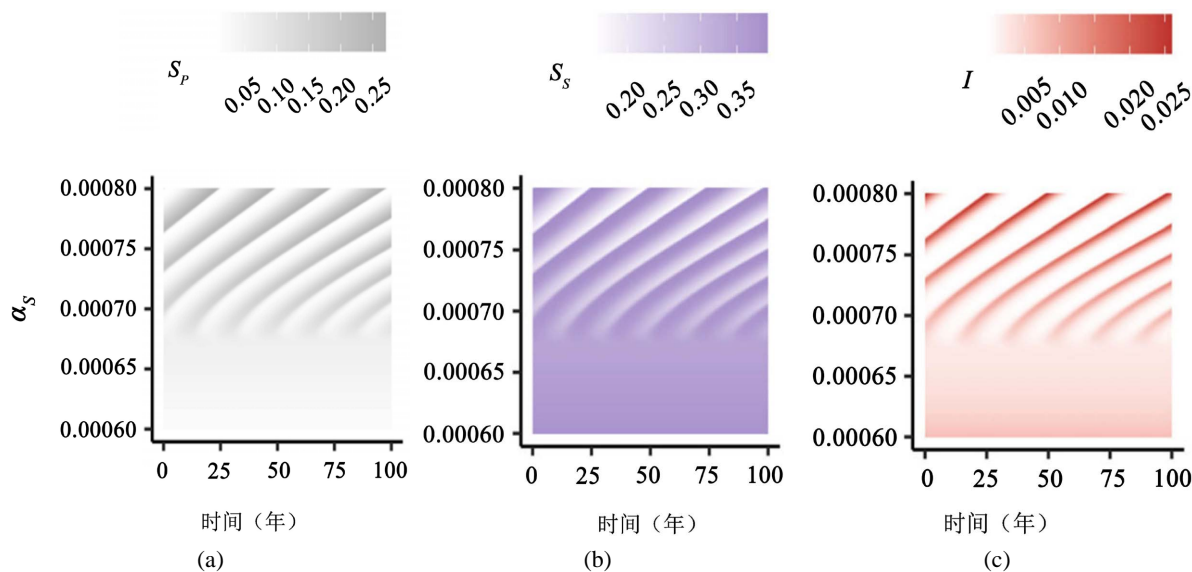


Figure 3. Transition to endogenous periodicity
图 3. 向内生周期性过渡

图 3: PIM 触发内生周期性的示例。作为 PIM 的(a) S_p 、(b) S_s 和(c) I 的时间序列的热图是变化的。在所有面板中, $\beta=2.5$, $\gamma=1$, $\alpha_l=0$, $\mu=\frac{1}{50(52)}$ 和 $\varepsilon=1$ 。为了获得这些热图, 我们模拟了 500 年, 初始条件(第一周)为 $I(t_0)=10^{-9}$, $S_p(t_0)=1-I(t_0)$, $S_s(t_0)=0$ 。对于热图, 我们放弃前 400 年, 绘制第 400 (52)

+ 1 至 500 (52)周。

在图 3 中, 我们说明了随着 PIM 的增加, 从稳定的地方性平衡到周期性平衡的转变。由于这些参数值的结果周期比图 2(a)、图 2(c)、图 2(e)中的周期短, 因此我们将周数 $(52 \times 400) + 1$ 绘制为 52×500 。如图 3(c)所示, 对于不导致循环的较小 α_s 值, 与地方均衡值相比, 周期性行为可能导致 $I(t)$ 的较大变化。有趣的是, PIM 越大, 周期的感染峰值似乎越高(图 3(c))。我们还突出显示 $S_s - S_p$ 相位平面中的极限循环示例(注意, 我们绘制了 $(52 \times 300) + 1$ 至 52×500 周的图来说明之前 $S_s - S_p$ 相平面中的行为, 如图 3 所示)。

由于疾病传播通常是季节性的, 我们研究了年强迫传播率的影响, $\beta(t) = \beta_0(1 + \delta)\sin(2\pi t/52)$, 当 PIM 较弱且地方病平衡稳定时, 传播的季节性变化会导致年度周期(图 S3A)。然而, 当 PIM 启用周期时, 我们发现增加季节性传输速率会导致复杂的动力学(图 S3B-S3D)。特别是, 小疫情爆发后立即出现大疫情; 然后减弱, 慢慢减少到感染水平非常低。在这段时间里, 易感人群不断增加, 从而使这一过程得以重复。

c) 其他特征对流行病的影响 感染后死亡率的动态变化

为了确定 PIM 对流行病动态的影响, 我们专注于最简单的类似 SIS 的模型包括 PIM, 但不包括活动性感染或康复后的免疫力。然而, 直接传播的疾病往往偏离这些基本假设, 模型复杂性的增加可能会对流行病动力学产生微妙的影响。特别是, 这些额外的生物复杂性可以与由 PIM 驱动的突发性周期性相互作用。我们来说明下面的一些例子。

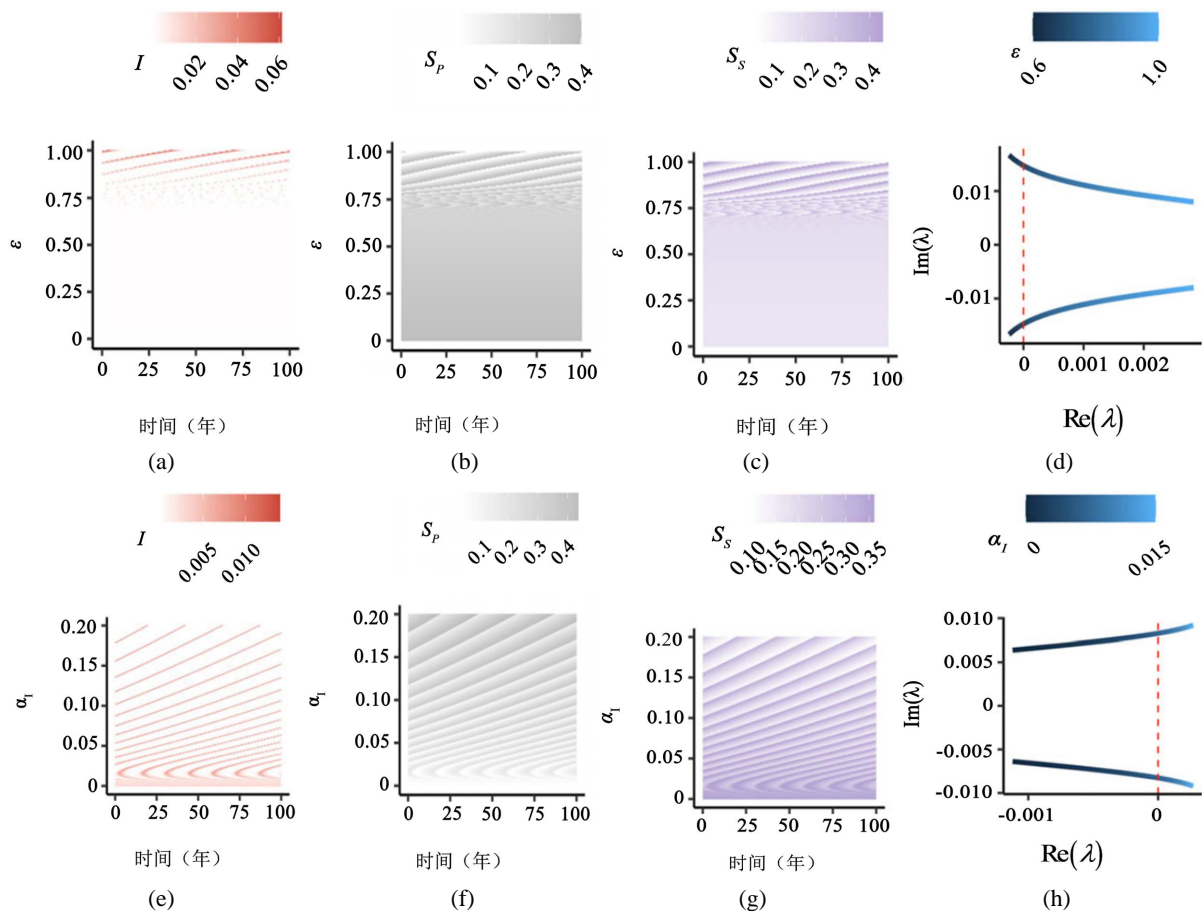


Figure 4. Impact of host immunity; Impact of mortality during active infection

图 4. 宿主免疫影响; 活动性感染期间死亡率的影响

图 4: 附加宿主和病原体特征与 PIM 的相互作用。(a)~(d) 宿主免疫对 PIM 流行病动态影响的说明性例子。(a)~(c) 中的热图如图 3 所示, 但变化的是 ε 而不是 α_s 。(d) 如图 2(b), 图 2(d), 图 2(f), 图 2(h) 所示, 但 ε 变化。在(a)~(d)中, $\beta=2.5$, $\alpha_s=0.001$, $\gamma=1$, $\alpha_i=0$, $\mu=\frac{1}{50(52)}$ 。(e)~(h) 活动性感染期间疾病引起的死亡率影响的说明性例子。面板(e)~(g)如图 3 所示, 但 α_i 变化而不是 α_s 。(h) 与(d) 相同, 但 α_i 的变化不是 ε 。在(e)~(h)中, $\beta=2.5$, $\varepsilon=1$, $\alpha_s=0.00065$, $\mu=\frac{1}{50(52)}$, $\gamma=1$ 和 $\mu=\frac{1}{50(52)}$ 。对于(a)~(c)和(e)~(g) 的热图, 如图 3(a) 所示, 绘制了 400 (52) 周 + 1 至 500 (52) 周。

1) 宿主免疫

许多疾病不表现出典型的 SIS 型特征, 宿主在恢复后会产生一些免疫力。例如, 麻疹在恢复后引起非常强大的免疫力。其他病原体, 如呼吸道合胞病毒或轮状病毒, 会引起对再感染的免疫, 但它是不完整的[11]。在这些情况下, $\varepsilon < 1$, 即亲属对再次感染的易感性低于对初次感染的易感性。我们发现, 在部分免疫的情况下, PIM 仍然可以出现周期性(图 4(a)~(d))。

在感染后宿主免疫“完美”且不可能再感染的极限情况下, 即 $\varepsilon = 0$, 则地方性平衡 \hat{E} 是局部渐近稳定的。这一结果表明, 对于在 SIS 病例中诱发循环的固定 PIM 值, 足够强大的宿主免疫可催化流行病循环崩溃至地方性平衡。我们在图 4(a)~(d) 中说明了这种转换。直观地看, 随着免疫力的增强和关键“崩溃”点的临近, 更频繁的流行病发生了(图 4(a)), 易感性的格局也相应发生了变化(图 4(b), 图 4(c))。如果 PIM 较高, 则周期性可能持续存在抗扰度更强, 即 ε 的值较小。

2) 活动性感染期间病原体引起的死亡

到目前为止, 我们关注的是在活动性感染期间没有病原体诱导的死亡率的情况, 即 $\alpha_i = 0$ 。然而, 病原体会导致一些具有传染性的个体在感染期间死亡。因此, 我们接下来放松这一初始假设, 并研究感染期间疾病导致的死亡(即 $\alpha_i > 0$) 对 PIM 流行病动力学的影响。

当不存在 PIM 时, 我们证明了地方性均衡在 $R_0 > 1$ 时是局部渐近稳定的。令人惊讶的是, 我们发现, 在一些有限的 PIM 不足以自行触发循环的情况下, 活动性感染期间的疾病诱导死亡率可能导致从稳定的地方病状态向周期性转变(图 4(e)~(h))。因此, 该分析表明, 感染期间疾病导致的死亡会加剧 PIM 对流行病动态的影响。

4. 讨论与结论

在简单流行病学模型中寻找周期性一直是一个研究重点。Liu 等人[12] 使用非线性发生率来模拟传播, 发现多种行为是可能的, 包括周期解。Hethcote 等人[13] 证明了具有三个或更多恢复类的 SIRS 模型可以出现周期性。在这一结果的推广中, 在具有四个或更多感染阶段的 SIS 模型中, 通过 Hopf 分支可以出现循环。此外, 在一个简单的数学模型中, 研究发现免疫启动可以引起周期性。相比之下, 可以制定了一个 SIRS 模型, 该模型具有指数级出生和死亡, 并且感染和康复类别的死亡率都可能增加。在该模型中, 每个隔间中个体比例的独特地方性平衡是全局渐近稳定的。

在这里, 我们使用了一个简单的数学模型来表明 PIM 与回归(某些)易感性相结合可以导致周期性。这一关键结果的直觉是 PIM 通过影响次级易感群体来干扰再次感染。当出现周期性时, 研究表明, 周期的长度部分由传输速率的大小决定(注意, 传输速率越大, PIM 的速率就越大)。此外, 我们发现活动性感染期间疾病引起的死亡可以协同促进循环。相比之下, 强大的宿主免疫力(通过对再次感染的低相对易感性获得)降低了次级易感群体对流行病动态的影响, 因此可能导致循环行为的消失。因此, 对于完全免疫或几乎免疫的儿童感染, 如麻疹, 我们的结果表明 PIM 不会从质量上改变动态(即没有潜在的周期性)。另一方面, 对于动力学传染病在恢复后不会引起终身免疫, 强调了一个被忽视但可能非常常见的复杂性

驱动因素, 周期出现。特别是, 我们的发现揭示了(潜在的部分)易感个体的特征, 除了他们对再次感染的潜在易感性之外, 还可以破坏流行病动态的稳定性。解开这些特征需要简单的模型以及详细的数据收集和分析。特别强调了在没有强大免疫力的传染病系统中量化 PIM 的必要性。

由于已有证据表明 SARS-CoV-2 感染可导致康复后死亡率升高, 研究的结果表明, 确定 α_s 的值对于预测未来 SARS-CoV-2 的动态非常重要。此外, 鉴于 PIM 含量低可能会引发周期性变化, 这种现象可能在可能导致早期死亡的流行性地方病中广泛存在。为了测量 PIM, 设计了大型队列研究, 研究 SARS-CoV-2 及其以后的免疫流行病学和进化可能包括明确的长期发病率和死亡率。在研究的基础上, 还有许多其他潜在的未来途径需要调查。特别是, 我们假设了类似 SIS 的动力学, 即个体要么终身免疫, 要么在康复后立即(潜在地)再次感染。然而, 在恢复(部分)易感性(类似于 SIR(S)模型之前, 应确定一段“完全免疫”时期的影响, 例如应确定超越流感免疫的毒株。同样, 我们忽略了急性感染后没有(或很少)额外死亡风险的短期恢复期的可能性, 随后 PIM 增加。我们还考虑了一个同质的人口与被忽视的年龄异质性。由于不同年龄组之间和不同年龄组之间的传播模式可能不同(例如, 老年人可能较少参与传播), 未来的工作应检查 PIM 和年龄结构的融合。由于发病率升高和再次感染之间的相互作用, 我们的模型中出现了周期性, 我们推测, 要么是一段完全免疫的时期, 要么是 PIM 降低后发病率增加的短暂恢复期, 要么是年龄结构(老年人, 或年轻人和老年人患 PIM 的风险都升高)仍然会导致周期性, 只要这种相互作用仍然存在。也许更重要的是, 疫苗接种可以对病原体动力学产生重要的流行病学和进化效应。接种疫苗可以预防(或降低)通过宿主免疫感染的可能性反应。此外, 正如 SARS-CoV-2 所强调的那样, 疫苗还可能潜在地降低感染后长期症状(长冠状病毒)的可能性, 甚至可能减少接种疫苗前感染者的长期症状。这种长期症状的减少可能代表 PIM 的减少。因此, 应调查疫苗接种对 PIM 流行病动态的影响。

就宿主对感染的反应而言, 我们采取了一个简化的假设, 即继发性和继发性感染相当于原发性感染。然而, 感染的传播能力和持续时间可能不同。特别是, 如果存在宿主免疫, 则可能与原发性感染相比, 再次感染的传播性更低, 持续时间更短。未来的工作应该研究这些其他形式的免疫对 PIM 流行病动态的影响。与此相关, 假设继发性感染恢复后的敏感性与原发性感染恢复后的敏感性相同。然而, 在现实中, 它们的特征可能不同。首先, 由于多重感染造成的长期损害, PIM 可能随着感染数量的增加而增加。其次, 当宿主经历多次感染时, 免疫力可能会变得越来越强。因此, 合并了多个类别的易感性, 具有潜在的不同程度 PIM 为未来的研究提供了一条卓有成效的途径。虽然我们已经制定了种群水平的模型, 但未来的一个关键方向是采用宿主内动力学的跨尺度建模方法。这样的模型可能能够解开形成的潜在机制 PIM, 活动性感染期间疾病引起的死亡率, 以及恢复后的免疫力。其他有趣的途径是学习 PIM 和不同的出生功能形式之间的潜在相互作用, 或野生动物种群中的动态出生, 并检查随机性的影响(作为潜在的驱动因素和局部灭绝)。最后, 虽然我们在模型中关注的是长期行为, 但对 PIM 产生的瞬态动力学进行表征, 了解生态学中的瞬态动力学将是有益的。总的来说, 我们的研究结果强调了在人群中对不同程度的易感性进行特征化的重要性, 以及随着易感性的变化, 个体的生活史轨迹。特别是, 已经说明了易感个体在康复后特征的微小变化(即死亡率增加)会导致惊人的人口水平效应。一般来说, 我们的工作强调使用简单的流行病学模型来获得定性的见解, 由于 PIM 在最简单的模型公式中包含了周期, 因此我们的工作强调了在更大、更难以处理的流行病动力学模型中研究 PIM 影响的重要性。同时, 我们的结果表明, 量化 PIM 的实证研究是可预测性的关键。

基金项目

陕西省哲学社会科学研究专项(2023HZ0808)。

参考文献

- [1] Uusküla, A., Jürgenson, T., *et al.* (2022) Long-Term Mortality Following SARS-CoV-2 Infection: A National Cohort Study from Estonia. *The Lancet Regional Health-Europe*, **18**, Article ID: 100394. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100394>
- [2] Bhaskaran, K., Rentsch, C.T., *et al.* (2022) Overall and Cause-Specific Hospitalisation and Death after COVID-19 Hospitalisation in England: A Cohort Study Using Linked Primary Care, Secondary Care, and Death Registration Data in the OpenSAFELY Platform. *PLOS Medicine*, **19**, e1003871. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003871>
- [3] Bengtsson, T. and Lindstrom, M. (2003) Airborne Infectious Diseases during Infancy and Mortality in Later Life in Southern Sweden, 1766-1894. *International Journal of Epidemiology*, **32**, 286-294. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg061>
- [4] Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. and Al-Aly, Z. (2022) Long-Term Cardiovascular Outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, **28**, 583-590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- [5] Munoz, N., Castellsague, X., de Gonzalez, A.B. and Gissmann, L. (2006) Chapter 1: HPV in the Etiology of Human Cancer. *Vaccine*, **24**, S1-S10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115>
- [6] Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B.C., *et al.* (2022) Longitudinal Analysis Reveals High Prevalence of Epstein-Barr Virus Associated with Multiple Sclerosis. *Science*, **375**, 296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>
- [7] Levine, K.S., Leonard, H.L., *et al.* (2023) Virus Exposure and Neurodegenerative Disease Risk across National Bio-banks. *Neuron*, **111**, 1086-1093.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.12.029>
- [8] Humphreys, N.E., Xu, D., Hepworth, M.R., Liew, F.Y. and Grecis, R.K. (2008) IL-33, a Potent Inducer of Adaptive Immunity to Intestinal Nematodes. *Journal of Immunology*, **180**, 2443-2449. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2443>
- [9] Bjørnstad, O.N., Shea, K., Krzywinski, M. and Altman N. (2020) The SEIRS Model for Infectious Disease Dynamics. *Nature Methods*, **17**, 557-558. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0856-2>
- [10] Saad-Roy, C.M., Wagner, C.E., *et al.* (2020) Immune Life History, Vaccination, and the Dynamics of SARS-CoV-2 over the Next 5 Years. *Science*, **370**, 811-818. <https://doi.org/10.1126/science.abd7343>
- [11] Becker, A.D. and Grenfell, B.T. (2017) tsiR: An R Package for Time-Series Susceptible-Infected-Recovered Models of Epidemics. *PLOS ONE*, **12**, e0185528. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185528>
- [12] Liu, W.M., Hethcote, H.W. and Levin, S.A. (1987) Dynamical Behavior of Epidemiological Models with Nonlinear Incidence Rates. *Journal of Mathematical Biology*, **25**, 359-380. <https://doi.org/10.1007/BF00277162>
- [13] Hethcote, H.W., Stech, H.W. and van den Driessche, P. (1981) Nonlinear Oscillations in Epidemic Models. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **40**, 1-9. <https://doi.org/10.1137/0140001>