

个体免疫和群体传播的多尺度耦合网络传染病模型动力学研究进展

王毅, 韩志敏, 李思琦

(中国地质大学数学与物理学院, 湖北 武汉 430074)

摘要:多尺度耦合传染病模型(也称免疫-流行病学模型)通过耦合宿主内部病原体动力学和宿主间疾病传播过程,为研究传染病提供了新的生物学见解。这些模型涵盖了多菌株传染病、虫媒传播、环境传播和最优控制等多个研究领域。在此,本文回顾20多年来免疫-流行病学模型的研究进展。这些研究不仅关注模型分析和关键生物学量的探索,还涉及从均匀混合到异质混合的转变,以及从单向到双向耦合的拓展。最后,本文结合自己所做的工作和对该领域的了解,提出一些值得进一步研究的问题。

关键词:免疫-流行病学模型;复杂网络;病原体演化

中图分类号:O175;O29 **文献标志码:**A

引用格式:王毅,韩志敏,李思琦.个体免疫和群体传播的多尺度耦合网络传染病模型动力学研究进展[J].山东大学学报(理学版),2025,60(4):1-19.

Research progress on multi-scale network epidemic dynamic: coupling individual immunity with population transmission

WANG Yi, HAN Zhimin, LI Siqi

(School of Mathematics and Physics, China University of Geosciences, Wuhan 430074, Hubei, China)

Abstract: The multi-scale coupled epidemiological models (also known as the immuno-epidemiological models) has provided valuable biological insights into the study of infectious diseases by integrating pathogen dynamics within hosts and disease transmission processes between hosts. These models have addressed various research areas, including multi-strain infectious diseases, vector-borne transmission, environmental transmission, and optimal control. This paper reviewed the advancements in immuno-epidemiological models research over the past two decades. The studies not only focused on model analysis and the exploration of key biological factors but also examined the transition from homogeneous to heterogeneous mixing, as well as the extension from unidirectional to bidirectional coupling. Finally, based on the author's own work and understanding of the field, several important questions for future research were proposed.

Key words: immuno-epidemiological model; complex network; pathogen evolution

0 引言

传染病是由各类病原体引发的能在人与人、动物与动物及人与动物之间互相传染的多类疾病的统称。依据其发生和流行的历史可划分为3类:经典传染病、新发传染病和再发传染病^[1]。自古以来,传染病对人类和社会构成了极大的威胁。结核病、埃博拉病毒、寨卡病毒和流感等疾病的暴发都给公共安全和个体健康带来巨大灾难。2019年12月,新型冠状病毒感染(COVID-19)开始流行。截至2024年8月16日,世界卫

生组织(World Health Organization, WHO)报告的确诊病例已超过7亿例,死亡病例超过700万例^[2]。尽管科学家们对COVID-19进行了许多的理论、实验和临床研究,但没有迹象表明COVID-19会很快消失,它很可能会像流感一样与人类共存多年。因此,研究传染病的发病机制、传播途径、发展趋势以及制定有效的控制策略已成为当务之急。利用数学模型及其动态特性分析疾病的传播,并提出相应的防控措施,具有重大的现实意义。

传染病动力学建模是理论定性研究传染病的重要手段,其主要目的是基于种群生长特性,研究疾病在人群中的发生、传播、发展规律及其相关社会因素,建立能够反映疾病动态变化规律的数学模型。通过对模型动力学特性进行定性、定量分析和数值仿真,揭示疾病的发展过程,预测其变化趋势,找出流行的原因和关键因素,并寻求最优的预防和控制策略,为防控决策提供理论支持和数据依据。自20世纪40年代以来,传染病的动力学建模与分析进入蓬勃发展的新阶段,大量数学模型被用以解决各类传染病问题^[3-5]。现代传染病动力学模型的研究方向大致包括两种:一种是确定性仓室建模,如构建微分方程模型、差分方程模型、积分方程模型、脉冲方程模型和时滞微分方程模型等,基于均匀混合原则,许多研究人员对确定性模型计算了最终规模等关键量,并深入分析了几类平衡点的存在性及稳定阈值条件、周期解的存在性和稳定性等问题^[6-8];另一种是随机性仓室建模,如构建随机动力学模型、分支过程网络模型等。由于传染病系统不可避免受到随机因素的干扰,因此,越来越多的研究人员在系统中引入白噪声^[9]、Lévy噪声^[10]等随机扰动来研究随机系统解的渐近行为,并关注疾病消亡和流行的阈值条件等。

数学模型为传染病的研究提供了坚实的理论基础。迄今为止,很多研究人员已构建出众多数学模型^[11-13]。这些模型普遍关注疾病在人群中的传播与扩散动态,即只考虑宿主间的影响,然而,疾病传播的过程是极其复杂的,涉及到病原体在宿主体内的动力学以及群体中个体之间的传播。每个感染者都携带着病原体,而病原体与宿主的免疫系统处于动态的相互作用之中。宿主传播病原体或死于病原体的倾向取决于系统中病原体的载量以及免疫反应的强度;疾病在人群中的传播则取决于宿主所感染的疾病特征,当病原体进入宿主体内时,病原体与宿主细胞之间会发生复杂的相互作用,这些相互作用直接影响个体宿主的患病风险和感染程度,随后可能影响传染病模式^[14-15]。因此,需要进一步了解流行病学过程,并深入研究宿主内部(免疫学)过程。由于目前对宿主内病原体的演化及其与人口层面传染病之间的联系研究不足,因此,仍有一些基本问题尚未得到解答或仅得到部分解答。例如,人体内的病原体载量是如何变化的?病原体与宿主细胞之间的短期和长期相互作用是什么?宿主内的病原体发展如何影响人口层面的疾病传播和扩散?为了解决这些问题,研究人员提出了多尺度建模框架^[16-20]。图1展示了免疫-流行病模型的基本建模思想。免疫-流行病模型在探讨诸如艾滋病(human immunodeficiency virus, HIV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、流感及疟疾等涉及宿主内部传播机制的人类疾病时,展现出了其适用性。

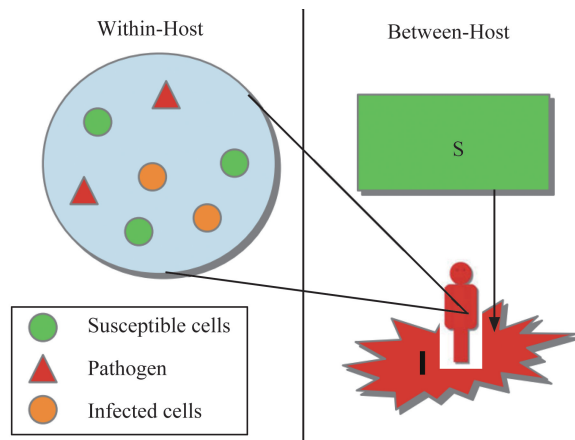


图1 免疫-流行病模型中宿主内和宿主间的嵌套示意图(原图引用)^[21]

Fig.1 Diagram of within-host and between-host nesting in immuno-epidemiologic model (original image citation)^[21]

在本综述中,第2章回顾了均匀混合多尺度耦合传染病模型的动力学研究进展。第3章回顾了复杂网络多尺度耦合传染病模型的动力学研究进展。基于这些工作以及对该领域的了解,第4部分对全文进行了总结,并提出了一些值得进一步研究的问题。

1 均匀混合多尺度耦合传染病模型

1.1 均匀混合传染病模型

经典的传染病传播模型主要关注疾病在群体水平的传播,研究疾病在种群中发生、发展和分布的规律,并据此提出预防、控制及根除疾病的策略。疾病的传播必须满足3个基本条件:一是传染源,即那些携带病原体并能将其释放到外界的人或动物;二是有效的传播方式,常见的传播方式有垂直传播^[5]、水平传播^[22]和虫媒传播^[23]等,这些途径使病原体能够从传染源传播到未感染群体;三是易感群体,即那些针对该疾病没有免疫能力的个体。

动力学建模为传染病的研究提供了坚实的理论基础,基于动力学模型的传染病研究已经有两百多年历史,最早可能追溯到1760年荷兰数学物理学家 Bernonlli 等^[24]对天花预防接种以期延长人们寿命的研究。1889年,Enko^[25]建立了近代第一个离散传染病动力学模型,并把收集到的麻疹数据用来拟合数学模型。1906年,Hamer^[26]首次引入双线性发病率,建立了关于麻疹的离散时间模型。1906年,Brownlee^[27]对传染病中出现的免疫力进行了统计研究。在传染病动力学建模的历史发展过程中,两个重要标志分别是英国科学家 Ross 爵士对疟疾的研究和 Kermack 与 McKendrick 对一类传染病模型的研究,这两类研究把针对特殊疾病和一般疾病的建模区分开来。1911年,Ross 研究了疟疾在人群和媒介(主要是蚊子)中传播的数学模型,首次提出标准发病率的概念^[28],此外,他从模型的数学分析中推断,减少蚊子种群的数量有助于控制某个区域的疟疾。这是传染病发展史上第一次有人借助动力学模型提出了“阈值”的概念——当一个染病个体入侵全是易感个体的种群时,如果他在染病期内平均感染的个体数目小于1,则疾病将会灭绝;反之若大于1,则疾病将会流行。这种思想不仅被后人扩展到更加复杂的具有高度异质性的传染病模型中,而且与流行病学中的观察结果相一致,因此,阈值的思想经常被用于估计疫苗接种的有效性和判断疾病被控制的可能性。1927年,Kermack 和 Mckendrick^[29]为研究黑死病的流行建立了易感-感染-恢复(susceptible-infected-recovered, SIR)模型,他们研究的阈值理论被认为是动力学研究的重要理论依据。阈值的概念被 Kermack 与 McKendrick 进一步扩展至一般的仓室传染病模型^[30-31],并给出了形式化的定义——基本再生数,记为 R_0 。经典 SIR 模型的建立基于以下假设:

- (1) 不考虑人口的出生、死亡、流动等种群动力学因素,此时环境的总人口数始终保持为一个常数;
- (2) 染病者一旦与易感者接触就必然有一定的传染性;
- (3) 在 t 时刻,单位时间内从染病者类移出的人数与病人数量成正比,比例系数为 γ 。

基于以上3个假设,所建立的 SIR 模型为

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \alpha I(t), \end{cases} \quad (1)$$

其中, $S(t)$ 、 $I(t)$ 和 $R(t)$ 分别表示 t 时刻易感者、染病者和恢复者的密度, β 和 α 分别表示传染率系数和恢复率系数。 $S(0)$ 、 $I(0)$ 和 $R(0)$ 为模型初值。经典的 SIR 模型主要关注3个问题:(1)疾病是否会在种群中暴发,由什么因素决定;(2)若疾病暴发,最高的峰值会达到多少,峰值到达的时间是什么时候;(3)疾病的最终规模是多少,即疾病结束后总共会有多少人被感染。

基本再生数定义为,发病初期,当所有其他个体均为易感状态时,一个染病者在其平均患病期内所感染的人数。对于经典的 SIR 模型,其基本再生数可表示 $R_0 = \frac{\beta}{\alpha}$,这是衡量疫情是否会在种群中暴发的关键指标。当基本再生数 $R_0 > 1$ 时,经典的 SIR 模型中染病者数量 $I(t)$ 先上升后下降,经历一个单峰变化,该单峰处对应的染病者数量即为峰值规模, SIR 模型的峰值规模为

$$I_{\max} = S(0) + I(0) - \frac{1}{R_0} [1 + \ln(S(0)R_0)],$$

首次到达该单峰的时间称为峰值时间, SIR 模型的峰值时间^[32]为

$$t_p = \frac{1}{\beta} \int_{S(0)}^{S_m} \frac{1}{S(S - S_m \ln(S/S(0)) - I(0) - S(0))} dS,$$

其中, S_m 表示峰值时刻对应的易感者的密度。传染病的最终规模是指当疫情暴发结束后, 整个流行期间染病者的规模, 一般用 Z 表示。经典的 SIR 模型的最终规模表达式可整理为

$$Z = S(0) (1 - \exp\{-R_0(Z + I(0))\}).$$

疾病的最终规模、峰值以及峰值时间是衡量传染病流行与否以及严重程度的重要指标, 因而备受研究人员的关注。上面介绍的 SIR 模型适用于病毒感染疾病如流感、水痘和麻疹等。其中, 对于流感, 个体可能对某一特定病毒株产生较长时间的免疫反应, 且在恢复后对该病毒株具有相对永久免疫力, 即感染后不会再次感染, 或适用于像瘟疫、霍乱等高致死率的传染病。然而, 对于细菌感染疾病如淋病、细菌性脑膜炎等恢复后不具有免疫力, 仍有可能再次感染, 此时 SIR 模型对于此类疾病不再适用。因此, Kermack 和 Mckendrick 在 1932 年提出了易感-感染-易感(susceptible-infected-susceptible, SIS)模型^[30]。

经典的 SIR 模型和 SIS 模型是现代传染病动力学建模的基础, 在它们被提出之后, 大量的扩展模型被广泛提出。目前已出现了大量利用动力学方法来研究传染病的文献和专著, 例如, 在经典的传染病模型中增加潜伏期仓室 E , 即病原体可能会在新的被感染的个体中潜伏一段时间而不具有致病性^[33-34]。除此之外, 有的模型还考虑了控制措施(隔离^[35]、治疗^[36]、疫苗^[37])对疾病传播的影响。近年来, 用数学模型研究 COVID-19 的工作也有很多^[38-42]。例如, Cuevas-Maraver 等^[39]在研究中探讨了考虑引发 COVID-19 大流行的 SARS-CoV-2 病毒 Delta 和 Omicron 变体的传染病模型, 并在模型中考虑了疫苗接种对疫情传播的影响。针对 Delta 和 Omicron 变体, 他们提出了两类不同的模型, 研究结果为 COVID-19 后续流行期间制定干预策略提供了理论支持。

1.2 均匀混合免疫-流行病模型

均匀混合免疫-流行病模型的研究最早可以追溯到 Gilchrist 和 Sasaki^[16]。他们首先定义了一个寄生虫在受感染宿主体内的动态机制模型:

$$\begin{cases} \frac{dP}{d\tau} = (r - B)P, \\ \frac{dB}{d\tau} = aBP, \end{cases} \quad (2)$$

其中, r 是寄生虫在宿主内的复制速率, a 是宿主免疫反应率, P 是寄生虫的密度, B 是免疫细胞的密度。然后定义了一个免疫-流行病模型:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b \left(S(t) + \int_0^T I(\tau, t) + R(t) \right) - S(t) \left(\int_0^T \beta(\tau) I(\tau, t) d\tau + d \right), \\ \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial \tau} = -(\alpha(\tau) + \iota(\tau) + d)I(\tau, t), \\ \frac{dR}{dt} = I(T, t) - R(t)d, \end{cases} \quad (3)$$

用以描述宿主的出生和死亡以及感染在宿主群体中的传播动态。其中, 新感染的个体为 $I(0, t) = S(t) \int_0^\infty \beta(\tau) I(\tau, t) d\tau$, $\beta(\tau)$ 表示感染的传播系数, $\alpha(\tau) = \delta r P$ 和 $\iota(\tau) = \mu \frac{dB}{d\tau}$ 分别表示在感染年龄为 τ 时由于寄生虫感染和宿主免疫反应而导致的宿主死亡率, δ 表示寄生虫成本系数, μ 表示免疫反应成本系数, b 和 d 分别表示宿主的出生率和死亡率。 $I(\tau, t)$ 表示在 t 时刻感染年龄为 τ 时的感染宿主的密度。宿主被分为 3 类: 易感者 $S(t)$ 、感染者 $I(\tau, t)$ 和恢复者 $R(t)$ 。一旦感染被有效清除, 即当感染年龄 $\tau = T$ 时, 感染者转化为恢复者。最后将宿主内模型耦合在传染病模型中, 使得宿主内模型的动态与宿主的死亡率、恢复率和感染率

联系起来。从图 2(a) 中可以发现, $\frac{\partial a^*(r)}{\partial \delta} > 0$ 表明最佳免疫反应曲线 $a^*(r)$ 更加陡峭且对寄生虫的伤害更

大。从图 2(b) 中可以发现, $\frac{\partial a^*(r)}{\partial \mu} < 0$ 表明成本较高的免疫反应系统的最佳免疫反应曲线 $a^*(r)$ 比较平缓。

图 3 展示了最佳寄生虫复制曲线, $r^*(a)$ 与宿主免疫反应率 a 之间的关系受寄生虫成本系数 δ 和免疫反应成本系数 μ 的影响。此外,他们通过结合宿主和寄生虫的进化分析,预测出宿主-寄生虫整体系统的共同进化。数据分析显示,该系统总是演化到宿主和寄生虫曲线的单一交汇点。研究还发现,即使寄生虫和宿主的进化变化率不同,这并不会影响系统的最终进化结果,而只会影响其过渡性动态。共同进化的稳定策略点位于宿主和寄生虫的优化曲线交点处。由于优化曲线受免疫反应和寄生虫成本系数的影响而变化,因此共同进化的稳定策略点位置随这些系数的变化而变动。在成本系数较低的情况下,共同进化的稳定策略点对应宿主内寄生虫的高复制率和免疫反应的高激活率;而在成本系数较高时,免疫反应和寄生虫复制率随着成本系数的增加而下降,使得最终共同进化的稳定策略点降至原点。有趣的是,最高成本系数下,宿主的存活率达到最大,这是因为所有免疫反应率下的最优寄生虫复制率都接近于 0 或者为 0。该研究展示了一种嵌套建模方法在宿主-寄生虫共同进化研究中的应用,并阐明了这种方法几乎适用于任何宿主-寄生虫系统,包括各种生物细节层次。

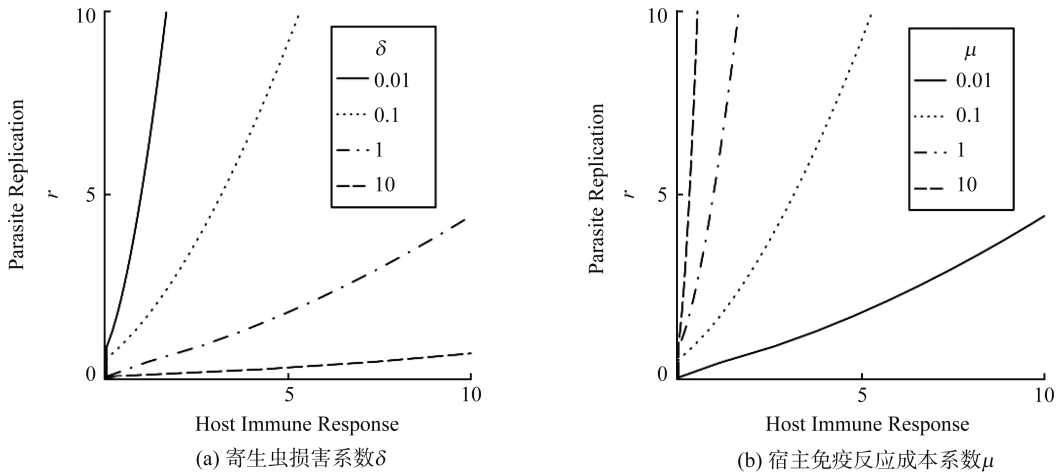


图 2 宿主最佳免疫反应率曲线 $a^*(r)$ 与寄生虫复制率 r 对不同参数值 δ 和 μ 的变化图 (原图引用)^[16]
 Fig.2 Diagram of the host optimal immune response rate curve $a^*(r)$ versus parasite replication rate r for different parameter values δ and μ (original image citation)^[16]

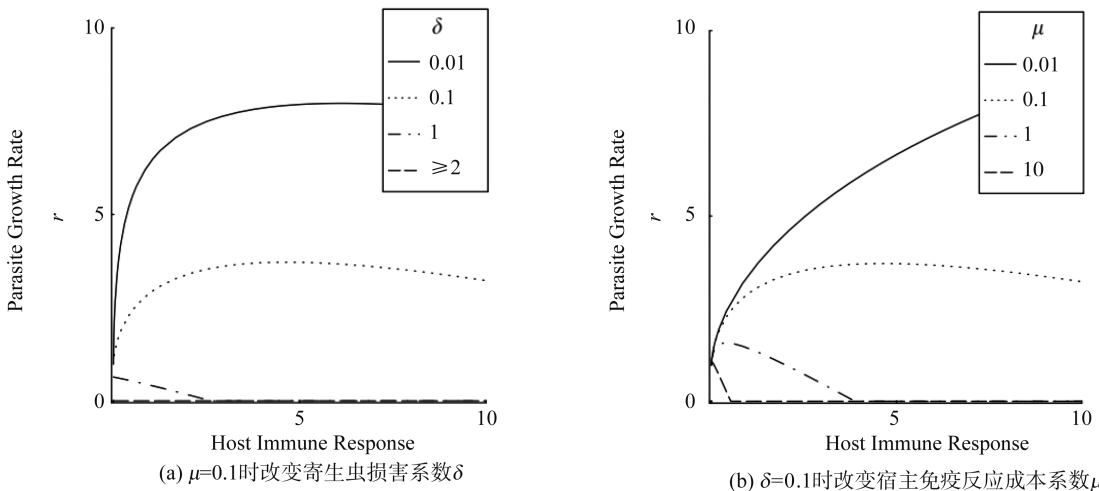


图 3 寄生虫在宿主体内的最佳复制率曲线 $r^*(a)$ 与寄生虫复制率 a 对于不同参数值的变化图 (原图引用)^[16]
 Fig.3 Graph of the optimal parasite replication rate curve $r^*(a)$ in the host versus the parasite replication rate a for different parameter values (original image citation)^[16]

之后,越来越多的研究人员开始关注免疫-流行病模型的构建与研究。免疫-流行病模型解决的是宿主内动力学对宿主间动力学的影响^[43-44]以及与病原体进化相关的问题^[45]。目前,从建模机制的角度出发,均匀混合免疫-流行病模型的分析主要包括以下 3 个方面:

(1) 宿主内模型与偏微分方程描述的带有年龄结构的传染病模型通过传播率或死亡率耦合起来,形成免疫-流行病模型。这种耦合模式适用于病原体进化等相关问题,进化问题往往涉及到多菌株建模框架,现

有文献主要研究的是菌株的竞争排斥^[46]和共存机制^[47],其中,超级感染^[47]、共感染^[48-49]和突变^[50]可能是病原体变体共存的因素。例如, Martcheva 等^[47]提出了一个双菌株模型,该模型将不同尺度的免疫学和流行病学动态结合起来。在宿主内部尺度上,两种菌株相互竞争,免疫再生数较高的菌株能够持续存在。然而,在群体尺度上,超级感染是可能的,免疫再生数较高的菌株能够超级感染免疫再生数较低的菌株。该研究还计算了免疫再生数、基本再生数和入侵再生数等重要参数。考虑到耐药菌株的出现对当今医疗领域构成了日益严重的威胁, Webb 等^[17]通过构建含有并发感染的免疫-流行病模型研究耐药菌株的医院内部传播以及可采取的控制措施。Li 等^[49]扩展了 Martcheva 等^[47]的结果,建立了一个双菌株免疫-传染病模型,将人体内的免疫过程与传染病的传播过程耦合起来,并考虑了菌株之间共同感染的传染病在人群中的传播过程。Fraser 等^[18]的研究量化了艾滋病慢性期病毒载量与慢性期持续时间和传染性之间的关系。他们通过文献[18]中提到的一种灵活参数模型来描述染病者在无症状阶段的持续时间,同时将平均持续时间的变化表示为病毒载量的函数,同时考虑了在设定点病毒载量值下的持续时间的变异性,且从文献[18]的最佳拟合模型中看出,随着病毒载量的增加,无症状感染的持续时间呈下降趋势。

Saenz 等^[19]使用一个考虑宿主体内双菌株动力学的耦合模型来研究感染个体内的病毒动力学对 HIV 流行病学动态的影响。他们的研究表明当患者产生耐药性的风险较小时,增加治疗病例的比例可能会增加累计感染人数,该研究结果为 HIV 流行的耐药性动态提供了有用的见解,有助于确定抗逆转录病毒疗法的最佳使用方案。基于 Gilchrist^[16]的建模方法, Gilchrist 和 Coombs^[51]以及 Coombs 等^[45]建立了评估寄生虫在宿主内和宿主间自然选择和竞争方向的耦合模型及一个免疫-流行病模型来研究病毒对宿主内病毒进化和宿主间疾病传播的作用。Duan 等^[52]建立了一个免疫-流行病模型来研究病毒对宿主内病毒进化和宿主间疾病传播的作用,为了进一步研究疾病传播过程中的病毒演变,他们引入了一个具有超级感染的两菌株传染病模型。随后, Numfor 等^[20]首次对免疫-流行病模型使用最优控制技术,使宿主内水平的自由病毒和群体水平的感染个体最小化,同时使实施控制的成本最小化。2023 年, Xue 等^[53]建立了一个数据驱动的免疫动力学与传染病耦合模型,并揭示了抗病毒治疗和学校关闭对 COVID-19 暴发的影响。近年来,耦合建模方法还被用于分析 HIV、HCV 等疾病的动态变化,并产生了许多新的结果^[54-57]。

(2) 宿主内模型与常微分方程描述的传染病模型通过环境污染或与病毒载量有关的传染率耦合起来,形成免疫-流行病模型^[58-61]。例如, Almcera 等^[59]介绍了两种多尺度模型,将宿主内模型通过疾病诱导的传播率与 SIR 模型耦合起来。在第一个模型(流感感染)中,他们进行了稳定性分析,研究结果揭示了 SIR 模型两个平衡点的特性,这些平衡点描述了地方病流行场景下易感者和感染者维持非零人群规模的情况,因此,宿主间系统存在两个分叉点,这些分叉点由宿主内基本再生数以及内部平衡点处感染人群规模的大小共同决定。第二个模型(埃博拉感染)的分析揭示了抗体对病毒复制的有限暂时抑制效果,这影响了从感染到暴发的时间。现有文献大多是利用这种建模方式来研究弓形虫病和 COVID-19 等疾病。弓形虫具有复杂的生命周期,弓形虫病是由弓形虫引起的一种环境驱动型传染病,其中环境污染在弓形虫病的传播中起着主要和决定性作用,对这种疾病进行建模需要采用不同于流感、结核病和艾滋病等直接传播传染病常用的数学模型的方法^[62-63]。2013 年, Feng 等^[64]和 Cen 等^[65]分别提出了用于研究弓形虫病的模型,这些模型通过环境污染将宿主间模型与宿主内模型耦合起来,这种建模方法(相对于其他免疫-流行病模型的建模方法)的一个优点是,可以通过环境污染明确建立这两个过程之间的联系。2015 年, Feng 等^[66]在上述提出模型的基础上考虑了因病死亡因素,分析了一个新的环境驱动性疾病耦合模型,研究结果强调了快慢系统中变量和参数的相互依赖性在环境驱动性疾病的感染持续和病原体进化中的作用,同时研究结果还表明,在计算疾病阈值条件时,考虑宿主内与宿主间动态的耦合关系至关重要。2019 年 12 月, COVID-19 开始流行。Wang 等^[42]通过研究病毒、细胞和免疫反应之间的相互作用,使用数学模型评估了几种针对 COVID-19 的潜在治疗干预措施的效果。他们的研究结果显示,抗炎治疗或抗病毒药物与干扰素联合使用可有效缩短病毒平台期(即在病毒感染过程中,病毒载量在体内达到一个稳定水平的阶段。在这一阶段,病毒的复制速度和免疫系统的反应达到平衡,病毒载量保持在一个相对固定的水平,不再显著增加或减少)的持续时间和恢复时间。

(3) 进化动力学通过依赖病毒毒力的传播率或因病死亡率与传播动力学进行双向耦合,形成免疫-流行病模型。前面两种建模方法所提及的免疫-流行病模型大多都没有研究耦合系统的长期动力学。在研究

耦合系统的长期动力学时,有必要在病毒进化过程中直接考虑病毒毒力而不是病毒载量。2020年, Xue 等^[67]提出了一个具有标准发生率的双向耦合免疫-流行病模型,该模型包括宿主间传播动力学和宿主内病毒动力学的相互作用,并研究了模型在两个时间尺度上的动态行为。他们发现,双向耦合的免疫-流行病模型会表现出包括后向分支等更复杂的动力学行为。有效的疾病控制措施既包括在人群层面降低接触率或传播率,也包括在个体层面提高药物疗效。2023年, Liu 等^[68]建立了一个将病毒毒力的进化动力学与传播动力学联系起来的双向耦合模型以探究进化动力学对传播动力学的影响。他们采用 SIS 模型来描述传染病动力学,并使用一个定量遗传模型^[69]来描述进化动力学,其中病毒特征的进化由定量遗传动力学决定。他们的研究表明进化适应的速度不会定性影响耦合系统的渐近性质,但会影响疾病和毒力的峰值水平。此外,考虑到毒力进化可能导致疾病存在更持久,这表明忽略病毒进化可能会低估疾病感染。Yang 等^[70]提出了一个双向耦合的免疫-流行病模型来研究霍乱在人群中的传播。他们重点关注平衡的稳定性和分岔特性。文献^[70]展示了一组不同参数值的模拟结果。他们的研究表明,随着参数 ω 的增加,振荡的幅度随之增加,并且动态地从稳定解切换到不稳定解。此外,文章中还显示了另一组模拟结果,他们的数值结果展示了一种“气泡”现象,表明参数值 ω 可以使系统稳定性发生改变。

总而言之,免疫-流行病模型是一类新型模型,它将个体水平的宿主内模型与群体水平的宿主间模型联系起来,用于研究病原体进化对疾病传播的影响。这类模型既帮助我们探索特定免疫参数如何影响疾病在宿主群体中的传播,解决毒力进化问题,又是研究病毒或进化动态对传播动力学影响的重要工具。此外,当生物组织的这两个层次之间存在相互反馈时,免疫-流行病模型可能是捕捉这些效应的唯一方法。因此,这类模型对解决传染病进化流行病学中尚未解决的问题至关重要,而且这类模型将继续促进解决传染病进化流行病学中尚未解决的问题。

2 复杂网络多尺度耦合传染病模型

2.1 复杂网络理论

传染病的传播受多种因素影响,包括自然、社会和个人行为等因素。这些因素共同构成了复杂系统的特征,因此,传染病动力学建模与复杂系统理论密切相关。实际上,许多现实世界中的复杂系统被看作复杂网络,如运输、生物、经济和社会网络,人们早已习惯以图论的方式进行描述和分析,这一方法已有超过一个世纪的历史。图论研究的最早记录可以追溯到 1736 年,当时瑞士数学家 Euler 解答了哥尼斯堡七桥问题。在接下来的 20 世纪,大多数网络模型基于规则且固定的拓扑结构假设。20 世纪 60 年代末,匈牙利数学家 Erdős 和 Rényi 利用图论和计算机科学的理论和工具,提出了 Erdős-Rényi (ER) 随机网络模型,并对随机图进行了广义定义^[71-73]。这一创新奠定了图论理论体系的基础,推动了其逐步完善和发展。随着系统论主导的复杂性科学的兴起,计算机科学的进展和各学科之间的交叉融合,人们开始意识到世界上很多真实的网络并非纯粹随机生成,而是受多种复杂因素共同影响。因此,研究者们逐渐转向探索节点数量巨大、边分布极为复杂的实际网络^[74]。Watts 和 Strogatz 于 20 世纪末在《自然》上发表了关于“小世界”网络的重要论文^[75]。他们的研究揭示了许多网络有介于完全规则和完全随机之间的特性,在这些网络中,信息传播速度更快、计算能力更强、同步性特征更加显著。此外,他们的工作还突显了传染病在“小世界”网络中传播更为迅速的现象。随后,Barabási 和 Albert 延续了 Watts 和 Strogatz 的工作,他们指出与随机网络和小世界网络中节点的度总是围绕某个平均值附近这一特征不同,许多真实的大型网络具有增长机制和优先连接机制,使得网络呈现出无标度特征。以上两篇开创性的论文从机制上解释了复杂网络同时具有小世界性和无标度性的原因,标志着复杂网络研究的重要进展^[74]。

21 世纪以来,复杂网络理论的兴起标志着人类对复杂系统的深入理解和探索。这一理论框架不仅涵盖了数学^[74]、物理^[76]、计算机科学^[77]、生物学^[78]、经济学^[79]和社会学^[80]等多个学科领域。复杂网络研究的核心之一是对网络拓扑结构的演化^[81]以及传染病^[82]、媒体信息^[83]和谣言^[84]传播动态过程的分析,揭示了网络中复杂的相互作用和影响机制。此外,耦合网络的研究也成为复杂网络理论的重要分支,包括时变网络^[85]和多重网络^[86]等。这些网络模型不仅考虑了网络结构的变化,还深入探讨了不同网络之间的相互作用和耦合效应,为研究多系统之间复杂的互动关系提供了新的视角和工具。随着时间的推移,复杂网络研究

在理论和应用方面取得了显著进展^[87-89]。在理论方面,学者们不断发展和完善网络模型,探索网络的稳定性、动力学行为及其演化规律。在应用方面,复杂网络理论为解决许多实际问题提供了新的思路和方法,如改善社交网络的信息传播效率、优化电力网络的稳定性和可靠性、预测传染病的传播路径等。总体而言,复杂网络研究不仅深化了我们对真实系统行为的理解,还为解决复杂系统中的实际问题提供了关键性的见解和工具。未来,随着技术和理论的进步,复杂网络研究将继续发展,并在全球范围内产生深远的影响。

2.2 复杂网络传染病模型

复杂网络传染病传播动态的研究一直是一个研究热点。最早深入研究这一领域的主要是物理学家,随后数学、计算机科学、信息管理和控制工程等多个学科的学者也加入其中。研究人员采用了多种理论方法,如渗流理论、平均场理论、博弈论、随机过程和元胞自动机等。早在1985年左右,研究人员就开始将社会网络与流行病学结合起来,探讨了艾滋病病毒在人群中的传播^[90-91]。1999年,Newman和Watts^[92]运用渗流理论探讨了SIR模型在NW小世界网络中的传播问题。他们的研究显示,在NW小世界网络中,传播的时长受网络平均距离的影响。2001年,Pastor-Satorras和Vespignani首次使用复杂网络建立了如下的SIS传播模型^[93]:

$$\begin{cases} \frac{dS_k}{dt} = -\beta k S_k(t) \Theta + \gamma I_k(t), \\ \frac{dI_k}{dt} = \beta k S_k(t) \Theta - \gamma I_k(t), \quad k \in \{1, 2, \dots, n\}, \end{cases} \quad (4)$$

其中, β 表示单位时间内一个易感者沿边被其染病者邻居感染的概率, Θ 表示在网络中随机选取的一条边指向染病者的概率。

随后,Moreno等^[94]将上述工作中的网络SIS模型拓展成了网络SIR模型,并展示了度分布对传染病阈值和最终暴发规模的影响。这种基于网络建立传染病模型的思路被许多学者借鉴,并提出了各种基于网络的传染病模型。网络传染病模型根据网络演化的时间尺度与疾病动态变化的时间尺度之间的快慢,可以分为以下3类:

(1) 退火网络传染病模型。这类模型典型的特征是网络的演变速度远远快于疾病传播过程,在每个时间段内,个体之间的接触概率是不同的。在这种情况下,瞬态网络是快速切换拓扑的合适代表。Pastor-Satorras和Vespignani利用这种模型来捕捉计算机病毒在计算机网络中的传播^[93]。他们根据节点的状态和度值大小进行分类,被称为基于节点的异质平均场理论。在这个理论框架下,相同度值的节点在统计学上被视为完全等价的,而网络中不同度值节点之间的传播则通过一个概率函数相互耦合。这个概率函数描述了任选一条边指向染病节点的概率,即染病节点发出的总边数与所有节点发出的总边数之比。近年来,诸多的研究利用基于节点的异质平均场理论来探索网络上的SIS传播过程。这些研究涉及到拓扑统计量如度相关^[95-96]和社团结构^[97-98]对传播过程的影响。此外,人们还引入了新的感染状态,如潜伏期^[99]、接种^[100]和无症状^[101]等因素,深化了对疾病传播机制的理解。

(2) 淬火网络传染病模型。这类模型典型的特征是疾病进程的发展速度远远快于网络的发展速度,适合刻画个体之间有稳定接触关系造成的疾病传播。在这种情况下,静态或固定网络是缓慢切换拓扑结构的合适代表。Keeling等^[102]首次在传染病模型中引入了生态环境中状态相关性的概念,并探讨了规则网络中局部结构相关性对疾病传播的影响。几年后,Eames和Keeling^[103-104]提出了异质网络上的对逼近模型用于研究性传播疾病。此外,除了利用对逼近的方法揭示静态网络上的疾病传播过程外,还可以运用有效度的概念来深入探讨。例如,Lindquist等^[105]利用有效度的理论构建了静态网络上的SIR和SIS模型。研究结果显示,静态网络中SIR模型的传播阈值与由渗流理论得出的阈值^[106]一致。与之相比,静态网络中SIS模型的传播阈值较SIR模型低,且无法用解析表达式精确描述。然而,对逼近模型和有效度模型通常涉及较高的维数,导致分析复杂,并且有时难以准确获得模型的传播阈值。2008年,Volz^[107]利用概率生成函数法建立了能够描述任意度分布配置网络上疾病传播过程的SIR模型。在此基础上,2011年,Miller^[108]引入新的变量简化了该模型,使其与经典的SIR模型具有相同的维数。近年来,关于静态网络上疾病传播的研究仍在继续^[109-110]。

(3) 共演化网络传染病模型。这类模型典型的特征是疾病进程的发展速度与网络的发展速度相当。

这个特征体现在当考虑一种传染病在社交网络上传播时,人类对传染病的反应往往是避免与感染者接触,而是会选择一个易感者接触。这种局部的重新连接可能对疾病的动力学有很强的影响,反过来又影响重新连接的过程。Gross 等^[111-112]在静态网络 SIS 模型中考虑了断接重连的情况,发现模型有双稳态、振荡等多样的动力学行为。然而,重连过程需要个体了解网络的全局信息和所接触的其他个体的信息,这与现实情况并不符合。因此,Shaw 和 Schwartz^[113]提出了自适应网络 SIRS 模型。在该模型中,易感个体在断开与重连的过程中会随机选择一个不论何种状态的个体进行接触。Szabó-Solticzky 等^[114]使用成对常微分方程的近似和基于网络的随机模拟对自适应网络 SIS 模型进行了分岔分析。研究结果表明,除了无疾病或流行的稳定状态外,还可能观察到振荡现象。Pu 等^[115]为了适当地表征由混合空间和时间因素引起的传染过程的混合时空关系,提出了一种动态自适应的时空图网络,以提高 COVID-19 预测的准确性。目前,关于自适应网络传染病模型的研究主要依赖于数值模拟结果和逼近思想衍生出的微分方程模型,但缺乏严格的数学理论分析支持。此外,空间网络传染病模型^[116]和时序网络传染病模型^[117]也是共演化网络传染病模型的重要组成部分。Pujari 和 Shekatkar^[118]使用空间网络传染病模型研究了交通网络对 COVID-19 大流行的影响。Frieswijk 等^[119]提出一种新颖的多人口时序网络模型用于研究复发性传染病的传播。共演化网络传染病模型理论研究尚有不足,将是未来复杂网络传染病模型研究的热点方向^[120]。

2.3 复杂网络免疫-流行病模型动力学分析

综上所述,尽管关于复杂网络上流行病模型的研究有很多,但是,对于复杂网络免疫-流行病模型的研究却有限。2015 年, Gupta 等^[121]首次给出了复杂网络免疫 HIV 传染病模型,在这个工作中,作者考虑到 HIV 是一种终身性疾病,而且人口统计学对疾病的动态变化有重大影响,需要考虑一种动态网络,其中的网络结构会发生变化,节点会被占用或空出。作者旨在探讨不同的网络结构如何与宿主内部动态相互作用,从而影响宿主间动态。复杂网络免疫 HIV 传染病模型包括一个艾滋病毒宿主的内部免疫学模型和一个群体水平的 HIV 传播模型。宿主内部免疫学模型适用于人群中的所有个体,与个体之间的连接状态无关。具体的宿主内模型被描述为

$$\begin{cases} T'(\tau) = \lambda - k_v TV - dT, \\ T'_i(\tau) = k_v TV - \mu_0 T_i, \\ V'(\tau) = \pi T_i - cV, \end{cases} \quad (5)$$

其中, $T(\tau)$ 、 $T_i(\tau)$ 和 $V(\tau)$ 分别表示 τ 时刻对应的易感 CD4+细胞、受感染的 CD4+细胞和病毒粒子的数量。参数 λ 表示易感的 CD4+细胞的产生率, k_v 表示易感的 CD4+细胞的病毒感染率, π 表示受感染的 CD4+细胞的病毒释放率, d 、 μ_0 和 c 分别表示易感的 CD4+细胞、受感染的 CD4+细胞和病毒粒子的死亡率。特别地, Smith 和 De Leenheer^[122]对该宿主内模型的稳定性进行了详细的分析。他们得出当免疫再生数小于 1 时,无病平衡点是全局渐近稳定的;当免疫再生数大于 1 时,地方病平衡点是全局渐近稳定的。宿主间模型描述的是 HIV 在异质人群中的传播,由如下积分微分方程表示:

$$\begin{cases} \frac{dS_k}{dt} = \Lambda_k - k\lambda_v(t)S_k(t) - \mu S_k(t), \\ \frac{\partial i_k}{\partial \tau} + \frac{\partial i_k}{\partial t} = -(\mu + \gamma(\tau))i_k(\tau, t), \\ i_k(0, t) = k\lambda_v(t)S_k(t), \\ \frac{dA_k}{dt} = \int_0^\infty \gamma(\tau)i_k(\tau, t)d\tau - (\mu + \alpha)A_k(t), \\ \lambda_v(t) = \frac{1}{\langle k \rangle} \sum_{k=1}^n kp(k) \int_0^\infty \frac{\beta_k(\tau)i_k(\tau, t)}{N_k(t)} d\tau, \quad k \in \{1, 2, \dots, n\}, \end{cases} \quad (6)$$

其中, $S_k(t)$ 表示在时刻 t 度为 k 的易感节点数, $i_k(\tau, t)$ 表示在时刻 t 和感染年龄为 τ 时度为 k 的感染节点的密度和 $A_k(t)$ 表示在 t 时刻从第 k 类感染节点转移过来的艾滋病节点数。 $N_k(t) = S_k(t) + \int_0^\infty i_k(\tau, t)d\tau$ 为 t 时刻度为 k 的总活跃人数。参数 Λ_k 为度为 k 的易感者的出生率, μ 为所有类别的自然死亡率, α 为疾病诱

导死亡率, $\lambda_v(t)$ 表示感染力。 n 为复杂网络中的最大连接数, $\langle k \rangle = \sum_{k=1}^n kp(k)$ 表示网络的平均度, $p(k)$ 表示网络的度分布。他们采用 HIV 传播率 $\beta_j(\tau) = \beta_j V(\tau)$ 和感染者向艾滋病者的转化率 $\gamma(\tau) = \gamma_0 V(\tau)$ 作为连接函数将宿主内模型和宿主间模型耦合起来从而建立了复杂网络免疫-流行病 HIV 模型。

免疫-流行病模型, 由于其维数较高, 它的适定性要比均匀混合免疫-流行病模型更难证明。为此, 他们借助了文献[20]中的函数解析法。此外, 基本再生数的计算通过将免疫-流行病模型线性化来实现。基于此, 作者重点分析了无病平衡点和地方病平衡点的稳定性。值得注意的是, 当基本再生数小于 1 时, 无病平衡点是全局渐近稳定的。然而, 地方病平衡点的局部渐近稳定性则要求基本再生数大于 1, 并且连接函数具有特定的简单形式。当复杂网络符合无标度网络特性时, 染病者人数表现为免疫再生数的非单调驼峰函数。换言之, 当网络连通性较高时, 染病者人数随着免疫再生数的增加而下降; 而在网络连通性较低时, 则随着免疫再生数的增加而上升。这些观察结果表明, 在使用降低免疫再生数的措施(如药物治疗)时, 根据 HIV 网络及其连通性的不同, 会对种群水平产生显著不同的影响。然而, 染病者人数对免疫再生数的非单调依赖性网络连通性变化的结果, 而网络连通性又可能放大传播与毒力之间的平衡。事实上, 在多斑块模型中也观察到了类似的情况, 即感染人数对连通性和再生数的驼峰式依赖。在这种情况下, 增加迁移率实际上就相当于增加了斑块网络的连通性。

随后, 2023 年, Gupta 等^[123] 扩展了文献[121]中提出的建模框架, 将阿片类药物成瘾与艾滋病结合起来, 首次建立了考虑两种疾病的网络免疫-流行病模型。该模型是封闭形式的, 他们对其无病平衡点和边界平衡点进行了稳定性分析, 揭示了艾滋病毒感染和阿片类药物成瘾之间的相互影响。研究发现, 海洛因使用者感染艾滋病毒的可能性增加会导致共同受影响人群的显著增加, 表明通过侧重于减少阿片类药物成瘾人群中的艾滋病毒感染, 可以有效地控制这两种传染病的传播。这一结论与文献[124]中的研究结果一致。随着艾滋病毒感染人数的增加, 同时受艾滋病和阿片类药物影响人群的流行率会显著下降, 可能导致更多人阿片类药物成瘾。此发现与现实数据相符, 例如, 2020 年美国每年因药物过量死亡的人数约为 12 万人, 2021 年增加了 15%^[125]; 而 2020 年因艾滋病毒致死的人数约为 18 500 人^[126]。研究还表明, 随着阿片类药物使用者恢复期的显著增加, 同时受艾滋病和阿片类药物影响人群的流行率也会急剧增加。这一趋势强调了应更多关注阿片类药物使用障碍的治疗, 将这两种传染病分开处理, 以防止生命损失。因此, 必须向艾滋病毒感染提供有关阿片类药物成瘾风险的咨询, 同时也应向报告有阿片类药物成瘾问题的人群提供有关感染艾滋病毒危险性的教育和咨询。然而, 文献[121]和[123]未涉及免疫再生数如何影响群体水平传染病传播。2023 年, Yang 等^[127] 建立了一个多尺度网络传染病模型, 揭示了基本再生数是免疫再生数的递增函数和免疫再生数大于 1 并不足以使得基本再生数大于 1。这表明病原体在宿主体内大量繁殖, 但可能不会在种群水平上导致传染病的暴发。

2.4 复杂网络免疫-流行病模型的峰值和最终流行规模

众所周知, 只有通过人为干预才能减少疾病的传播, 但要完全消除疾病却是极具挑战性的任务。人们关心的问题包括疾病是否会侵袭一个人群, 它最终能够感染多少人, 在哪一天达到感染人数的峰值, 以及感染人数的峰值是多少。这促使我们研究疾病的流行阈值、到达峰值的时间、峰值和最终流行规模。然而, 由于免疫-流行病模型的复杂性, 探索疾病的峰值时间、峰值和最终流行规模仍然是一个具有挑战性的问题。

鉴于上述意义和以上关于复杂网络免疫-流行病模型的工作, Han 等^[128] 分别建立了均匀混合免疫-流行病 SIR 模型和网络免疫-流行病 SIR 模型, 具体的宿主内模型为

$$\begin{cases} \frac{dP}{d\zeta} = rP - dB, \\ \frac{dB}{d\zeta} = \Lambda + \lambda P - \sigma B, \end{cases} \quad (7)$$

其中, $P(\zeta)$ 表示 ζ 时刻的病原体载量, $B(\zeta)$ 表示 ζ 时刻的免疫水平, r 表示病原体的生成速率, d 表示通过免疫细胞清除病原体的速率, Λ 是免疫细胞的持续产生速率, λ 是与病原体生成有关的免疫细胞产生的比例因子, σ 是免疫细胞的清除率。

文献[128]所研究的均匀混合免疫-流行病 SIR 模型为

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\frac{S}{N} \int_0^E \beta(P(\zeta)) i(\zeta, t) d\zeta, \\ \frac{\partial i(\zeta, t)}{\partial \zeta} + \frac{\partial i(\zeta, t)}{\partial t} = -\gamma(P(\zeta)) i(\zeta, t), \\ i(0, t) = \frac{S}{N} \int_0^E \beta(P(\zeta)) i(\zeta, t) d\zeta, \\ \frac{dR(t)}{dt} = \int_0^E \gamma(P(\zeta)) i(\zeta, t) d\zeta, \end{cases} \quad (8)$$

其中, $S(t)$ 表示在时刻 t 的易感个体数量, $i(\zeta, t)$ 是在感染时间为 ζ 和时刻 t 的感染个体密度, $R(t)$ 表示 t 时刻移出个体的数量, $\beta(P(\zeta)) = \beta_0 P(\zeta)$ 表示感染时间为 ζ 的疾病传播率和 E 表示最大感染时间。感染个体以速率 $\gamma(P(\zeta)) = \gamma_0 + \gamma_1(P(\zeta))$ 被移出, 其中感染个体以速率 γ_0 恢复或以速率 $\gamma_1(P(\zeta)) = \gamma_1 P(\zeta)$ 死于疾病。文献 [128] 研究了均匀混合免疫-流行病 SIR 模型的基本再生数、峰值和最终流行规模方程, 它们分别为

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= \int_0^E \beta(P(\zeta)) \pi(\zeta) d\zeta, \\ Z &= N - S_0 \exp\left(-\frac{1}{N} (D + (S_0 - S(\infty)) \mathcal{R}_0)\right), \\ \left(\frac{\beta_0 S_{t_p}}{N} - \gamma_1\right) \int_0^E P(\zeta) i(\zeta, t_p) d\zeta - \gamma_0 I_{t_p} &= 0, \end{aligned}$$

其中, S_0 表示文献[128]模型(8)的易感个体的初值, $D = \int_0^E \beta(P(\zeta)) \int_0^\zeta i^0(\zeta - t) \frac{\pi(\zeta)}{\pi(\zeta - t)} dt d\zeta$ 表示在 $t \in$

$(0, E)$ 范围内, 初始感染个体的总传染性, $\pi(\zeta) = e^{-\int_0^\zeta \gamma(P(\sigma)) d\sigma}$ 是在感染后经过 ζ 时间单位仍然具有传染性的

概率。 t_p 表示峰值到达时间, S_{t_p} 和 $I_{t_p} = \int_0^E i(\zeta, t_p) d\zeta$ 表示峰值时间对应的易感者和感染者的数量。此外, 通过分析函数性质, 本团队证明了该耦合模型最终规模方程解的存在性和唯一性。特别地, 基于分离生物时间尺度的思想^[129], 文献[128]推导出了免疫-流行病 SIR 模型的流行峰值、峰值时间、流行的持续时间和最终流行规模, 隐式表达式如下:

$$\begin{aligned} I_m &= S_0 + I_0 - \frac{N(\gamma_0 + \gamma_1 P^*)}{\beta_0 P^*} \left[1 + \ln S_0 - \ln \frac{N(\gamma_0 + \gamma_1 P^*)}{\beta_0 P^*} \right], \\ t_m &= \int_0^{\tau_m} \frac{1}{I_0 + S_0 - S_0 e^{-\frac{\beta_0 P^*}{N} \tau'} - (\gamma_0 + \gamma_1 P^*)} d\tau', \\ t_E &= \int_0^{\tau_E} \frac{1}{S_0 - S_0 e^{-\frac{\beta_0 P^*}{N} \tau'} - (\gamma_0 + \gamma_1 P^*) \tau'} d\tau', \\ I_E &\approx N - S_E, \end{aligned}$$

其中, P^* 表示文献[128]宿主内模型(7)的平衡点, $\tau_m = \frac{N}{\beta_0 P^*} \left(\ln S_0 - \ln \frac{N(\gamma_0 + \gamma_1 P^*)}{\beta_0 P^*} \right)$, τ_E 是方程 $S_0 -$

$S_0 e^{-\frac{\beta_0 P^*}{N} \tau_E} - (\gamma_0 + \gamma_1 P^*) \tau_E = 0$ 的根中较大的那一个根, S_E 是方程 $N - S_E + \frac{N(\gamma_0 + \gamma_1 P^*)}{\beta_0 P^*} \ln \frac{S_E}{N} = 0$ 的根中较小的那

一个根。最后, 文献[128]揭示了基本再生数 \mathcal{R}_0 和宿主内模型的标准化前向敏感性指数 $Y_b^{\mathcal{R}_0}$ 随免疫学参数 r, d, Λ, λ 和 σ 的变化情况, 如图 4。数值结果表明控制策略应该旨在减少病原体的产生率, 例如, 在暴发期间对宿主群体进行免疫或药物治疗, 以阻碍宿主内病原体的增长。此外, 研究者需要增强免疫细胞对病原体的杀伤力, 例如, 通过运动和服用某些增强免疫力的药物来提高免疫细胞清除病原体的效率。然而, 如果宿主的免疫反应过强, 导致宿主内病原体减少, 宿主感染期延长, 从而未能降低流行病传播的风险。因此, 研究者必须根据传染病的具体情况采取有效的控制措施。

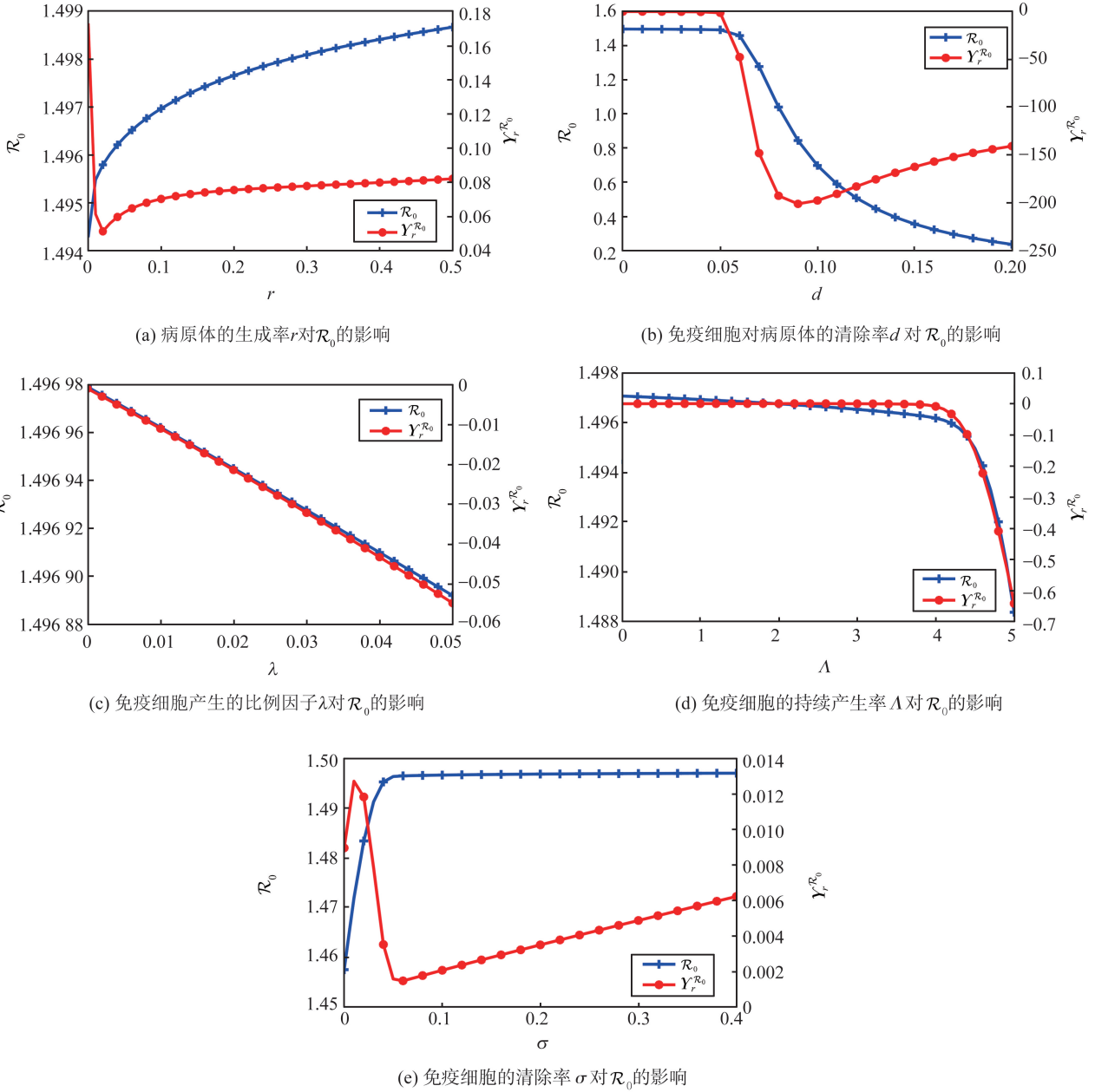


图4 基本再生数 \mathcal{R}_0 和宿主机模型的标准前向敏感性指数 $Y_b^{\mathcal{R}_0}$ 随免疫学参数 r, d, Λ, λ 和 σ 的变化(原图引用)^[128]

Fig.4 The basic reproduction number \mathcal{R}_0 and the standardized forward sensitivity index $Y_b^{\mathcal{R}_0}$ of the between-host model as functions of the immunological parameters r, d, Λ, λ , and σ (original image citation)^[128]

随后,文献[128]建立了如下的网络免疫-流行病 SIR 模型:

$$\begin{cases} \frac{dS_k(t)}{dt} = -k\eta_p(t)S_k, \\ \frac{\partial i_k(\zeta, t)}{\partial \zeta} + \frac{\partial i_k(\zeta, t)}{\partial t} = -\gamma(P(\zeta))i_k(\zeta, t), \\ i_k(0, t) = k\eta_p(t)S_k, \\ \frac{dR_k(t)}{dt} = \int_0^E \gamma(P(\zeta))i_k(\zeta, t)d\zeta, \quad k=1, 2, \dots, n, \end{cases} \quad (9)$$

其中, $S_k(t)$ 和 $R_k(t)$ 表示 t 时刻度为 k 的易感和移出节点的数量, $i_k(\zeta, t)$ 表示 t 时刻度为 k 且感染年龄为 ζ 的感染节点的密度, $\gamma(P(\zeta))$ 的定义与文献[128]模型(8)中相同。感染力 $\eta_p(t)$ 定义为

$$\eta_p(t) = \sum_{j=1}^n \frac{jP(j)}{\langle k \rangle} \int_0^E \frac{\beta_j(P(\zeta)) i_j(\zeta, t)}{N_j} d\zeta,$$

其中, $\frac{jP(j)}{\langle k \rangle}$ 是在没有度相关性的网络中, 度为 k 的节点指向度为 j 的节点的概率, $\langle k \rangle = \sum_{j=1}^n jP(j)$ 是平均度, $\beta_j(P(\zeta)) = \beta_j P(\zeta)$ 是度为 j 的感染节点在感染时间为 ζ 时的传播率。该模型的基本再生数为

$$\mathcal{R}_0^{\text{network}} = \frac{1}{\langle k \rangle} \sum_{k=1}^n k^2 P(k) \int_0^E \beta_k(P(\zeta)) \pi(\zeta) d\zeta,$$

最终规模方程为

$$Z_k(\infty) = N_k - S_{k0} \exp \left(\sum_{j=1}^n \frac{kjP(j)}{\langle k \rangle} \int_0^E \frac{\beta_j(P(\zeta))}{N_j} \pi(\zeta) d\zeta (S_j(\infty) - S_{j0}) - \sum_{j=1}^n \frac{kjP(j)}{\langle k \rangle} \int_0^E \frac{\beta_j(P(\zeta))}{N_j} \hat{i}_j(\zeta) d\zeta \right),$$

其中, S_{k0} 表示文献[128]模型(9)的度为 k 的易感节点的初值, $\hat{i}_j(\zeta) = \int_0^\zeta i_j^0(\zeta-t) \frac{\pi(\zeta)}{\pi(\zeta-t)} dt$ 。文章通过将最终

规模隐式方程转化为不动点问题, 证明了最终规模方程解的存在性和唯一性。与文献[127]中关于最终规模的结果相比, 文献[128]的研究创新之处在于所得到的最终规模方程考虑了与宿主内部动态紧密相关的感染年龄。与 Gupta 等^[121]的研究相比, 文献[128]着眼于探讨网络拓扑结构对传染病传播风险的影响, 研究结果显示, 当接触网络服从幂律分布时, 与服从泊松分布相比, 基本再生数显著增加, 从而更可能导致疾病暴发(见图5和6)。以上研究为制定疾病控制措施提供了理论依据, 但是关于网络免疫-流行病模型仍需进行更多研究。

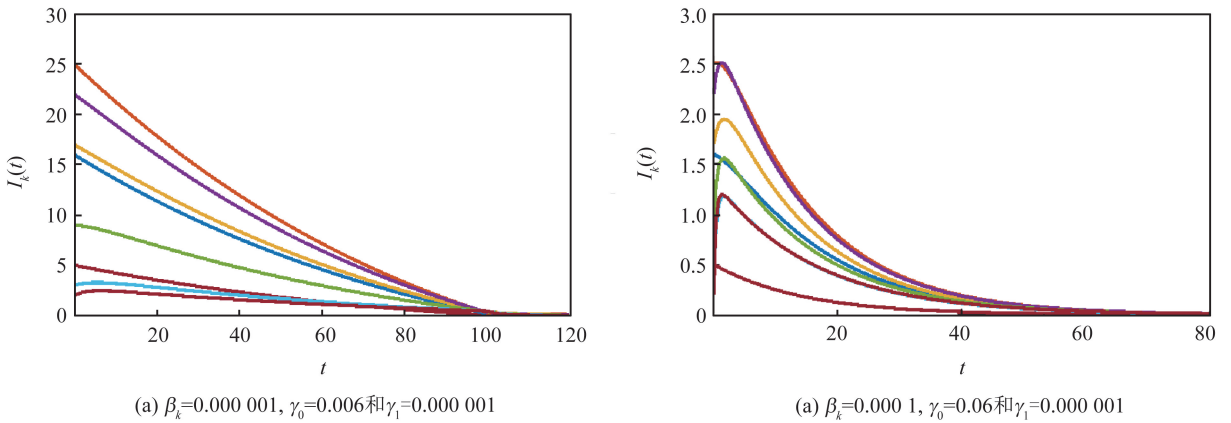


图5 模型(9)中的 I_k 随时间的演化图, 这里网络服从泊松分布(原图引用)^[128]

Fig.5 The time evolution of I_k in model (9), where the network follows a Poisson distribution (original image citation)^[128]

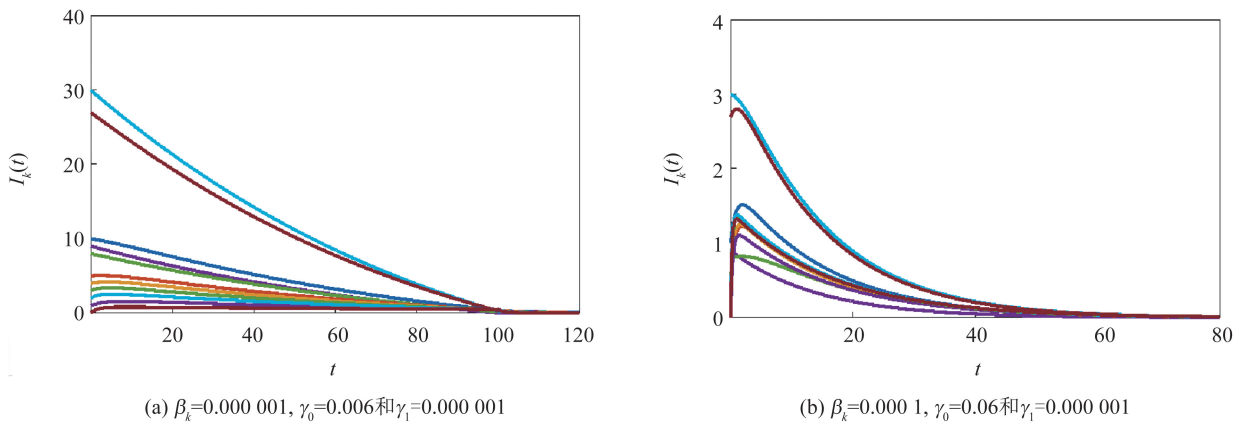


图6 模型(9)中的 I_k 随时间的演化图, 这里网络服从幂律分布(原图引用)^[128]

Fig.6 The time evolution of I_k in model (9), where the network follows a Power-law distribution (original image citation)^[128]

3 总结与展望

近年来,耦合模型在生态学中长期被用于联系不同尺度的生物组织。这种方法不仅仅局限于生态学领域,还被广泛应用于研究群体水平中的疾病传播动态。特别是,将宿主内动态模型耦合到宿主间传染病动态模型中,已经成为一种越来越普遍的做法。免疫-流行病模型为我们提供了关于病原体进化的重要见解。此外,当个体层次的宿主内部病原体动态和群体层次的疾病传播之间存在相互反馈时,免疫-流行病模型成为捕捉这种效应的唯一方法。因此,免疫-流行病模型在解决传染病进化流行病学中的未解问题方面仍然发挥着重要作用。迄今为止,关于免疫-流行病模型的研究已经涵盖了从模型动力学到关键生物学量的研究,从均匀混合人口到异质人群的研究,以及从单向耦合到双向耦合的探索。

根据对这一领域的了解,以下问题值得进一步探讨:

(1) 虽然免疫-流行病模型已经积累了大量研究成果,但是关于流行峰值及其到达时间的理论研究结果却非常有限。文献[128]是通过查阅相关文献并进行数值模拟后,初步尝试计算了流行峰值并观察到模型可能存在单一的峰值,尚缺乏严格的理论证明支持。在免疫-流行病模型中,染病者的感染年龄在流行病传播中起到重要作用。这增加了模型的复杂性,使得对流行峰值的理论分析更加困难,很多结果依赖于数值模拟。如何将理论分析与数值模拟结合起来,以提供更为严格的证明,是目前研究中的一个重要挑战。因此,需要更多的研究人员去探索。

(2) 事实上,大多数现有的免疫-流行病模型都是单向耦合的。然而,宿主之间的疾病传播也会影响宿主内部的病原体进化,这种相互作用更为复杂。例如,高水平的免疫覆盖率(如接种疫苗)可以降低病原体的整体传播能力。迄今为止,研究人员主要集中于研究均匀混合的双向耦合免疫-流行病模型^[68,70]。然而,针对异质混合人群的双向耦合免疫-流行病模型的研究尚未展开,它可能会带来新的见解。因此,仍有许多有意义的研究工作需要进行。然而,这一领域也面临诸多挑战。首先,异质混合人群的双向耦合免疫-流行病模型的维度较高,这使得确定模型的基本再生数的显示表达式变得困难。其次,高维度和复杂的耦合关系会显著增加数值求解的计算量,可能需要依赖高性能计算资源来进行有效的模拟与分析。

(3) 目前,已有的复杂网络免疫-流行病模型多数是在退火网络上建立的,鲜有在淬火网络上建立复杂网络免疫-流行病模型的案例。此外,淬火网络流行病学模型涉及概率生成函数,对其进行分析本来就存在一定的困难。在淬火网络中,网络拓扑和节点属性的变化可能导致传播率等关键参数的估计变得不稳定,因此需要更精确的数据支持。若要与涉及病原体动态的宿主内模型耦合,将面临极大的挑战。

参考文献:

- [1] 马知恩,周义仓,王稳地,等. 传染病动力学的数学建模与研究[M]. 北京:科学出版社,2004.
MA Zhien, ZHOU Yicang, WANG Wendi, et al. Mathematical modeling and research on infectious disease dynamics[M]. Beijing: Science Press, 2004.
- [2] World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [EB/OL]. (2019-11-12) [2025-02-18].
<https://www.who.int/zh/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- [3] CHENG Xinxin, WANG Yi, HUANG Gang. Edge-based compartmental modeling for the spread of cholera on random networks: a case study in Somalia[J]. Mathematical Biosciences, 2023, 366:109092.
- [4] JIN Xiulei, JIN Shuwan, GAO Daozhou. Mathematical analysis of the Ross-Macdonald model with quarantine[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2020, 82(4):47.
- [5] LAN Yuqiong, LI Yanqiu, ZHENG Dongmei. Global dynamics of an age-dependent multiscale hepatitis C virus model[J]. Journal of Mathematical Biology, 2022, 85(3):21.
- [6] KHAN M A, PARVEZ M, ISLAM S, et al. Mathematical analysis of typhoid model with saturated incidence rate[J]. Advanced Studies in Biology, 2015, 7(2):65-78.
- [7] BUONOMO B, D'ONOFRIO A, LACITIGNOLA D. Modeling of pseudo-rational exemption to vaccination for SEIR diseases [J]. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 2013, 404(2):385-398.
- [8] SAHU G P, DHAR J. Analysis of an SVEIS epidemic model with partial temporary immunity and saturation incidence rate[J]. Applied Mathematical Modelling, 2012, 36(3):908-923.

- [9] LIU Qun, CHEN Qingmei, JIANG Daqing. The threshold of a stochastic delayed SIR epidemic model with temporary immunity[J]. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2016, 450:115-125.
- [10] LIU Qun, JIANG Daqing, HAYAT T, et al. Analysis of a delayed vaccinated SIR epidemic model with temporary immunity and Lévy jumps[J]. *Nonlinear Analysis: Hybrid Systems*, 2018, 27:29-43.
- [11] ZHAO H, FENG Z L. Staggered release policies for COVID-19 control: costs and benefits of relaxing restrictions by age and risk[J]. *Mathematical Biosciences*, 2020, 326:108405.
- [12] MUSA S S, WANG X Y, ZHAO S, et al. The heterogeneous severity of COVID-19 in African countries: a modeling approach[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2022, 84(3):32.
- [13] OLABODE D, CULP J, FISHER A, et al. Deterministic and stochastic models for the epidemic dynamics of COVID-19 in Wuhan, China[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2021, 18(1):950-967.
- [14] LIU Yang, YAN Limeng, WAN Lagen, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(6):656-657.
- [15] HE X, LAU E H Y, WU P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(5):672-675.
- [16] GILCHRIST M A, SASAKI A. Modeling host-parasite coevolution: a nested approach based on mechanistic models[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2002, 218(3):289-308.
- [17] WEBB G F, D'AGATA E M C, MAGAL P, et al. A model of antibiotic-resistant bacterial epidemics in hospitals[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(37):13343-13348.
- [18] FRASER C, HOLLINGSWORTH T D, CHAPMAN R, et al. Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(44):17441-17446.
- [19] SAENZ R A, BONHOEFFER S. Nested model reveals potential amplification of an HIV epidemic due to drug resistance[J]. *Epidemics*, 2013, 5(1):34-43.
- [20] NUMFOR E, BHATTACHARYA S, LENHART S, et al. Optimal control in coupled within-host and between-host models [J]. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2014, 9(4):171-203.
- [21] MARTCHEVA M. An introduction to mathematical epidemiology[M]. New York: Springer, 2015.
- [22] WANG Xueying, WANG Sunpeng, WANG Jin, et al. A multiscale model of COVID-19 dynamics[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2022, 84(9):99.
- [23] SOUZA M O. Multiscale analysis for a vector-borne epidemic model[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2014, 68(5):1269-1293.
- [24] BLOWER S, BERNOULLI D. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2004, 14(5):275.
- [25] EŇKO P D. On the course of epidemics of some infectious diseases[J]. *International Journal of Epidemiology*, 1989, 18(4):749-755.
- [26] HAMER W H. Epidemic disease in England: the evidence of variability and of persistency of type[M]. [S.l.]: Bedford Press, 1906.
- [27] BROWNLEE J. Statistical studies in immunity: the theory of an epidemic[J]. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh*, 1906, 26(1):484-521.
- [28] ROSS R. The prevention of malaria[M]. [S.l.]: John Murray, 1911.
- [29] KERMACK W O, MCKENDRICK A G. A contribution to the mathematical theory of epidemics[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 1927, 115(772):700-721.
- [30] KERMACK W O, MCKENDRICK A G. Contributions to the mathematical theory of epidemics, part II[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 1932, 138:55-83.
- [31] KERMACK W O, MCKENDRICK A G. Contributions to the mathematical theory of epidemics, part III[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, 1933, 141:94-112.
- [32] TURKYILMAZOGLU M. Explicit formulae for the peak time of an epidemic from the SIR model[J]. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 2021, 422:132902.
- [33] NG K Y, GUI M M. COVID-19: development of a robust mathematical model and simulation package with consideration for ageing population and time delay for control action and resusceptibility[J]. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 2020, 411:

132599.

- [34] CUI Jingan, WU Yucui, GUO Songbai. Effect of non-homogeneous mixing and asymptomatic individuals on final epidemic size and basic reproduction number in a meta-population model[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2022, 84(3):38.
- [35] XIAO Y N, XIANG C C, CHEKE R A, et al. Coupling the macroscale to the microscale in a spatiotemporal context to examine effects of spatial diffusion on disease transmission[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2020, 82(5):58.
- [36] FENG Z L, CASTILLO-CHAVEZ C, CAPURRO A F. A model for tuberculosis with exogenous reinfection[J]. *Theoretical Population Biology*, 2000, 57(3):235-247.
- [37] WANG Xia, WU Hulin, TANG Sanyi. Assessing age-specific vaccination strategies and post-vaccination reopening policies for COVID-19 control using SEIR modeling approach[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2022, 84(10):108.
- [38] BUGALIA S, TRIPATHI J P, WANG H. Mutations make pandemics worse or better: modeling SARS-CoV-2 variants and imperfect vaccination[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2024, 88(4):45.
- [39] CUEVAS-MARAVER J, KEVREKIDIS P G, CHEN Q Y, et al. Vaccination compartmental epidemiological models for the delta and omicron SARS-CoV-2 variants[J]. *Mathematical Biosciences*, 2024, 367:109109.
- [40] PANT B, SAFDAR S, SANTILLANA M, et al. Mathematical assessment of the role of human behavior changes on SARS-CoV-2 transmission dynamics in the United States[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2024, 86(8):92.
- [41] 唐三一,肖燕妮,彭志行,等.新型冠状病毒肺炎疫情预测建模、数据融合与防控策略分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(4):480-484.
- TANG Sanyi, XIAO Yanni, PENG Zhihang, et al. Prediction modeling with data fusion and prevention strategy analysis for the COVID-19 outbreak[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2020, 41(4):480-484.
- [42] WANG Sunpeng, PAN Yang, WANG Quanyi, et al. Modeling the viral dynamics of SARS-CoV-2 infection[J]. *Mathematical Biosciences*, 2020, 328:108438.
- [43] FENG Z L, VELASCO-HERNANDEZ J, TAPIA-SANTOS B, et al. A model for coupling within-host and between-host dynamics in an infectious disease[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2012, 68(3):401-411.
- [44] CAI L M, TUNCER N, MARTCHEVA M. How does within-host dynamics affect population-level dynamics? Insights from an immuno-epidemiological model of malaria[J]. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 2017, 40(18):6424-6450.
- [45] COOMBS D, GILCHRIST M A, BALL C L. Evaluating the importance of within-and between-host selection pressures on the evolution of chronic pathogens[J]. *Theoretical Population Biology*, 2007, 72(4):576-591.
- [46] DANG Y X, LI X Z, MARTCHEVA M. Competitive exclusion in a multi-strain immuno-epidemiological influenza model with environmental transmission[J]. *Journal of Biological Dynamics*, 2016, 10(1):416-456.
- [47] MARTCHEVA M, LI X Z. Linking immunological and epidemiological dynamics of HIV: the case of super-infection[J]. *Journal of Biological Dynamics*, 2013, 7(1):161-182.
- [48] CANDELA M G, SERRANO E, MARTINEZ-CARRASCO C, et al. Coinfection is an important factor in epidemiological studies; the first serosurvey of the aoudad (*Ammotragus lervia*) [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2009, 28(5):481-489.
- [49] LI Xuezhi, GAO Shasha, FU Yike, et al. Modeling and research on an immuno-epidemiological coupled system with coinfection[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2021, 83(11):116.
- [50] BALL C L, GILCHRIST M A, COOMBS D. Modeling within-host evolution of HIV: mutation, competition and strain replacement[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2007, 69(7):2361-2385.
- [51] GILCHRIST M A, COOMBS D. Evolution of virulence: interdependence, constraints, and selection using nested models[J]. *Theoretical Population Biology*, 2006, 69(2):145-153.
- [52] DUAN Xichao, SUN Xiaosa, YUAN Sanling. Dynamics of an immune-epidemiological model with virus evolution and super infection[J]. *Journal of the Franklin Institute*, 2022, 359(7):3210-3237.
- [53] XUE Y Y, CHEN D P, SMITH S R, et al. Coupling the within-host process and between-host transmission of COVID-19 suggests vaccination and school closures are critical[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2022, 85(1):6.
- [54] SHEN Mingwang, XIAO Yanni, RONG Libin. Global stability of an infection-age structured HIV-1 model linking within-host and between-host dynamics[J]. *Mathematical Biosciences*, 2015, 263:37-50.
- [55] SUN Xiaodan, XIAO Yanni, TANG Sanyi, et al. Early HAART initiation may not reduce actual reproduction number and prevalence of MSM infection: perspectives from coupled within-and between-host modelling studies of Chinese MSM populations[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150513.
- [56] SHEN Mingwang, XIAO Yanni, RONG Libin, et al. Conflict and accord of optimal treatment strategies for HIV infection

- within and between hosts[J]. *Mathematical Biosciences*, 2019, 309:107-117.
- [57] SHEN Mingwang, XIAO Yanni, RONG Libin, et al. Global dynamics and cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis and structured treatment interruptions based on a multi-scale model[J]. *Applied Mathematical Modelling*, 2019, 75:162-200.
- [58] ALMOCERA A E S, NGUYEN V K, HERNANDEZ-VARGAS E A. Multiscale model within-host and between-host for viral infectious diseases[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2018, 77(4):1035-1057.
- [59] ALMOCERA A E S, HERNANDEZ-VARGAS E A. Coupling multiscale within-host dynamics and between-host transmission with recovery (SIR) dynamics[J]. *Mathematical Biosciences*, 2019, 309:34-41.
- [60] AILI A, TENG Z D, ZHANG L. Dynamics in a disease transmission model coupled virus infection in host with incubation delay and environmental effects[J]. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 2022, 68(6):4331-4359.
- [61] LI Jun, ZHAO Yulin, LI Shimin. Fast and slow dynamics of Malaria model with relapse[J]. *Mathematical Biosciences*, 2013, 246(1):94-104.
- [62] SULLIVAN A, AGUSTO F, BEWICK S, et al. A mathematical model for within-host *Toxoplasma gondii* invasion dynamics [J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2012, 9(3):647-662.
- [63] TURNER M, LENHART S, ROSENTHAL B, et al. Modeling effective transmission pathways and control of the world's most successful parasite[J]. *Theoretical Population Biology*, 2013, 86:50-61.
- [64] FENG Z L, VELASCO-HERNANDEZ J, TAPIA-SANTOS B. A mathematical model for coupling within-host and between-host dynamics in an environmentally-driven infectious disease[J]. *Mathematical Biosciences*, 2013, 241(1):49-55.
- [65] CEN Xiuli, FENG Zhilan, ZHAO Yulin. Emerging disease dynamics in a model coupling within-host and between-host systems[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2014, 361:141-151.
- [66] FENG Zhilan, CEN Xiuli, ZHAO Yulin, et al. Coupled within-host and between-host dynamics and evolution of virulence [J]. *Mathematical Biosciences*, 2015, 270:204-212.
- [67] XUE Yuyi, XIAO Yanni. Analysis of a multiscale HIV-1 model coupling within-host viral dynamics and between-host transmission dynamics[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2020, 17(6):6720-6736.
- [68] LIU Qitong, XIAO Yanni. A coupled evolutionary model of the viral virulence in an SIS community[J]. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, 2023, 28(9):5012-5036.
- [69] IWASA Y, POMIANKOWSKI A, NEE S. The evolution of costly mate preferences II: the "handicap" principle[J]. *Evolution*, 1991, 45(6):1431-1442.
- [70] YANG Junyuan, JIA Peiqi, WANG Jin, et al. Rich dynamics of a bidirectionally linked immuno-epidemiological model for cholera[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2023, 87(5):71.
- [71] ERDÖS P, RÉNYI A. On random graphs[J]. *Publicationes Mathematicae Debrecen*, 2022, 6(314):290-297.
- [72] ERDÖS P, RÉNYI A. On the evolution of random graphs[J]. *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences*, 1960, 5:17-61.
- [73] ERDÖS P, RÉNYI A. On the strength of connectedness of a random graph[J]. *Acta Mathematica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1964, 12(1):261-267.
- [74] 汪小帆,李翔,陈关荣. 复杂网络理论及其应用[M]. 北京:清华大学出版社,2006.
WANG Xiaofan, LI Xiang, CHEN Guanrong. *Theory and applications of complex networks*[M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2006.
- [75] WATTS D J, STROGATZ S H. Collective dynamics of 'small-world' networks[J]. *Nature*, 1998, 393(6684):440-442.
- [76] KITSACK M, GALLOS L K, HAVLIN S, et al. Identification of influential spreaders in complex networks[J]. *Nature Physics*, 2010, 6(11):888-893.
- [77] PIQUEIRA J R C, NAVARRO B F, MONTEIRO L H A. Epidemiological models applied to viruses in computer networks [J]. *Journal of Computer Science*, 2005, 1(1):31-34.
- [78] DE SILVA E, STUMPF M P H. Complex networks and simple models in biology[J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2005, 2(5):419-430.
- [79] CATANZARO M, BUCHANAN M. Network opportunity[J]. *Nature Physics*, 2013, 9(3):121-123.
- [80] NEWMAN M J, PARK J. Why social networks are different from other types of networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2003, 68(3):036122.
- [81] KUMPULA J M, ONNELA J P, SARAMÄKI J, et al. Emergence of communities in weighted networks[J]. *Physical Review Letters*, 2007, 99(22):228701.

- [82] PASTOR-SATORRAS R, CASTELLANO C, VAN MIEGHEM P, et al. Epidemic processes in complex networks[J]. *Reviews of Modern Physics*, 2015, 87(3):925-979.
- [83] WANG Yi, CAO Jinde, JIN Zhen, et al. Impact of media coverage on epidemic spreading in complex networks[J]. *Physica A*, 2013, 392(23):5824-5835.
- [84] ZANETTE D H. Dynamics of rumor propagation on small-world networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2002, 65(4):041908.
- [85] HOLME P, SARAMÁKI J. Temporal networks[J]. *Physics Reports*, 2012, 519(3):97-125.
- [86] LIU Guirong, LIU Zhimei, JIN Zhen. Dynamics analysis of epidemic and information spreading in overlay networks[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2018, 444:28-37.
- [87] 汪小帆,李翔,陈关荣.网络科学导论[M].北京:高等教育出版社,2012.
WANG Xiaofan, LI Xiang, CHEN Guanrong. *Introduction to network science*[M]. Beijing: Higher Education Press, 2012.
- [88] 刘茂省.网络传染病动力学新进展[M].北京:世界图书出版公司,2015.
LIU Maoxing. *Recent advances in the dynamics of network infectious diseases*[M]. Beijing: World Publishing Corporation, 2015.
- [89] WANG Yi, WEI Zhouchao, CAO Jinde. Epidemic dynamics of influenza-like diseases spreading in complex networks[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2020, 101(3):1801-1820.
- [90] KLOVDAHL A S. Social networks and the spread of infectious diseases: the AIDS example[J]. *Social Science & Medicine*, 1985, 21(11):1203-1216.
- [91] MAY R M, ANDERSON R M. Commentary transmission dynamics of HIV infection[J]. *Nature*, 1987, 326(6109):137-142.
- [92] NEWMAN M E J, WATTS D J. Scaling and percolation in the small-world network model[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 1999, 60(6):7332-7342.
- [93] PASTOR-SATORRAS R, VESPIGNANI A. Epidemic spreading in scale-free networks[J]. *Physical Review Letters*, 2001, 86(14):3200-3203.
- [94] MORENO Y, PASTOR-SATORRAS R, VESPIGNANI A. Epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks[J]. *The European Physical Journal B*, 2002, 26(4):521-529.
- [95] BOGUNÁ M, PASTOR-SATORRAS R. Epidemic spreading in correlated complex networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2002, 66(4):047104.
- [96] MIZUTAKA S, MORI K, HASEGAWA T. Synergistic epidemic spreading in correlated networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2022, 106(3):034305.
- [97] LIU Z H, HU B. Epidemic spreading in community networks[J]. *Europhysics Letters*, 2005, 72(2):315-321.
- [98] BONACCORSI S, OTTAVIANO S, DE PELLEGRINI F, et al. Epidemic outbreaks in two-scale community networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2014, 90(1):012810.
- [99] LIU Junli, ZHANG Tailei. Epidemic spreading of an SEIRS model in scale-free networks[J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2011, 16(8):3375-3384.
- [100] MENG Xueyu, CAI Zhiqiang, SI Shubin, et al. Analysis of epidemic vaccination strategies on heterogeneous networks: based on SEIRV model and evolutionary game[J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2021, 403:126172.
- [101] STELLA L, MARTÍNEZ A P, BAUSO D, et al. The role of asymptomatic infections in the COVID-19 epidemic via complex networks and stability analysis[J]. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 2022, 60(2):S119-S144.
- [102] KEELING M J, RAND D A, MORRIS A J. Correlation models for childhood epidemics[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B*, 1997, 264(1385):1149-1156.
- [103] EAMES K T D, KEELING M J. Modeling dynamic and network heterogeneities in the spread of sexually transmitted diseases[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(20):13330-13335.
- [104] EAMES K T D, KEELING M J. Monogamous networks and the spread of sexually transmitted diseases[J]. *Mathematical Biosciences*, 2004, 189(2):115-130.
- [105] LINDQUIST J, MA J L, VAN DEN DRIESSCHE P, et al. Effective degree network disease models[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2011, 62(2):143-164.
- [106] NEWMAN M J. Spread of epidemic disease on networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2002, 66(1):016128.
- [107] VOLZ E. SIR dynamics in random networks with heterogeneous connectivity[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2008, 56

- (3):293-310.
- [108] MILLER J C. A note on a paper by Erik Volz: SIR dynamics in random networks[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2011, 62(3):349-358.
- [109] WANG Yi, MA Junling, CAO Jinde, et al. Edge-based epidemic spreading in degree-correlated complex networks[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2018, 454:164-181.
- [110] WANG Y, MA Junling, CAO Jinde. Basic reproduction number for the SIR epidemic in degree correlated networks[J]. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 2022, 433:133183.
- [111] GROSS T, D'LIMA C J D, BLASIUS B. Epidemic dynamics on an adaptive network[J]. *Physical Review Letters*, 2006, 96(20):208701.
- [112] GROSS T, BLASIUS B. Adaptive coevolutionary networks: a review[J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2008, 5(20):259-271.
- [113] SHAW L B, SCHWARTZ I B. Fluctuating epidemics on adaptive networks[J]. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2008, 77(6):066101.
- [114] SZABÓ-SOLTICZKY A, BERTHOUBE L, KISS I Z, et al. Oscillating epidemics in a dynamic network model: stochastic and mean-field analysis[J]. *Journal of Mathematical Biology*, 2016, 72(5):1153-1176.
- [115] PU Xiaojun, ZHU Jiaqi, WU Yunkun, et al. Dynamic adaptive spatio-temporal graph network for COVID-19 forecasting [J]. *CAAI Transactions on Intelligence Technology*, 2023, 9(3):769-786.
- [116] BARTHÉLEMY M. Spatial networks[J]. *Physics Reports*, 2011, 499(1/2/3):1-101.
- [117] HOLME P, SARAMÄKI J. Temporal networks[J]. *Physics Reports*, 2012, 519(3):97-125.
- [118] PUJARI B S, SHEKATKAR S. Multi-city modeling of epidemics using spatial networks: application to 2019-nCov (COVID-19) coronavirus in India[J]. *Medrxiv*, 2020: 2020.03.13.20035386.
- [119] FRIESWIJK K, ZINO L, CAO M. A polarized temporal network model to study the spread of recurrent epidemic diseases in a partially vaccinated population[J]. *IEEE Transactions on Network Science and Engineering*, 2023, 10(6):3732-3743.
- [120] PORTER M A. Nonlinearity+networks: a 2020 vision[M] // KEVREKIDIS P, CUEVAS-MARAVAR J, SAXENA A. *Emerging Frontiers in Nonlinear Science*. Cham: Springer International Publishing, 2020:131-159.
- [121] GUPTA C, TUNCER N, MARTCHEVA M. A network immuno-epidemiological HIV model[J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2021, 83(3):18.
- [122] SMITH H L, DE LEENHEER P. Virus dynamics: a global analysis[J]. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 2003, 63(4):1313-1327.
- [123] GUPTA C, TUNCER N, MARTCHEVA M. A network immuno-epidemiological model of HIV and opioid epidemics[J]. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2023, 20(2):4040-4068.
- [124] DUAN X C, Li X Z, MARTCHEVA M. Coinfection dynamics of heroin transmission and HIV infection in a single population[J]. *Journal of Biological Dynamics*, 2020, 14(1):116-142.
- [125] U.S. Overdose deaths in 2021 increased half as much as in 2020-but are still up 15 percent, 2022 [EB/OL]. (2022-03-07) [2025-02-18]. https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/202205.html
- [126] Centers for Disease Control and Prevention, HIV basic statistics, 2022[EB/OL]. (2022-04-09) [2025-02-18]. <https://www.cdc.gov/hiv/basics/statistics.html>.
- [127] YANG Junyuan, DUAN Xinyi, LI Xuezh. Dynamical analysis of an immuno-epidemiological coupled system on complex networks[J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2023, 119:107116.
- [128] HAN Zhimin, WANG Yi, JIN Zhen. Final and peak epidemic sizes of immuno-epidemiological SIR models[J]. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, 2024, 29(11):4432-4462.
- [129] GILCHRIST M A, COOMBS D. Evolution of virulence: interdependence, constraints, and selection using nested models [J]. *Theoretical Population Biology*, 2006, 69(2):145-153.

(编辑:胡春燕)