

基于双线性发生率的耐药结核病模型的 动力学分析

赵 灿

北京建筑大学理学院, 北京

收稿日期: 2025年10月11日; 录用日期: 2025年11月4日; 发布日期: 2025年11月11日

摘 要

本研究在七个仓室耐药结核病动力学模型基础上, 将标准发生率改为双线性发生率, 并对其动力学性质进行了深入分析。通过构造Lyapunov函数和利用Routh-Hurwitz判据, 我们证明了当基本再生数 $R_0 < 1$ 时, 系统的无病平衡点是全局渐近稳定的; 当 $R_0 > 1$, 系统存在唯一的地方病平衡点。进一步地, 我们结合世界卫生组织(WHO)的公开数据对模型参数进行了重新拟合。数值模拟结果说明降低传播率和加强潜伏染病者干预是目前最有效的防控策略; 通过综合干预措施中国有望在2035年实现终结结核病的目标。本研究为耐药结核病防控策略的制定提供了理论依据和量化评估工具。

关键词

结核病, 耐药性, 动力学模型, 定性分析

Dynamic Analysis of a Multidrug-Resistant Tuberculosis Model Based on Bilinear Incidence Rates

Can Zhao

School of Science, Beijing University of Civil Engineering and Architecture, Beijing

Received: October 11, 2025; accepted: November 4, 2025; published: November 11, 2025

Abstract

This study replaces the standard incidence rate with a bilinear incidence rate in a seven-compartment drug-resistant tuberculosis (DR-TB) dynamics model and analyze its dynamic properties. By constructing a Lyapunov function and applying the Routh-Hurwitz criterion, we demonstrate that when

the basic reproduction number $R_0 < 1$, the disease-free equilibrium point is globally asymptotically stable. When $R_0 > 1$, the system possesses a unique endemic equilibrium point. Furthermore, model parameters were refitted using publicly available data from the World Health Organization (WHO). Numerical simulations not only validated the theoretical analysis but also indicated that China could achieve the goal of ending tuberculosis by 2035 through comprehensive intervention measures. This study provides a theoretical foundation and quantitative assessment tools for formulating drug-resistant tuberculosis control strategies.

Keywords

Tuberculosis, Drug Resistance, Dynamic Modeling, Qualitative Analysis

Copyright © 2025 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

肺结核(TB)是一种由结核分枝杆菌引起的慢性呼吸道传染病,已成为全球公共卫生领域的重大威胁[1]。在结核病防控进程中,耐药结核病(DR-TB)的出现与蔓延进一步加剧了防控难度,由于药物敏感结核病(DS-TB)的自发突变及抗菌药物的不规范使用,耐多药结核病和广泛耐药结核病的流行范围也持续扩大,不仅延长了治疗周期、增加了治疗成本,还显著降低了患者治愈率,成为实现结核病防控目标的核心障碍[2]。

为应对这一挑战,WHO于2014年提出“终结结核病战略”,明确要求到2035年,以2015年为基线,将结核病死亡率降低95%、发病率降低90%,并消除结核病导致的灾难性家庭支出[3]。然而,全球结核病防控进展远未达预期。对于中国而言,尽管结核病防控工作已取得显著成效,但DR-TB的高负担仍是关键瓶颈,中国DR-TB总体流行率介于24.6%~37.8%之间,每年新增或复发结核病病例中约30%为DR-TB病例[4],因此,有效控制DR-TB的传播已成为我国实现“终结结核病战略”目标的关键。

数学建模作为演示传染病传播趋势、评估干预措施效果的重要工具,在结核病防控研究中得到广泛应用。1962年,Waaler等首次构建结核病动力学模型,证实了数学方法在结核病传播研究中的价值,其参数估计思路为后续模型发展提供了重要参考[5];2018年,张华龙等通过动力学模型分析了耐药肺结核的传播过程,分析影响耐药结核传播的关键因素,包括病人隔离、治疗策略、药物耐药性水平以及社会经济因素等,从这些角度说明了加强早期诊断和治疗对于控制耐药结核的传播的重要性[6]。Xu等结合中国2005~2018年全国结核病监测数据、人口统计数据及结核病信息管理系统数据,构建了区分DS-TB与DR-TB的SEIR七室模型,通过最小二乘法进行参数拟合,得到结核病基本再生数为0.6993并预测多干预措施联合实施可提前实现2035年目标[7]。该研究为中国DR-TB防控提供了量化依据,但仍存在理论与应用层面的拓展空间:首先,模型未进行系统的动力学性质分析,而平衡点的稳定性是判断模型合理性和预测有效性的重要理论基础;另外,模型采用标准发生率,即假设接触率与总人口数相关,在传染病建模中,该形式适用于人口规模较大、接触总人口数制约的情形,而双线性发生率,即接触率与易感者和染病者数量乘积成正比,在理论分析中更为简便,有助于揭示系统的本质特征,且二者在干预效果评估中可能存在差异。

在DR-TB传播建模中,双线性发生率的优势在于参数简约性与传播动力学的直观表征。双线性发生率仅需估计单一传播系数 β ,符合我国当前DR-TB监测数据有限的现实条件,减少待估参数可以降低模型的不确定性,使结果更加稳健。当前DR-TB染病者中,耐多药结核病(MDR-TB)和广泛耐药结核病占比持续增大,而基因组分析表明,中国的MDR-TB传播主要由高传播性的北京基因型菌株驱动,其传播具有局部

聚集性，双线性发生率能较好地刻画此类由优势菌株驱动的局部聚集性传播[8]。此类场景中易感者与染病者的接触频率确与两者数量乘积成正比，符合基本假设。在公共卫生决策层面，该模型的参数具有明确的流行病学解释，使干预措施与传播系数之间的关联更为直接，有利于模型成果向防控实践转化。

在结核病全球流行态势严峻的背景下，干预措施的优化与落地成为突破防控瓶颈、达成 2035 年目标的核心。当前国际社会已形成诊断、治疗、管理为一体的干预体系，但是由于技术应用不均，以及实施质量的差异性导致防控效果大有不同，凸显了深入研究的必要性。当下的干预措施提升可分为三个方面，诊断干预的精准化。传统痰涂片镜检虽成本低廉，但敏感性不足，而分子生物学技术的突破实现了诊断升级：WHO 推荐的靶向二代测序(NGS)技术可快速检测耐药突变，配套测序门户已整合 5.6 万条基因组数据，为精准分型提供支撑[9]。中国通过实验室网络下沉，使 98.5% 的县级机构具备分子耐药检测能力，将诊断延迟从 29.5 天缩短至 0 天，耐药患者发现率提升至 93.3%，印证了技术普及对干预时效的关键作用。治疗方面的新的变化。新型药物的应用打破了传统治疗局限：贝达喹啉通过抑制 ATP 合成酶发挥杀菌作用，利奈唑胺等药物联合使用使耐多药结核病(MDR-TB)治愈率显著提升[10]。中国云南试点的 9~12 个月短程化疗方案覆盖率达 100%，配合免费核心二线药物供给，使 89.7% 的患者实现全口服治疗，纳入治疗率较 2017 年提高了 1.3 倍[11]。管理干预的体系化。“分级防治”服务体系通过疾控机构统筹、定点医院诊疗、基层随访的联动机制，构建了闭环管理网络，辅以一个案管理系统与同伴咨询平台，有效降低了治疗中断率；医保报销比例提升至 70%~90% 的政策设计，进一步减轻患者负担，以保障治疗依从性[12]。这些干预措施的精进均为达到 2035 消除结核病目标提供巨大的能量，多项联合措施的实施是必要的。

本研究以 Xu 等的 SEIR 七室模型为基础，开展两方面拓展研究。第一，理论层面将原模型的标准发生率改为双线性发生率，结合稳定性理论、Lyapunov 函数构造等方法，严格证明模型无病平衡点和地方病平衡点的稳定性条件，明确 R_0 与平衡点稳定性的关联；第二，数值模拟部分利用 WHO 中国结核病预测数据对模型关键参数进行重新拟合，通过数值模拟验证理论分析结果，并对比联合干预策略的长期效果，量化不同策略下 DR-TB 发病率的变化趋势。

2. 模型分析

2.1. 模型建立

耐药性肺结核模型见系统(1)，其对应的疾病传播框图见图 1。系统共包括七个仓室，分别为易感者 S ，药敏结核潜伏者 E_s ，药敏结核患者 I_s ，药敏结核治愈者 R_s ，耐药结核潜伏者 E_r ，耐药结核患者 I_r 以及耐药结核治愈者 R_r ，模型遵循如下假设：1) 考虑常数输入率 Λ 和自然死亡率 μ ；2) 考虑结核病导致的额外死亡率 d ；3) 结核病的传播效果使用双线性发生率；4) DR-TB 可通过原发性感染和 DS-TB 患者治疗失败获得的继发性耐药两种途径产生。

基于以上假设，建立的耐药结核病传播模型，见公式(1)

$$\begin{cases} \dot{S} = \Lambda - \beta_s SI_s - \beta_r SI_r - \mu S, \\ \dot{E}_s = \beta_s SI_s - (v + \mu) E_s, \\ \dot{I}_s = v E_s + w_s R_s - (rc_s + (1-r)c) I_s - (\mu + d) I_s, \\ \dot{R}_s = rc_s I_s - (w_s + \mu) R_s, \\ \dot{E}_r = \beta_r SI_r - (v + \mu) E_r, \\ \dot{I}_r = v E_r + w_r R_r + (1-r)c I_s - (c_r + \mu + d) I_r, \\ \dot{R}_r = c_r I_r - (w_r + \mu) R_r. \end{cases} \quad (1)$$

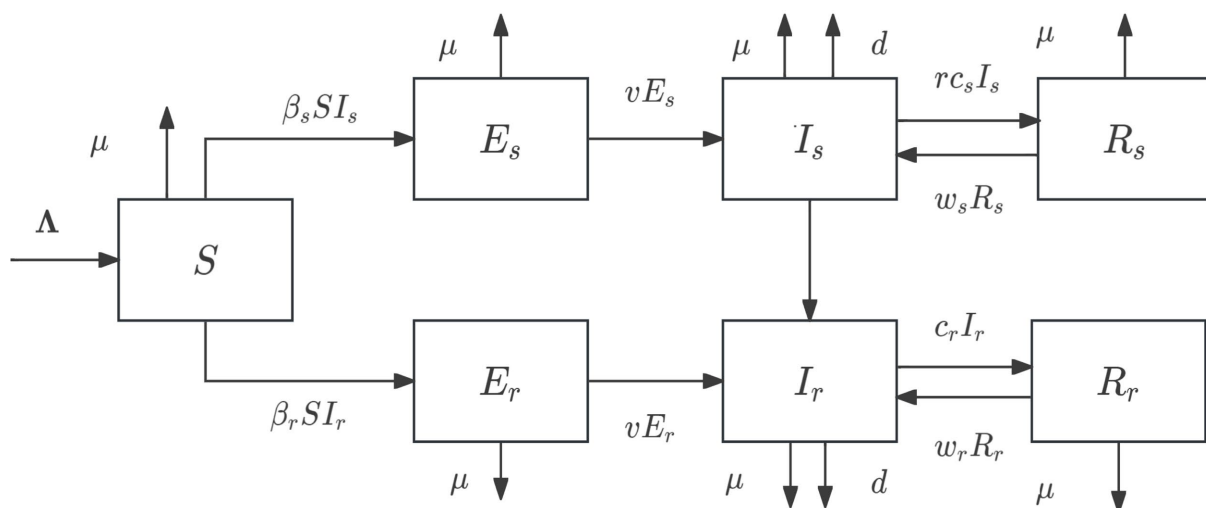


Figure 1. Transmission diagram for a drug-resistant tuberculosis model

图 1. 考虑耐药肺结核模型传播框图

其中

Λ 为常数输入率;

β_s, β_r 表示药敏患者与耐药患者的接触感染系数;

r 为药敏患者成功治疗的比例;

c 为药敏患者因治疗不当等原因成为获得性耐药患者的比例;

c_s, c_r 表示药敏患者与耐药患者的治愈率;

μ 为自然死亡率;

d 为因病死亡率。

运用下一代矩阵法, 记 $A_1 = rc_s + (1-r)c + \mu + d > 0$, $A_2 = c_r + \mu + d > 0$,

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta_s S I_s \\ 0 \\ \beta_r S I_r \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} v E_s + \mu E_s \\ (rc_s + (1-r)c + \mu + d) I_s - v E_s \\ v E_r + \mu E_r \\ (c_r + \mu + d) I_r - v E_r - (1-r)c I_r \end{bmatrix},$$

$$F(x_0) = \begin{bmatrix} 0 & \beta_s S_0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_r S_0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V(x_0) = \begin{bmatrix} v + \mu & 0 & 0 & 0 \\ -v & rc_s + (1-r)c + \mu + d & 0 & 0 \\ 0 & 0 & v + \mu & 0 \\ 0 & -(1-r)c & -v & c_r + \mu + d \end{bmatrix},$$

$$V^{-1}(x_0) = \begin{bmatrix} \frac{1}{v + \mu} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{(v + \mu) A_1} & \frac{1}{A_1} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{v + \mu} & 0 \\ \frac{v(1-r)c}{(v + \mu) A_1 A_2} & \frac{(1-r)c}{A_1 A_2} & \frac{v}{(v + \mu) A_2} & \frac{1}{A_2} \end{bmatrix},$$

$$|\lambda - FV^{-1}| = \lambda^2 \left(\lambda - \frac{\beta_s S_0 v}{(v + \mu) A_1} \right) \left(\lambda - \frac{\beta_r S_0 v}{(v + \mu) A_2} \right) = 0,$$

得到系统中药敏患者的基本再生数为

$$R_0^s = \frac{\beta_s S_0 v}{(v + \mu)(rc_s + (1-r)c + \mu + d)},$$

耐药患者的基本再生数为

$$R_0^r = \frac{\beta_r S_0 v}{(v + \mu)(c_r + \mu + d)},$$

整个系统的基本再生数为

$$R_0 = \max \{R_0^s, R_0^r\}.$$

2.2. 平衡点的稳定性分析

定理 1 (正不变性) 对 $\forall t \geq 0$, 系统(1)过初值 $\phi := (\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4, \phi_5, \phi_6, \phi_7)$ 的解 $u(t)$ 在 $[0, \infty]$ 存在唯一, 非负且最终有界。满足[13]

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (S + E_s + I_s + R_s + E_r + I_r + R_r) = \frac{\Lambda}{\min \{\mu, d\}}.$$

证明 由微分方程解的存在唯一性定理, 系统(1)过 $\phi \in \mathbb{R}^7$ 的解在最大存在区间 $[0, \infty]$ 唯一, 其中 $0 < T_\phi < \infty$, 解 $u(t)$ 在小区间 $[0, T]$ 非负, 对 $\forall \varepsilon > 0$ 以及 $\forall \delta \in (0, T_\phi)$, 由微分方程解对参数的连续依赖性定理, 系统(1)过 ϕ 的解 $u(t, \varepsilon) = (u_1(t, \varepsilon), u_2(t, \varepsilon), u_3(t, \varepsilon), u_4(t, \varepsilon), u_5(t, \varepsilon), u_6(t, \varepsilon), u_7(t, \varepsilon))^T$ 一致存在, 且关于 ε 连续。且当 $u_i(t, \varepsilon) = 0$ 时其导数大于等于 0。对于 $t \in (0, \delta)$, 有 $u(t, \varepsilon)$ 远大于 0。故对 $\forall t \in [0, \delta)$, $u(t) = u(t, 0) \geq 0$ 。即, $\forall t \in (0, T_\phi)$, $u(t) \geq 0$ 。接下来证明系统(1)的有界性。令 $N = S + E_s + I_s + R_s + E_r + I_r + R_r$, 有

$$\begin{aligned} N' &= \Lambda - \mu N - d(I_s + I_r) \\ &\leq \Lambda - \min \{\mu, d\} N \end{aligned}$$

故 $u(t)$ 在 $[0, T)$ 上有界。由常微分方程解的延拓定理可得 $T_\phi = +\infty$ 证明完毕。

$$\Omega = \left\{ (S, E_s, I_s, R_s, E_r, I_r, R_r) : \begin{aligned} &S > 0, E_s \geq 0, I_s \geq 0, R_s \geq 0, E_r \geq 0, I_r \geq 0, R_r \geq 0 \\ &S + E_s + I_s + R_s + E_r + I_r + R_r \leq \frac{\Lambda}{\min \{\mu, d\}} \end{aligned} \right\}$$

是系统(1)的正不变集, 下面考虑系统在 Ω 上的动力学性态。

显然系统(1)始终存在无病平衡点 $E^0 = (S_0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, 其中 $S_0 = \frac{\Lambda}{\mu}$ 。对于无病平衡点的稳定性有

定理 2:

定理 2 (无病平衡点的稳定性) 1) 当 $R_0 < 1$, $w_s = w_r = 0$ 时, 无病平衡点 E^0 是局部渐近稳定的; 2) 当 $R_0 < 1$, $\beta_s \leq rc_s + \mu$ 且 $\beta_r \leq c_r + \mu$, $d = w_s = w_r = 0$ 时, 无病平衡点 E^0 是全局渐近稳定的。

证明 先证无病平衡点 E^0 的局部稳定性。当 $w_s = w_r = 0$ 时, 系统(1)在无病平衡点 E^0 处的 Jacobian 矩阵为

$$J_{E_0} = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta_s S_0 & 0 & 0 & -\beta_r S_0 & 0 \\ 0 & -(v+\mu) & \beta_s S_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & v & -A_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & rc_s & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(v+\mu) & \beta_r S_0 & 0 \\ 0 & 0 & (1-r)c & 0 & v & -A_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_r & -\mu \end{pmatrix}$$

特征方程

$$f(\lambda) = |\lambda E - J_{E_0}| = (\lambda + \mu)^3 f_1(\lambda) f_2(\lambda)$$

其中

$$f_1(\lambda) = \lambda^2 + (v + \mu + A_1)\lambda + (v + \mu)A_1(1 - R_0^s)$$

$$f_2(\lambda) = \lambda^2 + (v + \mu + A_2)\lambda + (v + \mu)A_2(1 - R_0^r)$$

当 $R_0 < 1$ 时, 有 $R_0^s < 1$, $R_0^r < 1$ 。

显然 $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = -\mu < 0$, 另外 λ_4, λ_5 满足 $f_1(\lambda) = 0$, λ_6, λ_7 满足 $f_2(\lambda) = 0$ 。

对于 $f_1(\lambda)$

$$\Delta_1 = v + \mu + A_1 > 0, \Delta_2 = \begin{vmatrix} v + \mu + A_1 & 1 \\ 0 & (v + \mu)A_1(1 - R_0^s) \end{vmatrix} > 0,$$

由 Routh-Hurwitz 判别法, 可知 λ_4, λ_5 均具有负实部。

对于 $f_2(\lambda)$

$$\Delta'_1 = v + \mu + A_2 > 0, \Delta'_2 = \begin{vmatrix} v + \mu + A_2 & 1 \\ 0 & (v + \mu)A_2(1 - R_0^r) \end{vmatrix} > 0,$$

由 Routh-Hurwitz 判别法, 可知 λ_6, λ_7 均具有负实部。

可知系统(1)的 Jacobian 矩阵的所有特征值均具有负实部, 则可知当 $R_0 < 1$, $w_s = w_r = 0$ 时, 无病平衡点 E^0 是局部渐近稳定的。

接下来证明 E^0 的全局吸引性。令

$$L = B \left(S - S_0 - S_0 \ln \frac{S}{S_0} \right) + BE_s + I_s + BE_r + I_r,$$

其中参数 B 满足

$$1 < B < \min \left\{ \frac{rc_s + \mu}{\beta_s}, \frac{c_r + \mu}{\beta_r} \right\}.$$

在无病平衡点 E^0 附近, 当 $d = w_s = w_r = 0$ 时, 由 $S_0 = \frac{\Lambda}{\mu}$ 得

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \Lambda - \mu S - \beta_s I_s S - \beta_r I_r S \\ &= S \left(\frac{\Lambda}{S} - \mu - \beta_s I_s - \beta_r I_r \right) \\ &= S \left[\Lambda \left(\frac{1}{S} - \frac{1}{S_0} \right) - \beta_s I_s - \beta_r I_r \right]. \end{aligned}$$

则 L 沿着系统(1)的全导数为

$$\begin{aligned} L' &= B \frac{S-S_0}{S} S' + BE'_s + I'_s + BE'_r + I'_r \\ &= B(S-S_0) \left[\Lambda \left(\frac{1}{S} - \frac{1}{S_0} \right) \right] - BS[\beta_s I_s + \beta_r I_r] + BS_0[\beta_s I_s + \beta_r I_r] + BS\beta_s I_s - B(v+\mu)E_s + vE_s \\ &\quad - [rc_s + (1-r)c + \mu]I_s + BS\beta_r I_r - B(v+\mu)E_r + vE_r - (c_r + \mu)I_r \\ &= -B\Lambda \frac{(S-S_0)^2}{SS_0} - (B-1)vE_s - B\mu E_s + [B\beta_s - (rc_s + \mu)]I_s - (B-1)vE_r - B\mu E_r + [B\beta_r - (c_r + \mu)]I_r. \end{aligned}$$

可见当 $R_0 < 1$, $d = w_s = w_r = 0$ 时, 当 B 满足假设条件, 即满足 $\beta_s \leq rc_s + \mu$ 且 $\beta_r \leq c_r + \mu$, $L' \leq 0$ 且仅在无病平衡点 E^0 处可取等号。全局吸引性得证。由不变集原理可得此时无病平衡点 E^0 全局渐近定。

下面考虑地方病平衡点的存在性。

定理 3 (地方病平衡点的存在性和唯一性) 当 $R_0 > 1$ 且 R_0^s 与 R_0^r 满足一定的约束条件时, 系统(1)存在地方性平衡点, 且是唯一的。

证明 令系统(1)右端等于 0, 即求解方程组(2)

$$\begin{cases} \Lambda - \beta_s SI_s - \beta_r SI_r - \mu S = 0, \\ \beta_s SI_s - (v + \mu)E_s = 0, \\ vE_s - (rc_s + (1-r)c)I_s - (\mu + d)I_s = 0, \\ rc_s I_s - \mu R_s = 0, \\ \beta_r SI_r - (v + \mu)E_r = 0, \\ vE_r + (1-r)cI_s - (c_r + \mu + d)I_r = 0, \\ c_r I_r - \mu R_r = 0. \end{cases} \quad (2)$$

根据方程组(2)可得

$$\begin{aligned} R_s^* &= \frac{rc_s}{\mu} I_s^*, \\ E_s^* &= \frac{A_1}{v} I_s^*, \\ R_r^* &= \frac{c_r}{\mu} I_r^*, \\ E_r^* &= \frac{A_2}{v} I_r^* - \frac{(1-r)c}{v} I_s^*, \\ S^* &= \frac{\Lambda}{\mu + \beta_s I_s^* + \beta_r I_r^*} = \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{v + \mu}{\mu} \left(\frac{rc_s + \mu + d}{v} I_s^* + \frac{A_2}{v} I_r^* \right). \end{aligned}$$

分别将 S^*, E_s^*, R_s^* 代入(2)中第二个方程可得

$$\beta_s I_s^* \left[\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{v + \mu}{\mu} \left(\frac{rc_s + \mu + d}{v} I_s^* + \frac{A_2}{v} I_r^* \right) \right] - (v + \mu) \frac{A_1}{v} I_s^* = 0,$$

化简得到

$$I_r^* = A_{11} I_s^* + A_{12},$$

即

$$I_s^* = \frac{1}{A_{11}} I_r^* - \frac{A_{12}}{A_{11}},$$

$$\text{其中 } A_{11} = -\frac{rc_s + \mu + d}{A_2}, \quad A_{12} = \frac{(R_0^s - 1)\mu A_1}{\beta_s A_2}.$$

再将 S^*, E_r^*, R_r^* 代入(2)中第五个方程可得

$$\beta_r I_r^* \left[\frac{\Lambda}{\mu} - \frac{v + \mu}{\mu} \left(\frac{rc_s + \mu + d}{v} I_s^* + \frac{A_2}{v} I_r^* \right) \right] - (v + \mu) \left(\frac{A_2}{v} I_r^* - \frac{(1-r)c}{v} \right) I_s^* = 0,$$

化简得到

$$I_s^* = \frac{A_{21} I_r^{*2} + A_{22} I_r^*}{A_{23} I_r^* + \mu(1-r)c},$$

$$\text{其中 } A_{21} = A_2 \beta_r, \quad A_{22} = -(R_0^r - 1)\mu A_2, \quad A_{23} = -\beta_r(rc_s + \mu + d).$$

则 $I_s^* = \frac{1}{A_{11}} I_r^* - \frac{A_{12}}{A_{11}}$, 是关于 I_r^* 的一次函数, $I_s^* = \frac{A_{21} I_r^{*2} + A_{22} I_r^*}{A_{23} I_r^* + \mu(1-r)c}$ 是关于 I_r^* 且过原点的一元二次函数。

记 $f_1(I_r^*) = \frac{1}{A_{11}} I_r^* - \frac{A_{12}}{A_{11}}$, $f_2(I_r^*) = \frac{A_{21} I_r^{*2} + A_{22} I_r^*}{A_{23} I_r^* + \mu(1-r)c}$ 。则系统(1)的正地方平衡点存在等价于 f_1 与 f_2 有正交点。令 $f_1 = f_2$, 整理得

$$(A_{11} A_{21} - A_{23}) I_r^{*2} + (A_{11} A_{22} + A_{12} A_{23} - \mu(1-r)c) I_r^* + \mu(1-r)c A_{12} = 0$$

通过讨论其正零点情况可得到系统(1)正平衡点情况, 见表 1。

Table 1. Positive equilibrium points for system

表 1. 系统的正平衡点情况

参数取值	正平衡点存在情况
$R_0^s < 1, \quad R_0^r > 1 + \frac{(R_0^s - 1)A_1\beta_r}{A_2\beta_s} + \frac{(1-r)c}{rc_s + \mu + d}$	有唯一的正平衡点
$R_0^s > 1, \quad R_0^r < 1 + \frac{(R_0^s - 1)A_1\beta_r}{A_2\beta_s} + \frac{(1-r)c}{rc_s + \mu + d}$	有唯一的正平衡点
其他情况	不存在正平衡点

因此, 当满足表 1 条件时, 系统(1)存在唯一的地方病平衡点 $E^* = (S^*, E_s^*, I_s^*, R_s^*, E_r^*, I_r^*, R_r^*)$, 其中 $S^* = \frac{\Lambda}{\mu + \beta_s I_s^* + \beta_r I_r^*}$, $R_s^* = \frac{rc_s}{\mu} I_s^*$, $E_s^* = \frac{rc_s + (1-r)c + \mu + d}{v} I_s^*$, $R_r^* = \frac{c_r}{\mu} I_r^*$, $E_r^* = \frac{c_r + \mu + d}{v} I_r^* - \frac{(1-r)c}{v} I_s^*$ 。

3. 数值模拟

3.1. 参数估计与模型验证

为验证理论结果并评估干预措施效果, 本节进行数值模拟。所有模拟均使用 MATLAB R2024b 完成。本研究从世界卫生组织获取中国 2010~2023 年结核病的预测数据。对于数据预处理, 取药敏染病者与耐药染病者为 7:3。死亡率取自中国国家统计局公布的 2009 年末的数据。治愈率, 进展率参考文献[7]。运

用非线性最小二乘法对所构建系统(1)的参数，疾病进展率 β_s ， β_r ，疾病进展率 ν ，复发率 w_s ， w_r ，药敏染病者到耐药染病者的转化率 c 进行拟合，拟合结果见图 2 和表 2。

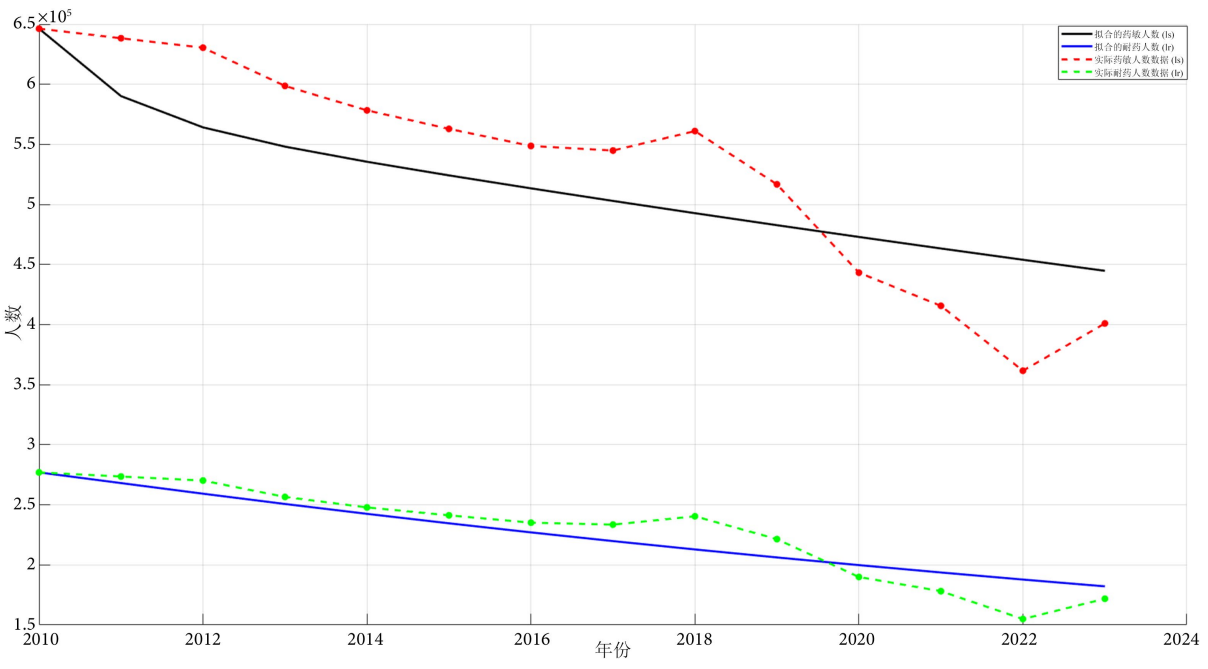


Figure 2. Number of fitted and actual cases for drug-sensitive and drug-resistant infections

图 2. 药敏病例与耐药病例的拟合病例数与实际病例数

关于模型拟合效果，药敏染病者的决定系数 R^2 为 0.7026，这表明模型对药敏染病者相关数据的解释能力较好，能够较为准确地反映药敏结核病的流行特征；耐药染病者的 R^2 为 0.6354，虽然相较于药敏染病者略低，但也能在一定程度上合理阐释耐药结核病的流行情况：耐药染病者本身的个体差异更大，且耐药染病者的传播和感染机制更为复杂。

通过拟合计算，进一步得到药敏结核病与耐药结核病的基本再生数分别为 $R_0^s = 0.4177$ 和 $R_0^r = 0.8640$ 。

Table 2. Parameter values

表 2. 参数取值

参数	数值	来源	参数	数值	来源
Λ	15,880,550	文献	β_s	0.5892	拟合
μ	0.00711	文献	β_r	0.4850	拟合
d	0.0030	文献	ν	8.52×10^{-4}	拟合
c_s	0.1299	文献	w_s	0.1692	拟合
c_r	0.0493	文献	w_r	0.0464	拟合
r	0.85	文献	c	0.0120	拟合

3.2. 敏感性分析

DS-TB 的基本再生数的敏感性分析结果，见图 3。 β_s ， ν ， r 表现出与 R_0^s 较强的相关性，其中 β_s 与 ν 呈正相关， r 呈现负相关性； w_s 、 c 与 R_0^s 的相关性较小。

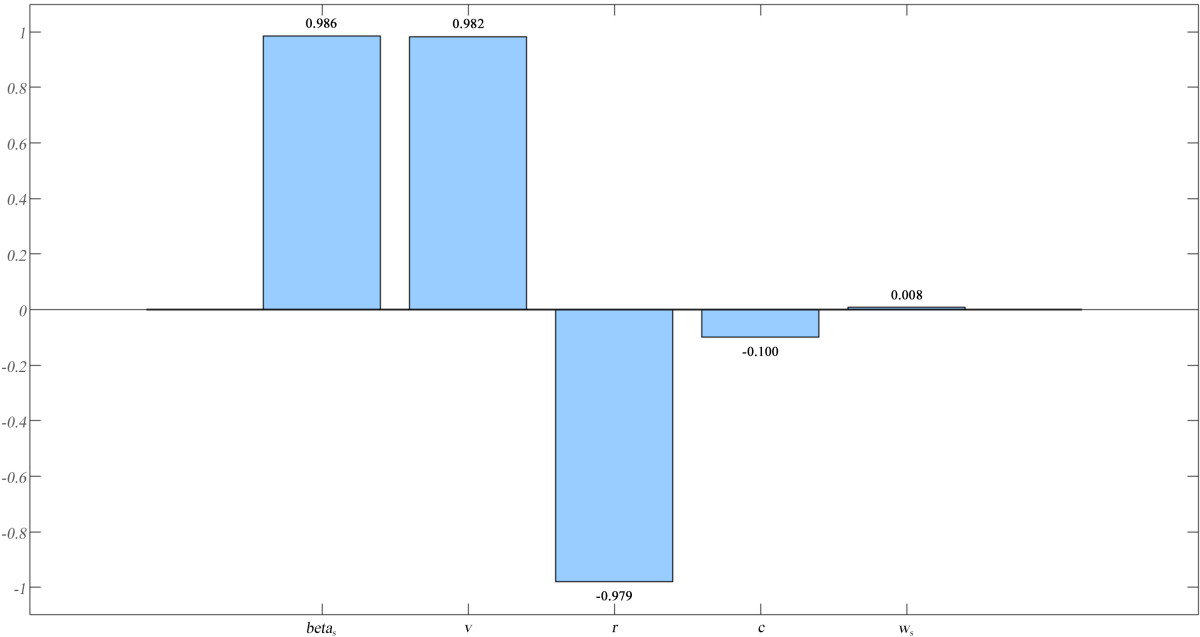


Figure 3. Sensitivity analysis of R_0^s and parameters

图 3. 药敏患者基本再生数与参数的敏感性分析

DR-TB 的基本再生数的敏感性分析结果，见图 4。 β_r ， v 表现出与 R_0^r 较强的正相关性； w_s ， c ， r 与 R_0^s 的相关性较小。

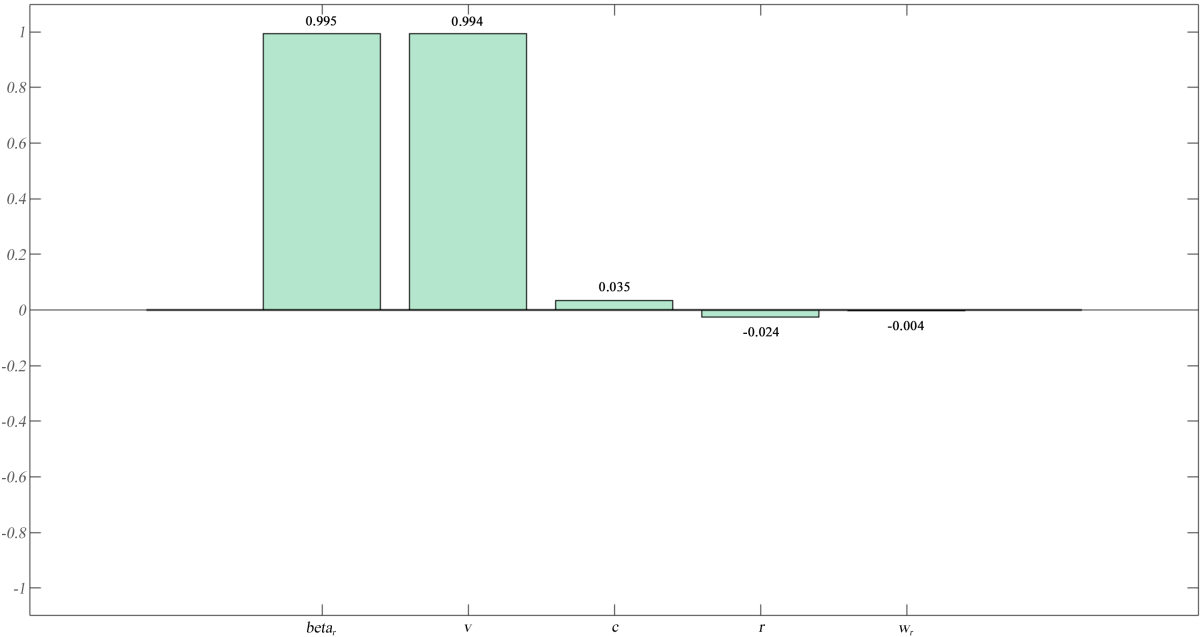


Figure 4. Sensitivity analysis of R_0^r and parameters

图 4. 耐药基本再生数与参数敏感性分析

疾病传播系数是影响结核病传播的最敏感参数，在两个模型中均表现出最强的正相关性，应优先关注降低传播率的干预措施；疾病进展率其次，说明要注重对于潜伏者的监测。

3.3. 多干预措施比较

因单一措施效果并不明显, 本节主要讨论了两种论多干预措施组合的比较。图 3 和图 4 展示两种情况下的 DR-TB 发病率趋势。同时改变药敏患者转化为耐药患者的获得率 c 和耐药患者治疗成功率 c_r 时的效果见图 5, 当 $c = 0.01$, $c_r = 0.30$ 时, 可观察到在 2033 年即可达到目标。

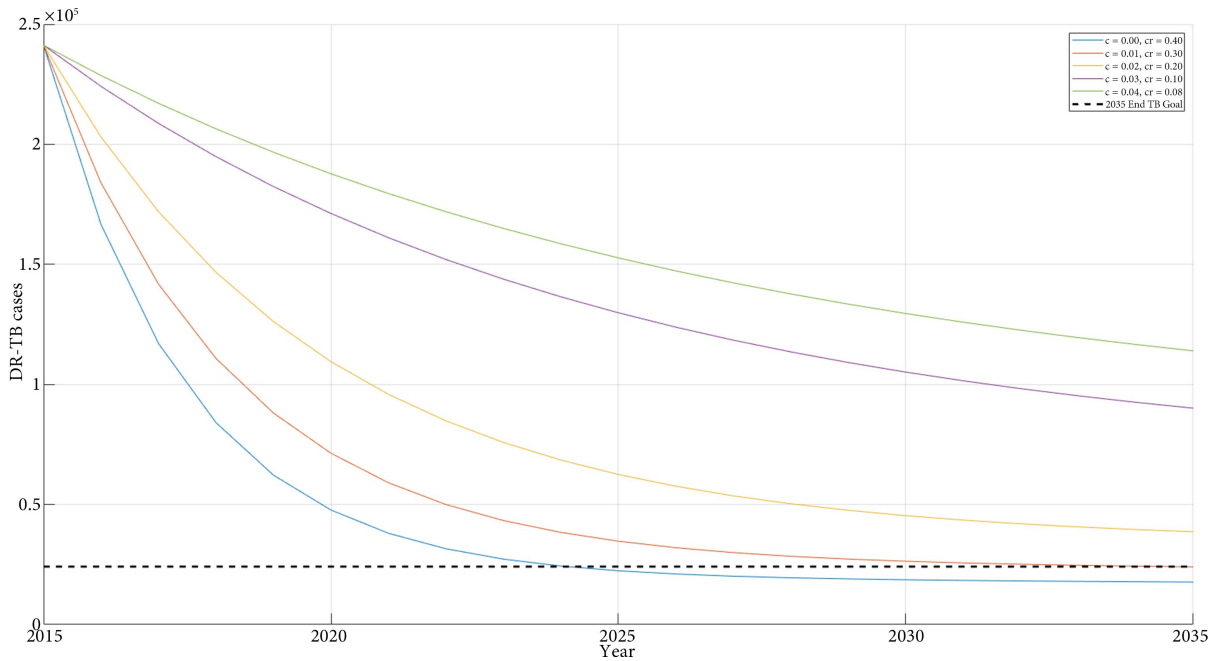


Figure 5. Number of DR-TB cases under intervention 1

图 5. 方案 1 干预的 DR-TB 病例数

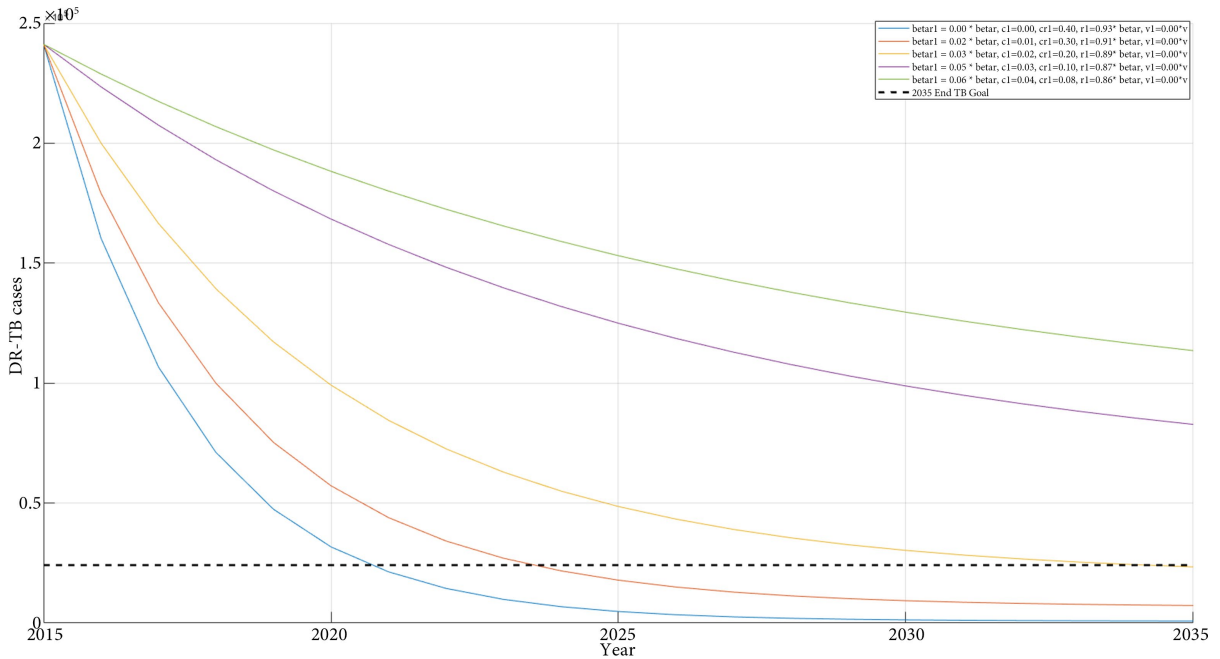


Figure 6. Number of DR-TB cases under intervention 2

图 6. 方案 2 干预效果的 DR-TB 病例数

当 β_r 降到 40%, $c=0.02$, $c_r=0.20$, r 降到 96%, v 降到 65% 时的效果, 见图 6, 可观察到在 2035 年可达到目标。

4. 结论

本研究对 Xu 等(2022)的耐药结核病模型进行了重要的理论拓展。通过将发生率改为双线性形式, 我们分析了模型的动力学性质, 严格证明了系统平衡点的稳定性与基本再生数 R_0 的阈值关系: 当 $R_0 < 1$ 时, 无病平衡点是全局渐近稳定的; 而当 $R_0 > 1$ 时, 系统存在唯一的地方病平衡点。这一结论从动力学角度表明, 通过有效的干预措施将基本再生数持续控制在 1 以下, 理论上可以彻底阻断结核病的传播链, 最终实现消除结核病的目标, 从而为公共卫生防控策略的有效性提供了坚实的数理依据。

数值模拟结果与理论分析高度一致, 进一步量化了不同干预措施的效果。我们的模拟结果显示, 降低传播率和加强潜伏染病者干预是目前最有效的防控策略, 这与此前的研究结论相互印证。同时, 本研究采用世界卫生组织最新公布的中国结核病预测数据对模型参数进行重新拟合, 不仅提高了模型的可靠性, 也增强了模型在不同地区和人群中的外推适用性, 为全球范围内的结核病防控策略制定提供了更为准确的理论工具。耐药染病者的拟合效果略差与药敏染病者, 可能的原因是, 耐药染病者的传播和感染机制更为复杂, 且耐药染病者进一步可分为耐多药肺结核与广泛耐药肺结核, 不同的耐药机制可能导致结核杆菌对药物的反应不同, 影响染病者的病情发展和传播特性。

尽管如此, 本研究仍存在局限性。模型采用确定性仓室模型, 未考虑年龄结构、空间异质性以及社会经济因素等对结核病传播的影响。此外, 将理论上的干预强度转化为实际政策时, 需综合考虑其操作难度和成本效益。未来, 我们将在以下方面继续研究: 一是继续完善数学模型, 如引入年龄结构和空间异质性, 考虑随机因素的影响, 以更好地反映实际疫情的复杂传播; 二是结合健康经济学评价方法, 对不同干预措施进行成本效益分析和优化资源配置研究, 为政策制定提供经济学的依据; 三是探索将人工智能等新兴技术与传统动力学模型相结合, 提高模型的预测能力和实时评估效果。尽管面临诸多挑战, 但通过严格的理论分析和数值模拟证明, 采取以提高治愈率和加强潜伏感染干预为核心的综合性策略, 实现“终结结核病战略”的目标仍然是可行且值得期待的。

致 谢

作者感谢为本研究提供宝贵建议的同行及审稿专家。

参考文献

- [1] 世界卫生组织. 结核病[EB/OL]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, 2025-05-25.
- [2] 钟珊珊, 彭昱, 毛蓉蓉, 王芳, 樊思桐, 陈佳佳. 耐药结核病的耐药机制及治疗研究进展[J]. 药学前沿, 2024, 28(2): 341-349.
- [3] 世界卫生组织. 终止结核病战略[EB/OL]. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>, 2025-05-25.
- [4] Zhang, J., Gou, H., Hu, X., Hu, X., Shang, M., Zhou, J., et al. (2016) Status of Drug-Resistant Tuberculosis in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Infection Control*, **44**, 671-676. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.12.042>
- [5] Waaler, H., Geser, A. and Andersen, S. (1962) The Use of Mathematical Models in the Study of the Epidemiology of Tuberculosis. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, **52**, 1002-1013. <https://doi.org/10.2105/ajph.52.6.1002>
- [6] 张华龙, 祝光湖, 陈思行. 耐药肺结核的传播动力学和关键因素分析[J]. 桂林电子科技大学学报, 2018, 38(1): 75-81.
- [7] Xu, A., Wen, Z., Wang, Y. and Wang, W. (2022) Prediction of Different Interventions on the Burden of Drug-Resistant Tuberculosis in China: A Dynamic Modelling Study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **29**, 323-330.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.03.018>
- [8] Li, Y., Kong, X., Song, W., Li, Y., Li, Y., Fang, W., *et al.* (2024) Genomic Analysis of Lineage-Specific Transmission of Multidrug Resistance Tuberculosis in China. *Emerging Microbes & Infections*, **13**, Article ID: 2294858. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2294858>
- [9] World Health Organization (2024) WHO Launches New Guidance on Targeted Next-Generation Sequencing for Drug-Resistant TB. <https://www.who.int/news/item/20-03-2024-who-launches-new-guidance-on-the-use-of-targeted-next-generation-sequencing-tests-for-the-diagnosis-of-drug-resistant-tb-and-a-new-sequencing-portal>
- [10] 家庭医生在线. 最新医学前沿: 肺结核治疗的新进展[EB/OL]. <https://www.familydoctor.com.cn/a/202509/3656980.html>, 2025-09-05.
- [11] 国家疾病预防控制局. 全国结核病防治规划(2024-2030 年) [EB/OL]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content_6991217.html, 2025-05-27.
- [12] 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心. 以医防协作为核心的耐药结核病防治新模式[EB/OL]. https://tb.chinacdc.cn/2024dfdt/202402/t20240222_273301.html, 2025-05-27.
- [13] 马知恩, 周义仓, 李承治. 常微分方程定性方法与稳定性方法[M]. 北京: 科学出版社, 2001.