一类医院抗生素耐药模型的全局动力学

献给张芷芬教授 90 华诞

陈燕燕¹, 赵育林^{2*}

1. 广州科技贸易职业学院公共课教学部, 广州 511442;

2. 中山大学数学学院 (珠海), 珠海 519082

E-mail: dyanr@163.com, mcszyl@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2016-06-30; 接受日期: 2016-08-24; 网络出版日期: 2016-09-30; * 通信作者

国家自然科学基金 (批准号: 11571379) 和广东省高等学校优秀青年教师培养计划 (批准号: Yq2014002) 资助项目

摘要 本文研究一类单种细菌在两种抗菌药物作用下的医院抗生素耐药模型. 与之前的模型不同, 本文假定有部分患者进入医院时已经携带耐药病菌, 通过比较患者无重复感染和有重复感染两种情形, 发现无重复感染情形动力学行为比较简单, 仅有唯一稳定的平衡点, 而重复感染情形则出现复杂的双稳现象.

关键词 抗生素耐药性 平衡点 双稳现象

MSC (2010) 主题分类 34C07, 92C99

1 引言

传染病是由病原体侵入人类或动物体内而引起的能在人与人、动物与动物或人与动物之间相互传播的一类疾病, 严重危害着人类及动物的健康. 直到抗生素的发现, 才使得烈性传染病, 如天花、白喉和麻疹等, 得到有效的遏制. 然而, 抗生素的广泛使用 (甚至滥用) 而导致出现的耐药性细菌甚至超级细菌, 使得曾被有效遏制的传染病重新蔓延. 抗生素耐药性已成为当代医学一个棘手的难题, 被列为 21 世纪全球最紧迫的公共卫生健康问题之一.

耐药性又称抗药性, 是指微生物和寄生虫以及肿瘤细胞对于化疗药物作用的耐受性. 耐药性一旦产生, 药物的化疗作用就明显下降. 抗生素耐药性的产生给传染病动力学的研究提出了新的研究课题. 一系列数学模型的研究为阻断耐药性细菌在医院的传播提供了依据, 同时有助于发现那些很难从实验中获取的动力学行为 (参见文献 [1–7] 及其参考文献).

考虑单种细菌在两种抗菌药剂药物 1 和 2 作用下的传播动力学行为. 假设该细菌仅可能对药物 1 有耐药性, 而对药物 2 无耐药性. 医院中的患者可分为三类, 记为 S 、 R 和 X , 分别表示携带对药物 1 敏感的细菌菌株、对药物 1 有耐药性的细菌菌株和不携带这些细菌的患者. 这里 S 、 R 和 X 既表示

英文引用格式: Chen Y Y, Zhao Y L. Global dynamics of a class of antibiotic-resistance model in hospitals (in Chinese). *Sci Sin Math*, 2017, 47: 109–118, doi: 10.1360/N012016-00130

不同状态的菌株名称, 也表示其发生频率. Lipsitch 和 Bergstrom^[2] 建立了以下数学模型:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= m\mu + \beta SX - (\tau_1 + \tau_2 + \gamma + \mu)S + \sigma\beta cSR, \\ \frac{dR}{dt} &= \beta(1-c)RX - (\mu + \tau_2 + \gamma)R - \sigma\beta cSR, \\ \frac{dX}{dt} &= (1-m)\mu + (\tau_1 + \tau_2 + \gamma)S + (\tau_2 + \gamma)R - \beta SX - \beta(1-c)RX - \mu X,\end{aligned}\quad (1.1)$$

其中 m 为已经被敏感细菌感染的患者比例, 其余参数含义见表 1.

文献 [1, 2] 分别讨论了无重复感染 ($\sigma = 0$) 和有重复感染 ($\sigma \in (0, 1]$) 两种情形下系统 (1.1) 的动力学行为. 通过数值模拟, 该文献作者对耐药细菌和敏感细菌的传播进行了预测, 并给出了衡量标准, 用以判断减少医院细菌耐药性的干预措施是否成功; 同时还展示了耐药细菌的流行水平在不同的干预措施后的变化情形. 最近, 文献 [4] 对该模型的动力学行为进行了完整的理论分析, 给出了控制耐药细菌传播的阈值条件, 并发现在有重复感染的情形, 可以出现后向分支现象.

模型 (1.1) 假定进入医院的人均不携带耐药细菌. 然而, 由于抗生素的广泛使用, 很多人进入医院前已经长期携带耐药细菌. 本文在模型 (1.1) 的基础上, 假定携带敏感细菌进入医院的患者比例为 m_1 , 携带对药物 1 有耐药性的细菌进入医院的患者比例为 m_2 , 由图 1, 我们建立了如下数学模型:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= m_1\mu + \beta SX - (\tau_1 + \tau_2 + \gamma + \mu)S + \sigma\beta cSR, \\ \frac{dR}{dt} &= m_2\mu + \beta(1-c)RX - (\mu + \tau_2 + \gamma)R - \sigma\beta cSR, \\ \frac{dX}{dt} &= (1-m_1-m_2)\mu + (\tau_1 + \tau_2 + \gamma)S + (\tau_2 + \gamma)R - \beta SX - \beta(1-c)RX - \mu X.\end{aligned}\quad (1.2)$$

所有参数均是非负的, 见表 1.

由于 $S + R + X = 1$, 模型 (1.2) 可化为一个平面系统. 将 $X = 1 - S - R$ 代入系统 (1.2) 的前两个方程, 可以得到

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= m_1\mu + \beta S(1-S-R) - (\tau_1 + \tau_2 + \gamma + \mu)S + \sigma\beta cSR \equiv U(S, R), \\ \frac{dR}{dt} &= m_2\mu + \beta(1-c)R(1-S-R) - (\mu + \tau_2 + \gamma)R - \sigma\beta cSR \equiv V(S, R).\end{aligned}\quad (1.3)$$

表 1 模型 (1.2) 中参数描述

参数	描述
μ	患者的人均周转率, $\mu > 0$
m_1	携带敏感细菌进入医院的患者比例
m_2	携带对药物 1 有耐药性的细菌进入医院的患者比例
β	人均初次感染率, $\beta > 0$
τ_i	药物 i ($i = 1, 2$) 的平均使用率, $\tau_i > 0$
γ	由于免疫反应导致的细菌清除率, $\gamma > 0$
σ	初次感染者被重复感染的比例, $\sigma \in [0, 1]$
c	对药物 1 具有耐药性的细菌菌株的适合度代价, $c \in [0, 1]$

图 1 医院细菌传播的仓室模型

我们可以通过研究系统 (1.3) 来分析系统 (1.2) 的动力学行为.

本文研究模型 (1.3) 的全局动力学行为. 在第 2 节, 我们首先给出 (1.3) 的一些全局动力学性质. 第 3 节研究无重复感染 ($\sigma = 0$) 的情形, 证明这种情形下系统只有唯一的正平衡点, 所有轨线以该平衡点为 ω 极限集, 从而得到 (1.3) 的全局拓扑结构. 第 4 节研究有重复感染 ($\sigma \neq 0$) 的情形, 证明此时系统至多有三个正平衡点. 如果有三个正平衡点, 则其中有两个稳定的平衡点, 即出现了复杂的双稳现象. 我们还给出有三个或者一个正平衡点的系统的例子. 在最后一节, 我们根据所得到的理论上的结果, 尝试给出减少耐药性的建议.

注 1 当 $m_2 = 0$ 时, 系统 (1.2) 就是系统 (1.1), 文献 [4] 已经讨论了这种情形. 另外, 本文将不讨论携带敏感病菌进入医院的患者比例为零的情形, 即 $m_1 = 0$ 的退化情形. 因此, 除非特别说明, 本文均假定 $m_1 \neq 0, m_2 \neq 0$.

2 系统 (1.3) 的一些全局动力学性质

由于 S 和 R 表示宿主在不同状态时的比例. 因此, 本文仅在闭区域

$$\Omega = \{(S, R) \mid 0 \leq S \leq 1, 0 \leq R \leq 1 - S\}$$

上考虑系统 (1.3) 的动力学行为. 通过简单的证明, 我们可以得到以下命题:

命题 1 对于系统 (1.3), 闭区域 Ω 是正不变集.

证明 考虑系统 (1.3) 的轨线在闭区域 Ω 边界上的方向.

由系统 (1.3) 的第一个方程, 我们可以得到

$$S'(t)|_{S=0} = m_1\mu > 0,$$

即系统 (1.3) 在 R 轴上每一点的轨线方向均指向 Ω 的内部. 类似地, 由系统 (1.3) 的第二个方程, 我们可以得到

$$R'(t)|_{R=0} = m_2\mu > 0,$$

即系统 (1.3) 在 S 轴上每一点的轨线方向均指向 Ω 的内部.

在边界 $S + R = 1$ 上, 由系统 (1.3) 和 $R = 1 - S$ 可得

$$\left. \frac{d(S+R)}{dt} \right|_{S+R=1} = -(1-m_1-m_2)\mu - \tau_2 - \gamma - \tau_1 S < 0. \quad (2.1)$$

故在边界 $S + R = 1$ 上每一点出发的轨线都将随着 t 的增长进入 Ω 的内部.

综上所述, 闭区域 Ω 是正不变的. $\square$

命题 2 系统 (1.3) 在 Ω 内不存在周期轨线、同宿环和异宿环.

证明 设 $B(S, R) = 1/(SR)$, 则当 $S > 0, R > 0$ 时,

$$\frac{\partial(BU)}{\partial S} + \frac{\partial(BV)}{\partial R} = -\frac{m_1\mu}{S^2R} - \frac{m_2\mu}{SR^2} - \frac{\beta}{R} - \frac{\beta(1-c)}{S} < 0, \quad (2.2)$$

故由 Dulac 准则^[8]可知, 系统 (1.3) 不存在周期轨线、同宿环和异宿环. $\square$

命题 3 系统 (1.3) 在 Ω 的边界上不存在平衡点.

证明 在命题 1 的证明过程中, 我们已经证明了 $S'(t)|_{S=0} = m_1\mu > 0, R'(t)|_{R=0} = m_2\mu > 0$ 及 (2.1), 这说明系统 (1.3) 在 Ω 边界上不存在平衡点. $\square$

3 无重复感染的情形

本节讨论无重复感染的情形, 即设系统 (1.2) 和 (1.3) 中 $\sigma = 0$. 为叙述方便, 我们将无重复感染的系统记为

$$\frac{dS}{dt} = U(S, R)|_{\sigma=0}, \quad \frac{dR}{dt} = V(S, R)|_{\sigma=0}. \quad (3.1)$$

称 Ω 内部的平衡点为正平衡点.

3.1 正平衡点的存在性和唯一性

若 $E^*(S^*, R^*)$ 是 (1.3) 在 Ω 内的一个平衡点, 则点 $\bar{E}^*(S^*, R^*, X^*)$ 是系统 (1.2) 的一个平衡点, 其中 $X^* = 1 - S^* - R^*$. 由系统 (1.2) _{$\sigma=0$} 的第一个和第二个方程可得

$$S^* = -\frac{m_1\mu}{\beta X^* - (\tau_1 + \tau_2 + \gamma + \mu)}, \quad R^* = -\frac{m_2\mu}{\beta(1-c)X^* - (\mu + \tau_2 + \gamma)}.$$

设 $F(X) = S + R + X - 1$, 则 $F(X^*) = 0$. 由于

$$F'(X) = \frac{m_1\mu}{[\beta X - (\tau_1 + \tau_2 + \gamma + \mu)]^2} + \frac{m_2\mu\beta(1-c)}{[\beta(1-c)X - (\mu + \tau_2 + \gamma)]^2} + 1 > 0, \quad (3.2)$$

故 $F(X)$ 是单调递增函数, 因此 $F(X) = 0$ 至多有一个零点, 从而系统 (3.1) 至多有一个平衡点.

由命题 1 知, Ω 是正不变集, 因此, Ω 内每条轨线的 ω 极限集都在 Ω 内. 由命题 2 知, 系统 (3.1) 在 Ω 内每条轨线的 ω 极限集必为平衡点. 综上所述, 我们得到下列命题:

命题 4 系统 (3.1) 在 Ω 内存在唯一的平衡点.

3.2 正平衡点的稳定性

设 $E^*(S^*, R^*)$ 是系统 (3.1) 在 Ω 内部的平衡点, 其线性近似的 Jacobi 矩阵为

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} U_S(S^*, R^*)|_{\sigma=0} & -\beta S^* \\ -\beta(1-c)R^* & V_R(S^*, R^*)|_{\sigma=0} \end{pmatrix},$$

其中 $U_S(S, R)$ 表示 $U(S, R)$ 对 S 的偏导数. 利用

$$U(S^*, R^*)|_{\sigma=0} = V(S^*, R^*)|_{\sigma=0} = 0,$$

化简可得

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} -\frac{m_1\mu}{S^*} - \beta S^* & -\beta S^* \\ -\beta(1-c)R^* & -\frac{m_2\mu}{R^*} - \beta(1-c)R^* \end{pmatrix}.$$

因此,

$$\text{tr}J(E^*) < 0, \quad \det J(E^*) = \frac{m_1 m_2 \mu^2}{S^* R^*} + \frac{m_1 \mu \beta (1-c) R^*}{S^*} + \frac{\beta m_2 \mu S^*}{R^*} > 0.$$

由此, 我们得到如下命题:

命题 5 系统 (3.1) 在区域 Ω 内仅有唯一稳定的平衡点.

3.3 全局性态

由命题 2 和 5, 我们下面的定理:

定理 1 当 $t \rightarrow +\infty$ 时, 系统 (3.1) 在 Ω 内的所有轨线都趋于唯一的平衡点.

4 有重复感染情形

本节考虑有重复感染情形, 即在 (1.3) 中 $\sigma \neq 0$. 由于 $c \in [0, 1)$, 故 $1 - c\sigma > 0$.

4.1 正平衡点的个数

设 $E^*(S^*, R^*)$ 是 (1.3) 的正平衡点, 则 $U(S^*, R^*) = V(S^*, R^*) = 0$. 由 $U(S^*, R^*) = 0$, 有

$$R^*(S^*) = -\frac{\beta(S^*)^2 + (\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta)S^* - m_1\mu}{\beta(1-c\sigma)S^*}. \quad (4.1)$$

由不等式 $0 < R^*(S^*) < 1 - S^*$, 我们得到

$$s_1 < S^* < s_2,$$

其中 s_1 和 s_2 分别满足 $R^*(s_1) + s_1 - 1 = 0$, $R^*(s_2) = 0$,

$$s_1 = \frac{\beta c \sigma - \gamma - \mu - \tau_1 - \tau_2 + \sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta c \sigma)^2 + 4\beta \mu c \sigma m_1}}{2\beta c \sigma}, \quad (4.2)$$

$$s_2 = \frac{\beta - \gamma - \mu - \tau_1 - \tau_2 + \sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta)^2 + 4\beta \mu m_1}}{2\beta}. \quad (4.3)$$

若不等式 $s_1 < S^* < s_2$ 成立, 则必有 $s_1 < s_2 < 1$. 下面将说明满足条件 $s_1 < s_2 < 1$ 的参数的集合不是空集. 记 $\zeta(m_1) = s_1 - s_2$, $s_1(m_1) = s_1$, $s_2(m_1) = s_2$.

当 $\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 \leq \beta c\sigma$ 时,

$$\zeta(0) = -\frac{(1-c\sigma)(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2)}{\beta c\sigma} < 0.$$

由于 $\zeta(m_1)$ 是 m_1 的连续函数, 因此, 当 m_1 为充分小的正数时, $\zeta(m_1) < 0$. 故此时满足 $s_1 < s_2$ 的参数的集合不是空集.

当 $\beta c\sigma < \gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 < \beta$ 时, $s_1(0) = 0$, $s_2(0) > 0$, 故 $\zeta(0) < 0$. 同理, 当 m_1 为充分小的正数时, 使得 $\zeta(m_1) < 0$, 即满足 $s_1 < s_2$ 的参数的集合不是空集.

当 $\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 \geq \beta$ 时, $s_1(0) = s_2(0) = 0$, 此时 $m_1 = 0$ 是 $\zeta(m_1)$ 的零点. 直接计算可得

$$\zeta'(m_1) = \frac{\mu(\sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta)^2 + 4\beta\mu m_1} - \sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta c\sigma)^2 + 4\beta c\mu m_1 \sigma})}{\sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta)^2 + 4\beta\mu m_1} \sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta c\sigma)^2 + 4\beta c\mu m_1 \sigma}}.$$

$\zeta'(m_1)$ 的表达式中的分子恒等于

$$\frac{4\beta\mu^2(1-c\sigma)(m_1 - \bar{m}_1)}{\sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta)^2 + 4\beta\mu m_1} + \sqrt{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta c\sigma)^2 + 4\beta c\mu m_1 \sigma}},$$

其中

$$\bar{m}_1 = \frac{(\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta) + (\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta c\sigma)}{4\mu} > 0.$$

当 $0 \leq m_1 < \bar{m}_1$ 时, $\zeta(m_1)$ 是单调递减的, 故有 $\zeta(m_1) < \zeta(0) = 0$. 因此满足 $s_1 < s_2$ 的参数的集合不是空集.

最后说明恒有 $s_2 < 1$. 这可由以下不等式推出,

$$s_2 - 1 = -\frac{\beta + \gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \sqrt{(\beta + \gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2)^2 - 4\beta[\gamma + \tau_1 + \tau_2 + (1 - m_1)\mu]}}{2\beta} < 0.$$

因此满足 $s_1 < s_2 < 1$ 的参数的集合不是空集.

我们将以上讨论总结为以下引理:

引理 1 设 $E^*(S^*, R^*)$ 是系统 (1.3) 的平衡点. E^* 是正平衡点当且仅当 $s_1 < S^* < s_2$.

将 (4.1) 中的 R^* 的值代入 $V(S^*, R^*) = 0$, 得到

$$G(S^*) = V(S^*, R^*(S^*))(S^*)^2\beta(1-c\sigma)^2 = (c-1)m_1^2\mu^2 + \cdots - \sigma(\sigma-1)\beta^2 c^2 (S^*)^4 = 0. \quad (4.4)$$

如果我们能够确定 $G(s_1)$ 和 $G(s_2)$ 的符号, 则可以得到平衡点个数的比较准确的上界. 为确定 $G(s_1)$ 的值, 我们把 $G(S^*)$ 改写为如下形式 (注意到 $U(S^*, R^*(S^*)) = 0$):

$$G(S^*) = (U(S^*, R^*(S^*)) + V(S^*, R^*(S^*)))(S^*)^2\beta(1-c\sigma)^2.$$

因为 $R^*(s_1) + s_1 - 1 = 0$, 由 (2.1), 有

$$G(s_1) = \left. \frac{d(S+R)}{dt} \right|_{R^*(s_1)+s_1=1} s_1^2\beta(1-c\sigma)^2 < 0.$$

注意到 $R^*(s_2) = 0$, 我们有

$$G(s_2) = V(s_2, 0)s_2^2\beta(1 - c\sigma)^2 = \beta\mu(1 - c\sigma)^2m_2s_2^2 > 0. \quad (4.5)$$

由于 $G(S^*)$ 是四次多项式, 我们得到下述命题:

命题 6 在区域 Ω 内, 系统 (1.3) 至多有三个正平衡点.

注 2 由于 Ω 是正不变集且系统 (1.3) 无闭轨和同宿轨 (命题 1 和 2), 因此, 系统 (1.3) 至少有一个正平衡点.

4.2 正平衡点的稳定性

本节讨论正平衡点的稳定性. 主要结果如下:

定理 2 设系统 (1.3) 有三个不同的平衡点 $E_i^*(S_i^*, R_i^*)$, $i = 1, 2, 3$, $S_1^* < S_2^* < S_3^*$, 则 E_1^* 和 E_3^* 是渐近稳定平衡点, E_2^* 为鞍点; 如果系统 (1.3) 有唯一的平衡点, 则为稳定的平衡点.

证明 首先考虑系统 (1.3) 有三个不同的平衡点的情形. 设 $E(S^*, R^*)$ 为系统 (1.3) 的一个平衡点, 即 $S^* \in \{S_1^*, S_2^*, S_3^*\}$. 显然, S^* 是方程 $G(S^*) = 0$ 的单根. 注意到 $G(S^*)$ 是四次多项式, S^* 的具体表达式是非常复杂的.

为简化运算, 我们作一个参数变换. 由方程组 $U(S^*, R^*) = V(S^*, R^*) = 0$, 可解出

$$\begin{aligned} m_1 = \bar{m}_1 &= \frac{S^*}{\mu}[\gamma + \mu + \tau_1 + \tau_2 - \beta + \beta S^* + \beta(1 - c\sigma)R^*], \\ m_2 = \bar{m}_2 &= \frac{R^*}{\mu}[\gamma + \mu + \tau_2 - \beta(1 - c) + \beta(1 - c + c\sigma)S^* + \beta(1 - c)R^*]. \end{aligned}$$

设

$$\bar{J}(E^*) = \begin{pmatrix} U_S(S^*, R^*) & U_R(S^*, R^*) \\ V_S(S^*, R^*) & V_R(S^*, R^*) \end{pmatrix}.$$

将 (4.1) 代入 $\bar{J}(E^*)$, 将 $m_1 = \bar{m}_1$, $m_2 = \bar{m}_2$ 代入 $G(S^*)$, 直接验算可得

$$\det \bar{J}(E^*) = \frac{G'(S^*)}{(1 - c\sigma)S^*}. \quad (4.6)$$

由命题 6, S_i^* 为 $G(S^*) = 0$ 的单根, 因此,

$$G'(S_1^*) > 0, \quad G'(S_2^*) < 0, \quad G'(S_3^*) > 0,$$

从而,

$$\det \bar{J}(E_1^*) > 0, \quad \det \bar{J}(E_2^*) < 0, \quad \det \bar{J}(E_3^*) > 0.$$

所以, E_1^* 和 E_3^* 是结点或者焦点, E_2^* 为鞍点.

下面确定 E_1^* 和 E_3^* 的稳定性. 设 $B(S, R) = 1/(SR)$, $E^*(S^*, R^*)$ 为系统 (1.3) 的平衡点. 当 $U(S^*, R^*) = V(S^*, R^*) = 0$ 时,

$$\left(\frac{\partial(BU)}{\partial S} + \frac{\partial(BV)}{\partial R} \right) \Big|_{S=S^*, R=R^*} = \frac{\text{tr} \bar{J}(E^*)}{S^* R^*}.$$

由 (2.2) 及上式可知, $\text{tr} \bar{J}(E^*) < 0$. 取 $E^* \in \{E_1^*, E_3^*\}$, 即知 E_1^* 和 E_3^* 是稳定的结点或者焦点.

其次, 考虑系统只有一个正平衡点的情形. 设 $E(S^*, R^*)$ 为系统 (1.3) 的唯一的平衡点. 由前面的讨论, 这时 S^* 是 $G(S^*) = 0$ 的单根或者重根. 如果是单根, 则 $G'(S^*) > 0$, 因此 $\det \bar{J}(E^*) > 0$, 这时平衡点是结点或者焦点. 由 $\text{tr} \bar{J}(E^*) < 0$ 知, 它是稳定的. 如果 S^* 是 $G(S^*)$ 的重根, 则 $\bar{J}(E^*)$ 有一个非零特征值和一个零特征值. 应用文献 [8, 定理 7.1] 可知, 平衡点是结点、鞍点或者鞍结点. 由于 Ω 是正不变的且系统无闭轨 (命题 1 和 2), 唯一的平衡点必为稳定结点. $\square$

4.3 有三个或者一个正平衡点的系统的例子

在假定有三个不同平衡点或唯一平衡点的条件下, 定理 2 给出系统 (1.3) 平衡点的稳定性态. 下面说明存在表 1 中的参数, 使得系统 (1.3) 有三个或者一个平衡点.

首先给出有三个平衡点的系统 (1.3) 的例子. 为叙述方便, 记

$$G(S^*, m_2) =: G(S^*).$$

当 $m_2 = 0$ 时, 系统 (1.2) 就是系统 (1.1). 文献 [4] 已经证明, 当 $m_2 = 0$ 时, 存在表 1 中的参数, 使得系统 (1.3) 有一个稳定的无耐药平衡点 $E_0(S_0, 0)$ (结点)、一个稳定结点 $E_1^*(S_1^*, R_1^*)$ 和一个鞍点 $E_2^*(S_2^*, R_2^*)$, 而且所有的平衡点都是初等的. 容易验证, $S_0 = s_2$.

由第 4.2 小节的论证过程、等式 (4.6) 和平衡点的性态可知,

$$\begin{aligned} G(S_0, 0) &= 0, \quad \frac{\partial G(S_0, 0)}{\partial S^*} > 0; \\ G(S_1^*, 0) &= 0, \quad \frac{\partial G(S_1^*, 0)}{\partial S^*} > 0; \\ G(S_2^*, 0) &= 0, \quad \frac{\partial G(S_2^*, 0)}{\partial S^*} < 0. \end{aligned} \quad (4.7)$$

由隐函数定理和 (4.7) 的前两个等式可知, 存在 $\delta_0 > 0$, 使得在 $(S_0, 0)$ 的某一邻域内, $G(S^*, m_2) = 0$ 唯一地确定了一个定义在区间 $(-\delta_0, \delta_0)$ 的函数 $\bar{S}_0^* = \bar{S}_0^*(m_2)$, 满足

$$\bar{S}_0^*(0) = S_0, \quad G(\bar{S}_0^*(m_2), m_2) = 0.$$

下面说明当 $m_2 > 0$ 时, $s_1 < \bar{S}_0^*(m_2) < s_2$. 事实上, 由 $G_S(S^*, m_2)$ 的连续性, 可得

$$G_S(\bar{S}_0^*(m_2), m_2) > 0.$$

由 (4.5), 可以得到 $\bar{S}_0^*(m_2) < s_2 = S_0$. 最后, 由引理 1, 系统 (1.3) 有一个正平衡点 $(\bar{S}_0^*(m_2), R^*(\bar{S}_0^*(m_2)))$, 其中 $R^*(S^*)$ 的定义见 (4.1).

同理, 由隐函数定理及 (4.7) 的后四个等式可知, 存在 $\delta_i > 0$, $i = 1, 2$, 使得在 $(S_i^*, 0)$ 的某一邻域内, $G(S^*, m_2) = 0$ 唯一地确定了一个定义在区间 $(-\delta_i, \delta_i)$ 的函数 $\bar{S}_i^* = \bar{S}_i^*(m_2)$, 满足

$$\bar{S}_i^*(0) = S_i^*, \quad G(\bar{S}_i^*(m_2), m_2) = 0.$$

这里选取 δ_i 足够小, 使得 $s_1 < \bar{S}_i^*(m_2) < s_2$. 由引理 1, 系统 (1.3) 有正平衡点 $(\bar{S}_i^*(m_2), R^*(\bar{S}_i^*(m_2)))$, $i = 1, 2$.

取 $\delta = \min\{\delta_0, \delta_1, \delta_2\}$, 则当 $m_2 \in (0, \delta)$ 时, 系统 (1.3) 有三个正平衡点.

同理, 我们可以选取文献 [4] 中无正平衡点的系统 (这时无耐药平衡点是稳定结点), 应用隐函数定理说明这时无耐药平衡点 $E_0(S_0, 0)$ 在小扰动下 (即对充分小的 m_2) 可以进入 Ω , 就可以得到有一个正平衡点的系统 (1.3) 的例子.

4.4 分支曲线与全局分析

系统 (1.3) 的平衡点个数变化的分支曲线, 就是 $G(S^*)$ 有二重和三重正根时参数应满足的方程. 利用求 $G(S^*)$ 、 $G'(S^*)$ 和 $G''(S^*)$ 的结式的方法, 可以得到 $G(S^*)$ 有重根 (这时根有可能是负的) 的条件. 但由于表达式过于冗长, 我们从中无法找出有重的“正”根的条件. 换句话讲, 如果我们记 $G(S^*)$ 有重根时参数满足的曲线方程为 Γ , 则我们只能断定分支曲线在 Γ 上, 但无法断定二者是否相同 (我们猜测应该是不同的).

基于上述原因, 我们无法得到 $G(S^*)$ 有二重或者三重正根的条件, 因此无法确认系统 (1.3) 是否存在非初等平衡点. 故本文没有讨论系统 (1.3) 的非初等平衡点 (虽然我们猜测系统可能存在非初等平衡点).

如果系统 (1.3) 有三个正平衡点, 则出现双稳现象. 鞍点的稳定流形将 Ω 分为 Ω_1 和 Ω_2 两部分. 在 Ω_i ($i = 1, 2$) 内, 所有轨线当 $t \rightarrow +\infty$ 时都趋于该区域内的唯一稳定的平衡点.

如果系统 (1.3) 有唯一正平衡点, 则 Ω 内所有轨线当 $t \rightarrow +\infty$ 时都趋于该平衡点.

5 讨论

通过前面的分析可知, 无重复感染的情形动力学行为比较简单, 只有唯一的正平衡点. 但对于有重复感染的情形, 则出现了复杂的双稳现象. 当双稳现象发生时, 对于存在的两个稳定的平衡点, 如果轨线趋于一个 R^* (即有耐药性的患者的比例) 值较小、而 S^* 值大的平衡点 $E^*(S^*, R^*)$, 这时耐药性病菌传播程度会较小. 这就要求我们采用适当的控制措施, 使得轨线的初始值位于 $E^*(S^*, R^*)$ 的稳定区域.

在第 4.3 小节的例子中, 如果进入医院的患者中有耐药性的患者比例 m_2 趋于零, 则 R^* 的值会趋近于零, $\bar{S}^*$ 会趋近于 S_0 , 即趋于无耐药情形. 由此可以看出, 降低进入医院的有耐药性的患者比例, 是一个减少耐药病菌危害的有效方法.

致谢 审稿人对本文提出了许多有益的建议和修改意见, 作者对此表示衷心感谢.

参考文献

- 1 Lipsitch M, Bergstrom C T, Levin B R. The epidemiology of antibiotic resistance in hospital: Paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 1938–1943
- 2 Lipsitch M, Bergstrom C T. Modeling of antibiotic resistance in the ICU-US Slant. In: *Infection Control in the ICU Environment*. New York: Springer, 2002, 231–243
- 3 Chow K, Wang W, Curtiss R, et al. Evaluating the efficacy of antimicrobial cycling programmes and patient isolation on dual resistance in hospitals. *J Biol Dyn*, 2011, 5: 27–43
- 4 Cen X, Feng Z, Zheng Y, et al. Bifurcation analysis and global dynamics of a mathematical model of antibiotic resistance in hospitals. *ArXiv:1610.01446*, 2016
- 5 Boldin B, Bonten M, Diekmann O. Relative effects of barrier precautions and topical antibiotics on nosocomial bacterial transmission: Results of multi-compartment models. *Bull Math Biol*, 2007, 69: 2227–2248
- 6 Martinez J, Olivares J. Environmental pollution by antibiotic resistance genes. In: *Antimicrobial Resistance in the Environment*. New York: Wiley-Blackwell, 2012, 151–171
- 7 Webb G, D'Agata E M A, Magal P, et al. A model of antibiotic resistant bacterial epidemics in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 13343–13348
- 8 张芷芬, 丁同仁, 黄文灶, 等. 微分方程定性理论. 北京: 科学出版社, 1985

Global dynamics of a class of antibiotic-resistance model in hospitals

CHEN YanYan & ZHAO YuLin

Abstract In this paper, we study a class of antibiotic-resistance model with a constant recruitment of the patients carrying the antibiotic-resistant bacteria in hospitals. It is shown that an interesting bistable phenomenon emerges in the model when superinfection is included, while the model without superinfection has only one stable equilibrium.

Keywords antibiotic resistance, equilibrium, bistable phenomenon

MSC(2010) 34C07, 92C99

doi: 10.1360/N012016-00130