

一类 SIS 模型病原体毒力进化动力学分析

雷雅媛, 徐捷

中国地质大学数学与物理学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023 年 12 月 27 日; 录用日期: 2024 年 1 月 21 日; 发布日期: 2024 年 1 月 29 日

摘要

本文利用适应性动力学等理论对病原体的毒力演化进行分析, 讨论可能出现的进化效果, 能够为疾病的治疗方案设计、防控策略的制订提供一定的理论依据。通过引入经典的传染病 SIS 模型, 应用进化入侵分析方法讨论病原体能否产生进化分支, 结合进化动力学理论研究了进化稳定性与感染者的恢复率、出生率之间的关系。研究表明, 如果权衡函数在进化奇异策略处是凹的, 则该策略是收敛稳定并且是进化稳定的, 即该策略为连续稳定策略, 病原体不会产生进化分支。

关键词

毒力进化, 适应动力学, 进化分支, 进化动力学模型

Evolutionary Dynamics Analysis of Pathogen Virulence in a Class of SIS Model

Yayuan Lei, Jie Xu

School of Mathematic and Physics, China University of Geosciences, Wuhan Hubei

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

In this paper, adaptive dynamics and other theories are used to analyze the virulence evolution of pathogens and discuss the possible evolutionary effects, which can provide a certain theoretical basis for the design of disease treatment and the formulation of prevention and control strategies. By introducing the classic infectious disease SIS model and applying evolutionary intrusion analysis methods, this paper discusses whether pathogens can generate evolutionary branches, and combines evolutionary dynamics theory to study the relationship between evolutionary stability and the recovery rate and birth rate of infected individuals. The results show that under this model, if the trade-off function is concave at the evolutionary singular strategy, then the strategy is convergence stable and evolutionarily stable, that is, the strategy is continuously stable and the pathogen does not have evolutionary branching.

Keywords

Virulence Evolution, Adaptive Dynamics, Branching of Evolution, Evolutionary Dynamics Model

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

长期以来,人们一直在探索古生物学、生理学、分子生物学等各个领域生物进化的方向,寻找生物进化的证据,逐渐接受了生物进化的基本规律 [1]. 达尔文进化论认为,物竞天择,适者生存. 当前,自然选择仍是主流生物进化学说的核心. 当某一种表型性状的变化出现时,这种变化会导致其与原居者之间产生竞争,从而获得更大的生存空间,这是一种基于适应性的有向选择的微小演化现象. 表型性状的演化是自然界中的一种普遍现象,一个物种分化成多个不同的世系,并能各自繁衍后代,从而形成新的物种.

适应动力学理论是研究种群连续表型特征进化的一个重要工具. 1973 年,Maynard Smith 和 Price [2] 提出了进化稳定策略,并提出进化稳定是进化终点. 1992 年,Metz 等人 [3] 提出利用成对

入侵图 (PIP) 解决进化问题; 1996 年, Dieckmann 和 Law [4] 提出了适应动力学方程. 这些早期的工作, 为适应动力学研究奠定了基础, 并对其发展做出了巨大贡献. 在此基础上, 许多学者从生物学、数学的角度研究了不同的适应动力学行为, 如进化稳定、收敛稳定和进化分支等.

Alizon 等在文献 [5] 中提出了一个适应性状动力学建模的一般框架, 其中整合了来自现代进化稳定策略理论的各种概念和技术. 讨论了毒力进化的发展历史和对权衡假设理论的研究, 并认为权衡是存在的, 但是与许多过程有关, 如病原体对宿主内部竞争的适应、免疫系统的相互作用以及传播途径的改变, 这使得全面的进化预测更难获得. 2005 年, Bowers、Hoyle 及 White [6] 以几何的方式对进化奇点进行分类, 研究了权衡与入侵图 (TIP). 结果的意义在于, 可以通过观察权衡曲线在哪个区域进入奇异入侵图来确定奇异策略是吸引点、分支点还是排斥点等. 随后, 2009 年, White 等人 [7] 提出了一个宿主-寄生虫系统的共同进化模型, 其中包括反馈到共同进化结果的生态动力学, 并且表明高毒性寄生虫可能由于共同进化过程而进化.

传染性疾病始终是对人体健康构成威胁的最大敌人, 研究疾病传播模型的动力学是十分必要的. 随着病原体数量的增加, 其毒力也呈现出多样化的特征. 2008 年, Boldin 等 [8] 将 SI 模型背景下的宿主间传播与宿主内的动态联系起来, 表明宿主内选择可能导致与宿主种群水平选择结果不同的结果. 文中通过考虑重复感染的可能性, 将两种繁殖水平结合起来, 研究了病原体在宿主内繁殖率的进化. 在文献 [9-11] 中, Zu 等人探讨了具有密度依赖性死亡率的易感感染模型中宿主抗性的进化动力学. 文中认为不同类型的宿主对感染的易感性不同, 但对病原体的抵抗力是有代价的, 因此, 较不易感的宿主导致较低的出生率. 利用自适应动力学和临界函数分析的方法, 发现进化结果主要依赖于寄主抗性和寄主育性之间的权衡关系. 通过理论分析, 得到宿主抗性分支产生的条件. 另外, 在宿主抗性发生进化分支后, 研究了二态宿主种群的协同进化动力学. 也有学者讨论了死亡率不具有种群密度依赖的 SI 模型并考虑了病原体毒性进化的动力学.

在 SI 模型中, 若考虑感染者能恢复为易感者的情况, 则模型可发展为 SIS 模型. 2015 年, 在自适应动力学框架内, Best 和 Bowers [12] 使用图形工具 (成对入侵图 PIP; 性状进化图 TEP 和代数分析), 考虑了增加度的多项式权衡, 重点是观察二态种群在被吸引到一个进化分支点后的进化轨迹. Restif 和 Koella 在文献 [13] 中提出了一个描述宿主和寄生虫共同进化的模型, 假设传播速率或毒性取决于两种基因型. 考虑宿主和寄生虫特征之间相互作用的潜在作用, 这通常是单独建模的. 文中没有考虑单一的权衡分别驱动宿主抗性和寄生虫毒力的进化, 而是允许两种基因型相互作用以确定宿主-寄生虫关系的特征. 根据这种相互作用的形式, 预测了在防御和毒力方面的不同进化水平.

在以上研究的基础上, 本文考虑带有拥挤项的 SIS 模型, 运用进化入侵的方法来研究病原体毒力进化方向. 我们假定, 在最初的群体中, 只存在一种单一的寄主和一种单一的病原体. 那么, 就可以考虑一种能够无潜伏期、且宿主感染呈双线性的病原体 (或微寄生虫). 它可以引起宿主的感染, 这种感染能恢复, 并假设宿主群体可能对这种病原体产生耐药性 (即宿主群体能够抵御感染). 值得注意的一点是, 当寄主种群密度增大时, 由于拥挤会使易感宿主的出生率降低, 可以得到宿主及病原体相互作用的种群动态模型如下,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = bS - pS(S + I) - \theta S - \beta SI + \gamma I, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I - \theta I - \gamma I, \end{cases} \quad (1.1)$$

模型 (1.1) 中, $S(t)$ 表示 t 时刻易感宿主的种群密度, $I(t)$ 表示 t 时刻感染病原体的种群密度, 易感宿主的出生率为 b , 由于拥挤而减少 $p(S + I)$, 所有宿主的自然死亡率为 θ . 疾病传播是通过一个具有传播系数为 β 的易感宿主和受感染宿主之间的共同作用项来建模的. 我们假设受感染的宿主不能繁殖, 但以 α (毒力) 的速度增加死亡率, 这里的 α 描述了因病原体引发的致死率, 并以 γ 的速度恢复易感性. 模型 (1.1) 中的所有参数均为正数.

在实际生活中, 宿主和病原体的交互作用往往是一个协同演化的过程, 其长期演化规律与生物演化特性的交互作用密切相关 [14, 15]. 我们假设病毒感染后, 病毒的毒力发生了适应性变化. 用单独的表型特征 x 来表征病原细菌的毒性. 毒力通常被看作是病原体复制并且向新寄主扩散时必然会产生副产物, 毒力的提高将伴随着传播效能的提高, 可以认为宿主菌株的传播率与毒力成正比. 那么传播率 β 和表型性状 x 有关, 且传播率 $\beta(x)$ (权衡函数) 随着性状 x 的增加而增加. 毒性的演变是一种动态变化, 一方面使病原体的感染性增强, 另一方面将感染时间延长. 假设疾病死亡率 α 是关于毒力性状 x 的单调递增的函数.

进一步地, 易感者 $S(t)$ 和被感染者 $I(t)$ 的动态变化过程可刻画如下,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = bS - pS(S + I) - \theta S - \beta(x)SI + \gamma I, \\ \frac{dI}{dt} = \beta(x)SI - \alpha(x)I - \theta I - \gamma I, \end{cases} \quad (1.2)$$

这里 $\alpha'(x) > 0$ 且 $\beta'(x) > 0$.

论文的其余部分安排如下: 第二部分通过分析模型 (1.2) 的正平衡点存在及稳定性条件, 研究了病原体毒力的进化稳定策略; 第三部分讨论了参数对进化奇异策略的影响; 最后一部分, 我们给出了一个简要的结论.

2. 病原体毒力的进化稳定策略分析

首先, 我们分析系统 (1.2) 的平衡点及其稳定性. 容易计算出, 系统 (1.2) 存在三个平衡点, 即无病平衡点 $E_1(0, 0)$, $E_2(S_0, 0)$ 和地方病平衡点 $E^*(S^*, I^*)$. 系统 (1.2) 在平衡点处的 Jacobi 矩阵为

$$J(S, I) = \begin{pmatrix} b - 2pS - pI - \theta - \beta(x)I & -pS - \beta(x)S + \gamma \\ \beta(x)I & \beta(x)S - \theta - \alpha(x) - \gamma \end{pmatrix}. \quad (2.1)$$

平衡点的稳定性分析如下.

(1) 系统 (1.2) 总存在平凡解平衡点 $E_1(0, 0)$, $J(0, 0)$ 的特征方程为

$$\begin{vmatrix} \lambda - (b - \theta) & -\gamma \\ 0 & \lambda + \theta + \alpha(x) + \gamma \end{vmatrix} = 0, \quad (2.2)$$

(2.2) 的特征值 $\lambda_1 = b - \theta > 0$, $\lambda_2 = -(\theta + \alpha(x) + \gamma) < 0$, 故 $E_1(0, 0)$ 为 S-I 相平面的鞍点, 是不稳定的.

(2) 系统 (1.2) 总存在无病平衡点 $E_2(S_0, 0)$, 这里 $S_0 = \xi = \frac{b-\theta}{p}$, $J(S_0, 0)$ 的特征方程为

$$\begin{vmatrix} \lambda + \theta - b + 2p\xi & (p + \beta(x))\xi - \gamma \\ 0 & \lambda - (\beta(x)\xi - \theta - \alpha(x) - \gamma) \end{vmatrix} = 0, \tag{2.3}$$

(2.3) 的特征值 $\lambda_1 = \theta - b < 0$, $\lambda_2 = \beta(x)\xi - \theta - \alpha(x) - \gamma$.

我们引入系统 (1.2) 的基本再生数 R_0 , 其表达式为:

$$R_0 = \frac{\beta(x)(b - \theta)}{p(\theta + \alpha(x) + \gamma)}. \tag{2.4}$$

容易看出, 当 $R_0 < 1$ 时, 方程 (2.3) 的特征根均为负, 此时, 无病平衡点 $E_2(S_0, 0)$ 是局部渐近稳定的. 当 $R_0 > 1$ 时, $\lambda_2 > 0$, 平衡点 $E_2(S_0, 0)$ 为不稳定的鞍点.

(3) 当基本再生数 $R_0 > 1$ 时, 系统 (1.2) 存在地方病平衡点 $E^*(S^*, I^*)$, 其中:

$$S^* = \frac{\theta + \alpha(x) + \gamma}{\beta(x)}, \quad I^* = \frac{[\beta(x)(b - \theta) - p(\theta + \alpha(x) + \gamma)](\theta + \alpha(x) + \gamma)}{\beta^2(x)(\theta + \alpha(x)) + p\beta(x)(\theta + \alpha(x) + \gamma)},$$

此时, $J(S^*, I^*)$ 的特征方程为:

$$\lambda^2 - [b - \theta - (p + \beta(x))I^* - 2pS^*]\lambda + \beta(x)I^*(pS^* + \theta + \alpha(x)) = 0. \tag{2.5}$$

由于行列式 $\beta(x)I^*(pS^* + \theta + \alpha(x)) > 0$, 迹 $b - \theta - (p + \beta(x))I^* - 2pS^* = -\gamma\frac{I^*}{S^*} - pS^* < 0$, 故特征方程 (2.5) 有两个实部为负的根, 此时, $E^*(S^*, I^*)$ 为系统的唯一稳定平衡点.

下面, 我们进一步验证, 当 $R_0 > 1$ 时, 正平衡点 $E^*(S^*, I^*)$ 是全局渐近稳定的.

对地方病平衡点 $E^*(S^*, I^*)$, 考虑 $S > 0, I > 0$, 构造 Dulac 函数 $B = S^{-1}I^{-1}$, 令

$$P = bS - pS(S + I) - \theta S - \beta(x)SI + \gamma I,$$

$$Q = \beta(x)SI - \alpha(x)I - \theta I - \gamma I,$$

则

$$\frac{\partial(BP)}{\partial S} + \frac{\partial(BQ)}{\partial I} = -\frac{p}{I} - \frac{\gamma}{S^2} < 0.$$

利用 Bendixson-Dulac 判定定理可知系统 (1.2) 在第一象限内无闭轨线. 故当 $R_0 > 1$ 时, 地方病平衡点 $E^*(S^*, I^*)$ 是全局渐近稳定的.

定理 2.1 当 $R_0 > 1$ 时, 进化系统 (1.2) 的正平衡点 $E^*(S^*, I^*)$ 存在并且是全局渐近稳定的.

由基本再生数 R_0 的表达式 (2.4) 可知, 毒力性状 x 变化, 疾病死亡率 $\alpha(x)$ 和感染率 $\beta(x)$ 随之变化, R_0 的大小也会改变, 故基本再生数与毒力性状大小有关. 地方病平衡点 $E^*(S^*, I^*)$ 也是毒力性状 x 的函数, 也就是说, 病原体的毒力性状大小决定平衡点的大小. 因此, 研究病原体毒力进化方向是十分必要的, 它不仅会对 R_0 产生影响, 并且会决定毒力系统收敛到哪一个平衡点.

2.1. 突变病原体的入侵适应度及进化过程

为了分析协同进化的动态过程, 我们假设突变小且罕见, 宿主和病原体不同时发生突变. 考虑突变病原体 I_y 的存在, 当具有不同毒性性状 y 的突变病毒以较低密度进入常驻种群时, 常驻种群动态模型 (1.2) 扩展为常驻突变种群动态模型, 方程可表达如下,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = bS - pS(S + I + I_y) - \theta S - \beta(x)SI - \beta(y)SI_y + \gamma I + \gamma I_y, \\ \frac{dI}{dt} = \beta(x)SI - \alpha(x)I - \theta I - \gamma I, \\ \frac{dI_y}{dt} = \beta(y)SI_y - \alpha(y)I_y - \theta I_y - \gamma I_y, \end{cases} \quad (2.6)$$

其中, I_y 为突变病原体在 t 时刻的种群密度.

令 $I_y = 0$, 我们得到一个边界平衡点

$$\begin{aligned} S^*(x) &= \frac{\theta + \alpha(x) + \gamma}{\beta(x)}, \\ I^*(x) &= \frac{[\beta(x)(b - \theta) - p(\theta + \alpha(x) + \gamma)](\theta + \alpha(x) + \gamma)}{\beta^2(x)(\theta + \alpha(x)) + p\beta(x)(\theta + \alpha(x) + \gamma)}, \\ I_y^*(x) &= 0. \end{aligned}$$

边界平衡点 $(S^*(x), I^*(x), I_y^*)$ 的稳定性决定了突变病原体能否成功入侵. 我们用线性逼近法分析该平衡的稳定性. 对于模型 (2.6), 边界平衡点 $(S^*(x), I^*(x), I_y^*)$ 处的雅可比矩阵由下式给出

$$J = \begin{pmatrix} b - p(2S^*(x) + I^*(x)) - \beta(x)I^*(x) - \theta & -pS^*(x) - \beta(x)S^*(x) + \gamma(x) & -pS^*(x) - \beta(x)S^*(x) + \gamma \\ \beta(x)I^*(x) & \beta(x)S^*(x) - \alpha(x) - \theta - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & \beta(y)S^*(x) - \alpha(y) - \theta - \gamma \end{pmatrix}.$$

为便于分析, 将上述雅可比矩阵 J 写成如下分块矩阵的形式:

$$J = \begin{pmatrix} J_{res} & J_1 \\ 0 & J_{mut} \end{pmatrix},$$

其中 $0 = (0, 0)$, J_{res} 是 J 中的 2×2 矩阵, 与常驻种群的雅可比矩阵相对应. 由于 J 是分块对角矩阵, 其特征值由 J_{res} 和 J_{mut} 决定. 由于平衡点 $E^*(S^*, I^*)$ 处的雅可比矩阵 $J(S^*, I^*)$ 的行列式为正、迹为负, 则矩阵 J_{res} 的特征值具有负实部, 故边界平衡点 $(S^*(x), I^*(x), I_y^*)$ 的局部稳定性由 J_{mut} 的单特征值决定. 因此, 突变病原体的入侵适应度函数如下,

$$f(y, x) = \frac{\theta + \alpha(x) + \gamma}{\beta(x)}\beta(y) - \alpha(y) - \theta - \gamma,$$

容易看出 $f(x, x) = 0$, 意味着此时没有突变发生.

如果 $f(y, x) > 0$, 说明突变病原体的种群密度随之增加, 平衡点 $(I^*(x), S^*(x), I_y^*)$ 不稳定, 具有

策略 y 的突变病原体能入侵常驻种群, 反之, $f(y, x) < 0$, 那么具有策略 y 的突变病原体不能入侵常驻种群. 突变个体的进化方向由选择梯度 $D(x)$ 的符号决定, $D(x)$ 的表达式由以下等式给出,

$$D(x) = \left. \frac{\partial f(y, x)}{\partial y} \right|_{y=x} = \frac{\theta + \alpha(x) + \gamma}{\beta(x)} \beta'(x) - \alpha'(x), \quad (2.7)$$

其中, $\beta'(x)$ 表示 $\beta'(y)$ 对 y 的导数在 $y = x$ 时的取值; $\alpha'(x)$ 同理.

$$f(y, x) \approx D(x)(y - x). \quad (2.8)$$

另一方面, $f(y, x)$ 可表示为 (2.8) 所示, 可以知道, 如果 $D(x) > 0$, 那么具有特征 $y > x$ 且 $f(y, x) > 0$ 的突变病毒能够入侵; 相应的, 如果 $D(x) < 0$, 那么具有特征 $y < x$ 且 $f(y, x) > 0$ 的突变病毒能够入侵; 如果策略 x^* 满足 $D(x^*) = 0$, 则策略 x^* 称为进化奇异策略, 也被称作进化不动点. 如果突变过程是均匀的, 并且突变很少且很罕见, 那么病原体的长期进化被大量后来的入侵病毒和替代物继续进行下去, 这样的逐步进化过程可以用如下的适应动力学的方程近似表示,

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{2} \mu I^*(x) \sigma^2 D(x). \quad (2.9)$$

这里, $D(x)$ 代表选择梯度, 时间 t 跨越时间尺度, $I^*(x)$ 是感染宿主的平衡种群密度, μ 是单位时间内每个感染宿主出生时发生突变的概率, σ^2 是突变种群的表型效应方差, $\frac{1}{2}$ 表示只有一半的突变种群处于选择不利的地位, 注定要灭绝; 乘积 $\frac{1}{2} \mu S^*(\beta) \sigma^2$ 作为一个整体衡量进化变化的速度.

2.2. 病原体毒力的连续稳定策略

下面探讨进化奇异策略的特征. 根据 $D(x)$ 的表达式 (2.7), 进化奇异策略 x^* 满足

$$\frac{\theta + \alpha(x^*) + \gamma}{\beta(x^*)} \beta'(x^*) - \alpha'(x^*) = 0. \quad (2.10)$$

在进化奇异策略 x^* 处, 判断是否出现进化分支取决于两个稳定性判断条件: 收敛稳定和进化稳定. 如果策略 x^* 满足对所有的 $y \neq x^*$ 都有 $f(y, x^*) < 0$, 那么策略 x^* 称为进化稳定策略 (ESS), 即策略 x^* 是不能被入侵的. 但是, 一个进化稳定策略 (ESS) 不一定是吸引的. 如果策略 x^* 满足 $D'(x^*) < 0$, 那么策略是收敛稳定的或者为进化吸引子. 如果进化奇异策略 x^* 是收敛稳定的, 则种群可以被性状更接近进化奇异策略 x^* 的突变种取代. 由 (2.8) 可以得到 (2.11),

$$f(x, x^*) \approx D(x^*)(x - x^*), f(x^*, x) \approx D(x)(x^* - x). \quad (2.11)$$

那么在进化奇异策略 x^* 附近, 如果具有毒性性状 x 的突变病原体 x 能成功入侵, 则当 $x < x^*$ 时, 适应度梯度 $D(x) > 0$; 当 $x > x^*$ 时, 适应度梯度 $D(x) < 0$. 故系统 (2.9) 在进化奇异策略 x^* 处收敛稳定的标准是

$$\left. \frac{dD(x)}{dx} \right|_{x=x^*} < 0,$$

将 $D(x)$ 的表达式代入上式进一步得到奇异策略 x^* 收敛稳定的条件为:

$$\frac{d}{dx} \left\{ \frac{\partial f(y, x)}{\partial y} \Big|_{y=x} \right\}_{x=x^*} = \frac{\theta + \alpha(x^*) + \gamma}{\beta(x^*)} \beta''(x^*) + \beta'(x^*) S^{*'}(x^*) - \alpha''(x^*) < 0. \quad (2.12)$$

由 (2.10) 可知, $\alpha'(x^*) = \beta'(x^*) \frac{\theta + \gamma + \alpha(x^*)}{\beta(x^*)}$, 则可以进一步地得到,

$$\beta'(x^*) S^{*'}(x^*) = \beta'(x^*) \frac{\alpha'(x^*) \beta(x^*) - [\theta + \gamma + \alpha(x^*)] \beta'(x^*)}{\beta^2(x^*)} = 0$$

故奇异策略 x^* 收敛稳定的条件可变形为:

$$\frac{d}{dx} \left\{ \frac{\partial f(y, x)}{\partial y} \Big|_{y=x} \right\}_{x=x^*} = \frac{\theta + \alpha(x^*) + \gamma}{\beta(x^*)} \beta''(x^*) - \alpha''(x^*) < 0. \quad (2.13)$$

类似地, 适应动力学理论可得奇异策略 x^* 满足进化稳定的条件为:

$$\frac{\partial^2 f(y, x)}{\partial y^2} \Big|_{y=x=x^*} = \frac{\theta + \alpha(x^*) + \gamma}{\beta(x^*)} \beta''(x^*) - \alpha''(x^*) < 0. \quad (2.14)$$

由以上分析可知, 判断收敛稳定和进化稳定的表达式相同, 则说明进化奇异策略 x^* 要么同时满足这两个条件, 要么同时不满足.

定理 2.2 假设系统 (1.2) 满足条件 $R_0 > 1$, 若进化系统 (2.6) 满足条件 (2.12) 和 (2.14), 则该系统的进化奇异策略 x^* 被称为连续稳定策略 (CSS); 若进化系统 (2.6) 既不满足条件 (2.12) 也不满足条件 (2.14), 则该系统的进化奇异策略 x^* 是进化不稳定的进化排斥策略.

下面举例说明, 因病死亡率 $\alpha(x)$ 是关于毒性性状 x 的单调递增函数, 不同的 $\alpha(x)$ 代表不同毒性的病原体. 在模型 (1.2) 中取函数 $\alpha(x) = x + c$, 常数 c 表示毒力导致因病死亡的强度,

则推导出进化奇异策略 x^* 收敛稳定且进化稳定的条件是,

$$\frac{\theta + \gamma + x^*}{\beta(x^*)} \frac{d^2 \beta}{dx^2} \Big|_{x=x^*} < 0;$$

故可得如下结论: 当满足条件 $R_0 > 1$ 且 $f(y, x) > 0$ 时, 当权衡函数 $\beta(x)$ 满足 $\beta''(x^*) < 0$, 也就是说, $\beta(x)$ 在 $x = x^*$ 处是凹函数时, 进化奇异策略 x^* 既是收敛稳定也是进化稳定的. 此时, 进化奇异策略 x^* 为连续稳定策略, 否则为进化不稳定的进化排斥策略.

此时, 若权衡函数曲线 $\beta(x)$ 是全局凹的, 则进化奇异策略 x^* 是连续稳定策略, 和其它策略可以长期共存, 不会产生进化分支. 在该种群中, 没有明显的优势基因型或表现型 x^* , 而是存在一系列相互竞争的策略或表现型. 连续稳定策略的存在说明种群中的个体可以通过选择不同的策略来适应资源分配或环境变化. 若权衡函数曲线 $\beta(x)$ 是全局凸的, 则进化奇异策略 x^* 是进化不稳定的进

化排斥策略, 演化失稳的演化排斥性是指群体内某一种策略或表型 x^* 易被其它策略所替代. 当面临其它策略的时候, 这个策略就不会稳固, 并且有可能被其它策略所取代.

2.3. 数值模拟

为了更直观地理解病原体毒力的进化情况, 我们有代表性的选择成对入侵图、进化分支图和时间序列图来作为数值模拟对象. 由于传播率不可能无限增加, 当病原体毒性性状 x 很大时, $\beta(x)$ 接近饱和. 因此, 可以得到传播率 $\beta(x)$ 是关于 x 的一个单调递增且具有饱和状态的函数, 不妨设

$$\beta(x) = b_0 + \frac{b_1 x}{b_2 + x}.$$

我们选取 $\alpha(x) = x, b_0 = 0.01, b_1 = 2, b_2 = 0.1$. 在这种情况下, $\beta(x)$ 是单调递增的凹函数. 其他参数值设定为 $b = 0.7, \theta = 0.2, p = 0.1, r = 0.1, \mu = 0.01, \sigma = 0.001$. 我们计算得

$$\frac{dR_0}{dx} = \frac{(b - \theta) [\beta'(x)(\theta + \gamma + x) - \beta(x)]}{p(\theta + \gamma + x)^2}. \tag{2.15}$$

如图 1 所示, 阴影部分 “+” 号表示变异病原体能够入侵常驻易感者, “-” 号表示变异个体不能入侵常驻易感者. $f(y, x) > 0$ 的区域用绿色覆盖, $f(y, x) < 0$ 的区域用白色覆盖, 且 x^* 对应的 x 值为 0.1721. 过 x^* 点作其上下邻域内的垂线, 垂线落在 $f(x, y) < 0$ 的区域内, 则表示在所给参数值的条件下, 奇异策略 x^* 是进化稳定的, 且是收敛稳定的, 故奇异策略 x^* 为连续稳定策略. 从图 2 可以看出, 如果病原体的初始毒性较弱 ($x(0) = 0.003$), 那么病原体毒性会逐渐增强, 直至稳定在 0.1721 附近. 在这种情况下, 病毒毒力的进化导致基本再生数 R_0 下降 (见图 3). 在病原体毒力的进化过程中, 易感病原体的平衡种群密度也会逐渐降低, 并最终达到饱和状态, 但随着病原体毒性进化, 感染病原体的平衡种群密度会增加然后逐渐降低 (见图 4). 如图 5 所示, 随着毒性性状 x 的增强, 基本再生数 R_0 呈现先增后降的趋势, 这可以从 (2.15) 中了解到. 出现这一现象的原因是, 随着病原体毒性的增加它的传播率也随之增加, 能感染易感病原体的数量也会增加, 但是由于传染率是关于毒性 x 的饱和函数, 当毒性 x 继续增加时, $\beta(x)$ 会保持相对稳定, 并且易感宿主会产生一定抗性, 故基本再生数 R_0 会逐渐减少. 这表明, 如果病原体的传播率和其毒性之间存在权衡关系, 那么存在连续稳定策略 x^* .

3. 参数对进化奇异策略的影响

本节研究随病原体康复率 γ 的增加, 处于进化稳定状态的毒性性状 x 是如何变化的. 我们仍然假设传播率 $\beta(x)$ 是关于毒性性状 x 的增函数, 且为凹函数. 也就是说, 选择的 $\beta(x)$ 为饱和函数形式.

由于进化奇异策略 x^* 必须满足以下等式,

$$\left. \frac{\partial f(x, y, \gamma)}{\partial y} \right|_{x=y=x^*} = 0, \tag{3.1}$$

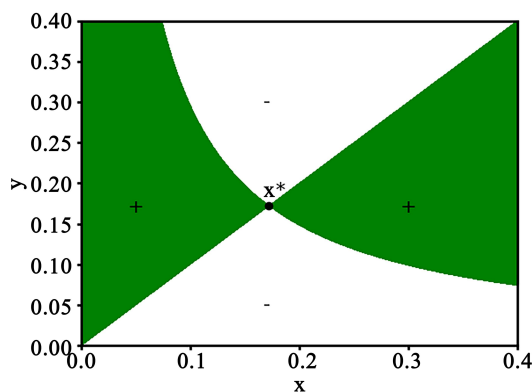


Figure 1. A pairwise invasibility plot (PIP)

图 1. 成对入侵图

从 (3.1) 可以知道, 入侵适应度 $f(y, x)$ 依赖参数 x 和 y . 由于 x 和 y 同时在 x^* 处取值, 所以方程 (3.1) 可以写成隐函数的形式 $F(x^*, \gamma) = 0$.

我们把关于 γ' 的隐式微分方程 $F(x^*, \gamma) = 0$ 中的 x^* 看作是 γ 的函数, 可以得到式 (3.2),

$$\frac{\partial F(x^*, \gamma)}{\partial x^*} \cdot \frac{dx^*}{d\gamma} + \frac{\partial F(x^*, \gamma)}{\partial \gamma} = 0. \quad (3.2)$$

通过变形, 可以得到式 (3.3),

$$\frac{dx^*}{d\gamma} = -\frac{\frac{\partial F(x^*, \gamma)}{\partial \gamma}}{\frac{\partial F(x^*, \gamma)}{\partial x^*}}. \quad (3.3)$$

利用定义的 $F(x^*, \gamma)$ 将 (3.3) 写作 (3.4),

$$\frac{dx^*}{d\gamma} = -\frac{\left(\frac{\partial}{\partial \gamma} \left(\frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{y=x}\right)\right)_{x=x^*}}{\left(\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{y=x}\right)\right)_{x=x^*}}. \quad (3.4)$$

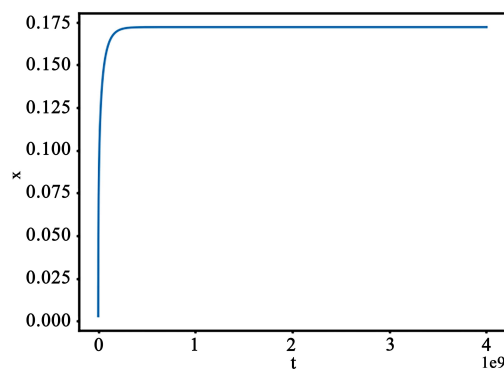


Figure 2. Relationship between toxic traits x and evolutionary time t

图 2. 毒性性状 x 与进化时间 t 的关系

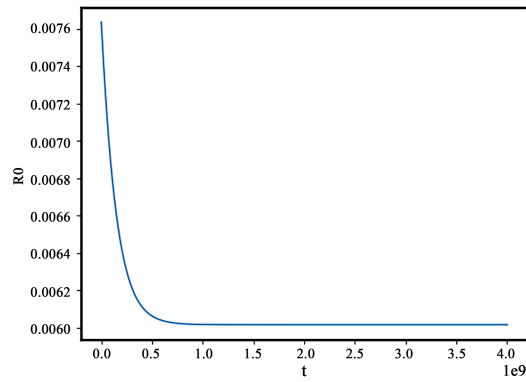


Figure 3. The basic reproduction number R_0 and evolutionary time t

图 3. 基本再生数 R_0 与进化时间 t 的关系

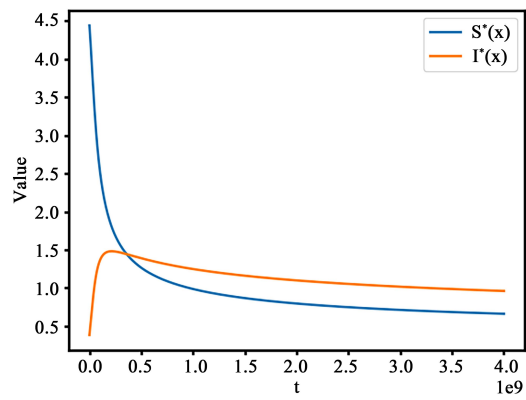


Figure 4. How $S^*(x)$ and $I^*(x)$ have changed over evolutionary time t

图 4. $S^*(x)$ 和 $I^*(x)$ 随进化时间 t 的变化情况

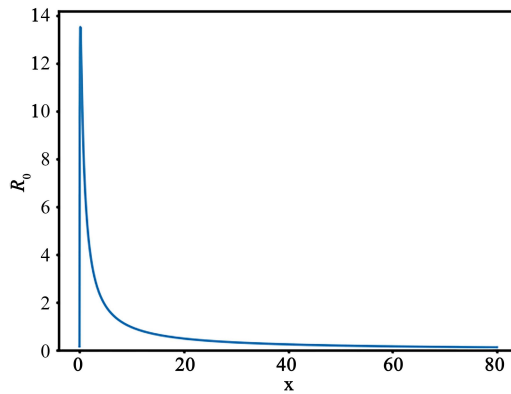


Figure 5. Relationship between the basic reproduction number R_0 and toxicity traits x

图 5. 基本再生数 R_0 与毒性性状 x 的关系

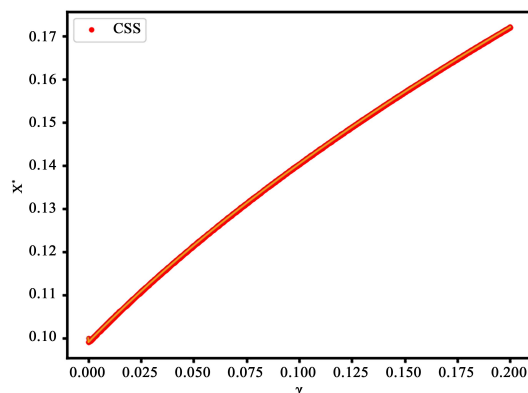


Figure 6. Effect of recovery rate γ on singular evolutionary strategy x^*

图 6. 康复率 γ 对奇异进化策略 x^* 的影响

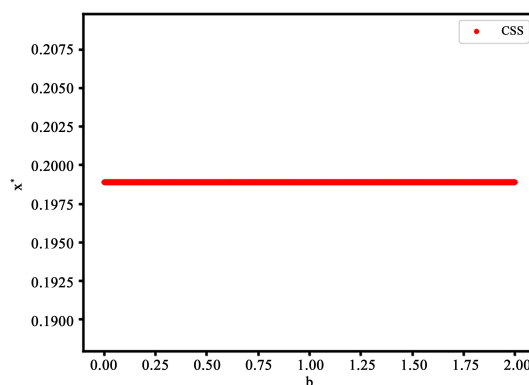


Figure 7. The effect of birth rate b on singular evolutionary strategy x^*

图 7. 出生率 b 对奇异进化策略 x^* 的影响

对于进化奇异策略 x^* , 假设 x^* 是收敛稳定的, 则方程 (3.3) 右侧分母为负数, 因此就有

$$\frac{dx^*}{d\gamma} \propto \left(\frac{\partial}{\partial \gamma} \left(\frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{y=x} \right) \right)_{x=x^*}. \quad (3.5)$$

由条件 (2.7), 可以计算方程 (3.5) 得到

$$\frac{dx^*}{d\gamma} \propto \left(\frac{\partial}{\partial \gamma} \left(\frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{y=x} \right) \right)_{x=x^*} = \frac{1}{\beta(x^*)} \frac{d\beta}{dy} \Big|_{y=x^*}. \quad (3.6)$$

由于 $\beta(x)$ 是正的, 且 $\beta(x)$ 是关于 x 单调递增的函数, 故等式 (3.6) 右边为正数. 说明不管 $\beta(x)$ 与 x 的关系如何, 只要进化奇异策略是收敛稳定的, 进化奇异策略的毒性水平 x^* 总是随着参数 γ 的增加而增加. 通过类似的方法, 可以研究进化奇异策略的毒性性状 x^* 随宿主出生率 b 的变化情况.

图 6和图 7中的权衡函数取为 $\beta(x) = b_0 + \frac{b_1 x}{b_2 + x}$, 其中 $b_0 = 0.01, b_1 = 2, b_2 = 0.1$. 图 6 刻画了进化奇异策略 x^* 对病原体康复率 γ 的参数分支图, 其中 $b = 0.7$; 图 7描述了进化奇异策略 x^* 对出生率 b 的参数分支图, 其中 $\gamma = 0.2$. 图中的红色实线代表进化奇异策略是连续稳定策略 (CSS).

从图 6可以看出, 进化奇异策略 x^* 随病原体康复率 γ 的增加而增加, 而从图 7可以看出当宿主出生率 b 增加时, 进化奇异策略 x^* 保持不变. 另外, 从以上两个图中, 我们也可以知道, 不论康复率 γ 和出生率 b 如何变化, 代表毒性特征的进化奇异策略 x^* 始终是连续稳定策略, 不可能出现进化分支的情况.

4. 结论

本文将表型特征引入到种群动力学模型中, 利用进化适应动力学模型的方法, 提出了构建适应度函数和研究进化动力学行为的理论, 并列举了一个实例, 进行了模拟分析, 对之前所描述的理论方法进行了验证. 具体地说, 本文对病毒的进化多样性进行研究, 重点探讨了初始的单一同型病毒能否在演化过程中演化出双同态病毒; 在经典 SIS 模型的基础上, 建立不受群体密度影响的病毒感染模型; 研究系统 (1.2) 的进化动力学性质, 给出了进化奇异策略的进化稳定性及收敛稳定性的条件, 并证明在该模型下, 如果权衡函数 $\beta(x)$ 是全局凹的, 则进化奇异策略是连续稳定策略, 并且不会产生进化分支. 在此基础上, 我们探讨了感染者的恢复率和出生率对毒力性状的进化奇异性策略的影响. 分析结果, 发现进化奇异策略 x 随着感染者恢复率 γ 的增加而增加, 但是当宿主出生率 b 增加时, 进化奇异策略 x 不会发生改变; 同时, 结果表明, 不管感染宿主的恢复率和所有个体的死亡率如何变化, 都不会产生进化分支.

参考文献

- [1] 孟新柱, 张文艳, 赵胜男. 种群模型在生物进化研究中的应用 [J]. 数学建模及其应用, 2014, 3(1): 13-21.
- [2] Smith, J.M. and Price, G.R. (1973) The Logic of Animal Conflict. *Nature*, **246**, 15-18.
<https://doi.org/10.1038/246015a0>
- [3] Metz, J.A.J., Nisbet, R.M. and Geritz, S.A.H. (1992) How Should We Define 'Fitness' for General Ecological Scenarios? *Trends in Ecology and Evolution*, **7**, 198-202.
[https://doi.org/10.1016/0169-5347\(92\)90073-K](https://doi.org/10.1016/0169-5347(92)90073-K)
- [4] Dieckmann, U. and Law, R. (1996) The Dynamical Theory of Coevolution: A Derivation from Stochastic Ecological Processes. *Journal of Mathematical Biology*, **34**, 579-612.
<https://doi.org/10.1007/BF02409751>
- [5] Alizon, S., Hurford, A., Mideo, N., et al. (2009) Virulence Evolution and the Trade-Off Hypothesis: History, Current State of Affairs and the Future. *Journal of Evolutionary Biology*, **22**, 245-259. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x>

-
- [6] Bowers, R.G., Hoyle, A., White, A., *et al.* (2005) The Geometric Theory of Adaptive Evolution: Trade-Off and Invasion Plots. *Journal of Theoretical Biology*, **233**, 363-377. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.10.017>
- [7] Best, A., White, A. and Boots, M. (2009) The Implications of Coevolutionary Dynamics to Host-Parasite Interactions. *The American Naturalist*, **173**, 779-791. <https://doi.org/10.1086/598494>
- [8] Boldin, B. and Diekmann, O. (2008) Superinfections Can Induce Evolutionarily Stable Coexistence of Pathogens. *Journal of Mathematical Biology*, **56**, 635-672. <https://doi.org/10.1007/s00285-007-0135-1>
- [9] Zu, J., Fu, S., Li, M., *et al.* (2018) Evolutionary Branching of Host Resistance Induced by Density-Dependent Mortality. bioRxiv: 410589. <https://doi.org/10.1101/410589>
- [10] Zu, J., Li, M., Gu, Y., *et al.* (2020) Modelling the Evolutionary Dynamics of Host Resistance-Related Traits in a Susceptible-Infected Community with Density-Dependent Mortality. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, **25**, 3049-3086. <https://doi.org/10.3934/dcdsb.2020051>
- [11] Yang, Y., Ma, C. and Zu, J. (2022) Coevolutionary Dynamics of Host-Pathogen Interaction with Density-Dependent Mortality. *Journal of Mathematical Biology*, **85**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1007/s00285-022-01782-8>
- [12] Best, A., Bowers, R. and White, A. (2015) Evolution, the Loss of Diversity and the Role of Trade-Offs. *Mathematical Biosciences*, **264**, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2015.03.011>
- [13] Restif, O. and Koella, J.C. (2003) Shared Control of Epidemiological Traits in a Coevolutionary Model of Host-Parasite Interactions. *The American Naturalist*, **161**, 827-836. <https://doi.org/10.1086/375171>
- [14] Wang, M. and Jiang, W. (2023) Virulence Evolution of *Toxoplasma gondii* within a Multi-Host System. *Evolutionary Applications*, **16**, 721-737. <https://doi.org/10.1111/eva.13530>
- [15] Jiang, W. Wang and M. (2023) Geographical Difference of the Virulence of *Toxoplasma gondii*. *Applied Mathematical Modelling*, **119**, 433-446. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2023.02.021>