

反应扩散系统，模拟对抗疟药的耐药性扩散

Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227–238
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Henri Varagnat大街32号, 法国
93143 Bondy Cedex nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

疟疾实验室 Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386, 达喀尔, 塞内加尔
Cheikh.Sokhna@ird.sn

摘要

我们正在开发一个数学模型，该模型表示对抗疟药的耐药性扩散。只有在抗药性寄生虫的重现性大于易感性寄生虫的重现性时，抗药性才能扩散，这取决于使用抗疟疾药物治疗的感染人群的比例。经过线性研究和数值模拟，我们推测出电阻传播速度的表达式。它取决于两种繁殖力的比率，蚊子的扩散系数，感染抗药性寄生虫的蚊子的死亡率以及感染抗药性寄生虫的未免疫人员的治愈率。

1. 简介

疟疾是一种被蚊子叮咬传播给人类的寄生虫病。每年有几亿疟疾病例，造成约200万人死亡。可以通过使用抗疟疾药物来预防死亡，但近几十年来其有效性已大大下降。实际上，具有特定抗药性基因的寄生虫可以存活下来。由于这种选择性优势以及人类和蚊子的活动能力，基因可以在大范围的人群中传播。（Anderson and May, 1991, p. 608）因此显示了对氯喹（最广泛使用的抗疟药）的耐药性分布图，从1960年代初到1980年代后期在拉美，东南亚和非洲。耐药性的增加导致死亡率的大幅增加（Trape等, 1998）。在一些对氯喹具有高抗药性的地区，卫生工作者使用了替代药物，如磺胺多辛-乙胺嘧啶。但是对这些新药的耐药性也已经出现（Bloland, 2001）。用传统中草药生产的青蒿素衍生物目前似乎是在未来几年内有效的唯一抗疟药。公共卫生部门需要找到用有效但价格昂贵的药物代替无效药物的钱。还必须避免或至少延迟新电阻的出现。

从理论上讲，新抗疟药的引入可以看作是对复杂动态系统进行最佳控制的问题。该系统包括人类，蚊子，易感寄生虫和抗药性寄生虫。还存在诸如药物价格和抗击疟疾预算等经济限制。控制可以是可变的，例如用新药治疗的疟疾病例的百分比。对这些不同成分进行建模可以帮助为疟疾流行国家的公共卫生当局提供建议的人们。（Aneke, 2002；Koella和Antia, 2003）已经建立了抗药性疟疾的流行病学模型。（Laxminarayan, 2003）研究了经济约束。但是，这些文章中使用的模型不包含空间维度，或仅以通过迁移链接的两个不相交区域的形式存在（Koella和Antia, 2003年）。

本文提出了一种在空间上不均匀的种群中传播抗药性的模型，但忽略了经济方面的问题。该模型首先从一些抗性寄生虫开始，这些寄生虫已由男性引入某个区域，但随后认为该区域不易迁移。它着重研究由于蚊子的移动而引起的抗药性扩散，蚊子一生可以探索几平方公里。由于大多数叮咬发生在晚上，即疟疾传播媒介的雌性按蚊蚊子的活动时期，并且由于人们通常每晚晚上都在同一地方睡觉，因此人们的活动能力被忽略不计。当然，抵抗的传播涉及几种现象。在模型中找到了一些。为了对数学模型进行数学分析，省略了其他模型，例如，寄生虫的有性繁殖的遗传学（Hastings, 2001）或人群的遗传变异（Feng等, 2004）。

该模型是偏微分方程组。假设蚊子的飞行遵循布朗运动，因此经典的扩散项出现在控制蚊子密度的方程中。由于术语“反应”代表疾病的传播，因此该模型是非线性的。该模型因此属于反应扩散系统家族。这些系统已经在生物数学领域中进行了大量研究。第一批作品可以追溯到Ronald A. Fisher（1937），他已经对有利基因的传播产生了兴趣。在这项开创性工作之后，该学科发展了很多，它使用了更复杂的数学工具（Smoller, 1981年），更复杂的模型以及新的领域。应用，例如形态发生或流行病的地理分布（例如鼠疫和狂犬病）（Murray, 1989）。但是，似乎这种类型的模型尚未用于抗疟药耐药性的传播。（Ruan和Xiao, 2004年）研究了无差异的疟疾流行病传播的整体-差分系统。

我们的反应扩散方程系统具有渐进波作为解，这类类似于对抗疟药（氯喹，磺胺多辛-乙胺嘧啶或其他）的抗性在地理上的分布。本文的主要目的是找到传播速度的表达式。然后，我们可以看到该表达式如何依赖于模型的参数，因为其中一些参数可以通过决策进行修改，例如使用抗疟疾药物治疗的人的比例 f 。结果给出了定性众所周知的事实的定量表示，即速度是 f 的递增函数。

希望该表达将更好地理解最佳控制的更复杂问题，即找到耐药水平，在该水平以上应将价廉但部分无效的药物换成较贵但有效的药物。这个问题具有更实际的意义，并存在争议（Attaran等, 2004）。

第2节介绍了模型。我们在第3节中研究了平衡状态及其稳定性。在第4节中，我们将系统线性化，并获得了表示对抗疟药耐药性传播的行波速度的表达式。该表达式仅在“线性猜想”正确的情况下才有效（Weinberger等, 2002；Lewis等, 2002）。数值模拟似乎证实了这个猜想对我们模型的有效性。结果将在第5节中讨论。从数学角度来看，该样式保持非正式且更接近（Murray, 1989）中使用的样式。希望将来的工作将填补证据中的空白。

2.模型

有两个自变量：时间 t 和一维空间变量 x 。缩小为一维意味着人们对平面波沿一个方向的传播很感兴趣。未知数是：

- $S(t, x)$ ：未免疫和未感染人群的比例；
- $I_1(t, x)$ ：易感染寄生虫感染的非免疫人群的比例；
- $I_2(t, x)$ ：感染抗药性寄生虫的未免疫人员的比例；
- $R(t, x)$ ：已免疫但未感染的人口比例；
- $J(t, x)$ ：接受免疫和感染的人口比例；
- $s(t, x)$ ：未感染蚊子的比例；
- $i_1(t, x)$ ：易感染寄生虫的蚊子所占比例；
- $i_2(t, x)$ ：被抗药性寄生虫感染的蚊子比例。

人的密度 P 和蚊子的密度 m 是 t 和 x 的独立常数。该模型的主要参数是 f ，即接受抗疟疾药物治疗的未免疫人群的比例。让我们强调一下这种隔间模型的一些简化假设：

- 免疫力存在或不存在（而不是逐步的过程），并提供了针对疟疾的全面保护（而非部分保护）。
- 只有因疟疾而生病的人（因此无法免疫和感染）才能服用抗疟药；当然，这是一个相当简单的假设，因为疟疾的非特异性症状常常导致居住在地方性疟疾地区的人们服用抗疟药，即使他们的疾病不是由疟疾引起的。
- 人和蚊子可以感染易感性或耐药性寄生虫，但不能同时感染。

这些假设的结果是，没有必要在模型中区分被敏感寄生虫感染的免疫接种者和被耐药寄生虫感染的免疫接种者。关于人类及其与寄生虫的相互作用，请注意

- c ：未免疫和感染者获得免疫的比率；
- e ：免疫和未感染者丧失免疫力的比率；
- b ：未经免疫的人不使用抗疟药或感染抗药性寄生虫后使用该药的恢复率；
- \hat{b} ：感染易感寄生虫的未免疫人员使用该药物后的恢复速度（ $\hat{b} > b$ ）；
- \bar{b} ：免疫和感染者的恢复速度（ $\bar{b} > b$ ）；
- T_1 （分别 T_2 ）：感染了敏感的（抗药性）寄生虫的人被传染之前的潜伏期；
- μ ：人类死亡率；
- ν ：未接种疫苗的受感染者中由疟疾引起的死亡率。

未免疫的易感寄生虫感染者的平均治愈率为 $(1 - f)b + f\hat{b}$ 。我们定义

$$b_1 = (1 - f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = \bar{b} + c + \mu + \nu.$$

关于蚊子及其与寄生虫的相互作用，请注意

- d ：蚊子的传播；
- b'_1 ：感染敏感寄生虫的蚊子的死亡率；
- b'_2 ：感染抗药性寄生虫的蚊子的死亡率；
- T'_1 （分别 T'_2 ）：潜伏期，之后才容易受到蚊子中易感性（抗性）寄生虫的侵害。

关于人与蚊子之间的相互作用，请注意

- k ：单位时间内蚊子的叮咬数（每人每单位时间的叮咬数为 km/P ）；
- p （分别 \bar{p} ）：传染性蚊虫叮咬未免疫（再免疫）和未感染者的可能性导致该人被感染（ $\bar{p} < p$ ）；
- p' ：被未感染的蚊子叮咬并传染给人的可能性，导致蚊子被感染。

我们定义

$$\pi_1 = p \exp(-b'_1 T'_1), \quad \bar{\pi}_1 = \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), \quad \pi'_1 = p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 = p \exp(-b'_2 T'_2), \quad \bar{\pi}_2 = \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), \quad \pi'_2 = p' \exp(-b_2 T_2).$$

这些参数具有以下含义：

- π_1 （分别 π_2 ）：被敏感（具有抵抗力）的寄生虫感染的蚊子叮咬感染未免疫和未感染者的可能性；
- $\bar{\pi}_1$ （分别 $\bar{\pi}_2$ ）：被敏感（具有抵抗力）的寄生虫感染的蚊虫叮咬会感染免疫和未感染者的可能性（ $\bar{\pi}_1 < \pi_1$, $\bar{\pi}_2 < \pi_2$ ）；
- π'_1 （分别 π'_2 ）：未感染的蚊子叮咬感染了敏感（抗性）寄生虫的未免疫人员会导致蚊子感染的可能性。

此外，简化的假设是免疫和感染的人不能感染蚊子。

该模型如图1所示。传输周期的许多细节已被省略。特别是省略了蚊子生命周期中的卵和幼虫期。取而代之的是，假设新成年蚊子的孵化可以补偿死亡率，因此成年蚊子的密度 m 是恒定的。但是，此处的目标是使模型足够简单，以便能够进行数学分析。

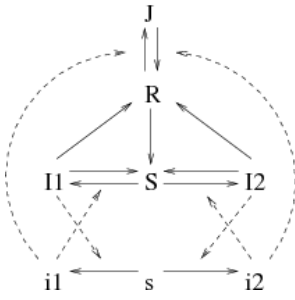


图1.模型区室, 可能的过渡 (实线) 和寄生虫传播 (虚线)。

为了简化符号,

$$\begin{aligned} a_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, & a'_1 &= k \pi'_1, & \bar{a}_1 &= k \bar{\pi}_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}, & a'_2 &= k \pi'_2, & \bar{a}_2 &= k \bar{\pi}_2 \frac{m}{P}. \end{aligned}$$

该模型的数学公式是一个偏微分方程组, 一侧为人,

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial t} &= a_1 S i_1 - b_1 I_1 \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} &= a_2 S i_2 - b_2 I_2, \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ \frac{\partial J}{\partial t} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned} \quad (1)$$

和对方的蚊子

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \quad (2)$$

让我们记住 $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ 和 $s = 1 - i_1 - i_2$ 。

3. 平衡状态

让我们首先研究不依赖 x 的平衡态。有一个平凡的平衡状态

$$I_1 = 0, \quad I_2 = 0, \quad R = 0, \quad J = 0, \quad i_1 = 0, \quad i_2 = 0.$$

这与消除疟疾的情况相对应。它的稳定性取决于通过将 $(0,0,0,0,0,0)$ 附近的系统线性化而获得的矩阵特征值的符号, 即按未知数排序 $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

特征值是 $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ 和两个子矩阵的特征值

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

通过以下方法定义敏感和耐药性寄生虫的重现性

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

平衡的琐碎状态是稳定的 (所有特征值均为负) $\alpha_1 < 1$ 和 $\alpha_2 < 1$ 。平衡的琐碎状态不稳定 (至少一个特征值是正) $\alpha_1 > 1$ 或者如果 $\alpha_2 > 1$ 。

在这种情况下 $\alpha_1 > 1$, 还有另一种平衡状态。我们定义

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}.$$

平衡状态为

$$i_1 = i_1^*, \quad I_1 = I_1^*, \quad R = R_1^*, \quad J = J_1^*, \quad i_2 = 0, \quad I_2 = 0.$$

i_1^* 是...的积极根源

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0,$$

和

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}.$$

这种平衡状态对应于所有寄生虫均敏感的情况。它的稳定性取决于以下矩阵的特征值的符号，附近系统的线性化 $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

$$\begin{pmatrix} -(b_1' + a_1' I_1^*) & a_1' s_1^* & 0 & 0 & -a_1' I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b_2' & a_2' s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

在哪里方便 $s_1^* = 1 - i_1^*$ 和 $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$ 。子矩阵的特征值 2×2

$$\begin{pmatrix} -b_2' & a_2' s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

也是完整矩阵的特征值

$$-\frac{1}{2} (b_2 + b_2') \pm \frac{1}{2} \sqrt{(b_2 + b_2')^2 - 4 [b_2 b_2' - a_2 a_2' s_1^* S_1^*]}.$$

对于这种平衡状态，我们可以很容易地看到 $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b_1'}{a_1 a_1'}$ 。因此，如果 $\alpha_1 < \alpha_2$ ，子矩阵的特征值 2×2 为正，因此稳态不稳定。

同样，如果 $\alpha_2 > 1$ ，还有另一种平衡状态，定义为 $i_1 = 0$ ， $I_1 = 0$ ， $R = R_2^*$ ， $J = J_2^*$ ， $i_2 = i_2^*$ 和 $I_2 = I_2^*$ 。公式与上面相同，除了 a_1' 被替换为 a_2' ， b_1' 通过 b_2' 和 \bar{a}_1 通过 \bar{a}_2 。 β_1 ， γ_1 ， δ_1 和 ε_1 被替换 β_2 ， γ_2 ， δ_2 和 ε_2 。这种平衡状态对应于所有寄生虫均具有抗性的情况。在此平衡状态附近的系统线性化表明，如果 $\alpha_1 > \alpha_2$ 。

这些结果表明，如果 $\alpha_1 > 1$ 和 $\alpha_2 > 1$ ， $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ 如果稳定 $\alpha_1 > \alpha_2$ 和 $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ 如果稳定 $\alpha_2 > \alpha_1$ 。

注意。在简化模型中，不考虑抗扰性 ($c = 0$ ， $\bar{a}_1 = 0$)，我们获得

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

这些是 (Anderson and May, 1991) 中的公式 (14.5) 和 (14.6)。 $1/\beta_1$ 是“麦克唐纳的稳定性指数”。

4. 渐进波

当抗药性寄生虫出现在某处时，由于药物的选择性压力，它们开始扩散。本部分的目的是根据参数计算传播速度。我们认为 $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$ 。平衡的琐碎状态和平衡状态 $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ 不稳定，而稳态 $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ 是稳定的。我们研究了不稳定均质平衡的小扰动（具有紧致支撑）的演化 $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ ，以便 $I_2(0, x) > 0$ （要么 $i_2(0, x) > 0$ ）对于某个 x 。

预计这种小的干扰会向各个方向扩散。如果只看一个传播方向，就会观察到渐进波。从数学的角度来看，偏微分方程组 (1) - (2) 允许解，如果存在变量的正函数，则该解为渐进波，也称为 I_1 ， I_2 ， R ， J ， i_1 和 i_2 带有符号滥用，并且 $v > 0$ 在波向正 x 传播的情况下，

$$\begin{aligned} I_1(x, t) &= I_1(x - vt), & I_2(x, t) &= I_2(x - vt), & R(x, t) &= R(x - vt), \\ J(x, t) &= J(x - vt), & i_1(x, t) &= i_1(x - vt), & i_2(x, t) &= i_2(x - vt), \end{aligned}$$

边缘条件

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow 0, & I_2(z) &\rightarrow I_2^*, & R(z) &\rightarrow R_2^*, \\ J(z) &\rightarrow J_2^*, & i_1(z) &\rightarrow 0, & i_2(z) &\rightarrow i_2^* \end{aligned}$$

如果 $z \rightarrow -\infty$ ，以及边缘的条件

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow I_1^*, & I_2(z) &\rightarrow 0, & R(z) &\rightarrow R_1^*, \\ J(z) &\rightarrow J_1^*, & I_1(z) &\rightarrow i_1^*, & i_2(z) &\rightarrow 0 \end{aligned}$$

如果 $z \rightarrow +\infty$ 。让我们在系统 (1) - (2) 中替换这些渐进波解决方案。我们获得

$$\begin{aligned}
-v \frac{dI_1}{dz} &= a_1(1 - I_1 - I_2 - R - J) i_1 - b_1 I_1, \\
-v \frac{dI_2}{dz} &= a_2(1 - I_1 - I_2 - R - J) i_2 - b_2 I_2, \\
-v \frac{dR}{dz} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\
-v \frac{dJ}{dz} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J,
\end{aligned}$$

和

$$\begin{aligned}
-v \frac{di_1}{dz} &= a'_1(1 - i_1 - i_2) I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\
-v \frac{di_2}{dz} &= a'_2(1 - i_1 - i_2) I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}.
\end{aligned}$$

如果我们定义这个系统，也可以写成一个普通的一阶微分方程组。 $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ 和 $j_2 = \frac{di_2}{dz}$ 。渐进波的解对应于这个新系统的正轨道，该正系统连接平衡状态 $[i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0]$ 和 $[i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*]$ 。我们在后一种平衡状态附近线性化。我们得到矩阵

$$\begin{pmatrix}
0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
\frac{a'_1 I_1^* + b'_1}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_1 s_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1 I_1^*}{d} & 0 & 0 \\
\frac{-a_1 S_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\
\frac{a_1 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} & \frac{a_1 i_1^* + e + \mu}{v} & \frac{-b}{v} & \frac{a_2 R_1^*}{v} & 0 & \frac{-c}{v} \\
\frac{-a_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{-a_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & \frac{-a_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s_1^*}{d} \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v}
\end{pmatrix}.$$

为了使轨道在此平衡状态附近为正，有必要使矩阵的特征值全部为实数。考虑子矩阵的特征值

$$\begin{pmatrix}
0 & 1 & 0 \\
\frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s_1^*}{d} \\
\frac{-a_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v}
\end{pmatrix},$$

这也是完整矩阵的特征值。它们是多项式的根 $\chi(\lambda) = 0$ ，带有

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right) \lambda^2 + \frac{b_2 + b'_2}{d} \lambda + \frac{b_2 b'_2}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

命题1. 有一个独特的 $v^* > 0$ 多项式 $\chi(\lambda)$ 有双重根 $v = v^*$ 。我们定义

$$y = \frac{b_2}{b'_2}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

多项式

$$\begin{aligned}
F(X) &= [(1 + y)^2 + 4yz] X^3 + 2[(1 + y)^2(2 + y) + 3(3 + y)yz] X^2 \\
&\quad + y^2 [(1 + y)^2 - 6z(3 + y) - 27z^2] X - 4y^4 z
\end{aligned}$$

有一个正根 X^* 和

$$v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}.$$

证据. 我们定义

$$\Lambda = \lambda - \frac{1}{3} \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right).$$

然后我们有 $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$ 和

$$\chi_1(\Lambda) = \Lambda^3 + \mathcal{P} \Lambda + \mathcal{Q},$$

与 \mathcal{P} 和 \mathcal{Q} 取决于参数和 v 。多项式 $\chi_1(\Lambda)$ 当且仅当具有双根 $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$ 。让我们重新排列此条件。我们发现它等同于 $F\left(\frac{v^2}{b'_2 d}\right) = 0$ 。 $F(X)$ 有一个正根。证明在附录中给出。

在这种情况下 $v < v^*$ ，多项式 $\chi(\lambda)$ 具有复杂的特征值，因此系统不能有行波。与对反应扩散系统的研究相比，这种情况由系统选择了最低速度 (Murray, 1989)，这表明：

推测。 行波的速度是 v^* 。

这种猜想通常被称为反应扩散系统的“线性猜想”，因为它通过将近平衡的偏微分方程的非线性系统线性化来实现的。其他研究 (Hosono, 1998) 表明，对于某些模型，该猜想仅在参数值的特定范围内是正确的。(Weinberger et al., 2002) 给出了足以使“线性猜想”对于合作系统有效的条件。在 (Lewis等人, 2002) 中，这些条件用于竞争系统，可以通过将未知数转换为合作系统来进行竞争。

图2显示了无量纲速度 $v^*/\sqrt{b_2 d} = \sqrt{X^*}$ 就.....而言 α_2/α_1 对于不同的值 $y = b_2/b_2'$ 。通过数字搜索三次多项式方程的根来计算速度 $F(X) = 0$ ，画出唯一的正根。注意 $v^*/\sqrt{b_2 d}$ 似乎是 α_2/α_1 。用 $y \ll 1$ ，我们得到近似表达式

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

该图还显示了偏微分方程非线性系统数值模拟的结果。我们截断空间 $-L < x < L$ 。我们从初始条件开始，这是一个阶梯函数

- 具有抵抗力的寄生虫的稳定平衡 $x < -L/2$
- 具有敏感寄生虫的不稳定平衡 $x > -L/2$ 。

我们正在等待行进稳定下来。然后用数字估算速度。图中的点对应于 $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ 和 $f = 100\%$ 。参数的其他值与第5节中的相同 (特别是, $y = 0,04$)。对于不同的模拟，在 $L = 1000$ km和 $dx = 0.5$ km的情况下使用相同的离散化。当 f 变化时 (即50、30、20和15年之后)，我们必须估算速度。在每种情况下，数值速度和猜测速度之间的差异均小于1%。该程序的详细信息 (使用Scilab软件编写, www.scilab.org) 可以在 www.ummisc.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci 中找到。

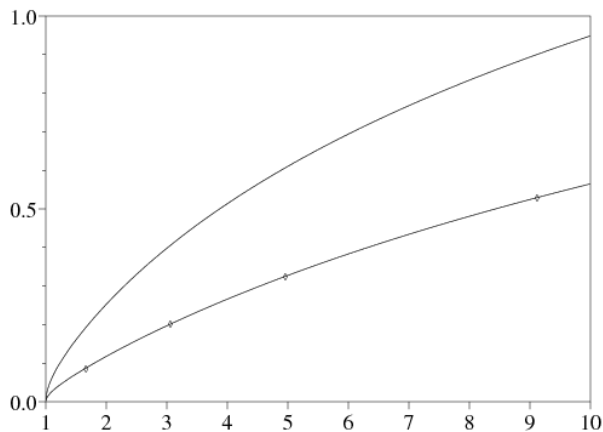


图2.无量纲速度 $\sqrt{X^*} = v^*/\sqrt{b_2 d}$ 就.....而言 α_2/α_1 对于两个值 $y = b_2/b_2'$, $y = 0,04$ (如下) 和 $y = 0,1$ (向上)。这些点对应于偏微分方程非线性系统的数值模拟。

因此，仿真倾向于确认线性猜想对于我们的模型或至少对于包含仿真中使用的值的参数的某个值范围的有效性。

5. 讨论

该模型的主要特点是：

- 仅当抗性寄生虫的重现性大于敏感寄生虫的重现性时，抗药性才能扩散。
- 商

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b_2' T_2')}{\exp(-b_1' T_1')} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b_1'}{b_2 b_2'}$$

是获得抗疟疾药物的未免疫和感染人群的分数的递增函数，因为 $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$ 。如果 $f = 0$ ，我们有 $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ 因为抗药性寄生虫在这种药物传播之前很少见 (因此才发明了这种药物)。在这种情况下 $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ 对于 $f = 100\%$ ，则有一个阈值 f^* 这样，如果 $f > f^*$ 。

- 电阻扩散的速率取决于比率 α_2/α_1 ，感染抗药性寄生虫的蚊子的死亡率，未免疫的抗药性感染者的治愈率以及蚊子的扩散系数。它是 α_2/α_1 。
- 速度不取决于有关免疫人员的参数 (\bar{a}_1 , \bar{a}_2 , e 和 \bar{b})。这是可以预料的，因为当寄主是被免疫的人时，不会对寄生虫施加选择性压力。
- 最后 v^* 不取决于传播的强度 km/P 。

定性的结果表明，耐药性在有更好药物获取的地区传播得更快，这与实地研究一致。例如，在塞内加尔，一个人口约一千万的国家，每年大约有一百万例疟疾病例，导致8000人死亡。1988年在首都达喀尔出现了氯喹的抗药性。从那以后，它已经增加并传播了 (Sokhna等, 1997; Trape等, 2003)。在姆洛姆 (Mlomp)，氯喹的分发计划已经进行了多年 ($f \simeq 100\%$)，对氯喹的抗药性出现特别快：1989年没有抗药性，1990年为10%，1991年为51%，1997年为71%。在班达法西：1993年为第一例，1994年为12%，1995年为16%。

该数据可用于与我们的模型进行比较。表1列出了计算速度所必需的参数的数量级（忽略了死亡率）。请注意，传染性较早出现（ $T_2 < T_1$ 如在（Koella, 1998）中总结的实验中建议的那样，在被抗药性寄生虫感染的男性中）。以便 $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ 如果 $f=0$ ，则感染抗药性寄生虫的蚊子的死亡率必须更高（ $b_2 > b_1$ ）。被感染的蚊子的死亡率也高于未感染的蚊子（ $\approx 0,1 \text{天}^{-1}$ ）（来自（Anderson和May, 1991））。我们通过以下公式估算扩散系数 $d = L^2/t$ 其中 $L \approx 1$ 公里，该区域的半径的蚊子可以探索了一天。

表1. 计算速度所需的参数估计值

设置	符号	估计
蚊子死亡率 i_1	b_1	$0,12 \text{天}^{-1}$
蚊子死亡率 i_2	b_2	$0,2 \text{天}^{-1}$
非免疫治愈率	b	$0,005 \text{天}^{-1}$
用药治愈率	\hat{b}	$0,1 \text{天}^{-1}$
免疫获得率	c	$0,003 \text{天}^{-1}$
蚊子的潜伏期	T'_1, T'_2	10天
男性潜伏期 I_1	T_1	10天
男性潜伏期 I_2	T_2	8天
蚊子传播	d	$1 \text{公里}^2/\text{天}$

根据表1的估算，我们有 $y = b_2/b_1 = 0,04$ 。如果 $f=100\%$ ，则 $\alpha_2/\alpha_1 \approx 9,1$ 和 $v^* \approx 86$ 公里/年。如果 $f=30\%$ （塞内加尔的平均估计值（世界卫生组织和联合国儿童基金会, 2003年））， $\alpha_2/\alpha_1 \approx 1,66$ 和 $v^* \approx 14$ 公里/年。因此，通过这些参数选择，电阻在 $f=100\%$ 的区域传播的速度是在 $f=30\%$ 的区域传播速度的六倍。门槛 f^* ，对应于 $\alpha_1 = \alpha_2$ ，其阻力可以扩散的是17.6%，比89%的评估更合理（Koella和Antia, 2003年, 图3）。

最后，必须强调的是，我们的模型只是开发抗疟疾药物耐药性的现实空间模型的第一步。必须注意精确的数值，而不要忘记模型的许多简化假设；有些可能会在未来的工作中发布。另一个方向将包括城乡之间的空间不均匀性，或总人口和蚊虫密度的时间变化。特别是对于蚊子密度，没有考虑季节变化，这是塞内加尔的重要因素，塞内加尔的蚊子密度在很大程度上取决于降雨。

补充证据

$F(X) = 0$ 有一个正根。这是根据基本计算得出的，使用 $y > 0$ 和 $z > 0$ （最后一个不等式等于 $\alpha_2 > \alpha_1$ ）。确实，如果

$$F(X) = c_3 X^3 + c_2 X^2 + c_1 X + c_0,$$

我们有 $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$ 和

$$F'(X) = 3c_3 X^2 + 2c_2 X + c_1.$$

简单的不等式显示，使用 $y > 0$ 和 $z > 0$ ，即判别式 $c_2^2 - 3c_1 c_3$ 的 $F'(X)$ 是积极的。 X_1 和 X_2 是...的根源 $F'(X)$ 。然后我们有

$$X_1 + X_2 = -2c_2/(3c_3) < 0, \quad X_1 X_2 = c_1/(3c_3).$$

在这种情况下 $c_1 \geq 0$ ，我们有 $X_1 X_2 \geq 0$ 。所以我们有 $X_1 < 0$ 和 $X_2 \leq 0$ 。在这种情况下， $F(X)$ 对于单调 $X > 0$ 与 $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ 和 $F(X) \rightarrow +\infty$ 如果 $X \rightarrow +\infty$ 。所以有一个单一的正根 $F(X)$ 。

在这种情况下 $c_1 < 0$ ，我们有 $X_1 X_2 < 0$ 。所以我们有 $X_1 < 0$ 和 $X_2 > 0$ 。 $F'(X)$ 仅在以下情况下更改一次符号 $X > 0$ 。但 $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ 和 $F(X) \rightarrow +\infty$ 如果 $X \rightarrow +\infty$ 。所以有一个单一的正根 $F(X)$ 在这种情况下也是。

谢谢

Nicolas Bacaër 感谢位于达喀尔的Cheikh Anta Diop大学的数学系，这项工作的一部分在此进行。

书目参考

- R. M. Anderson et R. M. May, Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- S. J. Aneke, Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations, Math. Methods Appl. Sci. 25 (2002) , 335–46.
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll., WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment, Lancet 363/9404 (2004) , 237–40
- P. B. Bloland, Drug Resistance in Malaria, OMS, 2001.
- Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, Coupling Ecology and Evolution : Malaria and the S–Gene across Time Scales , Math. Biosciences 189 (2004) 1–19
- R. A. Fisher, The Wave of Advance of Advantageous Genes, Ann. Eugenics 7 (1937) , 355–69.

- I. M. Hastings, Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies, Trop. Med. Intern. Health 6 (2001) , 883–90
- Y. Hosono, The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka–Volterra Competition Model, Bull. Math. Biol. 60 (1998) , 435–48.
- J. C. Koella, Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs, Parasitology Today 14 (1998) , 360–64.
- J. C. Koella et R. Antia, Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance, Malaria Journal 2 (2003) , 3.
- R. Laxminarayan, ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance, Resources for the Future, Washington, 2003年。
- M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, Spreading Speed and Linear Determinacy for Two–Species Competition Models, J. Math. Biol. 45 (2002) , 219–33.
- J. D. Murray, Mathematical Biology, Springer–Verlag, New York, 1989.
- S. Ruan et D. Xiao, Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Disease Model, Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A) 134 (2004) , 991–1011.
- J. Smoller, Shock Waves and Reaction Diffusion Equations, Springer–Verlag, New York, 1981.
- C. S. Sokhna, J.–F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.–F. Trape, Tests in vivo de chimiosensibilité de Plasmodium Falciparum à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l’efficacité thérapeutique, Bull. Soc. Path. Ex. 90 (1997) , 83–89.
- J.–F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et coll. ,, Impact de l’introduction de l’association artesunate – amodiaquine sur l’évolution de la mortalité palustre en zone rurale au Sénégal, Médecine Tropicale 63 (2003) , 301.
- J.–F. Trape, G. Pison, M.–P. Preziosi, et coll. , Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality, C. R. Acad. Sci. (Série III) 321 (1998) , 689–97.
- H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooperative Models, J. Math. Biol. 45 (2002) , 183–218.
- OMS et UNICEF, The Africa Malaria Report 2003.