

# 耐药结核病动力学模型研究综述：从传播机制到经济耦合

赵 灿

北京建筑大学理学院，北京

收稿日期：2026年4月12日；录用日期：2026年5月6日；发布日期：2026年5月13日

## 摘 要

耐药结核病是全球公共卫生领域的重大挑战，为了应对这一挑战，学者们运用许多工具理解其传播规律、评估防控策略，动力学模型也是其中之一。然而，现有模型多聚焦于生物学传播机制，对社会经济因素的耦合考虑不足，限制了其在资源有限环境下的决策支持功能。本文系统梳理了耐药结核病动力学模型的研究进展，回顾了经典结核病模型向耐药领域的发展，分析了模型在描述耐药产生与传播、评估干预措施等方面的贡献，重点综述了耦合经济因素的传染病模型的探索性研究，分析了现有模型在处理经济变量时的主要局限，是将经济因素作为外生参数，缺乏对流行病与经济双向动态反馈的体现。在此基础上，我们提出未来研究应构建流行病与经济学的耦合模型，发展在资源约束条件下的最优控制策略，并结合中国的区域经济不平衡特征，为消除结核病的战略提供政策支持。

## 关键词

耐药结核病，动力学模型，经济因素，综述

# A Review of Dynamical Models of Drug-Resistant Tuberculosis: From Transmission Mechanisms to Economic Couplings

Can Zhao

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

Received: April 12, 2026; accepted: May 6, 2026; published: May 13, 2026

## Abstract

Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) poses a major challenge to global public health. To address this challenge, researchers have employed various tools to understand its transmission patterns and evaluate prevention and control strategies, with dynamical models being one such tool. However, existing models tend to focus primarily on biological transmission mechanisms and do not sufficiently account for the interaction with socioeconomic factors, thereby limiting their ability to support decision-making in resource-constrained settings. This paper systematically reviews the research progress in dynamical modeling of DR-TB, reviews the evolution of classical tuberculosis models into the drug-resistant domain, analyzes the contributions of these models in describing the emergence and transmission of drug resistance and evaluating intervention measures, and highlights exploratory research on infectious disease models that integrate economic factors. It also identifies the primary limitations of existing models in handling economic variables, namely treating economic factors as exogenous parameters and failing to reflect the bidirectional dynamic feedback between epidemiology and the economy. Based on this, we propose that future research should construct coupled epidemiological and economic models, develop optimal control strategies under resource-constrained conditions, and, taking into account China's regional economic imbalances, provide policy support for tuberculosis elimination strategies.

## Keywords

Drug-Resistant Tuberculosis, Dynamic Models, Economic Factors, Review

Copyright © 2026 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

结核病(Tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病,2023 年全球约有 125 万人死于结核病,使其时隔三年重新成为致死率最高的传染病[1]。耐药结核病(Drug-resistant tuberculosis, DR-TB)的出现使这一局面更加严峻,2023 年全球耐药结核病治疗成功率仅为 51%,远低于药敏结核病的 64%。中国作为全球 30 个结核病高负担国家之一,发病数占比 6.8%,位居第三,耐药结核病已成为我国结核病防控的重难点。

动力学模型是研究传染病传播规律、评估干预措施效果的重要工具[2]。自 Castillo-Chavez 等[3]建立包含疫苗接种和年龄结构的结核病模型以来,学者们前后引入潜伏期延迟、移民流动、年龄结构、季节波动、合并感染等现实因素,使模型对结核病传播的刻画更加完善。针对耐药结核病的特殊性,多菌株模型、耐药扩增模型以及干预策略评估模型相继被提出,为理解耐药传播机制和优化防控策略提供了重要依据。耐药结核病的传播与控制不仅是一个生物学过程,也深受社会经济背景影响。经济发展水平、医疗资源配置、患者经济负担、治疗依从性等经济因素与疾病传播之间存在复杂的双向反馈关系[4]。Zhang 等[5]对中国山东省的研究发现,经济发展水平与结核病登记发病率呈显著负相关;张照旺等[6]的动力学分析表明,经济激励措施和资源投入能够有效降低耐药肺结核的发病率。将经济因素纳入动力学模型是提升模型现实解释力和决策支持功能的合理方向。

目前,虽有综述对结核病模型或经济评估方法进行了梳理,但暂时没有系统分析耐药结核动力学模型如何处理经济因素的综述。本文旨在填补这一空白,通过系统梳理耐药结核动力学模型的研究进

展，重点分析现有模型对经济因素的处理方式，为流行病与经济学的耦合模型提供理论框架和研究方向。

## 2. 耐药结核病及其对建模的挑战

### 2.1. 耐药的产生与传播

耐药结核病患者主要通过两种途径产生[7][8]：一是获得性耐药，药物敏感患者在治疗过程中因依从性低、药物供应不稳定或药物质量低劣，导致结核分枝杆菌发生基因突变，转化为耐药菌株；另一种途径是原发性耐药，易感者直接接触耐药患者，感染耐药毒株而成为耐药患者。从建模角度看，这两种途径对模型结构提出了不同要求：获得性耐药需要在模型中引入治疗依从性参数，并建立药敏人群向耐药人群的转化路径，原发性耐药则需要区分敏感株和耐药株的传播效率差异，通常采用两菌株模型。此外，基因突变是耐药的分子基础，不同药物耐药突变株出现的几率和耐药程度存在差异[9][10]，这为模型参数设定带来了复杂性。

### 2.2. 结核病的传播途径

耐药结核杆菌与普通结核杆菌传播途径一致，主要通过空气飞沫传播，且在通风不良、人群密集的场所传播风险更高[11]，密切接触者感染的风险显著增加，尤其是5岁以下的儿童和HIV感染者[12]。既往结核病史和治疗史是耐药结核病的最主要危险因素，其他常见危险因素包括教育程度低、糖尿病、吸烟、低BMI、饮酒等[13]。不同风险人群具有不同的感染概率、发病风险和诊疗行为，因此一个有效的动力学模型需要能够刻画人群的异质性，这种异质性既可能源于生物学因素，也可能源于社会经济因素。

### 2.3. 治疗策略与防控措施

耐药结核病的治疗包括全口服短程化疗方案与长程治疗方案[14]，防控措施则包括准确诊断、优化治疗方案、感染控制、提高患者依从性和加强耐药监测等方面[15]。从建模角度看，每一项措施都可对应模型中的特定参数：诊断对应病例发现率，治疗对应治愈率和耐药转化率，感染控制对应传播系数，依从性对应治疗完成率等。这些措施的实施效果高度依赖于资源投入，例如快速分子诊断技术(如Xpert MTB/RIF)能够显著缩短诊断时间，但其推广和普及需要大量的资金的支持，提高患者依从性也需要社会支持和心理干预，同样需要资金的保障。这种干预效果与资源投入的紧密关系正是将经济因素纳入动力学模型的重要原因。

### 2.4. 中国国情下的特殊因素

要研究中国的经济与结核病的耦合模型，要考虑具有中国特色的因素，例如大规模周期性人口流动和差异化的医疗保障体系。中国每年春节前后的“春运”呈现大规模、短时间、跨区域的人口流动特征。2025年春运期间，全国跨区域人员流动量达94亿人次，日均2.35亿人次的流动[16]。这种流动模式对耐药结核病的跨区域传播具有重要影响，高发区的潜伏感染者可能将疾病带到低发区，流动人口在务工地可能因医疗可及性差而中断治疗。另外，中国的结核病医保政策是影响患者治疗依从性的重要经济变量。国家对结核病实施部分免费政策，但耐药结核病的治疗费用仍十分高昂，患者需自付的比例因地区医保政策差异而显著不同。部分地区将耐药结核病纳入门诊特殊病种管理，报销比例可达70%~90%；而另一些地区则报销比例较低，患者仍需承担数万元费用[17]。这些因素在建立模型时应该纳入考虑，如采用元人口模型框架，将全国划分为若干区域，每个区域有独立的仓室模型，并用定义患者自付比例等方式体现不同地区的医保政策差异。

### 3. 耐药结核动力学模型研究进展

#### 3.1. 一个简化的经济耦合结核病模型示例

为了直观展示经济因素与耐药结核传播之间的双向反馈机制，在前人研究的基础上[18]-[20]，我们构建了一个简化的耦合动力学模型，见图 1。模型包含经典的 SIR 传染病仓室和反映经济水平的人均资本变量，通过两条路径实现双向耦合。

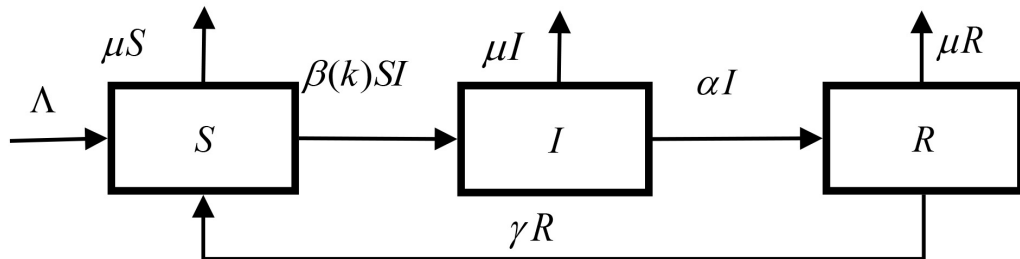


Figure 1. Flowchart of the economic coupling tuberculosis model

图 1. 经济耦合结核病仓室模型流程图

动力学方程具体见(1)

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \beta(k)SI - \mu S + \gamma R, \\ \frac{dI}{dt} = \beta(k)SI - (\mu + \alpha)I, \\ \frac{dR}{dt} = \alpha I - (\mu + \gamma)R, \\ \frac{dk}{dt} = sf(k) - \delta k - \sigma I, \end{cases} \quad (1)$$

其中， $S$ 、 $I$ 、 $R$  分别为易感者、感染者、康复者仓室； $k$  为人均资本存量，反映经济发展水平； $\beta(k)$  为感染率，为人均资本的递减函数，可以具体设定为指数函数等形式； $\Lambda$  为人口出生率， $\mu$  为自然死亡率， $\alpha$  为康复率， $\gamma$  为感染者康复后失去免疫力转为易感者的速率； $s$  为储蓄率， $f(k)$  为生产函数， $\delta$  为资本折旧率， $\sigma$  为感染者造成的资本损失系数，反映因病无法工作的劳动力损失。在模型中，感染者无法正常工作，导致资本积累减少， $\sigma$  越大，疾病对经济的冲击越强；经济水平越高，感染率越低。这一简化模型清晰展示了经济状态与疾病传播之间的双向反馈。

#### 3.2. 经典模型的演进与扩展

传染病动力学模型的基本框架是 SIR (易感 - 感染 - 康复)模型及其扩展。在结核病领域，Castillo-Chavez 等[3]最早建立了包含疫苗接种和年龄结构的模型，证明基本再生数  $R_0$  是决定疾病是否存在的阈值，在这以后，学者们从多个方面对模型进行了扩展。

结核病潜伏期长，且个体差异大，部分感染者可在感染后短期内发病，被称为早期潜伏，部分则可维持数年不发病，被称为晚期潜伏。Wang 等[21]和 Okuonghae [22]分别引入时间延迟描述潜伏期，发现延迟超过阈值时模型可能发生 Hopf 分岔，导致周期性波动。Li 等[23]进一步将预防效应与潜伏延迟相结合，发现过长的潜伏期可能导致结核病的隐匿传播，从而增加防控难度。Guo 等[24]区分早期和晚期的潜伏移民，发现早期潜伏移民对短期内发病率影响更显著。Xu 等[25]考虑外来流入人口和快慢反应机制，

发现流动人口的引入显著影响传播动态。Xu 等[26]进一步建立本地人口与移民的元人口模型,分析了异质性混合和疫苗策略的影响。Zhao 等[27]基于年龄结构模型分析了中国 2005~2016 年的结核病传播,发现不同年龄段的感染率存在显著差异,建议强化青少年和老年群体的干预。Lai 等[28]对广州市流动人口的流行病学分析为模型参数设定提供了实证基础。Kapitanov [29]建立了双年龄结构的 TB-HIV 合并感染模型。范琳[30]强调了营养治疗作为辅助治疗的重要性,这为引入非药物干预提供了思路。

与传统整数阶模型相比,分数阶模型能够更好地刻画疾病传播中遗传特性,更准确地描述潜伏期、感染期等阶段的非指数衰减行为。Jiang 等[31]建立了基于 Atangana-Baleanu-Caputo 导数的分数阶随机模型,对中国耐药结核传播进行动力学分析,发现随着噪声水平增加,模型解的随机扰动程度增大,高噪声水平可能导致耐药结核在早期消失。该研究还比较了不同干预策略的效果,证实组合干预优于单一干预。此外,代理人基模型(Agent-based model, ABM)能够更准确地刻画个体异质性和接触网络结构。Bui [32]等的系统综述显示,ABM 在 TB 传播建模中已得到应用,但在空间结构、经济评估等方面仍有不足。

经典结核病模型已从简单的 SIR 框架发展为能够刻画年龄、移民、潜伏期、合并感染等多种现实因素的复杂系统。这些模型为理解结核病传播规律、评估干预措施提供了有力工具。

### 3.3. 耐药结核病的动力学模型

关于耐药结核病的特殊性,学者们研究了一系列模型,主要有以下几类:Yang 等[33]对中国耐药株传播进行评估,发现耐药株的传播对公共卫生构成重大威胁,强调建立有效监测体系的必要性。Kuddus 等[34]建立全球两菌株疾病传播模型,研究了耐药性和敏感性菌株的扩散规律及治疗措施效果,这类模型的核心是区分敏感株和耐药株,并描述两者之间的竞争关系;后来他们的团队建立孟加拉国耐药肺结核扩散模型[35],研究了不同干预策略,如药物治疗、患者隔离对传播速度的影响,发现及时干预和高效药物治疗可显著降低传播速度;Xu 等[36]通过动态建模预测不同干预措施对中国耐药结核负担的影响,发现早期检测、治疗方案优化和疫苗接种是关键策略,王廉皓等[37]基于 WHO 推荐的耐多药/利福平耐药结核治疗方案,预测其在中国应用的效果,证实这些方案可有效控制耐药蔓延;张华龙等[38]分析了影响耐药传播的关键因素,包括患者隔离、治疗策略、药物耐药性水平和社会经济因素;DeNegre 等[39]探讨了艾滋病患者化学预防政策对细菌耐药性的影响,发现不合理预防可能促进耐药菌株产生。

耐药结核病模型的建模深度对于政策指导价值具有直接的影响。Shirreff 等[40]对 195 项耐药分枝杆菌模型的系统综述发现了现有模型的重要局限,44%的模型仅包含单一的耐多药分类,将复杂的耐药谱简化为二分类变量;仅 23 个模型,占总样本的 12%,考虑了细菌异质性,即同样耐药水平内细菌的进一步分化,这说明现有模型可能低估了耐药演化的复杂性。在模型结构上,Yu 等[41]建立了考虑多药耐药的多菌株模型;Ullah 等[42]研究了意识和治疗对结核病感染的影响;Tefesse 等[43]最近提出的仓室模型明确刻画了治疗失败导致获得性耐药的路径,并通过敏感性分析发现二线治疗后的康复率对耐药结核动态有显著影响。这些研究表明,耐药结核病模型正从简单的两菌株框架向更精细的多层级框架演进。

耐药结核的动力学模型在经典模型基础上,通过引入多菌株、耐药转化路径和干预措施模块,能够更好地刻画耐药传播的特殊规律。然而,这些模型中的社会经济因素,如治疗依从性、医疗资源可及性等一般被简化为常数或外生参数,无法反映经济因素与传播动态的双向反馈。

### 3.4. 耦合经济因素的探索性研究

许多流行病学研究已经证明了结核病与贫困之间的密切关联。然而,将这种关联从定性的描述转化为定量的、可纳入动力学模型的形式,才是提升模型现实解释力和决策支持功能的关键[44]。本节从宏观研究、微观行为和耦合建模方法论三个方面展开,分析经济因素与结核病动力学模型耦合的研究进展,

并总结当前研究的不足与未来研究方向。

### 3.4.1. 经济发展与疾病负担

Zhang 等[5]对中国山东省 2005~2017 年的数据分析发现,人均 GDP 与结核病登记发病率呈显著负相关,经济越发达的地区,结核病发病率越低。这一关联的可能机制包括经济发展带来的公共卫生设施改善、医疗资源可及性提高、健康教育普及以及营养状况改善等。Delfino 和 Simmons [18]构建了一个将结核病流行病学参数与经济增长相关联的理论框架,通过对 120 个国家的截面数据分析,发现结核病的传播系数、患者死亡率与人均 GDP 呈负相关,而治愈率与人均 GDP 呈正相关,并且呈现非线性的 Logistic 函数的形式,即当人均 GDP 超过某一阈值后,经济对结核病参数的边际影响逐渐减弱,这一发现为将经济因素内生化为模型参数提供了研究基础。Bloom 等[45]利用 WHO 的 EPIC 模型估算了非传染性疾病对中国和印度的宏观经济影响,基于索洛增长模型,通过两条路径量化了疾病对经济的冲击,一是劳动力供给减少,即因死亡导致的劳动力损失,二是资本积累受阻,即因医疗支出挤占储蓄和投资,结果显示,2012~2030 年间,非传染性疾病将导致中国累计损失 23.03 万亿美元、印度损失 4.58 万亿美元,这一研究聚焦于非传染性疾病,但其将疾病负担通过生产函数耦合进宏观经济模型的方法论框架为结核病领域的类似研究提供了重要参考。

Keogh-Brown 等[46]进一步将这一思路应用于结核病领域,建立了完全整合的宏观经济与流行病学模型,并以印度为例进行了实证分析,该研究首次将可计算一般均衡(CGE)模型与结核病传播模型动态耦合,流行病学模型为宏观经济模型提供劳动力供给变化的输入,而宏观经济模型则为流行病学模型提供营养摄入等风险因素的内部变化。研究发现,2021~2040 年间,结核病将导致印度累计 GDP 损失 1464 亿美元,其中约 77%来自死亡率导致的劳动力损失,值得注意的是,低收入家庭承担了更大的相对经济负担,而高收入家庭则承担了更大的绝对经济负担,揭示了结核病经济影响的分配性效应。Yadav 和 Goel [47]提出的收入-营养-TB 耦合模型,将传播率、康复率和结核相关死亡率表示为收入水平和营养状态的函数,构建了三者的双向反馈机制,研究得到,单纯改善营养而不提升收入,难以将基本再生数降至 1 以下,只有当营养和收入水平同步提升时,疾病负担才能得到有效控制。周文雍等[48]针对中国的结核病免费医疗政策进行了卫生经济学评价,利用动力学模型预测了 2024~2035 年间不同场景下政策的成本效果。研究显示,在现有发病率的递降率维持不变的情景下,免费医疗政策每投入 1 元可挽回 11.24 元的社会经济价值,在发病率加速下降的情景下,这一比值提升至 12.58 元。该研究虽未建立双向耦合模型,但其对政策干预的成本效益量化分析,为评估经济干预措施的效果提供了方法论参考。

这些宏观层面的研究已从简单的统计关联发展到机制性的宏观经济模型整合,然而,现有研究仍以疾病影响经济的单向影响分析为主,对经济对于疾病的反馈机制体现不足,并且将经济因素作为外生输入,未能建立双向动态耦合。

### 3.4.2. 经济因素对患者行为的影响机制

经济因素对结核病传播的影响不仅体现在宏观层面,更通过微观层面的患者行为发挥作用。Munro 等[49]对结核病患者治疗依从性的系统综述揭示了经济因素影响依从性的多层次机制:一是直接经济成本,患者面临的治疗相关费用与日常工作之间的冲突是导致治疗中断的主要原因;尤其是在农村地区,患者若中断工作,家庭经济来源中断,往往不得不中断治疗。二是机会成本,即使治疗本身免费,患者仍需承担因就诊损失的工作时间所带来的收入损失。在直接观察治疗模式下,患者需要定期前往医疗机构接受督导服药,这对需要日薪维持生计的劳动者而言构成了实质性障碍。三是结构性贫困,贫困不仅是收入水平低,更体现为缺乏应对疾病冲击的缓冲能力,患者因病致贫后可能进一步降低治疗依从性,形成贫困导致疾病,疾病导致更贫困的正反馈循环,结构性因素是患者个人无法控制的、却对治疗依从性产

生决定性影响的外部环境。四是社会支持网络，家庭和社区的经济支持是促进治疗完成的重要因素。另外研究还发现，女性患者往往需要获得男性家庭成员的许可才能前往就诊，揭示了这一较为少见的性别因素与经济因素的复杂作用。Jiang 等[50]对陕西省重点人群潜伏感染预防性治疗的成本效果分析，从另一个角度揭示了经济因素对干预措施可接受性的影响，研究发现，3HR 方案(异烟肼 + 利福平联合方案，每日一次，持续 3 个月)是最具成本效果的预防方案，远低于 9H 方案(910 美元/QALY)，短疗程方案的成本优势不仅来自药物费用降低，更来自患者依从性提高所减少的失访损失。这一发现说明干预方案的设计需要充分考虑患者的经济负担和行为偏好。这些研究揭示了经济因素通过影响患者行为，如就医决策、治疗依从性影响疾病传播的内在机制，这些机制为构建经济反馈模型提供了理论依据，个体的治疗决策受到经济激励的调节，而个体的决策集合又决定了人群层面的传播动态。

### 3.4.3. 经济与流行病耦合建模

将经济因素与传染病动力学进行系统耦合建模，是目前较新兴的研究方向。根据建模方法的不同，可将其分为以下几类：

#### (1) 理论框架

Bonds 等[19]提出的“贫困陷阱”理论框架，指因正反馈机制导致经济体在低疾病负担与低资本存量的稳定均衡状态，为理解传染病与经济之间的双向反馈机制提供了理论基础。该研究将传染病传播的 SIS 模型与资本积累的索洛模型相耦合，发现当疾病负担足够高时，系统可能出现两个稳定均衡：一个是高疾病负担与低资本存量的贫困陷阱均衡，另一个是低疾病负担与高资本存量的健康发展均衡，系统最终收敛于哪个均衡，取决于初始条件和关键参数阈值，疾病与贫困之间的正反馈可能导致经济体锁定在低水平均衡状态，单纯依靠市场力量难以摆脱。

Goerg 等[20]在此基础上进一步扩展，引入了内生经济增长机制，并利用实证数据对模型进行参数化校准。研究发现，在贫困国家，单纯提高卫生支出占 GDP 的比例，即增加相对投入不足以摆脱贫困陷阱，而外来的发展援助，通过降低治疗和预防成本的方式则能有效帮助经济体跨越阈值，进入健康发展。这一发现对援助策略具有重要政策含义，援助的规模和方式需要足以产生“阈值跨越”效应才能成功控制疾病传播。

#### (2) 方法论框架

An 等[51]提出的“反馈流行病学模型”(Feedback-Informed Epidemiological Model, FIEM)将经济学中的动态决策理论与流行病学中的风险分层仓室模型相耦合。在 FIEM 框架下，异质性个体基于对当前和未来收益的评估，在感染风险与经济收益之间做出如是否参与工作等权衡，其决策反过来影响接触模式和传播风险。该模型对 COVID-19 早期政策，强制停工、带薪休假、自愿居家的比较分析发现，考虑行为反馈对政策的相对健康和经济影响有显著调节作用，更严格的工作场所检测政策反而可能增加劳动力供给，这是因为个体感知到工作环境更安全。这一框架为耐药结核领域提供了参考，患者的治疗依从性、就医决策等行为同样受到经济激励和风险感知的影响。

Rist 等[52]将这一思路应用于家禽疾病对农村贫困人口负担的研究，构建了耦合家禽传染病动态与农户经济生产的模型。该模型将农户的禽类种群分为健康、感染两类，并引入鸡蛋产量作为连接疾病状态与经济产出的中间变量。通过拟合马达加斯加的实地调查数据，研究发现家禽疾病可导致农户月收入损失 10%~25%，且这种损失通过人力资本积累，营养改善、教育投资的反馈而被放大，该研究的创新之处在于，它将动物健康、人类营养、人力资本和收入增长纳入统一框架，揭示了疾病负担的跨物种、跨系统传导机制。

#### (3) 应用实践

Zhang 等[53]针对 COVID-19 构建了耦合传播动力学与经济模型。该模型将人均 GDP 作为状态变量纳入动力学系统, 假设传播系数、恢复率等流行病学参数是 GDP 的函数, 同时疾病通过减少劳动力供给反作用于 GDP 增长。理论分析表明, 基本再生数  $R_0$  是决定疾病能否在人群中持续传播的阈值。数值模拟显示, COVID-19 对经济的冲击可能持续十余年, 自适应隔离策略相比恒定隔离策略, 能在最小化经济损失的同时有效控制疾病。

在结核病领域, Delfino 和 Simmons [18]的模型已包含经济参数对流行病学参数的函数关系, 但经济模块是外生的, 人均 GDP 作为给定输入。Keogh-Brown 等[46]的模型实现了流行病学模块向经济模块的单向反馈, 但经济因素对流行病学参数的反向影响仅通过营养摄入这一条路径实现。张照旺等[6]对耐药肺结核控制机理的动力学分析, 首次将经济效应作为变量纳入模型, 是一个较为完善的经济效应传染病动力学模型。

#### (4) 数学基础

耦合模型的数学分析需要坚实的理论基础。Van den Driessche 和 Watmough [54]提出的下一代矩阵方法, 为计算复杂仓室模型的基本再生数  $R_0$  提供了标准框架。该方法通过将系统线性化并分解为新生感染项和转移项, 能够处理具有多个感染群体和复杂接触模式的模型, 为分析经济与流行病耦合模型的阈值行为奠定了数学基础。Freedman 和 Ruan [55]发展的泛函微分方程持久性理论, 为分析具有时滞的耦合系统提供了重要工具。该研究利用李雅普诺夫方法, 给出了时滞系统一致持久的充分条件, 并应用于捕食-被捕食模型、竞争模型等生态学实例。对于结核病模型而言, 治疗延迟、诊断延迟等时滞因素不可忽视, 该理论为分析耦合系统的长期行为提供了方法支撑。Cheng 等[56]建立了一类具有饱和和功能反应和感染细胞抑制效应的病毒动力学模型, 并进行了稳定性分析。该模型引入质量作用项描述感染细胞对未感染细胞增殖的抑制效应, 与结核病中耐药菌株对敏感菌株的竞争抑制具有相似性。其全局稳定性分析为分析更复杂的结核病模型提供了技术参考。耦合建模的方法论研究已从理论框架发展到具体应用, 但多数仍集中于 COVID-19 等新发传染病, 针对结核病的专用耦合模型仍处于起步阶段。数学分析工具已较为成熟, 可支撑更复杂的模型构建。

### 3.5. 现有研究的贡献与局限

#### 3.5.1. 主要贡献

宏观和微观层面的实证研究已充分证实经济因素与结核病负担之间存在显著关联, 为建模提供了经验基础。“贫困陷阱”理论揭示了疾病与贫困之间的双向反馈机制, 为耦合建模提供了概念框架[49]。从索洛增长模型到 CGE 模型, 从静态成本效益分析到动态最优控制, 研究者们不断探索将经济学方法整合进流行病学模型的路径。 $R_0$  计算方法[54]、稳定性分析[56]等数学工具的发展, 为分析耦合模型的动力学行为提供了理论保障。

#### 3.5.2. 核心局限

现有研究多将经济因素作为外生输入或仅实现单向反馈, 缺乏能够刻画流行病与经济双向动态反馈的机制性模型, 患者因病致贫后如何影响治疗依从性, 进而如何影响耐药传播, 这种闭环反馈尚未被纳入模型。宏观层面的经济指标, 如 GDP、医疗支出与微观层面的个体行为, 如就医决策、依从性之间缺乏有效链接, 如何将微观层面的行为异质性, 依性别、依收入水平的差异等聚合为宏观层面的模型参数, 仍是一个未解决的挑战。另外, 多数模型回答“如果采取某措施, 效果如何”的预测性问题, 但难以回答“给定有限资源, 如何最优分配”的规范性问题。这需要引入最优控制理论和成本效果分析, 目前在这一方向上的研究仍较为薄弱。中国的区域经济不平衡, 不同地区的结核病流行状况差异显著[57]。均质化的模型难以指导因地制宜的精准防控策略。最后, 多数研究未公开模型代码和完整参数, 限制了研究的

可复现性和政策转化效率。

## 4. 研究展望

基于上述分析，我们认为未来耐药结核动力学模型研究应聚焦于以下方向。

### 4.1. 模型结构

应构建包含宏观经济指标，如地区 GDP、医疗投入与微观个体行为，如就医决策、治疗依从性的多尺度耦合模型。关键机制包括：(1) 疾病负担对家庭经济状况的负面影响(因病致贫)；(2) 经济状况对治疗依从性和诊疗及时性的影响；(3) 公共卫生投入对筛查、诊断和治疗覆盖率的影响；(4) 这些因素通过改变传播参数，进一步反作用于疾病传播动态。这种双向反馈机制是耦合模型的核心特征。

### 4.2. 参数校准

结合中国的区域经济数据和结核病监测数据，发展校准方法，处理多源数据融合。可利用已有研究提供的经验函数形式作为先验信息，结合实地调查数据进行后验更新。中国的区域经济不平衡，应选取代表性地区，如东部发达地区、中部地区、西部欠发达地区分别校准模型，分析不同经济背景下最优防控策略的异同。

### 4.3. 模型分析

在耦合模型基础上，应引入最优控制理论，研究在给定资源约束下，如何动态分配筛查、诊断、治疗和预防的资源投入，以实现感染数和死亡数的最小化。目标函数可设定为健康收益最大化，如避免的感染数或死亡数，控制变量为不同干预措施的投入水平，约束条件为总预算。

### 4.4. 模型透明化

推动开源代码和标准化报告，提升模型的可复现性和政策信任度。遵循 CHEERS 卫生经济评估报告标准[58]和动态传播模型报告指南[59]，确保研究结果的可比较性和可转化性。

### 4.5. 跨学科协作

构建经济与流行病耦合模型需要数学、流行病学、经济学、公共卫生等多学科协作。建议建立跨学科研究团队，在模型构建、参数校准、结果解释和政策转化等环节充分整合各学科视角。

## 5. 结语

耐药结核病是全球公共卫生领域的重大挑战，动力学模型是理解其传播规律和优化防控策略的核心工具。本文系统梳理了耐药结核动力学模型的研究进展，识别了现有模型在处理经济因素方面的不足，并提出了构建经济与流行病耦合模型的未来方向。在中国实施《全国结核病防治规划(2024~2030)》[60]和致力于实现 WHO “终止结核病战略” [61]的背景下，发展能够指导资源优化配置的耦合模型，具有重要的理论价值和现实意义。

## 致谢

感谢所有为文章提供帮助的人。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (2024) Global Tuberculosis Report 2024. WHO.

- [2] 魏永越, 赵杨, 陈峰, 等. 传染病动力学模型的理论基础及在疫情防控中的应用价值[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(6): 602-607.
- [3] Castillo-Chavez, C. and Feng, Z. (1998) Global Stability of an Age-Structure Model for TB and Its Applications to Optimal Vaccination Strategies. *Mathematical Biosciences*, **151**, 135-154. [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(98\)10016-0](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(98)10016-0)
- [4] Bedson, J., Skrip, L.A., Pedi, D., Abramowitz, S., Carter, S., Jalloh, M.F., *et al.* (2021) A Review and Agenda for Integrated Disease Models Including Social and Behavioural Factors. *Nature Human Behaviour*, **5**, 834-846. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01136-2>
- [5] Zhang, Q., Yang, D., Cao, L., Liu, J., Tao, N., Li, Y., *et al.* (2020) Association between Economic Development Level and Tuberculosis Registered Incidence in Shandong, China. *BMC Public Health*, **20**, Article No. 1557. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09627-z>
- [6] 张照旺, 祝光湖, 唐甜. 经济效应下耐药肺结核的控制机理——基于传播模型的动力学分析[J]. 数学的实践与认识, 2023, 53(12): 135-142.
- [7] Dheda, K., Gumbo, T., Gandhi, N.R., Murray, M., Theron, G., Udwadia, Z., *et al.* (2014) Global Control of Tuberculosis: From Extensively Drug-Resistant to Untreatable Tuberculosis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **2**, 321-338. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70031-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70031-1)
- [8] 钟珊珊, 彭昱, 毛蓉蓉, 等. 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.
- [9] Mathema, B., Andrews, J.R., Cohen, T., Borgdorff, M.W., Behr, M., Glynn, J.R., *et al.* (2017) Drivers of Tuberculosis Transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, **216**, S644-S653. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix354>
- [10] Churchyard, G., Kim, P., Shah, N.S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., *et al.* (2017) What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of Infectious Diseases*, **216**, S629-S635. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix362>
- [11] Pedersen, O.S., Holmgaard, F.B., Mikkelsen, M.K.D., Lange, C., Sotgiu, G., Lillebaek, T., *et al.* (2023) Global Treatment Outcomes of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*, **87**, 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.06.014>
- [12] 姚阳阳, 谷蓉蓉, 白智远. 耐药肺结核流行现状及相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1156-1161.
- [13] Singh, V. and Chibale, K. (2021) Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis. *Accounts of Chemical Research*, **54**, 2361-2376. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00878>
- [14] 中国防痨协会, 《中国防痨杂志》编辑委员会, 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所. 耐药结核病全口服短程治疗专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2025, 47(7): 830-839.
- [15] 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 肺结核诊治质量改进专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2025, 19(1): 9-14.
- [16] <https://www.mot.gov.cn/shuju/index.html>, 2026-03-31.
- [17] <https://youyang.gov.cn/>, 2026-02-24.
- [18] Delfino, D. and Simmons, P.J. (2005) Dynamics of Tuberculosis and Economic Growth. *Environment and Development Economics*, **10**, 719-743. <https://doi.org/10.1017/s1355770x05002500>
- [19] Bonds, M.H. and Rohani, P. (2010) Herd Immunity Acquired Indirectly from Interactions between the Ecology of Infectious Diseases, Demography and Economics. *Journal of The Royal Society Interface*, **7**, 541-547. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0281>
- [20] Goerg, G.M., Patterson-Lomba, O., Hébert-Dufresne, L., *et al.* (2014) Escaping the Poverty Trap: Modeling the Interplay between Economic Growth and the Ecology of Infectious Disease. arXiv:1311.4079.
- [21] Wang, H., Jiang, L. and Wang, G. (2014) Stability of a Tuberculosis Model with a Time Delay in Transmission. *Journal of North University of China*, **35**, 238-242.
- [22] Okuonghae, D. (2015) A Note on Some Qualitative Properties of a Tuberculosis Differential Equation Model with a Time Delay. *Differential Equations and Dynamical Systems*, **23**, 181-194. <https://doi.org/10.1007/s12591-013-0190-6>
- [23] Li, J. and Ma, M. (2016) Impact of Prevention in a Tuberculosis Model with Latent Delay. *Advances in Difference Equations*, **2016**, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13662-016-0934-z>
- [24] Guo, H. and Wu, J. (2011) Persistent High Incidence of Tuberculosis among Immigrants in a Low-Incidence Country: Impact of Immigrants with Early or Late Latency. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **8**, 695-709.
- [25] 许传青, 韦宵宵, 崔景安, 等. 带有外来流入人口和快慢反应的肺结核模型研究[J]. 生物数学学报, 2017, 32(1): 75-83.
- [26] Xu, C., Huang, X., Cui, J., Zhang, Z., Feng, Y. and Cheng, K. (2023) Meta-Population Model about Immigrants and

- Natives with Heterogeneity Mixing and Vaccine Strategy of Tuberculosis in China. *International Journal of Biometrics*, **16**, Article 2250121. <https://doi.org/10.1142/s1793524522501212>
- [27] Zhao, Y., Li, M. and Yuan, S. (2017) *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **14**, Article 1192. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101192>
- [28] 赖铿, 江坤洪, 谢玮, 等. 2014-2020年广州市流动人口肺结核流行特征分析[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(8): 796-802.
- [29] Kapitanov, G. (2015) A Double Age-Structured Model of the Co-Infection of Tuberculosis and HIV. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **12**, 23-40. <https://doi.org/10.3934/mbe.2015.12.23>
- [30] 范琳. 营养治疗: 结核病化学治疗最重要的辅助治疗方法之一[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(9): 823-825.
- [31] Jiang, S., Wang, H. and Hu, Y. (2025) Analysis of Drug-Resistant Tuberculosis Transmission Dynamics in China Using Fractional Stochastic Model. *PLOS ONE*, **20**, e0335889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335889>
- [32] Bui, V.L., Hughes, A.E., Ragonnet, R., Meehan, M.T., Henderson, A., McBryde, E.S., et al. (2024) Agent-Based Modelling of Mycobacterium Tuberculosis Transmission: A Systematic Review. *BMC Infectious Diseases*, **24**, Article No. 1394. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10245-y>
- [33] Yang, J., Kuniya, T., Xu, F. and Chen, Y. (2018) *Journal of Biological Systems*, **26**, 533-552. <https://doi.org/10.1142/s0218339018500249>
- [34] Kuddus, M.A., Meehan, M.T., White, L.J., McBryde, E.S. and Adekunle, A.I. (2020) Modeling Drug-Resistant Tuberculosis Amplification Rates and Intervention Strategies in Bangladesh. *PLOS ONE*, **15**, e0236112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236112>
- [35] Kuddus, M.A. and Paul, A.K. (2023) Global Dynamics of a Two-Strain Disease Model with Amplification, Nonlinear Incidence and Treatment. *Iranian Journal of Science*, **47**, 259-274. <https://doi.org/10.1007/s40995-023-01412-y>
- [36] 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>
- [37] 王廉皓, 李涛, 腊彬, 等. 基于动力学模型预测世界卫生组织推荐耐多药/利福平耐药结核病治疗方案对我国结核病流行影响的研究[J]. 疾病监测, 2024, 39(4): 420-426.
- [38] 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.
- [39] DeNegre, A.A., Myers, K. and Fefferman, N.H. (2020) Impact of Chemorophylaxis Policy for Aids-Immunocompromised Patients on Emergence of Bacterial Resistance. *PLOS ONE*, **15**, e0225861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225861>
- [40] Fuller, N.M., McQuaid, C.F., Harker, M.J., Weerasuriya, C.K., McHugh, T.D. and Knight, G.M. (2024) Mathematical Models of Drug-Resistant Tuberculosis Lack Bacterial Heterogeneity: A Systematic Review. *PLOS Pathogens*, **20**, e1011574. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011574>
- [41] Yu, Y., Shi, Y. and Yao, W. (2018) Dynamic Model of Tuberculosis Considering Multi-Drug Resistance and Their Applications. *Infectious Disease Modelling*, **3**, 362-372. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2018.11.001>
- [42] Ullah, I., Ahmad, S. and Zahri, M. (2023) Investigation of the Effect of Awareness and Treatment on Tuberculosis Infection via a Novel Epidemic Model. *Alexandria Engineering Journal*, **68**, 127-139. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2022.12.061>
- [43] Peter, O.J., Aldila, D., Ayoola, T.A., Balogun, G.B. and Oguntolu, F.A. (2025) Modeling Tuberculosis Dynamics with Vaccination and Treatment Strategies. *Scientific African*, **28**, e02647. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2025.e02647>
- [44] Jit, M. and Brisson, M. (2011) Modelling the Epidemiology of Infectious Diseases for Decision Analysis: A Primer. *PharmacoEconomics*, **29**, 371-386. <https://doi.org/10.2165/11539960-000000000-00000>
- [45] Bloom, D.E., Cafiero-Fonseca, E.T., McGovern, M.E., Prettnner, K., Stanciole, A., Weiss, J., et al. (2014) The Macroeconomic Impact of Non-Communicable Diseases in China and India: Estimates, Projections, and Comparisons. *The Journal of the Economics of Ageing*, **4**, 100-111. <https://doi.org/10.1016/j.jeoa.2014.08.003>
- [46] Keogh-Brown, M.R., Sumner, T., Sweeney, S., Vassall, A. and Jensen, H.T. (2024) Estimating the Health and Macroeconomic Burdens of Tuberculosis in India, 2021-2040: A Fully Integrated Modelling Study. *PLOS Medicine*, **21**, e1004491. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004491>
- [47] Yadav, P.K. and Goel, P. (2025) Mathematical Model for Analysing the Interplay between Income, Nutrition, and Tuberculosis Dynamics. *Computers in Biology and Medicine*, **196**, Article 110858. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110858>
- [48] 周文雍, 文泽轩, 高梦贤, 等. 全国结核病免费医疗策略实施的效果和影响预测[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(9):

- 840-851.
- [49] Munro, S.A., Lewin, S.A., Smith, H.J., Engel, M.E., Fretheim, A. and Volmink, J. (2007) Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research. *PLOS Medicine*, **4**, e238. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040238>
- [50] Jiang, H., Li, R., Zhang, T., Wang, Q., Liu, H., Hua, Z., *et al.* (2025) Cost-Effectiveness of Preventive Treatment Regimens for Latent Tuberculosis Infection among Key Community-Level Populations. *BMC Medicine*, **23**, Article No. 593. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04413-3>
- [51] Du, H., Zahn, M.V., Loo, S.L., Alleman, T.W., Truelove, S., Patenaude, B., *et al.* (2025) Improving Policy Design and Epidemic Response Using Integrated Models of Economic Choice and Disease Dynamics with Behavioral Feedback. *PLOS Computational Biology*, **21**, e1013549. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013549>
- [52] Rist, C.L., Ngonghala, C.N., Garchitorena, A., Brook, C.E., Ramananjato, R., Miller, A.C., *et al.* (2015) Modeling the Burden of Poultry Disease on the Rural Poor in Madagascar. *One Health*, **1**, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.10.002>
- [53] Zhang, Z., Kong, L., Lin, H. and Zhu, G. (2021) Modeling Coupling Dynamics between the Transmission, Intervention of COVID-19 and Economic Development. *Results in Physics*, **28**, Article 104632. <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2021.104632>
- [54] van den Driessche, P. and Watmough, J. (2002) Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission. *Mathematical Biosciences*, **180**, 29-48. [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(02)00108-6)
- [55] Freedman, H.I. and Ruan, S.G. (1995) Uniform Persistence in Functional Differential Equations. *Journal of Differential Equations*, **115**, 173-192. <https://doi.org/10.1006/jdeq.1995.1011>
- [56] Cheng, W., Ma, W. and Guo, S. (2016) A Class of Virus Dynamic Model with Inhibitory Effect on the Growth of Uninfected T Cells Caused by Infected T Cells and Its Stability Analysis. *Journal of Biological Dynamics*, **10**, 393-412.
- [57] 赵飞, 杜昕, 李涛, 等. 基于世界卫生组织公共数据库的中国结核病流行趋势与预测[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(4): 1-3+8.
- [58] Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., de Bekker-Grob, E., Briggs, A.H., Carswell, C., *et al.* (2022) Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value in Health*, **25**, 10-31. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008>
- [59] Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G.S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J., *et al.* (2012) Dynamic Transmission Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Medical Decision Making*, **32**, 712-721. <https://doi.org/10.1177/0272989x12454578>
- [60] [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content\\_6991217.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202412/content_6991217.htm), 2024-11-28.
- [61] World Health Organization (2015) End TB Strategy. WHO.