

doi:10.11920/xnmdzk.2018.01.010

用动力学模型评估抗药物治疗覆盖率和剂量 对流感控制成本的影响

周平¹, 潘玉斌²

(1. 重庆师范大学涉外商贸学院数学与计算机学院, 重庆 401520; 2. 电子科技大学数学科学学院, 四川 成都 611731)

摘要:通过建立常微分方程模型 $SLI_T I_N R_T R_N$, 分析治疗覆盖率和药物剂量对控制再生数和控制成本的影响. 结果表明, 要想抗病毒药物作为治疗措施能控制流行病的传播, 治疗覆盖率必须达到 0.5 以上. 治疗覆盖率不同时, 使控制成本最低的药剂量不同, 即为了最小化控制成本, 只需分发适当的药剂量即可, 如果此时还增加药剂量的分配, 仅是增加成本和浪费宝贵的药物资源而已. 这些结论为传染病防治乃至突发卫生事件的应对和卫生管理提供了重要的决策依据.

关键词: 流行病; 治疗覆盖率; 药物剂量; 控制成本

中图分类号: R311

文献标志码: A

文章编号: 2095-4271(2018)01-0064-05

Evaluation of the effect of treatment coverage and dosage on flu intervention cost by model of differential equations

ZHOU Ping¹, PAN Yu-bin²

(1. School of Mathematical and Computer Sciences, School of Foreign Trade and Business, Chongqing Normal University, Chongqing 401520, P. R. C.; 2. School of Mathematical Sciences, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, P. R. C.)

Abstract: According to the model of the differential equations $SLI_T I_N R_T R_N$, the effect of antiviral treatment coverage and number of doses were analyzed in controlling reproductive number and intervention cost. The results showed that antiviral treatment coverage cannot be less than 0.5, if only antiviral drugs were used to control the spread of the pandemic. For different drug treatment coverage, the number of doses which minimized the intervention cost also was dissimilar. In order to minimize the cost of intervention measure, a modest number of doses were enough, and too many doses of antiviral drugs used to reduce transmission only resulted in increasing the cost and wasting doses. These conclusions provide a useful reference for the management department about the epidemic preparedness plans.

Key words: pandemic influenza; treatment coverage; number of doses; intervention cost

流行性感冒(流感)历来就是危害人类健康的大敌,给人类生存和国计民生带来了巨大的灾难.目前,人们主要研究控制流感传播的有效措施,研究表明^[1-4],常用的抗病毒药物能有效的降低疫情的传播率.2008年N Arinaminpathy^[3]研究了抗病毒药物在控制流感传播时,受一些后勤因素(分发药物的人力、

物力、时间以及药物的储备量)的影响.2011年Bec-ker NG和Wang D^[4]通过收集新流感爆发初期爆发流感家庭的数据,研究了现有的抗病毒药物是否能有效降低新流感的传播率.到目前为止,鲜有文章研究药物治疗覆盖率和分发的药物剂量对控制再生数和控制成本的影响.

收稿日期:2017-05-03

作者简介:周平(1990-),女,汉族,四川人,助教,研究方向:概率论与数理统计. E-mail: zhoupingahwp_520@126.com

基金项目:四川省教育厅项目(17ZB0464)

本文主要通过对动力学模型 $SLIR$ [5] 进行改进, 引入表示抗病毒药物治疗措施的变量, 建立 $SLI_T I_N R_T R_N$ 模型. 借助 MATLAB, 分析抗病毒药物治疗覆盖率和药物剂量对控制再生数和控制成本的影响. 相关结论为相应政府部门对未来爆发的流行病进行控制时提供了相应的理论实践依据.

1 方法

1.1 基本模型

我们在动力学模型 $SLIR$ 上做了改进, 加上抗病毒药物治疗措施, 将感染者分为药物治疗者 (I_T) 和无药物治疗者 (I_N) 两类, 即本文的模型为 $SLI_T I_N R_T R_N$ 模型. 我们不考虑出生率和死亡率. 模型如下:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta\Lambda S, \\ L' &= \beta\Lambda S - \alpha L + P, \\ I_T' &= k\alpha L - \gamma_T I_T, \\ I_N' &= (1-k)\alpha L - \gamma_N I_N, \\ R_T' &= \gamma_T I_T, \\ R_N' &= \gamma_N I_N. \end{aligned} \quad (1)$$

其中 $\Lambda = f_m I_T + I_N$, 初始值 $S(0) = 1, L(0) = I_T(0) = I_N(0) = R_T(0) = R_N(0) = 0$. S 代表易感者所占总人数百分比, L 代表潜伏者所占总人数百分比, I_T 代表获得药物治疗的染病患者所占总人数百分

比, I_N 代表未获得药物治疗的染病患者所占总人数百分比, R_T 代表通过药物治疗的治愈者所占总人数百分比, R_N 代表没有通过药物治疗而痊愈的患者所占总人数百分比, 如图 1 所示.

另外, 对该模型做以下假设:

①假设潜伏者没有感染性^[6], 并以速度 p 进入群体.

②潜伏者以速度 α 被感染.

③药物治疗的理想情况就是所有的感染者在症状出现后的 48 小时内获得药物治疗, 但是在实际中这是不可能的. $k(0 \leq k \leq 1)$ 代表在症状出现后的 48 小时内获得药物治疗的感染者比例, 我们称为治疗覆盖率^[3].

④抗病毒药物的作用是缩短感染期^[3], 所以获得药物治疗的感染患者 $1/\gamma_T$ 天后可痊愈, 而没有获得药物治疗的感染患者 $1/\gamma_N$ 天后才可痊愈, 这里 $\gamma_T > \gamma_N$.

⑤抗病毒药物的作用是能减少感染者的传染性. 给每个感染者分发 m 药物剂量 (一个疗程的抗病毒药物, 通常持续时间是 7 天) 的作用是将传染率 β 降低到 $f_m \beta$, 其中:

$$f_m = a + (1 - a) \exp(-bm). \quad (2)$$

a 和 b 满足 $0 \leq a \leq 1$ 和 $0 \leq b \leq 1$, 从 (2) 式可以得到 f_m 随着药剂量 m 的增加而减小, 其值从 1 减小到 a .

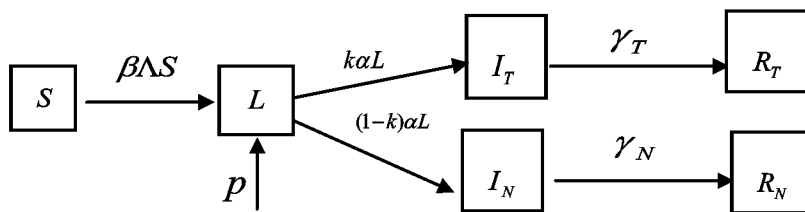


图 1 流行病模型 $SLI_T I_N R_T R_N$ 模型示意图

Fig. 1 $SLI_T I_N R_T R_N$ epidemic model

1.2 再生数的计算

再生数又称基本繁殖率, 是指在完全易感的人群中, 一个病例在其整个病程中直接传染的新病例数的平均值^[7]. 没有分发抗病毒药物时的再生数记为 R_0 , 分发抗病毒药物后的再生数记为 R_c .

根据 van den Driessche 和 Watmough^[8] 提出的方法求出后代矩阵 K , R_c 即为矩阵 K 的谱半径, R_0 是 R_c 在 $k = 0$ 时的值, 即

$$R_c = \beta \left(\frac{k f_m}{\gamma_T} + \frac{1-k}{\gamma_N} \right) \text{ 和 } R_0 = \frac{\beta}{\gamma_N}. \quad (3)$$

流行病爆发后, 采取控制措施会出现两种情况: $R_c < 1 < R_0$ 和 $1 < R_c < R_0$, 本文讨论前者情况.

1.3 控制成本

本节我们将给出计算获得药物治疗的患者所花的抗病毒药物总费用的方法. 根据文献[9], 总费用是由固定成本与可变成本组成. 固定成本是在开始分发

药物时就花费的,我们不予考虑.可变成本是在疫情爆发到研制出有效的疫苗期间累计获得药物治疗的患者所花的药物费用.文献研究表明,从流行病爆发到研制出有效的可用的疫苗时间一般为 5 个月^[4].

假设在 $[0, t_v]$ 期间的可变成本是这段时间累积获得药物治疗的感染患者所花的抗病毒药物的费用,则人均药物费用 ($[0, t_v]$ 期间内药物总费用/总人口)为:

$$c_1 m \int_0^{t_v} k \alpha L dt. \quad (4)$$

其中, c_1 为一剂抗病毒药物的价格, m 为平均每人分发的药剂量,积分表达式 $\int_0^{t_v} k \alpha L dt$ 是在 $[0, t_v]$ 时间段内累积获得药物治疗的感染患者数所占总人口比例.

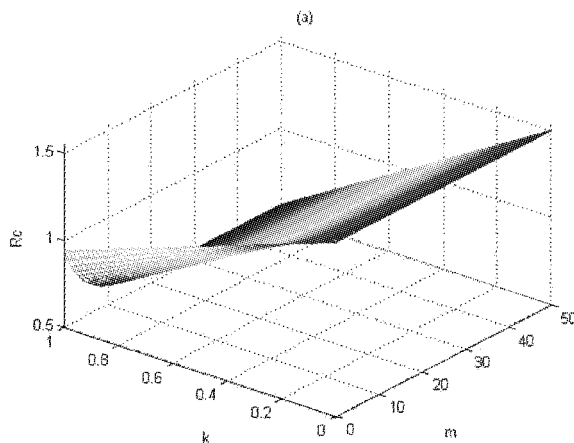
1.4 参数

表 1 是(1)式模型所有参数的基本值. 抗病毒药物的作用是将感染期从 4 天缩短为 2.5 天,即 $\gamma_T = 0.25$, $\gamma_N = 0.4$ ^[3]. 其余的参数值主要来自文献[4,15].

表 1 模型参数值

Table 1 Model parameter values

R_0	p	α	β	γ_T	γ_N	a	b
1.5	10^{-6}	1/1.5	0.375	0.4	0.25	0.6	0.2
c_1	t_v	$S(0)$	$L(0)$	$I_T(0)$	$I_N(0)$	$R_T(0)$	$R_N(0)$
1	150	1	0	0	0	0	0



2 结果

从流行病爆发到研制出有效的疫苗期间,抗病毒药物被认为是控制流感的主要措施^[10]. 本节主要研究在控制流感传播时抗病毒药物作为治疗措施的治疗覆盖率和分发的药剂量对控制再生数和控制成本的影响.

抗病毒药物的治疗覆盖率和药剂量对控制再生数的影响. 图 2(a) 给出的是控制再生数 R_C 与剂量 m 和药物覆盖率 k 的三维关系图,其余的参数值为表 1 里的值. 图 2(a) 可以看出,当药物治疗覆盖率较小时,即使分发的药物剂量很大也不能使控制再生数小于 1;相反的,当药物治疗覆盖率相对较大时,分发的药剂量较小就能使控制再生数小于 1. 图 2(b) 给的是在药物治疗覆盖率不同时,控制再生数 R_C 与剂量 m 的函数关系图. 从图 2 中我们可以得到,当药物治疗覆盖率低于 0.5 时,不管分发的药剂量是多大都不能使 R_C 小于 1;当药物治疗覆盖率达到 0.5 以上,使用较少的药剂量就可以将 R_C 降低到 1 以下. 由此可见,从流行病爆发到有可用疫苗这期间,如果只采取抗病毒药物这一控制治疗措施,我们应适当的扩大感染者的药物治疗覆盖率,才能高效经济的控制流感的传播.

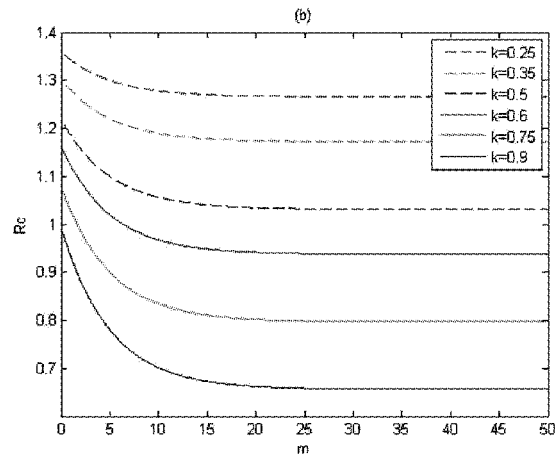


图 2 (a)控制再生数 R_C 与剂量 m 和药物治疗覆盖率 k 的三维关系图;

(b)对于药物治疗覆盖率 k 取不同值时,控制再生数 R_C 与剂量 m 的关系.

Fig. 2 (a) The three-dimensional relationship between the control reproduction number R_C and dose m and drug treatment coverage k ,

(b) The relationship between the control reproduction number R_C and dose m about take different values for drug coverage k .

影响控制成本的因素. 图 3(a) 表示的是控制成本与时间的函数关系图,其中 $R_C = 0.8, m = 15$,其余的参数值如表 1. 从图 3(a) 中可以看出,当 $R_C < 1$,分

发的药剂量不变的情况下,控制费用与时间的函数关系是递增关系. 图 3(b) 表示的是 $R_C < 1$ 时,控制成本与药物治疗覆盖率的函数关系,其中 $m = 15$,其余的

参数如表 1. 当 $k \leq 0.5$ 时,控制成本为 0,即此时不能将再生数控制到小于 1;当 $k > 0.5$ 时,控制成本不为 0,即此时能将 R_c 降低到 1 以下,但是注意观察,药物治疗覆盖率达到 0.5 以后,成本是随着 k 的增加而变大的.

图 3(c)是 $R_c < 1$ 时,药物治疗覆盖率不同时,控制成本与药剂量 m 的关系图像. 从图 3(c)中可以看出, $k = 0.5$ 时,我们是不能将控制再生数降到 1 以下的. $k = 0.55$ 和 $k = 0.65$ 时,图形趋势是先与 x 轴重合然后呈上升趋势,与 x 轴的交点分 (12, 0) 和 (4, 0),表明当分发的药剂量分别为 12 和 4 时,我们就能

将再生数控制到 1 以下,如果此时再增加药剂量的分配就会使成本呈直线增长. 因此,我们既要控制疫情又要使经费最少,那只需要将分发的药物剂量取为与 x 轴的交点即可. 如果此时还增加药剂量的分配来降低传播率就仅仅是增加成本,浪费资源而已. 然而,当药物治疗覆盖率很大时,分发的药物很少就能使 $R_c < 1$. 特别的,当 $k = 1$ 时(理想情况),即所有感染者在 48 小时之内出现症状并获得药物治疗,我们可以看出,需要的药剂量大约为 3 就能将再生数降低到 1 以下.

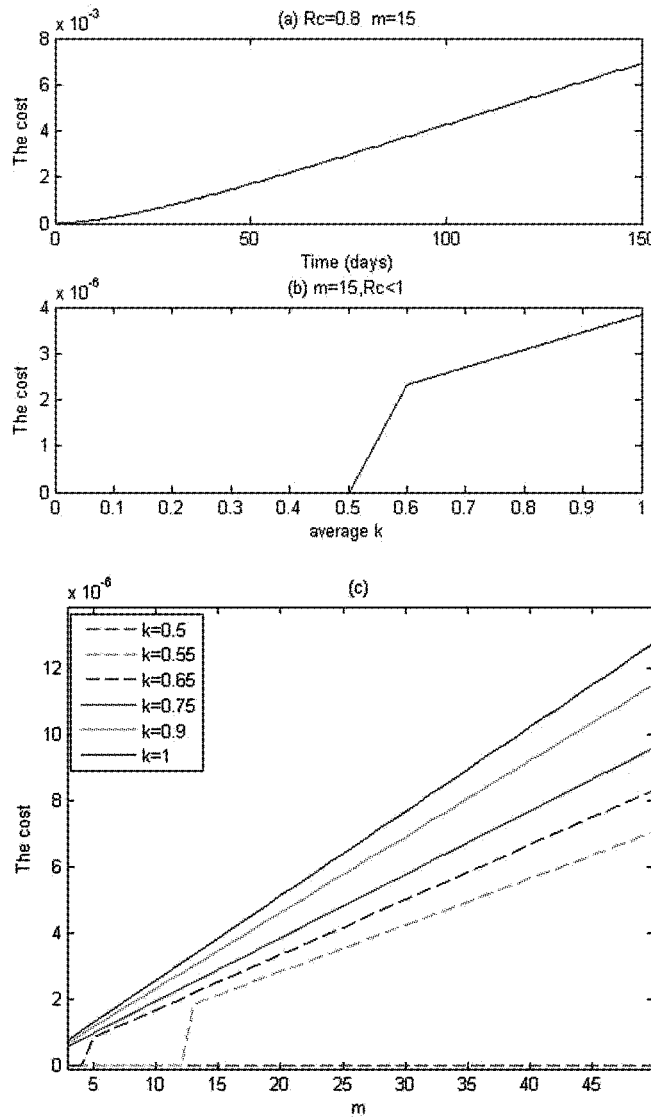


图 3 (a)画的是控制成本作为时间 t 的函数图像;(b)画的是控制成本作为药物治疗覆盖率 k 的函数图像;
(c)画的是控制成本作为药剂量 m 的函数图像.

Fig. 3 (a) drawing the control cost as a function of time t , (b) This is the control cost as a function of the drug treatment coverage k , (c) drawing the control cost as a function of the dose m .

3 结论

本文主要研究抗病毒药物的治疗覆盖率和分发的药物剂量对控制再生数、控制成本的影响。结果表明,如果我们现有的抗病毒药物不能让感染者的治疗覆盖率达到0.5以上,那我们就必须寻找其他的控制措施一起来控制疫情的传播。文中分析可知,药物的治疗覆盖率不同时,使得成本最少的药剂量也不同。这些结论能为相关政府部门在未来控制流感的传播时提供决策依据和理论基础。

参考文献

- [1] BARNES B, GLASS K. The role of health care workers and antiviral drugs in the control of pandemic influenza[J]. *Mathematical Biosciences*, 2007, 209: 403-416.
- [2] TOWERS S, VOGT GEISSE K, ZHENG Y, et al. Antiviral treatment for pandemic influenza; Assessing potential repercussions using a seasonally forced SIR model[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2011, 289: 259-268.
- [3] ARINAMINPATHY N, MCLEAN A R. Antiviral treatment for the control of pandemic influenza; some logistical constraints[J]. *JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY INTERFACE*, 2008, 5: 545-553.
- [4] NIELS G B, DINGCHENG W. Can antiviral drugs contain pandemic influenza transmission[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(3): 1-9.
- [5] JAMES M M, JODIE M. Prophylaxis or treatment? Optimal use of an antiviral stockpile during an influenza pandemic[J]. *Mathematical Biosciences*, 2007, 209(2): 336-360.
- [6] ZHANG Q X, WANG D C. Antiviral Prophylaxis and Isolation for the Control of Pandemic Influenza[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2014, 11(8): 7690-7712.
- [7] GUMEL A B. Modelling strategies for controlling SARS outbreaks[J]. *Proceedings of the Royal Society of London - B*, 2004, 271(1554): 2223-2232.
- [8] VAN DEN DRIESSCHE P, WATMOUGH J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission[J]. *Mathematical Biosciences*, 2002, 180: 29-48.
- [9] LUDKOVSKI M, NIEMI J. Optimal dynamic policies for influenza management[J]. *Statistical Communications in Infectious Diseases*, 2010, 2(1): 1948-4690.
- [10] ARINO J, BRAUER F. A model for influenza with vaccination and antiviral treatment[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2008, 253(1): 118-130.
- [11] GANI R, HUGHES H. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic[J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(9): 1355-1362.
- [12] LIPSITCH M, COHEN T, MURRAY M, et al. Antiviral resistance and the control of pandemic influenza[J]. *PLOS MEDICINE*, 2007, 4(1): e15.
- [13] WARD P, SMALL I, SMITH J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, 55(suppl_1): i5-i21.
- [14] EI HAB B M B, KAILASH C. Patidar. Optimal control of an epidemiological model with multiple time delays[J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2017, 292, 47-56.
- [15] SUNMI L, GERARDO C, CARLOS C C. Optimal control for pandemic influenza; The role of limited antiviral treatment and isolation[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2010, 265(2): 136-150.

(责任编辑:张阳,付强,李建忠,罗敏;英文编辑:周序林)