

具有垂直感染巨细胞病毒动力学模型

李冬梅¹, 付玉立¹, 汪 琪²

(1. 哈尔滨理工大学 理学院, 哈尔滨 150080; 2. 黑龙江省医院 儿科, 哈尔滨 150036)

摘 要: 考虑到带有巨细胞病毒的母乳垂直感染婴儿的问题, 建立了巨细胞病毒动力学模型, 给出了模型的平衡点稳定性条件, 分析了喂养的母乳处理的随机性对阈值的影响。根据“2017 专家共识”界定的巨细胞病毒感染程度分类标准, 给出了母乳处理概率的限制条件。数值模拟了母乳处理的概率不同对婴儿巨细胞病毒感染的程度的影响, 提出了安全喂养建议。

关键词: 巨细胞病毒; 母乳处理概率; 平衡点稳定性; 数值模拟

DOI: 10.15938/j.jhust.2021.01.023

中图分类号: O175 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2683(2021)01-0157-07

Dynamic Model of Cytomegalovirus with Vertical Infection

LI Dong-mei¹, FU Yu-li¹, WANG Qi²

(1. School of Applied Sciences, Harbin University of Science Technology, Harbin 150080 china;

2. Department of Paediatrics Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin 150036, China)

Abstract: In this paper, the problem of vertical infection of babies with cytomegalovirus in breast milk is considered, a dynamic model of cytomegalovirus is established, the equilibrium stability condition of the model is given, and the effect of randomness of breast milk feeding on the threshold value is analyzed. According to the classification criteria of cytomegalovirus infection define by the “Expert Consensus 2017”, the limiting conditions of the probability of breast-feeding are given. The different probability of breast milk treatment for cytomegalovirus infection in infants is numerical simulated and recommendations for safe feeding are made.

Keywords: cytomegalovirus; probability of breast milk treatment; stability of equilibrium point; numerical simulation

0 引 言

巨细胞病毒(cytomegalovirus 简称 CMV) 感染是婴儿较为常见的一种疾病, 它通常会损伤患儿中枢神经和肝脏等脏器, 部分患儿会遗留后遗症^[1-2]。根据婴儿和母亲的 CMV 检测数据统计分析, 发现母

亲 CMV 抗体阳性生产婴儿的感染率为 33%, 而抗体阴性母亲的感染率仅为 4%^[3]。对比观察母亲感染 CMV 母乳喂养情况时, 发现纯母乳喂养儿和非单纯母乳喂养儿的 CMV 阳性率分别为 57.7% 和 20%。母乳中 CMV-DNA 与患儿血液中 CMV-PP65 抗原具有相关性, 研究表明带有 CMV 的母乳是婴儿垂直传播 CMV 重要感染源之一^[4-5]。

收稿日期: 2019-05-17

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(A2016004)。

作者简介: 李冬梅(1962—), 女, 教授, 硕士研究生导师;

汪 琪(1961—), 男, 主治医师。

通信作者: 付玉立(1989—), 女, 硕士研究生, E-mail: 2294634839@qq.com。

CMV 归属于人疱疹病毒,用 CMV 动力学模型来研究感染过程是一项有实际意义的工作,但有关这类问题的研究甚少。有关病毒动力学模型和抗病毒治疗模型,例如乙肝病毒、艾滋病毒,研究结果丰富^[6-9]。Nowak 等^[10]根据病毒反应机理,建立了病毒动力学的数学模型,研究未感染细胞,感染细胞和自由病毒粒子的变化规律。Nowak 利用乙肝病毒动力学模型和实验数据,数值模拟了药物治疗乙肝病毒趋势,分析用药方案的可行性^[11]。这些成果为研究巨细胞病毒动力学模型提供了理论基础。

为了预防婴儿感染 CMV,通常建议将母乳进行处理后再喂养。但现实生活中,有些患有 CMV 的母亲和不知道患有 CMV 的母亲未对母乳进行处理,发现有些婴儿直接喂养后并未发病,使得母乳喂养成为婴儿感染 CMV 或加重已感染 CMV 婴儿病情的不确定性因素。有关患有 CMV 的母亲是否可以实施喂养一直是临床上争议的问题^[12]。本文考虑到母乳处理的随机性,建立巨细胞病毒动力学模型,利用模型的理论结果,数值模拟分析正确的母乳喂养方式,规避婴儿潜在感染 CMV 的可能性,为临床制定合理的喂养方案提供了理论依据。

1 模型的建立

CMV 有明显的宿主性,可以在单核吞噬细胞、T 细胞等一些尚未确定的单核细胞中复制^[13],其感染细胞的过程符合 Nowak 病毒动力学模型的机理。而对病理性和生理性免疫功能发育不健全的胎儿和婴儿,无法均衡 CMV 产生和消除,极易染病。对有明显临床症状的患儿,还需要进一步接受药物治疗^[14]。对感染 CMV 无临床症状的母亲,存在着母乳处理的随机性,易将带有 CMV 的母乳直接喂养婴儿,从而加重患儿的病情。在不考虑患儿免疫系统作用下,其体内的 CMV 在宿主细胞中相互作用如图 1。

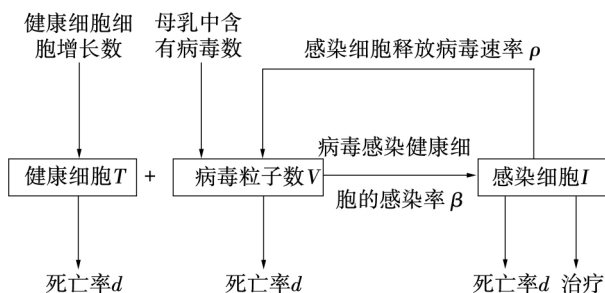


图1 母乳喂养下细胞与 CMV 相互作用框图

Fig. 1 Cell CMV interaction block diagram under breast feeding

由图 1 分析,建立如下巨细胞病毒动力学模型

$$\left. \begin{aligned} T' &= A - dT - \beta VT \\ I' &= \beta VT - dI - \alpha I \\ V' &= \rho I - dV + \gamma K_0(\omega) \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

其中: T, I, V 分别为 t 时刻健康细胞、感染细胞和游离病毒的质量分数; A 为健康细胞增长率; β 为病毒感染健康细胞的感染率; ρ 为巨细胞释放病毒的速率; d 为未感染细胞、感染细胞和病毒的自然死亡率; α 为药物治疗下消除巨细胞不在复制 CMV 速率; γ 为母乳中 CMV 垂直感染婴儿速率; $K_0(\omega)$ 为直接喂养母乳中含有 CMV 的质量分数,或者说是被动感染 CMV 的质量分数。

若将每次喂养的母乳处理与未处理视为随机变量 ω ,其服从 $0-1$ 分布,即有

$$\omega = \begin{cases} 0, & \text{母乳处理} \\ 1, & \text{母乳未处理} \end{cases}$$

每次直接喂养的母乳的 CMV 的质量分数 $K_0(\omega)$ 也是一个随机变量

$$K_0(\omega) = \begin{cases} 0, & \omega = 0 \\ k_0, & \omega = 1 \end{cases} \quad (2)$$

其中 k_0 是母乳中含有的 CMV 的质量分数。

若样本空间 Ω 只含两个样本点 $\Omega = \{0, 1\}$,记 $K_0(\omega) = \{0\}$, $K_0(\bar{\omega}) = \{k_0\}$,则其事件域为 $F = \{\varphi, K_0(\omega), K_0(\bar{\omega}), \Omega\}$ 。

由式(1)第1,2方程可得

$$T' + I' \leq A - d(T + I)$$

存在 $t_1 > 0$,当 $t > t_1$ 时,有

$$T + I \leq \frac{A}{d} \quad (3)$$

再由式(1)第3个方程及式(3),存在 $t_2 > t_1$,当 $t > t_2$ 时,有

$$V \leq \frac{\rho A + \gamma K_0(\omega) d}{d^2}$$

故可知集合 $A = \{(T, I, V) \in R^3 | T \geq 0, I \geq 0, V \geq 0, T + I \leq \frac{A}{d}, V \leq \frac{\rho A + \gamma K_0(\omega) d}{d^2}\}$ 是式(1)的最终正向不变集。

2 模型的主要结果

2.1 平衡点存在性与稳定性

由式(1)可知平衡点满足方程

$$\left. \begin{aligned} A - dT - \beta VT &= 0 \\ \beta VT - dI - \alpha I &= 0 \\ \rho I - dV + \gamma K_0(\omega) &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

由式(4)求得

$$T = \frac{A - (d + \alpha)I}{d}, V = \frac{\rho I + \gamma K_0(\omega)}{d} \quad (5)$$

$$\text{令 } R_0 = \frac{2\beta A \rho}{m + n} \quad (6)$$

$$\text{其中 } m = A\rho\beta - (\beta\gamma K_0(\omega) + d^2)(d + \alpha), n = \sqrt{m^2 + 4\rho\beta(d + \alpha)A\beta\gamma K_0(\omega)}$$

将式(5)代入式(4)第2个方程中解得

$$I = \frac{m + n}{2\beta\rho(d + \alpha)} \quad (7)$$

由式(5)、式(6)和式(7)可求得

$$T = \frac{A}{d} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), V = \frac{1}{d} \left(\frac{A}{R_0(d + \alpha)} + \gamma K_0(\omega) \right) \quad (8)$$

综上所述有如下定理。

定理1 当 $R_0 > 1$ 时, 则式(1)只存在唯一的有病毒平衡点 $E^* = (T^*, I^*, V^*)$ 。其中 T^*, I^*, V^* 满足式(7), 式(8)。

注: 若喂养的母乳完全处理, 母乳中的病毒含量为零。由式(4)求得式(1)无病毒平衡点 $E_0(A/d, 0, 0)$ 。当 $R_0 > 1$ 时, $E_0(A/d, 0, 0)$ 是稳定的。

定理2 当 $R_0 > 1$ 时, 则式(1)的有病毒平衡点 E^* 是全局渐近稳定的。

证明: 式(1)对应的雅可比矩阵为

$$J = \begin{bmatrix} -d - \beta V & 0 & -\beta T \\ \beta V & -d - \alpha & \beta T \\ 0 & \rho & -d \end{bmatrix} \quad (9)$$

由式(9)可求其对应的二阶复合矩阵 $J^{\square}$

$$J^{\square} = \begin{bmatrix} -2d - \beta V - \alpha & \beta T & \beta T \\ \rho & -2d - \beta V & 0 \\ 0 & \beta V & -2d - \alpha \end{bmatrix}$$

选取矩阵函数 $p = \text{diag}(1, \frac{1}{V}, \frac{1}{V})$, 可得 $P =$

$$P(T, I, V) = \text{diag}(1, \frac{I}{V}, \frac{I}{V})。$$

计算矩阵 $Q = P_f P^{-1} + P J^{\square} P^{-1}, P_f P^{-1} = \text{diag}\{0, \frac{I}{V} - \frac{V}{I}, \frac{I}{V} - \frac{V}{I}\}$ 并将其写成如下分块矩阵

$$Q = \begin{bmatrix} Q_{11} & Q_{12} \\ Q_{21} & Q_{22} \end{bmatrix}$$

$$\text{其中 } Q_{11} = [-2d - \beta V - \alpha], Q_{12} = \left[\frac{\beta TV}{I}, \frac{\beta TV}{I} \right], Q_{21} = \left[\frac{\rho I}{V}, 0 \right]^T$$

$$Q_{22} = \begin{bmatrix} \frac{I}{I} - \frac{V}{V} - (2d + \beta V) & 0 \\ \beta V & \frac{I}{I} - \frac{V}{V} - (2d + \alpha) \end{bmatrix}$$

令 (u, v, w) 代表在 R^3 中的向量, 在 R^3 中的范数为 $\|(u, v, w)\| = \max\{\|u\|, \|v\|, \|w\|\}$, 令 $\mu(Q)$ 是矩阵的 Lozinskii 测度, 用文 [5] 中的方法估计 $\mu(Q)$ 得到

$$\mu(Q) \leq \sup\{g_1, g_2\}$$

其中 $g_1 = \mu_1(Q_{11}) + \|Q_{12}\|, g_2 = \|Q_{21}\| + \mu_1(Q_{22})$ 。 $\|Q_{12}\|, \|Q_{21}\|$ 为关于 l_1 向量范数的矩阵范数, μ_1 代表对应 l_1 向量的 Lozinskii 测度。

故有

$$\frac{I'}{I} = \frac{\beta TV}{I} - d - \alpha, \frac{V'}{V} = \frac{\beta I}{V} - d + \frac{\gamma K_0(\omega)}{V} \quad (10)$$

由式(9)可计算出 $\mu_1(Q_{11}) = -2d - \beta V - \alpha,$

$$\|Q_{12}\| = \frac{\beta TV}{I}, \|Q_{21}\| = \frac{\beta I}{V}$$

$$\begin{aligned} \mu_1(Q_{22}) &= \max\left\{\frac{I'}{I} - \frac{V'}{V} - 2d, \frac{I'}{I} - \frac{V'}{V} - 2d - \alpha\right\} \\ &= \frac{I'}{I} - \frac{V'}{V} - 2d \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{从而有 } g_1 &= \frac{I'}{I} - d - \beta V < \frac{I'}{I} - d, g_2 = \frac{I'}{I} - \\ d - \frac{\gamma K_0(\omega)}{V} &< \frac{I'}{I} - d \end{aligned}$$

$$\text{此时有 } \mu(Q) \leq \sup(g_1, g_2) = \frac{I'}{I} - d$$

令 (T^*, I^*, V^*) 表示式(1)具有初值 $(T^*(0), I^*(0), V^*(0)) \in R_+^3$ 的解, 则沿着每个解 (T^*, I^*, V^*) 有

$$\begin{aligned} \bar{q} &\leq \limsup_{t \rightarrow \infty} \sup_{x_0 \in \tau_0} \frac{1}{t} \int_0^t \mu(Q(T, I, V)) ds \leq \frac{1}{t} \lg \frac{I(t)}{I(0)} - \\ e &\leq \frac{-e}{2} < 0 \end{aligned}$$

由文 [6] 可知, 当 $R_0 > 1$ 时, 持续带病毒平衡点 E^* 是全局渐近稳定的。证毕。

2.2 喂养母乳处理的随机性与婴儿感染 CMV 概率的分析

在婴儿喂养期间, 假设每次母乳处理的随机变量 ω 是相互独立, n 次直接喂养母乳中含有的 CMV 量服从二项分布 $B(n, p)$ 。每次直接喂养母乳未处理的概率为 $p = P(\omega = 1)$, 处理的概率为 $q = 1 - p$ 。对于式(1)中, 婴儿接受母乳中的 CMV 含量 $K_0(\omega)$ 可用数学期望来表示。由式(2), 可计算出

$$K_0(\omega) = npk_0 \quad (11)$$

式(11)说明了在喂养期间, 婴儿被动感染 CMV 数量 $K_0(\omega)$ 与母乳中 CMV 浓度 k_0 和未处理概

率 p 有关。当母乳中 k_0 取不同值时,随着 p 变化的关系图见图 2。

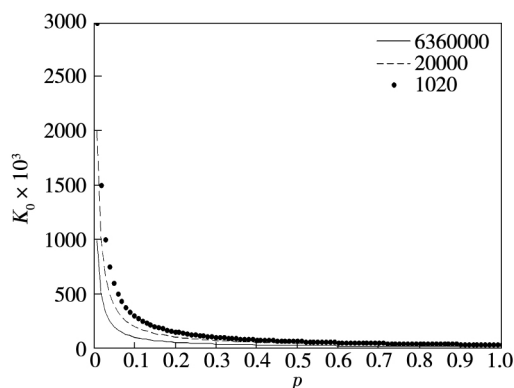


图2 婴儿被动感染 CMV 含量与 k_0 和 p 关系图

Fig. 2 the relationship between CMV content and k_0 and p in infants with passive infection

由图 2 中可以看出,母乳中 CMV 中的 k_0 越大,要求未处理的概率 p 越小才能降低婴儿被动感染的可能性;并且母乳中 CMV 浓度越大, k_0 与 p 的走势越陡。

再由式(6)给出的基本再生数

$$R_0 = \frac{2\beta_0 p}{A\beta - (\beta_0 \gamma k_0 + d^2)(d + \alpha) + \sqrt{[A\beta - (\beta_0 \gamma k_0 + d^2)(d + \alpha)]^2 + 4A\beta^2(d + \alpha)\gamma k_0 p}}$$

从 R_0 可以看到,母乳的 CMV 的质量分数和未处理概率对 R_0 的变化有一定得影响。但对于感染较重的婴儿药物治疗也会控制其变化的范围。下面分别绘制出无药物治疗和有药物治疗下 3 个变量 R_0, k_0, p 的三维图见图 3、图 4。

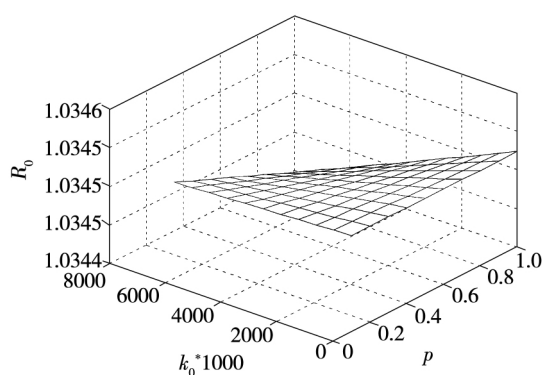


图3 无药物治疗下 R_0, k_0, p 关系图

Fig. 3 relationship without drug treatment

从图 3、图 4 中可以看出,只要母乳中存在着 CMV,即 $k_0 \neq 0$,阈值 R_0 随着未处理概率 p 减小而减小,但始终存在着 $R_0 > 1$,说明婴儿一直被动感染着 CMV,感染的程度分别与 k_0 和 p 有关。若喂养期间

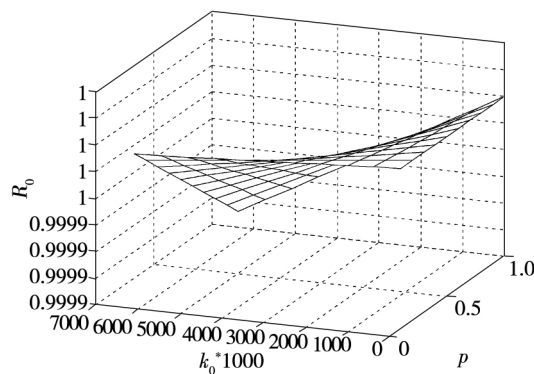


图4 有药物治疗下 R_0, k_0, p 关系图

Fig. 4 diagram with drug treatment

采取完全母乳处理的措施,既有 $p=0$,式(1)存在一个无病毒平衡点 $E_0(A/d, 0, 0)$ 。婴儿感染了后,在药物治疗下,会使得 $R_0 < 1$,最终使得 CMV 消除。

3 母乳喂养的可行性分析

目前按照“2017 专家共识”对巨细胞病毒感染程度定性分为三度:轻度、中度、重度。并提出轻度感染 CMV 婴儿不需治疗,而中度以上感染 CMV 婴儿必须接受治疗^[7]。若从定量方面来界定感染的程度,可以认为婴儿感染 CMV 有一个介于轻度与中度的临界值 $\bar{V}$ 。当婴儿体内 CMV 含量没有超过 $\bar{V}$ 时,对婴儿的身体健康影响不大,不用治疗。当婴儿体内 CMV 含量超过 $\bar{V}$ 时,婴儿已感染 CMV 且对身体产生危害,需要治疗。由此,在喂养期间,需通过调整母乳的未处理的概率和药物治疗剂量,才能保证婴儿感染 CMV 的最终含量不超过临界值 $\bar{V}$ 。由式(6),式(8)和式(11)可确定母乳未处理概率 p 满足如下条件

$$p < \frac{d\bar{V}R_0(d + \alpha) - A}{n\gamma k_0 R_0(d + \alpha)} \quad (12)$$

应用式(1)的理论结果,通过数值模拟定量分析 CMV 的数量变化趋势,探讨母乳处理的随机性对婴儿感染 CMV 概率的影响。

下面以 CMV 侵害肝细胞为例,研究母乳处理的随机性对婴儿体内 CMV 变化趋势影响。由文[7-19]选取式(1)中相关参数,由文[20-21]选取母乳中 CMV-DNA 的 k_0 和婴儿感染 CMV 的临界值 $\bar{V}$ 。假设婴儿每天喂养 8 次,只分析喂养 6 个月婴儿体内的 CMV 变化趋势^[22]。式(1)中参数见表 1。

表 1 各参数值及生物学意义

Tab. 1 values and biological significance of each parameter

参数	生物意义	参数值/单位
A	正常细胞生长率	$2 \times 10^3 / (\text{d} \cdot \text{mL})$
β	病毒侵入细胞有效感染率	$9.8 \times 10^{-2} / (\text{d} \cdot \text{mL})$
ρ	病毒生长率	$29 / \text{d}$
d	T, V, I 死亡率	$0.6 / \text{d}$
γ	母乳中 CMV 垂直感染婴儿的速率	$5.5 \times 10^{-3} / \text{d}$
k_0	母乳中的 CMV - DNA 含量	$1.02 \times 10^3 \sim 6.36 \times 10^6$ 拷贝/mL
$\bar{V}$	临界值	1×10^6 拷贝/mL

根据婴儿感染 CMV 程度,数值模拟分析母乳处理概率 q 对婴儿体内 CMV 数量变化影响。

3.1 婴儿处于轻度巨细胞感染

若婴儿处于轻度感染时,婴儿体内的 CMV 含量没有超过临界值 $\bar{V}$ 。按照“2017 专家共识”知婴儿不需要治疗,此时取式(1)中参数 $\alpha = 0$ 。慎重对待母乳处理问题已成为预防婴儿感染 CMV 的重要手段。由表 1、式(12),选取母乳中 CMV 含量 3 种情形来计算出母乳处理和未处理的概率,见表 2。

表 2 母乳 CMV 含量和未处理概率

Tab. 2 CMV content and untreated probability of breastmilk

母乳中 CMV 含量 k_0	母乳未处理的概率 p	母乳处理的概率 q
1.02×10^3	0.846	0.154
2.0×10^4	0.063 4	0.936 6
6.36×10^6	0	1

选取初始值 $V(0) = 500$,当母乳中 CMV 含量分别取值表 2 数值时,用 MATLAB 数值模拟式(1)中的 CMV 数量见图 5 ~ 7。

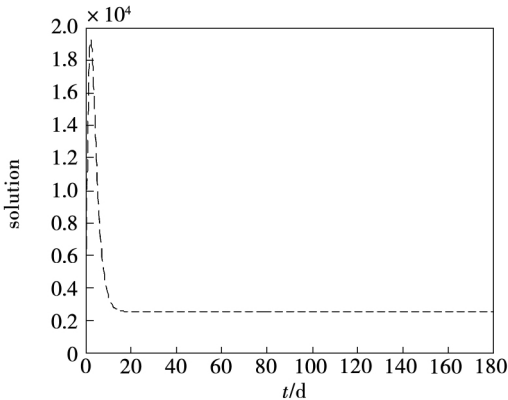


图 5 婴儿体内 CMV 变化趋势图($k_0 = 1.02 \times 10^3$)

Fig. 5 the trend of CMV in infants($k_0 = 1.02 \times 10^3$)

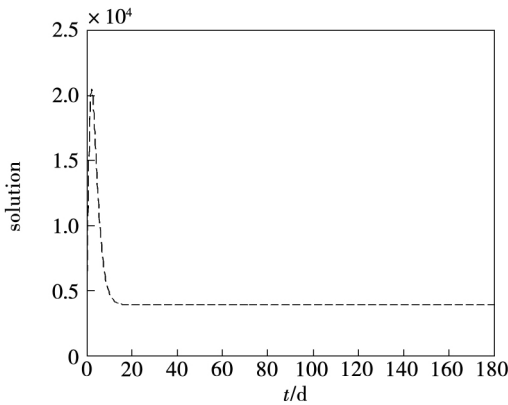


图 6 婴儿体内 CMV 变化趋势($k_0 = 2.0 \times 10^4$)

Fig. 6 the change trend of CMV in infants
($k_0 = 2.0 \times 10^4$)

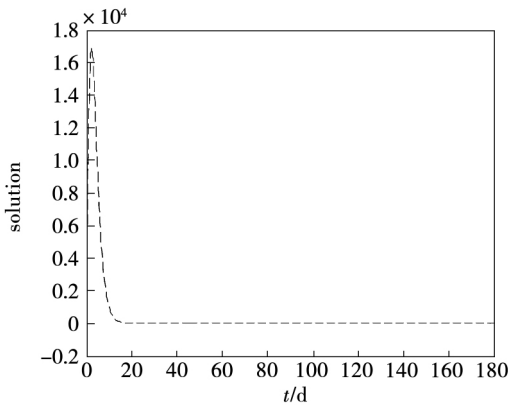


图 7 婴儿体内 CMV 变化趋势($k_0 = 6.36 \times 10^6$)

Fig. 7 the change trend of CMV in infants
($k_0 = 6.36 \times 10^6$)

图 5 ~ 7 显示出,在 6 个月的喂养期间,婴儿处于轻度感染无治疗情况下,随着母乳 CMV 含量增加,处理概率也要逐渐增加才能使得式(12)成立。由数值模拟分析的结果来看,安全喂养建议是:若母乳中 CMV 低于临界值千分之一和百分之一,母乳处理概率分别为 0.154 和 0.936 6 以上,婴儿体内的 CMV 含量均没有超过临界值 $\bar{V}$,可以安全喂养;若母乳中 CMV 高于临界值 $\bar{V}$ 的 6 倍以上,母乳必须完全处理,喂养才能安全。由此解释了实际生活中部分母乳直接喂养并未影响婴儿的健康现象。

3.2 患儿处于中度以上巨细胞感染

若婴儿处于中度以上感染,婴儿体内的 CMV 含量已经超过临界值 $\bar{V}$ 。按照“2017 专家共识”知婴儿需要接受治疗。取式(1)中参数分别为 $\alpha = 2.5$, $\alpha = 5$ 。在表 2 的基础上,考虑药物的治疗见表 3,其

他参数不变,此时婴儿感染的CMV数量最终还是满足式(12)。

表3 母乳CMV含量和未处理的概率

Tab.3 CMV content and untreated probability of breast milk

母乳CMV含量 k_0	治疗量 α	母乳未处理的概率 P	母乳处理的概率 q	V 的最高值
1.02×10^3	2.55	0.846	0.154	3.4×10^6 3.0×10^6
2.0×10^4	2.55	0.063 4	0.936 6	3.9×10^6 3.48×10^6
6.36×10^6	2.55	0	1	2.98×10^6 2.47×10^6

根据婴儿的中度感染状态,式(1)的初始值取为 $V(0) = 1 \times 10^6$,其他参数见表1,母乳中CMV含量取值见表3。用MATLAB数值模拟式(1)中的CMV含量见图8~10。

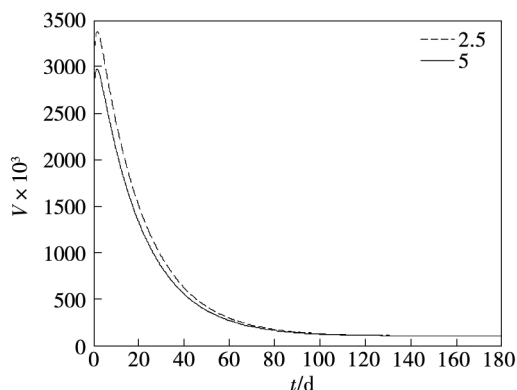


图8 婴儿体内CMV变化趋势图($k_0 = 1.02 \times 10^3$)

Fig.8 trend of CMV in infant($k_0 = 1.02 \times 10^3$)

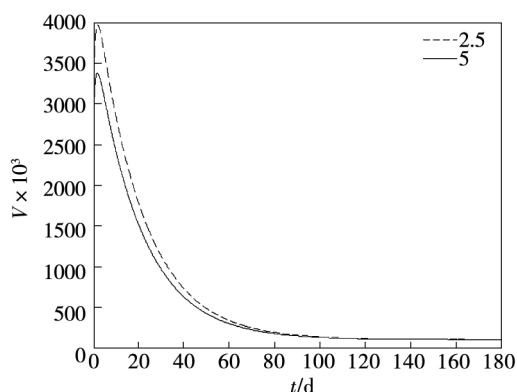


图9 婴儿体内CMV变化趋势图($k_0 = 2.0 \times 10^4$)

Fig.9 trend of CMV in infants($k_0 = 2.0 \times 10^4$)

图8~10中显示,在6个月的喂养期间,已中度感染CMV的婴儿通过调控母乳的处理概率和治疗

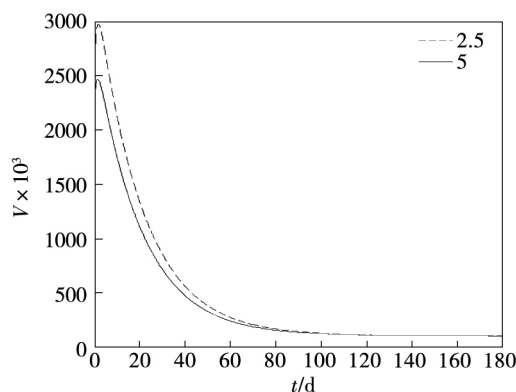


图10 婴儿体内CMV变化趋势图($k_0 = 6.36 \times 10^6$)

Fig.10 trend of CMV in infants($k_0 = 6.36 \times 10^6$)

的药物量,可以降低婴儿体内平均CMV含量,最终使得CMV含量减少到临界值 $\bar{V}$ 以下。由数值模拟分析结果来看,安全喂养建议是:若母乳中CMV低于临界值千分之一以下,母乳处理概率达到0.154,在给定的2种治疗量下,自喂养开始的30d左右婴儿体内CMV含量会超过临界值,建议30d后再进行喂养;若母乳中CMV低于临界值百分之一以下,母乳处理概率达到0.9366,在给定的2种治疗量下,自喂养开始的40d左右婴儿CMV含量会超过临界值,建议40d后再进行喂养;若母乳中CMV高于临界值 $\bar{V}$ 的6倍以上,自喂养开始的25d左右婴儿CMV含量会超过临界值,为了安全喂养,母乳必须完全处理。

4 结 语

考虑了母乳处理随机性对婴儿垂直感染CMV概率的问题,利用巨细胞病毒感染动力学模型及其动力学性质,研究了喂养期间婴儿感染CMV的条件。数值模拟发现随着母乳处理概率的增加,婴儿感染CMV的风险降低,由此给出了安全喂养建议。

参 考 文 献:

- [1] 袁慧,高源. 婴幼儿1200例巨细胞病毒感染临床分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(5):981.
YUAN Hui, GAO Yuan. Clinical Analysis of 1200 Cases of Cytomegalovirus Infection in Infants and Young Children [J]. China Maternal and Child Health Care, 2016, 31(5): 981.
- [2] 张菊,方峰. 先天性巨细胞病毒感染研究新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(22):1747.
ZHANG Ju, FANG Feng. Advances in Congenital Cytomegalovirus Infection [J]. Chinese Journal of Clinical Practice Pediatrics,

- 2013, 28 (22): 1747.
- [1] 杨波, 孙文秀. 人类巨细胞病毒感染的检测和预防 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2000, 15(5): 355. 4.
YANG Bo, SUN Wenxiu. Detection and Prevention of Human Cytomegalovirus Infection [J]. Chinese Journal of Clinical Pediatrics, 2000, 15(5): 355. 4.
- [2] 邬国军, 陈淑贞, 戴橄, 等. 母婴人巨细胞病毒感染相关性数学模型研究 [J]. 中国医师杂志, 2001, 3(12): 895.
WU Guojun, CHEN Shuzhen, DAI Gan, et al. Study on Mathematical Model of Maternal and Infant Human Cytomegalovirus Infection [J]. Chinese Journal of Physicians, 2001, 3(12): 895.
- [3] 杨学磊, 杜文慧, 刘晓红, 等. 母婴配对巨细胞病毒感染的研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(6): 355.
YANG Xuelei, DU Wenhui, LIU Xiaohong, et al. Cytomegalovirus Infection in Maternal Infant pairing [J]. Chinese Practical Pediatrics Journal, 2000, 15(6): 355.
- [4] 曾庆贺, 董加秀, 孟艳, 等. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(12): 110.
ZENG Qinghe, DONG Jiaxiu, MENG Yan, et al. Progress in Epidemiology of Human Cytomegalovirus Infection [J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(12): 110.
- [5] Perelson A S, Kirschner D E, De B R. Dynamics of HIV infection of CD4 + T cells. [J]. Mathematical Biosciences, 1993, 114 (1): 81.
- [6] BONHOEFFER S, MAY R M, SHAW G M, et al. Virus dynamics and drug therapy [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1997, 94(13): 6971.
- [7] WANG K, WANG W, SONG S. Dynamics of an HBV model with diffusion and delay [J]. Journal of Theoretical Biology, 2008, 253 (1): 36.
- [8] NOWAK M A, BONHOEFFER S, HILL A M, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(9): 4398.
- [9] NOWAK M A, BANGHAM C R M. Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses [J]. Science, 1996, 272 (5258): 74.
- [10] 吴均综, 唐泽媛. 小儿巨细胞病毒感染途径(综述) [J]. 临床儿科杂志, 1988(3): 8.
WU Junzong, TANG Zeyuan. Methods of Cytomegalovirus Infection in Children (review) [J]. J Clin Pediatrics, 1988 (3): 8.
- [11] 方峰. 经母婴传播的巨细胞病毒感染 [J]. 中国实用儿科杂志, 2004(4): 195.
FANG Feng. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2004 (4): 195.
- [12] 徐放生. 更昔洛韦治疗新生儿和婴儿巨细胞病毒感染的国内外现状及建议 [J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(5): 266.
XU Fangsheng. Current Situation and Suggestions of Ganciclovir in the Treatment of Neonatal and Infant Cytomegalovirus Infection [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2009, 24(5): 266.
- [13] 武冬. 线性常微分方程系统的稳定性 [J]. 数学年刊, 2003, 24(1): 91.
WU Dong. Stability of Linear Ordinary Differential Equations [J]. Annals of Mathematics, 2003, 24 (1): 91.
- [14] 马知恩, 周义仓. 常微分方程定性方法与稳定性方法 [M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [15] 张小娇, 姜毅. 2017 国际孕妇及新生儿先天性巨细胞病毒感染预防、诊断与治疗专家共识 [J]. 中国新生儿科杂志, 2018 (2): 3.
ZHANG Xiaojiao, JIANG Yi. 2017 International Consensus on Prevention, Diagnosis and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women and Newborns [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2018 (2): 3.
- [16] CIUPE S M, RIBEIRO R M, NELSON P W, et al. Modeling the Mechanisms of Acute Hepatitis B Virus Infection [J]. Journal of Theoretical Biology, 2007, 247(1): 23.
- [17] MIN L, SU Y, KUANG Y. Mathematical Analysis of a Basic Virus Infection Model With Application to HBV Infection [J]. Rocky Mountain Journal of Mathematics, 2008, 38(5): 1573.
- [18] 陈群蓉, 梁辉, 曹建华. 乙型肝炎病毒携带者血清 HBV DNA 拷贝数与甲胎蛋白分析 [J]. 临床医学, 2008, 28(8): 106.
CHEN Qunrong, LIANG Hui, CAO Jianhua. Analysis of Serum HBV DNA Copy Number and Alpha Fetoprotein in Hepatitis B Virus Carriers [J]. Clin Med Med, 2008, 28 (8): 106.
- [19] 张薇莉, 赵隽, 邱申熊, 等. 妊娠晚期乙肝孕妇注射乙肝免疫球蛋白对阻断乙肝病毒母婴传播的作用 [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(6): 550.
ZHANG Weili, ZHAN Jun, QIU Shenxiong, et al. Effect of Hepatitis B Immunoglobulin Injection on Blocking Mother to Child Transmission of Hepatitis B Virus in Late Pregnancy [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2009, 27 (6): 550.
- [20] 王卫平, 毛萌, 李廷玉, 申昆玲, 常立文. 儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社(第八版): 98.

(编辑: 温泽宇)