DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.11.021
第25卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 11
984 2003年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)11-0984-03

抗生素调节竞争菌群失调的数学模型分析

樊爱军[1],王开发[1],邓国宏[2],刘俊康[3] (第三军医大学:[1]基础医学部数学教研室;[2]附属西南医院全军感染病研究所;[3]科研部生物波研究中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨抗生素对竞争菌群失调的修复条件。方法 以两竞争菌群为研究对象,应用微分方程定性理论分析两竞争菌群的数学模型。结果 得到3种不同类型的菌群失调及其修复条件。结论 对不同类型的菌群失调必须采用不同的修复方案,盲目地滥用抗生素达不到治疗效果。

关键词:竞争;菌群失调;修复;数学模型
中图法分类号:R319;R915;R978.1 文献标识码:A

Mathematical model of regulating competitive dysbacteriosis with antibiotics

FAN Ai-jun, WANG Kai-fa, DENG Guo-hong, LIU Jun-kang (Department of Mathematics, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the conditions for the restoration of competitive dysbacteriosis with antibiotics. Methods The mathematical model of the two competitive floras was analyzed by the Qualitative Theory of Ordinary Differential Equations. Results Three different types of dysbacteriosis and their restoring conditions were obtained. Conclusion Different restoring schemes should be applied for the regulation of different types of dysbacteriosis. Misuse of antibiotics can not result in satisfactory therapeutic effect.

Key words: competition; dysbacteriosis; antibiotics; restore; mathematical model

人类正面临着内、外两大环境的挑战,外环境属于宏观生态学的研究领域,而内环境属于微生态研究领域。现代微生态学观点认为,生命的本质是生物与内外环境形成的生态系的平衡,疾病的本质是各种干扰宿主的因素作用超限导致生态失调[1]。因此对宿主体内微生物种群动力学(宿主动力学)的研究日益受到关注重视。微生态系统平衡是宿主、微生物、环境三者处于生理性组合状态,失调则是生理性状态遭干扰破坏,造成系统紊乱而转为病理性组合状态。两者因作用因素的利弊和生境条件的改变而呈现相互演替的动态转化过程。物理的、化学的、生物的、环境的改变,宿主免疫功能受阻等因素影响,都可能引发生态失调。失调的表现特征是各菌群比例失调[2]。在临床医学和临床动物学领域,使用抗生素犹如悬在微生态系统中的一把"双刃剑",早已引起生物医学界的忧虑和关注。自青霉素问世以来,现在抗生素已有数以千计的品种,为拯救数亿人的生命及同各种传染病斗争中,功不可没,然而其副作用又令人震惊:滥用抗生素会引起菌群失调和产生耐药性[3,4]。由此可见,如何合理使用抗生素调整微生态失调使之平衡,正是微生态学及生物医学领域所关注的核心问题,但是其中利用数学模型理论分析其相互转化机制的工作还不多。

本研究针对宿主体内存在两竞争菌群的简化情形,利用数学模型分析了抗生素对菌群失调的修复作用,结果表明不同情形菌群失调的修复需要不同的抗生素输入浓度,证实并发展了文献[5]的结果。

1 两竞争菌群的模型分析

本研究分别以x,y表示宿主体内微生态系统中的两种不同菌群,假设它们因为对同一生境中资源的争夺而表现出竞争生态关系。这里我们借助最常用和有效的两种群相互作用的Lotka-Volterra模型[6]来描述它们的数量关系。

$$\begin{cases} x' = x(r_1 - d_1 x - b_1 y) \\ y' = y(r_2 - b_2 x - d_2 y) \\ x(0) > 0,\ y(0) > 0 \end{cases} \quad (1)$$

其中x(t),y(t)分别为菌群x,y在时刻t的密度;r_1,r_2分别为菌群x,y的内禀增长率;d_1,d_2分别为菌群x,y的密度制约系数,b_1,b_2反映了菌群x,y内部的作用因素;反映了菌群间相互竞争的因素,称为竞争作用系数。基于系统(1)的生态意义,我们限制在区域$G_1=\{(x,y)\mid x\geq 0,\ y\geq 0\}$内进行讨论。

对系统(1),我们容易有

定理1 系统(1)在单连通区域G_1内不存在极限环。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(10101029)

作者简介:樊爱军(1971-),女,湖南省安仁县人,讲师,主要从事生物数学方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68752211-806

收稿日期:2002-06-06;修回日期:2002-09-08

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

证明: 分别记 $P(x, y)=x(r_1-d_1x-b_1y)$, $Q(x, y)=y(r_2-b_2x-d_2y)$, $B(x, y)=x^{-1}y^{-1}$, 则

$$D=\frac{\partial(PB)}{\partial x}+\frac{\partial(QB)}{\partial y}=-\frac{d_1x+d_2y}{xy}$$

因此 D 在区域 G_1 内不变号, 利用 Dulac 判断定理[5] 即可知此时系统(1)在单连通区域 G_1 内无闭轨。

定理 2 对系统(1)来说, 非负平衡点 $E_y^0=(\frac{r_1}{d_1}, 0)$, $E_x^0=(0, \frac{r_2}{d_2})$始终存在, 再记, $x^*=\frac{d_2r_1-b_1r_2}{d_1d_2-b_1b_2}$, $y^*=\frac{d_1r_2-b_2r_1}{d_1d_2-b_1b_2}$那么

(ⅰ)如果$\frac{b_1}{d_2}<\frac{r_1}{r_2}<\frac{d_1}{b_2}$, 那么系统(1)存在惟一正平衡点 $E^*=(x^*, y^*)$且全局渐近稳定;

(ⅱ)如果$\frac{d_1}{b_1}<\frac{r_1}{r_2}<\frac{b_1}{d_2}$, 那么系统(1)存在惟一正平衡点 $E^*=(x^*, y^*)$, 但 E^*是鞍点, 不稳定;

(ⅲ如果$\frac{r_1}{r_2}>max\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$, 那么系统(1)不存在正平衡点, 且平衡点 E_y^0 全局渐近稳定;

(ⅳ)如果$\frac{r_1}{r_2}<min\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$, 那么系统(1)不存在正平衡点, 且平衡点 E_x^0 全局渐近稳定。

证明: 通过解方程组$\begin{cases}x(r_1-d_1x-b_1y)=0\\y(r_2-b_2x-d_2y)=0\end{cases}$即可得各平衡点的存在性。下面讨论它们的稳定性。画出系统(1)的向量场的分布如图 1。

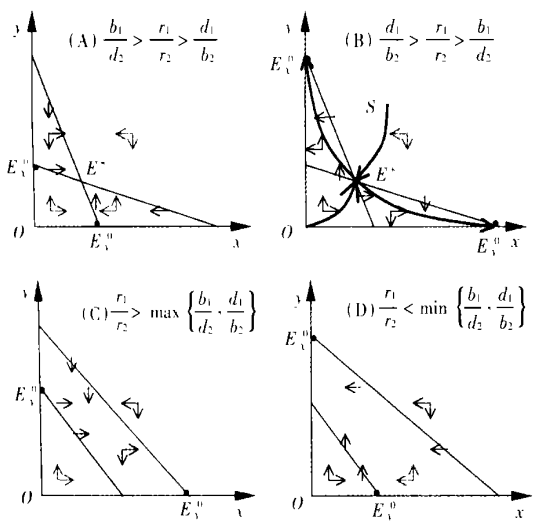


图 1　系统(1)的向量场分布图

Fig 1　Vector field of system(1)

利用系统(1)的向量场分布图, 结合定理 1 和 Poincaré-Bendixson 定理[7] 即可知结论成立。

由定理 2 可得, 宿主体内两竞争菌群只有当其内禀增长率的比值满足$\frac{b_1}{d_2}<\frac{r_1}{r_2}<\frac{d_1}{b_2}$时, 两菌群才会达到稳定共存的平衡状态, 宿主才会保持健康; 否则竞争的结果肯定会导致某一菌群的绝灭, 即菌群失调从而破坏宿主的健康。需要说明的是情形(ⅱ)中因为 E^*是鞍点, 从分界线$\overrightarrow{OE}^*$和$\overrightarrow{SE}^*$左方任一点作为初值, 竞争的结果将导致菌群 x 绝灭; 从分界线$\overrightarrow{OE}^*$和$\overrightarrow{SE}^*$右方任一点作为初值, 竞争的结果将导致菌群 y 绝灭; 只有从分界线$\overrightarrow{OE}^*$和$\overrightarrow{SE}^*$上任一点作为初值, 两菌群才会达到稳定共存, 但此时的稳定共存极不稳固, 只要对两菌群的初值给以任意小的扰动都可能会造成菌群的失调, 所以我们把此种情况也归为失调情形。

2　抗生素作用模型分析

本节我们分析抗生素对菌群失调的修复作用。不失一般性, 我们假设抗生素以固定浓度 A^0 进入进入宿主体内微生态系统, 同时由于新陈代谢作用又以常数速率 d 排出体外, 因此可利用方程 $A'=A^0-dA$ 来描述抗生素在宿主体内的变化过程。解此方程可得宿主体内抗生素的稳态浓度为$\lim\limits_{t\to\infty}A(t)=\frac{A^0}{d}$。

2.1　当$\frac{d_1}{b_2}<\frac{r_1}{r_2}<\frac{b_1}{d_2}$时的菌群失调情形

因为由定理 2 知此时既可能造成菌群 x 绝灭, 也可能造成菌群 x, y 绝灭, 因此为了修复失调, 我们有必要选用广谱抗生素, 即对菌群 x, y 都有灭活作用的抗生素, 假设抗生素对菌群的灭活作用为一级动力学过程, 由此得

$$\begin{cases}A'=A^0-dA\\x'=x(r_1-d_1x-b_1y-\beta_1A)\\y'=y(r_2-b_2x-d_2y-\beta_2A)\\x(0)>0, y(0)>0, A(0)\geqslant 0\end{cases}\tag{2}$$

其中 β_1、β_2 分别为抗生素 A 对菌群 x, y 的灭活系数。注意到系统(2)中 A'和并 x, y 无直接关系, 因此利用 *Markus* 定理[8], 我们只需考虑系统

$$\begin{cases}x'=x(r_1-\frac{\beta_1A^0}{d}-d_1x-b_1y)\\y'=y(r_2-\frac{\beta_2A^0}{d}-b_2x-d_2y)\\x(0)>0, y(0)>0\end{cases}\tag{3}$$

即可。比较系统(3)和(1), 我们发现二者本质是一样的, 从而完全类似系统(1)的分析可得

定理 3 对系统(2), 如果$\frac{d_1}{b_2}<\frac{r_1}{r_2}<\frac{b_2}{d_2}$, 那么只有当$\frac{d_1}{b_2}<\frac{\beta_1}{\beta_2}<\frac{b_1}{d_2}$且 $\max\left\{\frac{d(b_1r_2-d_2r_1)}{b_1\beta_2-d_2\beta_1}, \frac{d(b_2r_1-d_1r_2)}{b_2\beta_1-d_1\beta_2}\right\}<A^0<min\left\{\frac{dr_1}{\beta_1}, \frac{dr_2}{\beta_2}\right\}$时, 菌群 x, y 才会共存并趋于平衡态 $E^*=(x^*, y^*)$, 否则菌群将仍然保持失调, 其中

$$x^*=\frac{d_2\left(r_1-\frac{\beta_1A^0}{d}\right)-b_1\left(r_2-\frac{\beta_2A^0}{d}\right)}{d_1d_2-b_1b_2},$$

$$y^*=\frac{d_1\left(r_2-\frac{\beta_2A^0}{d}\right)-b_2\left(r_1-\frac{\beta_1A^0}{d}\right)}{d_1d_2-b_1b_2}$$

2.2　当$\frac{r_1}{r_2}>max\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$时的菌群失调情形

因为由定理 2 知此时竞争的结果将是菌群 x 占优, 造成菌群 y 绝灭, 因此为了修复失调, 我们有必要选用单谱抗生素, 即只对菌群 x 有灭活作用的抗生素, 因为有的抗生素并非对所有

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

细菌都能产生抗菌活性，例如青霉素(Penicillin)就只对革兰阳性细菌和部分革兰阴性球菌有抗菌作用，所以在临床上是可以实现的。同样假设抗生素对菌群的灭活作用为一级动力学过程，由此得

$$\begin{cases} A' = A^0 - dA \\ x' = x(r_1 - d_1 x - b_1 y - \beta A) \\ y' = y(r_2 - b_2 x - d_2 y) \\ x(0) > 0,\ y(0) > 0,\ A(0) \geqslant 0 \end{cases} \tag{4}$$

其中β为抗生素A对菌群x的灭活系数。完全类似系统(2)的分析可得

定理4 对系统(4)，如果$\frac{r_1}{r_2} > max\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$，那么只有当$\frac{d_1}{b_2} < \frac{b_1}{d_2}$且$\frac{d(b_2 r_1 - d_1 r_2)}{b_2\beta} < A^0 < \frac{d(d_2 r_1 - b_1 r_2)}{d_2\beta}$时，菌群$x$，$y$才会共存并趋于平衡态，$E^* = (x^*, y^*)$否则菌群将仍然保持失调，其中$x^* = \frac{d_2\left(r_1 - \frac{\beta A^0}{d}\right) - b_1 r_2}{d_1 d_2 - b_1 b_2}$，$y^* = \frac{d_1 r_2 - b_2\left(r_1 - \frac{\beta A_0}{d}\right)}{d_1 d_2 - b_1 b_2}$。

2.3 当$\frac{r_1}{r_2} < min\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$时的菌群失调情形

因为由定理2知此时竞争的结果将是菌群y占优，造成菌群x绝灭，因此为了修复失调，我们有必要选用只对菌群y有灭活作用的抗生素，由此得

$$\begin{cases} A' = A^0 - dA \\ x' = x(r_1 - d_1 x - b_1 y) \\ y' = y(r_2 - b_2 x - d_2 y - \beta A) \\ x(0) > 0,\ y(0) > 0,\ A(0) \geqslant 0 \end{cases} \tag{5}$$

其中β为抗生素A对菌群y的灭活系数。完全类似系统(2)的分析可得

定理5 对系统(5)，如果$\frac{r_1}{r_2} < min\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$，那么只有当$\frac{b_1}{d_2} < \frac{d_1}{b_2}$且$\frac{d(b_1 r_2 - d_2 r_1)}{b_1\beta} < A^0 < \frac{d(d_1 r_2 - b_2 r_1)}{d_1\beta}$时，菌群$x$，$y$才会共存并趋于平衡态$E^* = (x^*, y^*)$，否则菌群将仍然保持失调，其中$x^* = \frac{d_2 r_1 - b_1\left(r_1 - \frac{\beta A^0}{d}\right)}{d_1 d_2 - b_1 b_2}$，$y^* = \frac{d_1\left(r_2 - \frac{\beta A_0}{d}\right) - b_2 r_1}{d_1 d_2 - b_1 b_2}$。

3 讨论

通过构建分析宿主体内微生态系统中两竞争菌群关系数学模型，我们得到了依赖于两菌群内禀增长率大小的3种不同菌群失调情形：(ⅰ)$\frac{d_1}{b_2} < \frac{r_1}{r_2} < \frac{b_1}{d_2}$，即两菌群的内禀增长率比值处于两菌群间密度制约系数和竞争作用系数比值之间，再由$\frac{d_1}{b_2} < \frac{b_1}{d_2}$可得$d_1 d_2 < b_1 b_2$，故菌群间的竞争作用大于菌群内部的密度制约作用，此时菌群的失调主要由菌群内部的作用和菌群间竞争作用共同引起；(ⅱ)$\frac{r_1}{r_2} > max\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$，即两菌群的内禀增长率比值充分大，此时菌群的失调主要由菌群内部的作用所引起；(ⅲ)$\frac{r_1}{r_2} < min\left\{\frac{b_1}{d_2}, \frac{d_1}{b_2}\right\}$，即两菌群的内禀增长率比值充分小，此时菌群的失调也主要由菌群内部的作用所引起。于是我们进一步分析了抗生素对各种菌群失调情形的修复作用：对情形(ⅰ)我们得到只有当抗生素对两菌群灭活系数的比值适中，类似满足两菌群内禀增长率比值不等式，即$\frac{d_1}{b_2} < \frac{\beta_1}{\beta_2} < \frac{b_1}{d_2}$时，菌群失调才有可能被修复；对情形(ⅱ)我们得到只有当$\frac{d_1}{b_2} < \frac{b_1}{d_2}$时，即菌群间的竞争作用大于菌群内部的密度制约作用时，菌群失调才有可能被修复；对情形(ⅲ)我们得到只有当$\frac{b_1}{d_2} < \frac{d_1}{b_2}$时，即菌群间的竞争作用小于菌群内部的密度制约作用时，菌群失调才有可能被修复。其中对每种情形抗生素的输入浓度都依赖于抗生素对菌群的灭活系数并且必须被严格控制在一定的范围内才行。因此我们在临床上利用抗生素治疗菌群失调性疾病时，必须提高对各菌群的检出率，尽可能准确地掌握其生长指征，再根据不同的失调类型合理选择抗生素的输入浓度，这样才不至于盲目地滥用抗生素，才可能降低抗生素的毒副作用和减缓或防止细菌耐药性的发展。

参考文献：

[1] 康 白. 微生态学[M]. 大连：大连出版社，1988. 125－129.

[2] 余之贺. 试谈人体正常菌群问题的辩证法[J]. 中国微生态学杂志，2001，13(1)：3－4.

[3] 张达荣. 微生态学在医学领域中的应用[J]. 中国微生态学杂志，2002，14(1)：3－4.

[4] 张婴元. 细菌耐药趋势与抗感染治疗的若干问题[J]. 中华医学杂志，2001，81(1)：2－4.

[5] 刘又宁. 应重视时间与浓度依赖性抗生素的合理应用[J]. 中华医学杂志，2001，81(1)：5

[6] 马知恩. 种群生态学的数学建模与研究[M]. 合肥：安徽教育出版社，1996. 46－55

[7] 张锦炎，冯贝叶. 常微分方程几何理论与分支问题[M]. 第3版. 北京：北京大学出版社，2000. 129－135

[8] Hsu S B，Hubbell S P，Waltman P. Competing predators[J]. SIAM J Appl Math，1978，35(4)：617－625.

（编辑 张大春）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net