评估突变和水平基因转移对抗微生物药物耐药性控制的影响：数学模型

Alissen Peterson[a]，JhoanaP. Romero-Leiton[b]，Pablo Aguirre[a]，Kamal R.Acharya[d] 和 Bouchra Nasri[d]，*

[a]数学系，智利瓦尔帕莱索费德里科·圣玛丽亚技术大学[b]数学系，马尼托巴大学，加拿大
温尼伯 *d* 社会与预防医学系，公共卫生学院，加拿大蒙特利尔

arXiv:2302.02280v2 [math.DS] 8 Jun 2023

文章信息

关键词：敏感菌
耐药菌大肠杆菌多
重耐药 欧洲 定性
分析 最优控制 免
疫系统

摘要

抗微生物药物耐药性（AMR）通过增加死亡率、延长住院时间和提高医疗保健成本，对公共卫生构成重大威胁。它影响所有年龄段的人群，并波及卫生服务、兽医学和农业，因此成为一个亟待解决的全球性问题。需要借助数学模型预测抗微生物药物耐药性的行为，并制定控制措施，以消除耐药菌或降低其流行率。本研究提出了一个简单的确定性数学模型，其中敏感菌和耐药菌在环境中相互作用，而可移动遗传元件（MGEs）是取决于耐药菌的函数。我们分析了该模型的定性性质，并提出了一个最优控制问题，其中避免突变和水平基因转移（HGT）是主要控制策略。我们还利用欧洲抗微生物药物耐药性监测网络（EARS-Net）的数据，对一些欧洲国家中大肠杆菌 对庆大霉素和阿莫西林的耐药率及多重耐药（MDR）率进行了案例研究。我们的理论结果和数值实验表明，通过供应阿莫西林来控制南欧地区的耐药性传播颇具挑战。然而，宿主免疫系统对于控制抗微生物药物耐药性同样至关重要。

1. 引言

1928年，亚历山大·弗莱明发现了青霉素。迄今为止，这种抗微生物药物已在医学领域得到广泛应用，并因其能大量杀灭细菌而产生了重大影响。此后，抗微生物药物彻底改变了世界，延长了人类（甚至动物和植物）的寿命，因为简单的流感或复杂的疾病不再意味着必死无疑Newell、Koopmans、Verhoef、Duizer、Aidara-Kane、Sprong、Opsteegh、Langelaar、Threfall、Scheutz等 (2010）。然而，自第一种抗微生物药物问世以来，人类便滥用了它们带来的益处，导致病原体更快地发生变异，从而产生抗微生物药物耐药性（AMR）。

当病原体逐渐具备抵御旨在杀灭它们的药物的能力时，就会出现抗微生物药物耐药性生物医学科学系 (2018）。这意味着病原体不会被杀死，并会继续生长。由耐药病原体引起的感染难以治疗，有时甚至无法治疗 Bilinski、Robak、Peric、Marchel、Karakulska-Prystupiuk、Halaburda、Rusicka、Swoboda-Kopec、Wroblewska、Wiktor-Jedrzejczak等 (2016）。抗微生物药物耐药性感染通常需要延长住院时间，并使用昂贵且具有毒性的替代药物。

病原体如何对抗微生物药物产生耐药性？耐药性获得机制有两种生物医学科学系 (2018)：(a) 突变导致的耐药性，即易感群体中的一部分病原体在影响药物活性的基因中发生突变，从而使病原体能够在抗微生物分子存在的条件下存活。(b) 水平基因转移：这一情景涉及获取编码耐药决定因子的外源DNA物质。传统上，病原体通过三种主要策略获取外部遗传物质：i）转化（整合裸DNA）；ii）转导（由噬菌体介导）；以及 iii）接合（病原体“交配”）。最后一种方法利用可移动遗传元件（MGEs）作为载体，共享有价值的遗传信息。质粒和转座子是最重要的可移动遗传元件，在临床相关生物体抗微生物药物耐药性的形成与传播中发挥着关键作用Munita 和 Arias (2016）。

*通讯作者。alissen.peterson@sansano.usm.cl（A. Peterson）；jhoana.romero@umanitoba.ca（J.P. Romero-Leiton）；pablo.aguirre@usm.cl（P. Aguirre）；kamal.acharya@umontreal.ca（K.R. Acharya）；bouchra.nasri@umontreal.ca（B. Nasri）
ORCID（编号）：0000-0002-2788-178X（J.P. Romero-Leiton）；0000-0001-6707-3536（K.R. Acharya）；0000-0001-6334-3105（B. Nasri）

抗微生物药物耐药性是全球范围内严重的公共卫生问题。这是一个存在地域差异的全球性问题。在表面健康的分离株中，获得性抗微生物药物耐药性很常见。多种病原体，如 霍乱弧菌、 *Shigellaflexneri*、肺炎链球菌和 大肠杆菌，正日益产生耐药性，尤其是对低成本的一线广谱抗微生物药物的耐药性。引入新药（例如氟喹诺酮类）的速度相对较快，随后便出现并传播了耐药菌株 Hoge、Gambel、Srijan、Pitarangsi 和 Echeverria(1998）。随着耐药性的形成，暴发事件随之发生，并可能导致较高的死亡率。

由于抗微生物药物耐药性是病原体对接触抗微生物药物的一种自然反应，因此有效的控制策略必须属于遏制策略，旨在降低耐药性的出现和传播速率。根据Komolafe (2003)，可通过四种控制策略实现这些目标：降低选择压力、采取合理的感染控制措施、监测抗生素耐药性，以及增加研究活动。

人们建立了大量数学模型，旨在从数学角度理解抗微生物药物耐药性问题。近期的一些研究有助于理解抗微生物药物耐药性的传播动态及其扩散：Ibargüen-Mondragón 和 Esteva (2013)；Ibargüen-Mondragón、Mosquera、Cerón、Burbano-Rosero、Hidalgo-Bonilla、Esteva 和 Romero-Leitón (2014)；Mostefaoui (2014)；Ternent、Dyson、Krachler 和 Jabbari (2015)；Jin、Niu、Wang 和 Zou (2015)；Daşbaşı (2017)；Merdan、Bekiryazici、Kesemen 和 Khaniyev (2017)；Esteva 和 Ibargüen-Mondragón (2018)；Birkegård、Halasa、Toft、Folkesson 和 Græsbøll (2018)。相比之下，其他研究关注了免疫反应的影响：Daşbaşı 和 Öztürk (2016)；Mondragón 和 Esteva (2016)；DAŞBAŞI (2016)；Ibargüen-Mondragón、Esteva 和 Burbano-Rosero (2018)；Daşbaşı、Öztürk 和 Menekşe (2018)，以及质粒获得耐药性的过程：Ibargüen-Mondragón、Romero-Leiton、Esteva 和 Burbano-Rosero (2016)；Ibargüen-Mondragón、Romero-Leiton、Esteva、Gómez 和 Hidalgo-Bonilla (2019)；Leclerc、Lindsay 和 Knight (2019)。关于抗微生物药物耐药性控制，只有少数研究针对耐药性背景下传染病的最优控制得出了分析结果（例如，Bonhoeffer、Lipsitch 和 Levin (1997)；Stilianakis、Perelson 和 Hayden (1998)；Petrie、Barden 和 Kasprzyk-Hordern (2015)；Chehrazi、Cipriano 和 Enns (2019)；Leung、Lipsitch、Yuen 和 Wu (2017)；Romero-Leiton、Prieto、Reyes-Gonzalez 和 Fuentes-Hernandez (2022)）。

本研究没有考虑感染微生物疾病的宿主种群模型，而是简化了Ibargüen-Mondragón 等人(2019)提出的数学模型，并据此构建了一个关于细菌抗生素耐药性的简单最优控制问题。具体而言，我们假设细菌通过突变和水平基因转移（借助质粒和转座子）产生耐药性。我们首先分析了模型的定性性质，随后证明了控制的存在性，并利用欧洲抗微生物药物耐药性监测网络（EARS-Net）报告的数据，对部分欧洲国家进行了案例研究EARS-Net 中有关大肠杆菌细菌的数据。研究结果表明，在耐药率和多重耐药率较低的欧洲地理区域，耐药性传播可以显著减少。此外，本研究的一项重要发现是，免疫系统在减少耐药菌传播方面发挥着根本作用。

本文其余部分安排如下：第2节介绍模型。第3 节对模型的动力学进行解析研究。第4节讨论最优控制问题。第5 节介绍案例研究。最后，第6 节总结全文，并提出尚待解决的问题和未来研究方向。

2. 模型

Ibargüen-Mondragón 等人（2019）提出了一个数学模型，用于描述细菌种群中耐药性的传播，并将质粒和抗生素浓度视为动态变量。在该模型中，我们假设 $S(t)$和 $R(t)$ 分别表示时间 t时敏感菌和耐药菌的种群，其中$\mathbf{X}(t) = (S(t), R(t))$为状态向量。敏感菌和耐药菌的生长遵循逻辑斯谛动力学，其环境容纳量为 K，出生率分别为 β_S 和 β_R。模型假设可移动遗传元件（MGEs）是耐药菌种群的函数，表示为 $P(R) = aR^n$，其中 a 为比例常数，且 $n \geq 1$。假设抗生素以恒定速率 Λ给药，其中 $\bar{\alpha}$ 表示抗生素对敏感菌的消除比率，$\bar{\gamma}$ 表示免疫反应对细菌的消除率，而 $\bar{q}$ 则表示抗生素导致敏感菌发生突变的比率。

通过可移动遗传元件预防自然突变和获得性突变，以及防止获得耐药性的策略，被引入为控制变量。本研究采用这些措施来最小化成本函数。控制变量 h_1和 h_2 分别表示对自然突变和可移动遗传元件获得的控制，其取值介于 0 和 1 之间。如果措施无效，则 $h_i = 0$ for $i = 1,2$；如果措施完全有效，则 $h_i = 1$ for $i = 1,2$。本研究的一个目标是减少耐药菌的数量。因此，该模型将最优控制问题定义为

表1模型的描述和单位 (1) 参数。

参数	描述	维度
β_S	敏感菌生长率	$1/time$
β_R	耐药菌生长率	$1/time$
$\bar{\alpha}$	抗生素对敏感菌的清除百分比	无量纲
$1/\Lambda$	服药频率	Time
$\bar{\gamma}$	宿主免疫反应对细菌的清除率	$1/time$
$\bar{q}$	抗生素诱导敏感菌突变的百分比	无量纲
a	比例常数	$1/(pop \times time)$
K	细菌环境容纳量	无量纲

如下:

$$\begin{cases} J[\mathbf{h}] = \displaystyle\int_0^T \left[cR + (w_1 + w_2h_1)h_1 + (b_1 + b_2h_2)h_2\right] dt, \\ \dfrac{dS}{dt} = \beta_S S\left(1 - \dfrac{S+R}{K}\right) - (\bar{\alpha}\Lambda + \bar{\gamma})S - (1 - h_1(t))\bar{q}\Lambda S - (1 - h_2(t))aRS, \\ \dfrac{dR}{dt} = \beta_R R\left(1 - \dfrac{S+R}{K}\right) + (1 - h_1(t))\bar{q}\Lambda S + (1 - h_2(t))aRS - \bar{\gamma}R, \\ \mathbf{X}(0) = (S(0), R(0)) = \mathbf{X}_0 \\ \mathbf{X}(T) = (S^*, R^*) = \mathbf{X}_1. \end{cases} \tag{1}$$

在上述表述中， $J[\mathbf{h}]$ 表示耐药菌净收益的数值。由于 h_1 和 h_2 可以解释为教育干预控制，$cR + (w_1 + w_2h_1)h_1 + (b_1 + b_2h_2)h_2$ 因此表示教育成本。我们在泛函中使用二次型，因为它们是简单线性系统中的传统形式，并且常用于生物学模型（例如参见，Romero-Leiton 等(2022）； Moussa Barro 和 Ouedraogo (2018）。此外，我们假设控制变量属于集合

$$\mathcal{U} = \{h(t) : h(t) \text{ is Lebesgue measurable and } 0 \le h(t) \le 1, t \in [0, T]\},$$

称为容许控制。

模型（1）中的所有参数均为正，列于表1。我们采用与Ibargüen-Mondragón 等人(2019)相同的假设，即耐药菌的生长率等于或低于敏感菌的生长率，也就是说 $\beta_R \le \beta_S$。

3. 模型的定性行为

为了分析预防措施对模型（1）动力学的影响，我们首先假设 $h_1(t)$ 和$h_2(t)$为常数。为简化分析，我们引入以下变量变换:

$$x = \frac{S}{K}, \quad y = \frac{R}{K}, \quad \text{and} \quad \tau = aKt, \tag{2}$$

参数为

$$\beta_s = \frac{\beta_S}{aK} \quad \beta_r = \frac{\beta_R}{aK} \quad q = \frac{\bar{q}\Lambda}{aK}\alpha = \frac{\bar{\alpha}\Lambda}{aK} \quad \gamma = \frac{\bar{\gamma}}{aK}. \tag{3}$$

因此，系统（1）可表示为如下无量纲形式:

$$\begin{cases} \dot{x} = & \beta_s x[1-(x+y)] - (\alpha+\gamma)x - (1-h_1)qx - (1-h_2)xy \\ \dot{y} = & \beta_r y[1-(x+y)] + (1-h_1)qx + (1-h_2)xy - \gamma y. \end{cases} \tag{4}$$

以下引理通过证明解均为非负且有界，说明系统（4）的适定性。具体而言，我们证明 Ω（如图1所示）是一个陷获区域，这意味着（4）的轨道若初始条件位于 Ω内，则对所有 Ω，均将保持在 $t \geq 0$内。

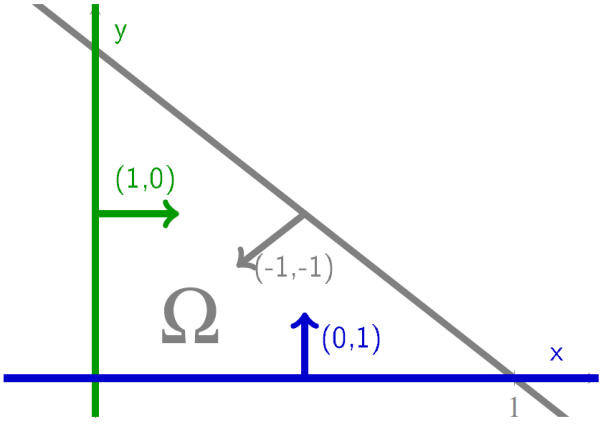


图 1 4 Ω =：系统（）的生物学关注区域。在 $(x,y) \in \mathbb{R}^2 : \ y \leq -x+1 \ \ 0 \leq x \leq 1 \ \ 0 \leq y \leq 1$ 数学背景下，可将其定义为„。

引理 1. 集合 Ω是系统 (4)的陷获区域。

证明见附录A.1。

为了赋予确保系统（1）平衡点存在性和稳定性的条件以生物学意义，我们引入以下流行病学阈值：

$$R_r = \frac{\beta_r}{\gamma}, \qquad R_s = \frac{\beta_s}{\alpha+\gamma+q(1-h_1)},$$
$$h_s = \frac{1-h_2}{\alpha+\gamma+q(1-h_1)}, \quad h_{r1} = \frac{1-h_1}{\gamma}, \qquad h_{r2} = \frac{1-h_2}{\gamma}. \tag{5}$$

经典定义中的基本再生数，记作 $\mathcal{R}0$，可用于解释上述阈值。具体而言， R_r 表示未被免疫反应清除的耐药菌所产生的细菌数量，而 R_s 表示未发生自然突变且未被抗生素或免疫系统清除的敏感菌所产生的细菌数量。此外， h_s表示由于细菌未发生自然突变且未被抗生素或免疫系统清除而通过水平基因转移产生的突变数量。另外， h_{r1} 和 h_{r2} 表示由于细菌未受到免疫反应攻击而产生的不受控突变（自然突变或获得性突变）的数量。利用（5），系统（4）可等价地表示为：

$$\begin{cases} \dot{x} = & x\left[\frac{\gamma h_{r2}}{h_s}[R_s(1-(x+y)) - 1 - h_s y]\right] := f_1(x,y), \\ \dot{y} = & \gamma[R_r y(1-(x+y)) + h_{r1}qx + h_{r2}xy - y] := f_2(x,y). \end{cases} \tag{6}$$

3.1. 平衡点的存在性

本节通过求解以下代数方程组，探讨系统（6）平衡点的存在性：

$$\begin{aligned} 0 = &\quad x\left[\frac{\gamma h_{r2}}{h_s}\left[R_s(1-(x+y))-1-h_s y\right]\right] \\ 0 = &\quad \gamma\left[R_r y(1-(x+y))+h_{r1}qx+h_{r2}xy-y\right]. \end{aligned} \tag{7}$$

对（7）进行一些代数运算后，确定系统（6）存在三个平衡点。这些平衡点包括平凡平衡点，记为 $\mathbf{P}_0=(0,0)$；另一个耐药菌持续存在的平衡点，记为 $\mathbf{P}_1=\left(0,\frac{R_r-1}{R_r}\right)$；以及共存平衡点，记为 $\mathbf{P}^*=\left(\frac{R_s-1}{R_s}-\left[\frac{R_s+h_s}{R_s}\right]y^*,y^*\right)$，其中 R_s、R_r 和 h_s 是（5）中定义的阈值，y^* 将在（15）中定义。这些平衡点的存在条件总结如下定理所述。

定理 2。对于 (6) 中的系统 Ω，平衡点为 $\boldsymbol{P}_0=(0,0)$，其始终存在；$\boldsymbol{P}1=\left(0,\frac{R_r-1}{R_r}\right)$，当且仅当 $R_r>1$ 时存在；以及 $\boldsymbol{P}^*=(x^*,y^*)$，其中 x^* 和 y^* 分别由 (10) 和 (15)定义。平衡点 $\boldsymbol{P}^*$ 在满足以下任一条件时存在：

1. $R_s>1$、$0<h_1<1$、$0<h_2<1$和 $R_r(h_s+1)<h_s+R_s$。
2. $R_s>1$、$h_1=1$、$0<h_2<1$和 $hr2(R_s-1)+R_r-R_s>0$。

若 $h_2=1$，则$\boldsymbol{P}^*=(x^*,y^*)$ 的坐标分别由(10) 和 $y^*=\frac{a_0}{a_1}$ 给出，其中a_0 和 a_1 定义于(14)，条件是 $R_s>1$，$0<h_1<1$ 和 $-h_{r1}q(R_s+h_s)+R_r-R_s>0$。

证明。一方面，若 $x=0$ 代入方程（7）中，则有 $y=0$ 或 $y=\frac{R_r-1}{R_r}$。因此，我们得到平凡平衡点$\mathbf{P}_0=(0,0)$，以及一个耐药菌持续存在的平衡点$\mathbf{P}_1=\left(0,\frac{R_r-1}{R_r}\right)$，它仅在 $R_r>1$时存在。另一方面，若 $x\neq 0$，方程（7）可改写为

$$\begin{aligned} &R_s-1-R_s x-[R_s+h_s]y=0 \\ &-R_r y^2+[h_{r2}-R_r]xy+(R_r-1)y+h_{r1}qx=0. \end{aligned} \tag{8}$$

由（8）中的第一个方程可得

$$\frac{R_s-1}{R_s}=x+\left[\frac{R_s+h_s}{R_s}\right]y. \tag{9}$$

由此可知，存在包含敏感菌和耐药菌的平衡态的必要条件为 $R_s>1$。在（x）中求解9，可得

$$x=\frac{R_s-1}{R_s}-\left[\frac{R_s+h_s}{R_s}\right]y. \tag{10}$$

因此，x 如上所定义，当且仅当满足以下条件时为正：

$$y<y_{max},\ \text{where}\ y_{max}=\frac{R_s-1}{R_s+h_s}. \tag{11}$$

现在，将表达式 $R_s-1=(R_s+h_s)y_{max}$ 代入（10）中，可得

$$x^*=\frac{(R_s+h_s)(y_{max}-y)}{R_s}. \tag{12}$$

将（12）代入（8）中的第二个方程，并利用（5），可得关于变量 y 的二次方程：

$$p(y) = -a_2 y^2 + a_1 y + a_0 = 0, \tag{13}$$

其中

$$\begin{aligned}
a_2 &= h_{r2}(R_s + h_s) - h_s R_r \\
&= \left(\frac{1-h_2}{\gamma}\right)\left(\frac{\beta_s + (1-h_2)}{\alpha+\gamma+q(1-h_1)}\right) - \left(\frac{1-h_2}{\alpha+\gamma+q(1-h_1)}\right)\left(\frac{\beta_r}{\gamma}\right) \\
&= \frac{h_{r2}}{\alpha+\gamma+q(1-h_1)}(\beta_s - \beta_r) + h_{r2}h_s,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a_1 &= (R_s + h_s)\left[(h_{r2} - R_r)y_{max} - h_{r1}q\right] + R_s(R_r - 1) \\
&= (R_s + h_s)\left[(h_{r2} - R_r)\frac{R_s - 1}{R_s + h_s} - h_{r1}q\right] + R_s(R_r - 1) \\
&= (h_{r2} - R_r)(R_s - 1) - h_{r1}q(R_s + h_s) + R_s R_r - R_s \\
&= h_{r2}(R_s - 1) - R_r(R_s - 1) - h_{r1}q(R_s + h_s) + R_s R_r - R_s \\
&= h_{r2}(R_s - 1) - h_{r1}q(R_s + h_s) + R_r - R_s,
\end{aligned} \tag{14}$$

$$\begin{aligned}
a_0 &= h_{r1}q(R_s + h_s)y_{max} \\
&= h_{r1}q(R_s + h_s)\frac{R_s - 1}{R_s + h_s}. \\
&= h_{r1}q(R_s - 1).
\end{aligned}$$

假设 $R_s > 1$ 我们有 a_0 是非负的（特别是，如果 $h_{r1} > 0$ ——或等价地， $h_1 < 1$——那么$a_0 > 0$）。类似地，只要 $h_{r2} > 0$ ——或等价地， $h_2 < 1$我们有 $a_2 > 0$ 因为 $\beta_s > \beta_r$。在这种情况下（13）只有一个正根：

$$y^* = \frac{a_1 + \sqrt{a_1^2 + 4a_2 a_0}}{2a_2}. \tag{15}$$

因此，正平衡点位于 (x^*, y^*)，其中 x^* 由（10）给出，且 y^* 如（15）所示，条件是$y^* < y_{max}$ 见（11）。

为证明 $y^* < y_{max}$，我们再次考虑具有系数（13）的多项式（14）。注意到 $p(y)$ 是凹抛物线。由于 $y^* > 0$ 且 $p(0) = a_0$，为确保 $y^* < y_{max}$，只需证明 $p(y_{max}) < 0$ （见附录A.2）。

注意，若 $h_{r2} > 0$ 且 $h_{r1} = 0$（或等价地， $h_1 = 1$），则有 $a_0 = 0$。在这种情况下，只要满足 $h_{r2}(R_s - 1) + R_r - R_s > 0$，正平衡点仍由 (x^*, y^*) 给出。此外，若 $h_{r2} = 0$，则有 $a_2 = 0$ 和 $y^* = \dfrac{a_0}{a_1} > 0$，只要满足 $h_1 < 1$ 和 $-h_{r1}q(R_s + h_s) + R_r - R_s > 0$。

3.2. 平衡点的稳定性

为了评估系统（6）平衡点的稳定性，采用由（6）的右端项定义的向量场的线性化。在平衡点 $\mathbf{P} = (x, y)$处，（**雅可比矩阵** （6）定义如下：

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}) = \begin{pmatrix} \dfrac{\gamma h_{r2}}{h_s}[R_s - 1 - 2R_s x - (R_s + h_s)y] & -\dfrac{\gamma h_{r2}}{h_s}(R_s + h_s)x \\ \gamma[h_{r1}q + (h_{r2} - R_r)y] & \gamma[R_r - 1 - (R_r - h_{r2})x - 2R_r y] \end{pmatrix}. \tag{16}$$

将（16）中定义的矩阵应用于定理 2中定义的三个平衡点，可得以下结果。

定理 3。 考虑系统 （6），其平衡点如定理 *2*所述。因此

1. 原点 $P_0 = (0,0)$ 在 Ω 中局部渐近稳定（*LAS*），当且仅当 $R_s < 1$ 和 $R_r < 1$。
2. 当满足 $R_r > 1$ 和 $R_r > \frac{R_s + h_s}{1 + h_s}$ 时，平衡态 $P_1 = \begin{pmatrix} 0, & \frac{R_r - 1}{R_r} \end{pmatrix}$ 在 Ω 中局部渐近稳定。
3. 当满足 $R_s > 1$、$0 < h_1 < 1$、$0 < h_2 < 1$ 和 $R_r <$ 时，平衡态 $\boldsymbol{P}^* = (x^*, y^*)$ 在 Ω 中局部渐近稳定。 $\frac{R_s + h_s}{(h_s + 1)}$。

证明。1. 在 $\mathbf{P}_0 = (0,0)$ 处取值的矩阵 $\mathbf{J}$ 为

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}_0) = \begin{pmatrix} \frac{\gamma h_{r2}}{h_s}(R_s - 1) & 0 \\ \gamma h_{r1} q & \gamma(R_r - 1) \end{pmatrix}, \tag{17}$$

其特征值为 $\lambda_1 = \frac{\gamma h_{r2}}{h_s}(R_s - 1)$ 和 $\lambda_2 = \gamma(R_r - 1)$。因此，当满足条件 $R_s < 1$ 和 $R_r < 1$ 时，原点是局部渐近稳定 的。

2. 在 $\mathbf{P}_1$ 处求得的 J 为

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}_1) = \begin{pmatrix} \frac{\gamma h_{r2}}{h_s}\left(R_s - 1 - \frac{(R_s + h_s)(R_r - 1)}{R_r}\right) & 0 \\ \gamma\left(h_{r1} q + \frac{(h_{r2} - R_r)(R_r - 1)}{R_r}\right) & -\gamma(R_r - 1) \end{pmatrix}. \tag{18}$$

$\mathbf{J}(\mathbf{P}_1)$ 的特征值为 $\lambda_1 = \frac{\gamma h_{r2}}{h_s}\left(R_s - 1 - \frac{(R_s + h_s)(R_r - 1)}{R_r}\right)$ 和 $\lambda_2 = -\gamma(R_r - 1)$。注意，若 $R_r > 1$，则 $\lambda_2 < 0$。此外，若

$$\begin{aligned} & R_s - 1 - \frac{(R_s + h_s)(R_r - 1)}{R_r} < 0 \\ \Leftrightarrow \quad & \frac{R_s - 1}{R_s + h_s} < \frac{R_r - 1}{R_r} \\ \Leftrightarrow \quad & y_{max} < \frac{R_r - 1}{R_r} \\ \Leftrightarrow \quad & R_r > \frac{1}{1 - y_{max}}, \end{aligned}$$

其中 y_{max} 由式（11）给出。因此，平衡态 $\mathbf{P}_1$ 是局部渐近稳定 当 $R_r > 1$，$R_s > 1$ 且 $R_r > \frac{1}{1 - y_{max}}$。

3. 为确定 $\mathbf{P}^*$的稳定性条件，令 J_{ij} 为 (i,j)在式（16）中的第8个元素。由式（ $R_s - 1 - R_s x - (R_s + h_s)y = 0$的第一个方程可得。因此，

$$J_{11}(\mathbf{P}) = \frac{\gamma h_{r2}}{h_s}[R_s - 1 - 2R_s x^* - (R_s + h_s)y^*] = -\frac{\gamma h_{r2}}{h_s} R_s x. \tag{19}$$

由式（8）的第二个方程可得 $(h_{r2} - R_r)x = R_r y - (R_r - 1) - h_{r1} q \frac{x}{y}$。将该值代入 J_{22}，得到

$$J_{22}(P) = \gamma[R_r - 1 - (R_r - h_{r2})x - 2R_r y] = -\gamma[h_{r1} q \frac{x}{y} + R_r y]. \tag{20}$$

将（19）和（20）代入（16），可重写为

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}) = \begin{pmatrix} -\frac{\gamma h_{r2}}{h_s} R_s x & -\frac{\gamma h_{r2}}{h_s}(R_s + h_s)x \\ \gamma[h_{r1} q + (h_{r2} - R_r)y] & -\gamma[h_{r1} q \frac{x}{y} + R_r y] \end{pmatrix}. \tag{21}$$

表 2系统(6) 的平衡点稳定区域根据定理3 和图2确定。在此语境下，局部渐近稳定表示局部渐近稳定。

平衡态	$\mathbf{R_1}$	$\mathbf{R_2}$	$\mathbf{R_3}$	$\mathbf{R_4}$	$\mathbf{R_5}$
$\mathbf{P_0}$	*LAS*	不稳定	不稳定	不稳定	不稳定
$\mathbf{P_1}$	不存在	*LAS*	*LAS*	不稳定	不存在
$\mathbf{P^*}$	不存在	不存在	不存在	*LAS*	*LAS*

对于 $0 < h_2 < 1$ 在$\mathbf{P}^* = (x^*, y^*)$ 处求值的这个雅可比矩阵2 ，定理中给出：

$$\mathbf{J}(\mathbf{P}^*) = \begin{pmatrix} -\frac{\gamma h_{r2}}{h_s} R_s x^* & -\frac{\gamma h_{r2}}{h_s}(R_s + h_s)x^* \\ \gamma[h_{r1}q + (h_{r2} - R_r)y^*] & -\gamma\left[h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + R_r y^*\right] \end{pmatrix}. \tag{22}$$

J($\mathbf{P}^*$) 的特征多项式为

$$|J(P) - I\lambda| = \lambda^2 - \tau\lambda + \delta,$$

其中

$$\tau = Trace = J_{11}(\mathbf{P}^*) + J_{22}(\mathbf{P}^*),$$
$$\delta = Determinant = J_{11}(\mathbf{P}^*)J_{22}(\mathbf{P}^*) - J_{12}(\mathbf{P}^*)J_{21}(\mathbf{P}^*).$$

为了满足迹-行列式判据并保证特征方程的特征值实部为负， τ必须为负，且 δ必须为正。因此，要使 $y < y_{max}$ 成立，我们需要 $R_r(h_s + 1) < R_s + h_s$。此外，由于式（ $x = \frac{R_s - 1}{R_s} - \frac{R_s + h_s}{R_s} y$ （10）中的 $y = \frac{R_s - 1 - xR_s}{R_s + h_s}$ ，我们有 (x^*, y^*) 。因此，将这些表达式代入

$$\tau = -\frac{\gamma h_{r2}}{h_s} R_s x^* - \gamma\left[h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + R_r y^*\right] = -\left(\frac{\gamma h_{r2}}{h_s} R_s x^* + \gamma\left[h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + R_r y^*\right]\right) < 0.$$

此外，

$$\begin{aligned}
\delta &= \left(-\frac{\gamma h_{r2}}{h_s} R_s x^*\right)\left(-\gamma\left[h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + R_r y^*\right]\right) - \left(-\frac{\gamma h_{r2}}{h_s}(R_s + h_s)x^*\right)\left(\gamma[h_{r1}q + (h_{r2} - R_r)y^*)]\right) \\
&= \frac{\gamma^2 h_{r2}}{h_s} x^*\left(R_s\left[h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + R_r y^*\right] + (R_s + h_s)[h_{r1}q + (h_{r2} - R_r)y^*)]\right) \\
&= \frac{\gamma^2 h_{r2}}{h_s} x^*\left(R_s h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + (R_s + h_s)h_{r1}q + h_s(h_{r2} - R_r)y^* + R_s h_{r2} y^*\right) \\
&= \frac{\gamma^2 h_{r2}}{h_s} x^*\left(R_s h_{r1}q\frac{x^*}{y^*} + (R_s + h_s)h_{r1}q + a_2 y^*\right) > 0.
\end{aligned}$$

证明完毕。

以（R_s， R_r）平面为基础，根据定理3给出的局部稳定性条件进行划分，如图2所示。研究确定了五个具有不同定性动力学的开区域，并在表2中进一步阐述，表中总结了定理3的结果。

为了直观展示图2所表示的每个区域内平衡点的稳定性和存在条件，我们采用表3 （参见第5节）中指定的参数值。具体而言，我们在图6中展示系统（3）各平衡点的相图。

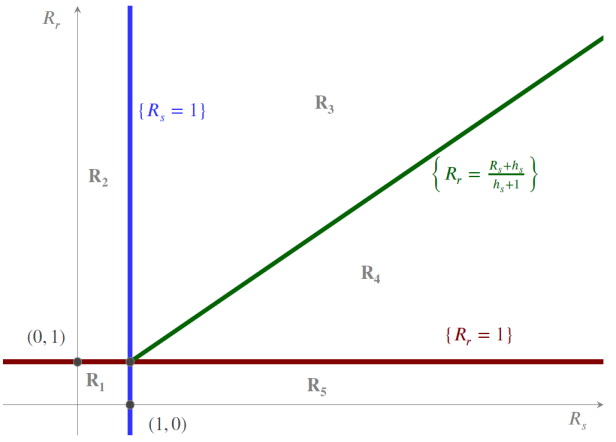


图 2： 平衡点的稳定区域 $\mathbf{P}_0$，$\mathbf{P}_1$，和 $\mathbf{P}^*$ 根据定理 3确定。

4. 最优控制分析

本节讨论模型（1）中 formulat 的最优控制问题。我们首先分析问题设置，并证明控制的存在性。在此，$h_1(t)$ 和 $h_2(t)$ 均为时间相关变量。我们假设初始时刻为 $t_0 = 0$，固定终止时刻为 $T > 0$ ——该时刻表示控制策略的实施时间——，并假设在终止时刻$\mathbf{X}_1$ 是自由动态变量。相比之下，初始条件$\mathbf{X}_0$ 的坐标是模型（1）的一个非平凡平衡点的坐标。

首先，我们检验控制 h_1 和 h_2的存在性与唯一性。为此，采用与 Permatasari, TjahjanaandUdjiani(2018)类似的方法，我们将验证以下性质得到满足：

(i) 与 $\mathcal{U}$ 中相应控制函数对应的方程（1）的所有解的集合非空。(ii) 方程（1）的右端项连续，并且由有界的控制与状态之和从上方限定；此外，它可以表示为控制变量的线性函数，其系数取决于时间和状态变量。(iii) 代价函数 $L_{S,R}(h_1,h_2) = cR+(w_1+w_2h_1)h_1+(b_1+b_2h_2)h_2$ 中的被积函数关于 $\mathcal{U}$ 为凸函数，并且还满足

$$cR + (w_1 + w_2h_1)h_1 + (b_1 + b_2h_2)h_2 \geq k_1|\mathbf{h}|^\delta - k_2, \text{ where } k_1, k_2 > 0, \delta > 1.$$

假设（i）由J.P.Romero-Leiton (2014)中的定理 1 得到证实。将模型（1）的右端项改写为 $\dot{\mathbf{X}} = f(\mathbf{X}) + g(\mathbf{X})\mathbf{h}$后，假设（ii）立即成立。此外，代价函数中的被积函数显然是凸函数，因为在容许控制集上，$L_{S,R}(h_1,h_2)$ 的海森矩阵为

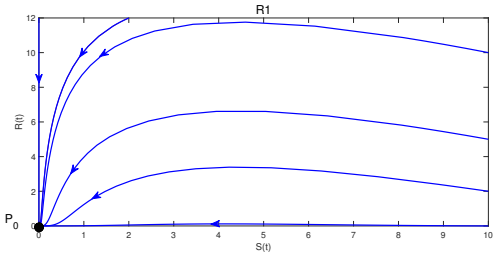
$$M = \begin{pmatrix} w_2 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix}.$$

由于 $Sp(M) = \{w_2, b_2\} \subset \mathbb{R}^*_+$，因此 $L_{S,R}(h_1,h_2)$ 在 $\mathcal{U}$ 上严格凸。令 $k_2 = a$ 和 $k_1 = \min\{w_2, b_2\}$，代价函数中的被积函数可写为

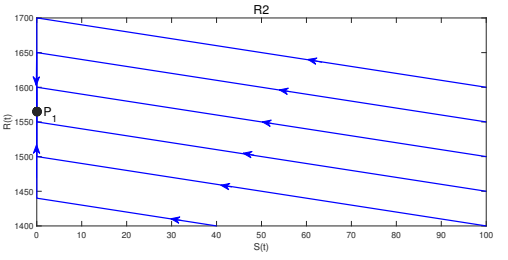
$$cR + (w_1 + w_2h_1)h_1 + (b_1 + b_2h_2)h_2 \geq -cR + w_2h_1^2 + b_2h_22 \geq -k_2 + k_1|\mathbf{h}|^2,$$

这满足假设（iii）。

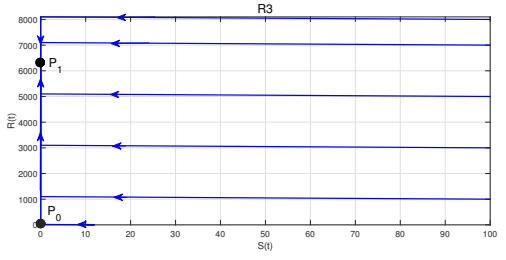
为确定问题（1）的最优控制，我们采用庞特里亚金原理处理有界控制，具体方法见庞特里亚金、博尔特扬斯基、加姆克列利泽和米先科 （1962）。相应的哈密顿量为：



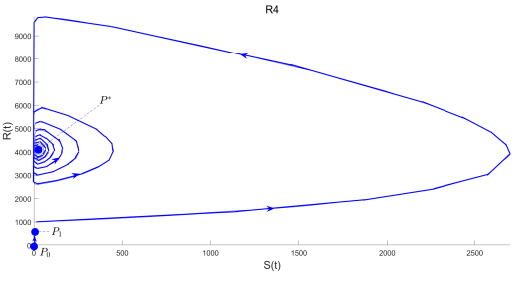
(a) $\mathbf{P_0}$ 是局部渐近稳定



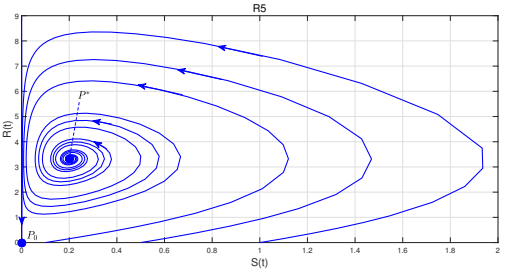
(b) $\mathbf{P_1}$ 是局部渐近稳定，且 $\mathbf{P_0}$ 是鞍点



(c) $\mathbf{P_1}$ 是局部渐近稳定，且 $\mathbf{P_0}$ 不稳定



(d) $\mathbf{P}^*$ 是局部渐近稳定，且 $\mathbf{P_1}$ 和 $\mathbf{P_0}$ 不稳定



(e) $\mathbf{P}_*$ 是局部渐近稳定，且 $\mathbf{P_0}$ 不稳定

图 3：模型 (6) 的相图。(a) 在区域 $\mathbf{R_1}$ 中的动力学，其中 $\mathbf{P}_0$ 局部渐近稳定。此处阈值的取值为：$R_s = 0.17$、$h_s = 0.22$、$h_{r2} = 8.33$、$R_r = 0.53$、$h_{r1} = 4166.66$。突变参数和免疫反应的取值分别为 $q = 0.00098$ 和 $\gamma = 0.00012$。(b) 在 $\mathbf{R_2}$ 中的动力学，其中 $\mathbf{P_1}$ 局部渐近稳定，$\mathbf{P_0}$ 为鞍点。此处，$R_s = 0.99$、$h_s = 12.41$、$h_{r2} = 158.73$、$R_r = 1.01$、$h_{r1} = 79365.07$。以及 $q = 1.48e-5$ $\gamma = 6.3e-6$。(c) 在 $\mathbf{R_3}$ 中的动力学，其中 $\mathbf{P_1}$ 局部渐近稳定，$\mathbf{P_0}$ 不稳定。此处，$R_s = 1.01$、$h_s = 0.12$、$h_{r2} = 1.66$、$R_r = 1.06$、$h_{r1} = 150000$。以及 $q = 1.47e-5$、$\gamma = 6e-6$。D. 在 $\mathbf{R_4}$ 中的动力学，其中 $\mathbf{P}^*$ 局部渐近稳定，$\mathbf{P_1}$ 和 $\mathbf{P_0}$ 不稳定。此处，$R_s = 1.21$、$h_s = 15.15$、$h_{r2} = 157.38$、$R_r = 1.007$、$h_{r1} = 78690.58$ $q = 1.47e-5$ $\gamma = 6.35e-6$ $\mathbf{R_5}$ $\mathbf{P}_*$ $\mathbf{P_0}$ $R_s = 1.05$ 。以及，。(e)。在中的动力学，其中 局部渐近稳定，而 不稳定。此处，、$h_s = 1.31$ $h_{r2} = 11.11$ $R_r = 0.71$ $h_{r1} = 5555.55$ $q = 0.00014$ $\gamma = 9e-5$ 、、、、、。以及，。

$$
\begin{aligned}
H \quad = \quad & cR + (w_1 + w_2 h_1) h_1 + (b_1 + b_2 h_2) h_2 \\
& + \left[\beta_S S \left(1 - \frac{S+R}{K} \right) - (\bar{\alpha}\Lambda + \bar{\gamma}) S - (1 - h_1(t)) \bar{q} \Lambda S - (1 - h_2(t)) a R S \right] \lambda_1 \\
& + \left[\beta_R R \left(1 - \frac{S+R}{K} \right) + (1 - h_1(t)) \bar{q} \Lambda S + (1 - h_2(t)) a R S - \bar{\gamma} R \right] \lambda_2,
\end{aligned}
\tag{23}
$$

其中，向量 $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2)$ 是伴随变量的集合，它们决定了与问题（1）相关联的伴随系统。最优系统由伴随系统和状态方程定义。可以得到以下结果。

定理 4. 对于问题 (1)，存在相应的最优解 $(S^*(t), R^*(t))$ 使 $J(\boldsymbol{h})$ 在 $[0, T]$ 中达到最小值。此外，存在一个伴随函数 $\lambda(t) = (\lambda_1(t), \lambda_2(t))$，满足以下伴随系统：

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_1 = & -\beta_S \lambda_1 + \dfrac{\beta_S}{K}(2S + R)\lambda_1 + (\bar{\alpha}\Lambda + \bar{\gamma})\lambda_1 - (1 - h_1)\bar{q}\Lambda(\lambda_2 - \lambda_1) \\ & -(1 - h_2)aR(\lambda_2 - \lambda_1) + \dfrac{\beta_R R}{K}\lambda_2, \\ \dot{\lambda}_2 = & -c - \beta_R \lambda_2 + \dfrac{\beta_S S}{K}\lambda_1 + \dfrac{\beta_R}{K}(S + 2R)\lambda_2 - (1 - h_2)aS(\lambda_2 - \lambda_1) + \bar{\gamma}\lambda_2, \end{cases} \tag{24}$$

并满足横截条件 $\lambda_i(t) = 0$ （对于 $i = 1, 2$），使得最优控制满足 *fy:*

$$\begin{aligned} h_1^* &= \min\left\{\max\left\{0, \frac{-w_1 - \bar{q}\Lambda S(\lambda_1 - \lambda_2)}{2w_2}\right\}, 1\right\}, \\ h_2^* &= \min\left\{\max\left\{0, \frac{-b_1 - aRS(\lambda_1 - \lambda_2)}{2b_2}\right\}, 1\right\}. \end{aligned} \tag{25}$$

证明的详细内容见附录A.3。

5. 数值模拟

本节通过一个案例研究，考察使用模型（大肠杆菌 1）的种群增长。 大肠杆菌 是一种通常栖息于温血生物肠道中的细菌。新鲜粪便中的细菌可迅速繁殖，但其数量会随时间逐渐减少Berry 和 Miller(2005)。致病菌株的 大肠杆菌 主要通过粪口传播致病。人们使用多种抗微生物药物对抗 大肠杆菌，其疗效各不相同。例如，氨苄西林在欧洲和拉丁美洲被广泛处方Mortazavi-Tabatabaei、Ghaderkhani、Nazari、Sayehmiri、Sayehmiri 和 Pakzad (2019)。该病原体对氨苄西林具有高度耐药性。研究发现，阿米卡星、庆大霉素或妥布霉素是最有效的药物Rahal Jr、Simberkoff、Kagan 和 Moldover(1976)。这些信息对本案例研究至关重要，因为它们为数学模型中的参数选择提供了依据。

根据Riaño-Moreno、Romero-Leiton 和 Prieto （2022），大肠杆菌 的耐药率以及大肠杆菌 的多重耐药率因所在地区而异。欧洲国家可分为三个地区群组：南欧国家、中欧国家和北欧国家。在较寒冷的国家，抗生素清除敏感菌的比率较高；而在较温暖、位置更靠南的国家，抗生素的效果较差Pepi 和 Focardi （2021）。寒冷国家与温暖国家的抗微生物药物耐药性水平存在差异，这可归因于环境条件、医疗实践和微生物行为等多种因素。首先，寒冷国家通常冬季漫长、气温较低。这种寒冷环境可能有利于特定细菌菌株的存活和持续存在Hance、van Baaren、Vernon 和 Boivin （2007）。其次，寒冷国家通常拥有完善的医疗基础设施，包括健全的感染控制措施和严格的抗微生物药物处方指南。相比之下，一些温暖国家可能难以实施有效的感染控制措施、确保妥善开展抗微生物药物管理，并维持充足的医疗基础设施Oaks Jr、Shope、Lederberg 等 （1992）。第三，在温暖国家，畜牧业等农业活动可能会将抗微生物药物用作促生长剂或预防措施。在农业中使用抗微生物药物，可能导致环境、食物链和社区中耐药病原体的筛选和传播Oaks Jr 等（1992）。最后，微生物在寒冷和温暖环境中的适应和进化方式可能有所不同。耐寒微生物可能具有独特的遗传特征，使其能够在寒冷条件下繁衍并抵抗抗微生物药物Wani、Akhtar、Sher、Navarrete 和 Américo-Pinheiro （2022）。

我们利用 EARS-Net 的数据，计算了 大肠杆菌 对庆大霉素和阿莫西林的耐药性及多重耐药性的平均百分比，作为数值实验的一部分。根据这些数据，与庆大霉素（氨基糖苷类抗生素）相比，阿莫西林（属于氨基青霉素类）被认为是治疗 大肠杆菌 感染效果较差的抗生素，欧洲所有地区均是如此 Darras-Joly、Bedos、Sauve、Moine、Vallee、Carbon 和 Azoulay-Dupuis （1996）。事实上，一些研究提供了证据，支持

表 3模型（1）的固定参数值。时间单位为小时。

参数	值	参考文献
β_S	8	EARS-Net，Riaño-Moreno 等（2022）
β_R	0.64	EARS-Net，Riaño-Moreno 等人（2022）
h_1	0.5	假设
h_2	0.5	假设
a	1	假设
K	1e5	EARS-Net，Riaño-Moreno 等人 （2022）

表 4欧洲地理区域中阿莫西林和庆大霉素接触条件下敏感细菌清除率及突变率的数值。时间以小时为单位。数据取自 EARS-Net。

参数	北欧		中欧		南欧	
	阿莫西林	庆大霉素	阿莫西林	庆大霉素	阿莫西林	庆大霉素
$\bar{\alpha}$	0.56	0.92	0.4	0.88	0.36	0.79
$\bar{q}$	0.44	0.088	0.60	0.12	0.64	0.21

表5欧洲北部庆大霉素给药速率的数值。时间以小时为单位。这些数据取自EARS-Net。

参数	Low	标准	High
Λ	12	8	4

表 6欧洲南部免疫系统对阿莫西林消除率的取值。RISH 表示健全的免疫系统宿主；CISH 表示免疫功能受损宿主；SCISH 表示免疫系统严重受损宿主。时间以小时为单位。这些数据取自 EARS-Net。

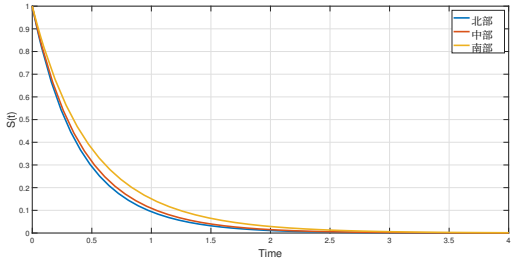
参数	RISH	CISH	SCISH
$\bar{\gamma}$	2.4	1.5	0.9

在治疗由 大肠杆菌 引起的感染时，庆大霉素优于阿莫西林的疗效，Olson、Ceri、Morck、Buret 和 Read（2002）；Olorunmola、KolawoleandLamikanra（2013）。

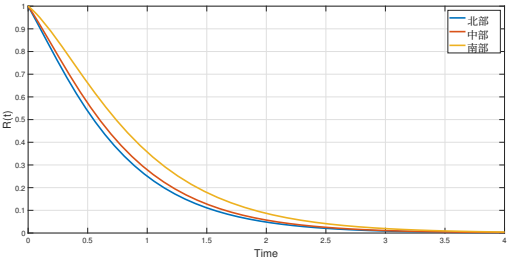
根据 EARS-Net 和 Riaño-Moreno 等人 (2022) 中的数据，实验过程中某些参数值被假定为恒定，包括以 50% 效率运行的固定控制参数（h_1=h_2=0.5）。这些具体数值见表 3。另一方面，其余参数，例如敏感细菌消除率（$\bar{\alpha}$）、突变率（$\bar{q}$）、抗生素给药率（Λ）以及免疫系统对抗微生物药物的消除率（$\bar{\gamma}$），则被视为变量，取决于地理区域（欧洲北部、中部或南部）以及所使用的抗生素类型（阿莫西林或庆大霉素）。有关这些参数值的详细信息见表 4 （用于 $\bar{\alpha}$ 和 $\bar{q}$ 变化）、表 5 （用于 Λ 变化）以及表 6 （用于 $\bar{\gamma}$变化）。

因此，我们的数值实验旨在展示三种不同的情景。第一种情景考察在欧洲不同地理区域中，阿莫西林和庆大霉素的 $\bar{\alpha}$ 和 $\bar{q}$ 变化所产生的影响。第二种和第三种情景则着重深入分析最关键的情景（南欧国家供应阿莫西林）。具体而言，第二种情景探讨 Λ变化的影响，第三种情景则考察 $\bar{\gamma}$变化的影响。本节最后，我们将开展涉及可变控制量（h_1 和 h_2）的数值实验。

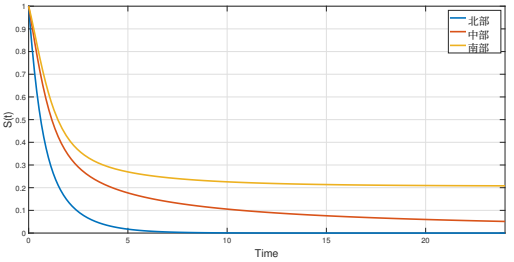
图 4 是通过数值模拟生成的，模拟中使用参数 $\Lambda = 8$ 和 $\bar{\gamma} = 2.4$，在初始条件 (1,0) 下施用庆大霉素和阿莫西林。该图展示了这些模拟的结果，比较敏感菌和耐药菌在三个欧洲地理区域中、不同敏感菌消除率（$\bar{\alpha}$）和突变率（$\bar{q}$）取值下的情况。由此可见，与庆大霉素相比，施用阿莫西林会使两种细菌种群的密度都更高。此外，欧洲三个区域之间存在明显差异：与北部国家相比，南部和中部国家受耐药菌流行率的影响更大。



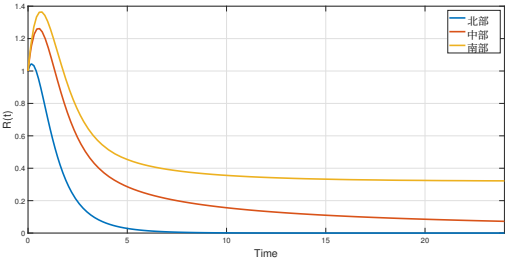
(a) 接受庆大霉素治疗的敏感菌



(b) 接受庆大霉素治疗的耐药菌



(c) 接受阿莫西林治疗的敏感菌



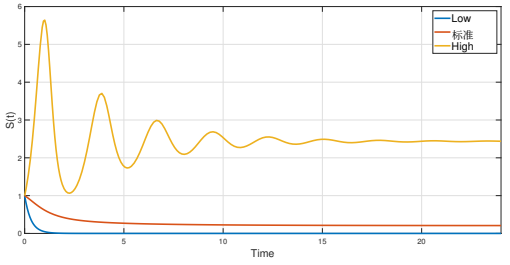
(d) 接受阿莫西林治疗的耐药菌

图4： 在欧洲不同地区施用庆大霉素（上）和阿莫西林（下）后，敏感菌和耐药菌的数值模拟结果。这里，$\Lambda = 8$ 和 $\bar{\gamma} = 2.4$，初始条件为 (1,0)。

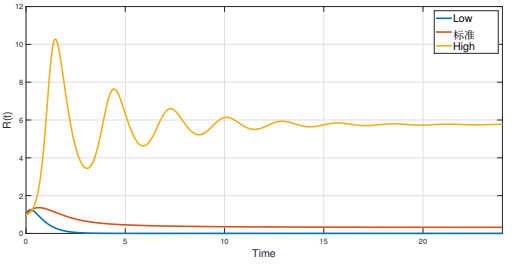
图5展示了南欧国家在给予阿莫西林时敏感菌和耐药菌的细菌密度。在此图中，我们展示了不同抗生素供给率下的这一情景 Λ（高、标准和低），并将 $\bar{\alpha} = 0.92$、$\bar{\gamma} = 2.4$和 $\bar{q} = 0.44$固定不变。该图显示，随着抗生素给药频率增加（Λ 值降低），敏感菌和耐药菌的密度均会上升，其变化过程中可观察到轻微振荡。相反，降低抗生素给药频率会导致这两类细菌的数量减少。

在图6中，我们考察了宿主免疫系统对阿莫西林消除率的影响，记为$\bar{\gamma}$，并考虑初始条件为 (0,1)。研究聚焦于三类宿主：免疫系统健全者（RISH）、免疫功能受损者（CISH）以及免疫系统严重受损者（SCISH）。该图显示，当宿主免疫系统严重受损时，敏感菌会出现轻微振荡。此外，免疫功能受损的患者随着时间推移对敏感菌负担的贡献最大。相比之下，耐药菌的动力学表现有所不同：免疫系统严重受损的患者表现出最高的耐药菌负担。

最后，在数值实验中，我们将 h_1 和 h_2 作为变量纳入方程（1）所定义的最优控制问题。我们的重点是评估在南欧国家使用庆大霉素和阿莫西林治疗细菌时实施控制的效果（见图 7），从而比较针对这两种抗生素的两种控制策略的效果。图 7 展示了数值实验的结果。结果显示，实施两种控制策略有效减少了两类细菌种群，即敏感菌和耐药菌。具体而言，对敏感菌的控制产生了快速且略有振荡的动力学变化，使其几乎被消灭。值得注意的是，负责通过水平基因转移控制突变的控制变量 h_2，

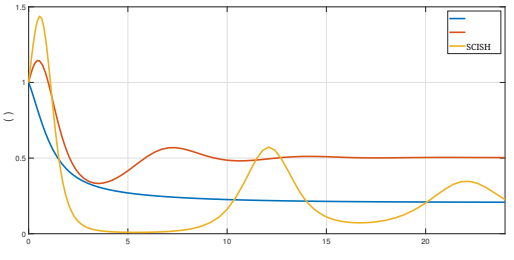


(a) 敏感菌。

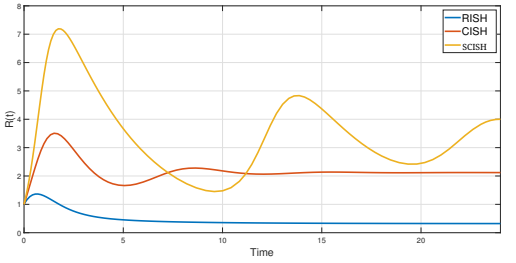


(b) 耐药菌。

图5： 在南欧给予阿莫西林后，针对不同抗生素供应量 Λ，对敏感菌 (a) 和耐药菌 (b) 进行的数值模拟。这里，$\bar{\alpha} = 0.92$、$\bar{\gamma} = 2.4$ 和 $\bar{q} = 0.44$，初始条件为 (1,0)。



(a) 敏感菌。



(b) 耐药菌。

图6： 在南欧给予阿莫西林后，针对不同免疫反应宿主 $\bar{\gamma}$，对敏感菌 (a) 和耐药菌 (b) 进行的数值模拟。这里，$\bar{\alpha}$=0.56 和 $\bar{q}$=0.44，初始条件为 (1,0)。

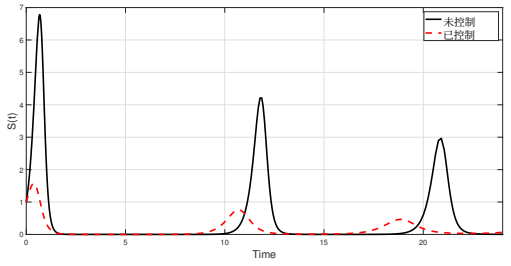
在控制敏感菌种群方面付出了最大的努力。相比之下，使用这两种抗生素控制耐药菌更具挑战性，尽管其种群数量随时间推移而下降。值得注意的是，代表控制细菌暴露于抗生素后获得的突变的控制变量 h_1，在控制耐药菌种群方面付出了最大努力。这些发现凸显了控制变量 h_1 和 h_2 在分别管理敏感菌和耐药菌种群方面的不同作用。

6. 讨论

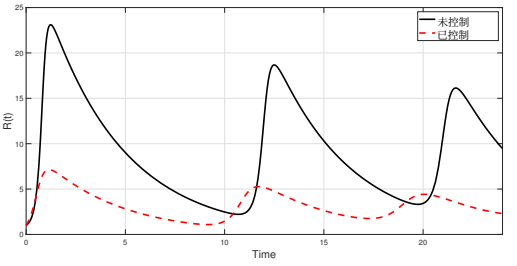
本研究旨在应对抗微生物药物耐药性（AMR）这一紧迫的全球性问题，它对公共卫生构成重大威胁。研究提出了一个简单的确定性数学模型，其中敏感菌和耐药菌在环境中相互作用，而可移动遗传元件的存在取决于耐药菌。研究对模型的定性性质进行了全面分析，并据此提出了一个最优控制问题，强调避免突变和水平基因转移是主要控制策略的重要性。

此外，研究利用欧洲抗微生物药物耐药性监测网络（EARS-Net）的数据开展了一项案例研究，重点考察大肠杆菌 对庆大霉素和阿莫西林的耐药率及多重耐药比例在北欧、中欧和南欧的情况。理论结果和数值实验揭示了在南欧地区通过使用阿莫西林控制耐药性传播所面临的挑战。这些发现凸显了在控制耐药性时考虑宿主免疫系统关键作用的必要性。

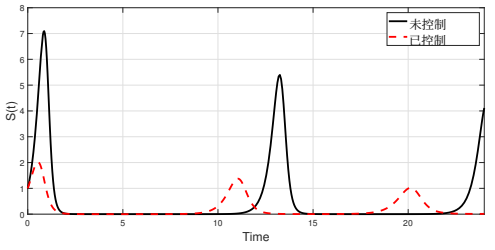
在对欧洲三个不同地区的敏感菌和耐药菌负荷进行模拟时，结果显示，使用阿莫西林会使两类细菌种群的密度均高于使用庆大霉素。此外，欧洲三个地区之间出现了明显差异，其中



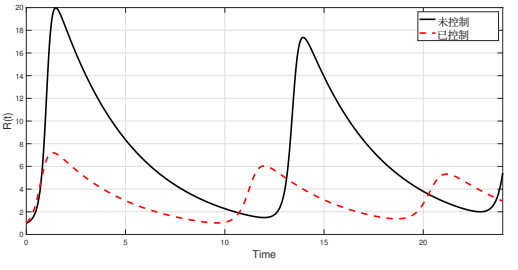
(a) 使用庆大霉素控制敏感菌



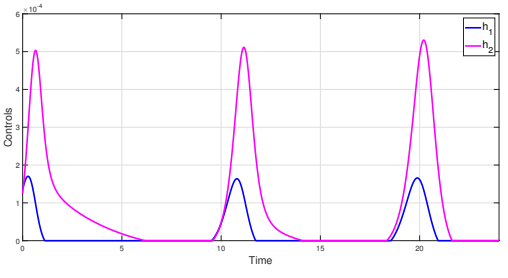
(b) 使用庆大霉素控制耐药菌



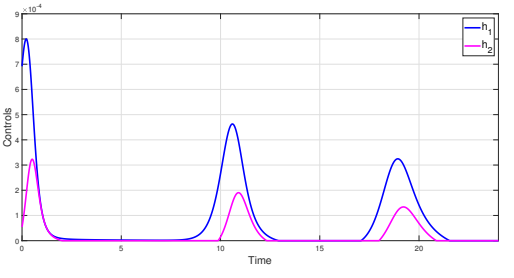
(c) 使用阿莫西林控制敏感菌



（d）阿莫西林控制耐药菌



（e）庆大霉素的控制行为



（f）阿莫西林的控制行为

图7： 在南欧国家使用庆大霉素和阿莫西林治疗大肠杆菌 时的控制措施实施对比。

与北部国家相比，南部和中部国家的耐药菌流行率受到的影响更为严重。

在南欧国家供应阿莫西林的情况下，随着抗生素给药增加，敏感菌和耐药菌的密度均有所上升，其行为呈现轻微波动。相反，降低抗生素给药频率会使这两类细菌的数量减少。

在研究宿主免疫系统对阿莫西林消除率的影响时，考察了三类宿主——免疫系统健全者（RISH）、免疫功能受损者（CISH）以及免疫系统严重受损者（SCISH）——结果发现，当宿主免疫系统严重受损时，敏感菌表现出轻微的振荡行为。此外，研究观察到，免疫功能受损者在易感菌负担随时间增加的过程中发挥了显著作用，而免疫系统严重受损者对耐药菌负担随时间的发展则表现出更大的影响。

在南欧国家使用庆大霉素和阿莫西林治疗细菌时纳入变量 h_1 和 h_2 后，研究发现，实施两种控制策略可有效减少敏感菌和耐药菌这两类细菌种群。具体而言，敏感菌种群迅速下降并呈现振荡动力学，最终几近消失。值得注意的是，负责

通过水平基因转移管理突变的控制变量 h_2 ，对控制敏感菌种群的效果最为显著。相比之下，尽管耐药菌种群随时间推移而减少，但使用这两种抗生素控制耐药菌仍更具挑战性。有趣的是，代表控制细菌暴露于抗生素后获得的突变的 h_1，在控制耐药菌种群方面所需的努力最大。这些发现凸显了控制变量 h_1 和 h_2 在管理敏感菌和耐药菌种群方面所发挥作用的差异。

本研究阐明了在欧洲不同抗生素和免疫系统条件下，敏感菌与耐药菌种群的动力学。这些发现表明，与使用庆大霉素相比，阿莫西林给药会导致敏感菌和耐药菌的密度均更高。此外，还出现了显著的地区差异：南部和中部国家所承受的耐药菌负担比北部国家更重。本研究为不同抗生素、免疫系统条件和控制策略下细菌种群的动力学提供了宝贵见解。这些发现有助于我们理解管理细菌耐药性所面临的挑战，并强调了根据细菌种群和治疗条件的具体特征采取定制化方法的重要性。

总之，本研究主要关注敏感菌与耐药菌之间的相互作用、缓解耐药性的控制策略，以及免疫系统条件的影响。研究针对欧洲国家阿莫西林和庆大霉素给药的具体情况提供了见解，并突出了耐药菌负担的地区差异。然而，本研究存在一些局限性。首先，本研究仅聚焦于欧洲国家，这可能与全球抗微生物药物耐药性格局有所不同。研究结果和观察可能不适用于欧洲以外的地区，因为不同的因素和动力学可能会影响耐药性的传播与控制。其次，本研究主要探讨了大肠杆菌种群的动力学，其结论可能无法推广至其他细菌物种。第三，尽管本研究考察了抗生素给药和免疫系统条件对细菌种群的影响，但未考虑其他可能影响抗微生物药物耐药性的因素，例如抗生素使用模式、感染控制措施或细菌菌株的遗传变异。这些额外因素可有助于更全面地理解复杂的抗微生物药物耐药性动力学。仍需开展进一步研究和跨学科协作，以制定有效策略来应对抗微生物药物耐药性并保障公共卫生。

致谢

A. Peterson 和 P. Aguirre 感谢 Proyecto UTFSM PILI1906 和 Proyecto Basal CMM Universidad de Chile 提供的支持。J. Romero、K. Acharya 和 B. Nasri 感谢新发感染 One Health 建模网络（OMNI-RÉUNIS）提供的支持，该网络由加拿大自然科学与工程研究委员会（NSERC）和加拿大公共卫生署（PHAC）提供资金支持。

CRediT 作者贡献声明

Alissen Peterson：概念化、数据整理、正式分析、撰写——初稿、可视化。**Jhoana P. Romero-Leiton：**概念化、数据分析、方法学、正式分析、撰写——审阅与编辑、监督、资源。**Pablo Aguirre：**概念化、方法学、正式分析、撰写——审阅与编辑、监督、资源。**Kamal R. Acharya：**概念化、方法学、撰写——审阅与编辑。**Bouchra Nasri：**概念化、方法学、撰写——审阅与编辑。

参考文献

Berry, E.D., Miller, D.N., 2005. 肉牛育肥场土壤水分和粪肥含量：II. 对大肠杆菌 O157 的影响。《环境质量杂志》34, 656–663. Bilinski, J., Robak, K., Peric, Z., Marchel, H., Karakulska-Prystupiuk, E., Halaburda, K., Rusicka, P., Swoboda-Kopec, E., Wroblewska, M., Wiktor- Jedrzejczak, W., 等，2016. 肠道定植抗生素耐药菌对异基因造血干细胞移植结局的影响：一项回顾性单中心研究。《血液与骨髓移植生物学》22, 1087–1093. 生物医学科学系，奥克兰大学威廉·博蒙特医学院，R.M.U., 2018. 细菌抗微生物药物耐药机制概述。Birkegård, A.C., Halasa, T., Toft, N., Folkesson, A., Græsbøll, K., 2018. 请提供更多数据：抗微生物药物耐药数学模型的系统综述。《抗微生物药物耐药与感染控制》7, 117. URL: https://doi.org/10.1186/s13756-018-0406-1. Bonhoeffer, S., Lipsitch, M., Levin, B.R., 1997 94, 12106 12111 . 评估预防抗生素耐药的治疗方案。《美国国家科学院院刊》– .

Chehrazi, N., Cipriano, L., Enns, E., 2019. 耐药性动力学：传染病的最优控制。可见于 SSRN URL: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2927549. Darras-Joly, C., Bedos, J.P., Sauve, C., Moine, P., Vallee, E., Carbon, C., Azoulay-Dupuis, E., 1996. 阿莫西林与庆大霉素联合用药，对高度耐青霉素且耐受青霉素的肺炎链球菌菌株在小鼠肺炎模型中的协同作用。《抗微生物药物与化疗》40, 2147–2151. DAŞBAŞI, B., 2016. 免疫系统与细菌负荷之间的动力学 URL: https://www.semanticscholar.org/paper/Dynamics-between-Immune-System-Bacterial-Loads-Dasbasi/439e0f6a71bd34224359a06854dceb68ba21483f. Daşbaşı, B., 2017. 局部细菌感染情况下细菌对多种抗生素耐药性的分数阶数学建模。《萨卡里亚大学理学院学报》21, 442–453. URL: http://dergipark.gov.tr/saufenbilder. Daşbaşı, B., Öztürk, İ., 2016 5, 408 10 1186 40064 016 2017 8 . 细菌对多种抗生素耐药性及免疫系统反应的数学建模。SpringerPlus . URL: https://doi.org/ . /s - - - . Daşbaşı, B., Öztürk, İ., Menekşe, N., 2018. 利用多阶分数阶微分方程数学模型，分析特定免疫系统细胞和多种抗生素治疗对感染的影响。《国际工程与应用科学杂志》10, 207–236. URL: https://doi.org/10.24107/ijeas.458642. EARS-Net, . 欧洲抗微生物药物耐药性监测网络（EARS-Net）。URL: https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/ networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data. Esteva, L., Ibargüen-Mondragón, E., 2018. 结核分枝杆菌对抗生素耐药的基本方面建模。《数学研究》67, 69–88. URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s11587-017-0347-7. Hance, T., van Baaren, J., Vernon, P., Boivin, G., 2007. 从气候变化的角度看极端温度对寄生蜂的影响。《昆虫学年评》52, 107–126. Hoge, C.W., Gambel, J.M., Srijan, A., Pitarangsi, C., Echeverria, P., 1998. 泰国分离出的腹泻病原体抗生素耐药趋势：15年观察。《临床传染病》26, 341–345. Ibargüen-Mondragón, E., Esteva, L., 2013. 抗生素敏感型和耐药型结核分枝杆菌之间的相互作用。《数学生物科学》246, 84–93. URL: https://doi.org/10.1016/j.mbs.2013.08.005. Ibargüen-Mondragón, E., Esteva, L., Burbano-Rosero, E.M., 2018. 结核分枝杆菌在肉芽肿中生长的数学模型。《数学生物科学与工程》15, 407. Ibargüen-Mondragón, E., Mosquera, S., Cerón, M., Burbano-Rosero, E.M., Hidalgo-Bonilla, S.P., Esteva, L., Romero-Leitón, J.P., 2014. 由自发突变导致细菌对多种抗生素耐药的数学建模。《生物系统》117, 60–67. URL: https: //doi.org/10.1016/j.biosystems.2014.01.005. Ibargüen-Mondragón, E., Romero-Leiton, J.P., Esteva, L., Burbano-Rosero, E.M., 2016. 通过突变和质粒研究细菌抗生素耐药性的数学建模。《生物系统杂志》24, 129–146. URL: https://doi.org/10.1142/S0218339016500078. Ibargüen-Mondragón, E., Romero-Leiton, J.P., Esteva, L., Gómez, M.C., Hidalgo-Bonilla, S.P., 2019. 由突变和质粒导致细菌抗生素耐药性的模型：稳定性与周期解。《应用数学建模》76, 238–251. URL: https://doi.org/10.1016/j.apm.2019.06.017. Jin, S., Niu, L., Wang, G., Zou, X., 2015. 细胞对抗生素反应中细胞生长的数学建模与非线性动力学分析。《国际分岔与混沌杂志》25, 1540007. URL: https://doi.org/10.1142/S0218127415400076. J.P.Romero-Leiton, E.M., 2014. 关于细菌对杀菌性和抑菌性抗生素的耐药性。Komolafe, O., 2003. 细菌抗生素耐药性：一个新兴的公共卫生问题。《马拉维医学杂志》15, 63–67. Leclerc, Q.J., Lindsay, J.A., Knight, G.M., 2019. 用数学建模研究细菌中抗微生物药物耐药基因的水平转移：领域现状与建议。《英国皇家学会界面杂志》16, 20190260. URL: https://doi.org/10. 1098/rsif.2019.0260. Leung, K., Lipsitch, M., Yuen, K.Y., Wu, J.T., 2017. 流行病期间抗病毒药物耐药性流感毒株适应性的监测：一项数学建模研究。《柳叶刀·传染病》17, 339–347. doi:10.1016/S1473-3099(16)30465-0. Merdan, M., Bekiryazici, Z., Kesemen, T., Khaniyev, T., 2017. 细菌耐药性随机模型与随机模型的比较。《差分方程进展》2017, 133. URL: https://advancesindifferenceequations.springeropen.com/articles/10.1186/ s13662-017-1191-5. Mondragón, E.I., Esteva, L., 2016 12, . 31 43 =6290173 关于巨噬细胞和针对结核分枝杆菌的细胞毒性T淋巴细胞反应的简单数学模型。《Sigma》– . URL: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo . Mortazavi-Tabatabaei, S.A.R., Ghaderkhani, J., Nazari, A., Sayehmiri, K., Sayehmiri, F., Pakzad, I., 2019. 尿路感染中的抗菌药物耐药模式：系统综述与荟萃分析。《国际预防医学杂志》10. Mostefaoui, I., 2014. 描述受污染河流中抗生素耐药菌数量的模型的数学分析。《应用科学中的数学方法》37, 1956–1973. URL: https://doi.org/10.1002/mma.2949. Moussa Barro, A.G., Ouedraogo, D., 2018. 具有一般发病率函数和时滞的易感者-感染者-康复者流行病模型的最优控制 20. Munita, J.M., Arias, C.A., 2016. 抗生素耐药机制。《细菌病原体的毒力机制》，481–511URL: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. Newell, D.G., Koopmans, M., Verhoef, L., Duizer, E., Aidara-Kane, A., Sprong, H., Opsteegh, M., Langelaar, M., Threfall, J., Scheutz, F., 等，2010. 食源性疾病——20年前的挑战依然存在，而新的挑战仍不断出现。《国际食品微生物学杂志》139, S3–S15. Oaks Jr, S.C., Shope, R.E., Lederberg, J., 等，1992. 新发传染病：美国面临的微生物威胁。Olorunmola, F.O., Kolawole, D.O., Lamikanra, A., 2013. 尿路感染病例中大肠杆菌菌株的抗生素耐药性和毒力特性。《非洲传染病杂志》7, 1–7. Olson, M.E., Ceri, H., Morck, D.W., Buret, A.G., Read, R.R., 2002. 生物膜细菌：形成及对抗生素的比较敏感性。《加拿大兽医研究杂志》66, 86.

Pepi, M., Focardi, S., 2021. 水产养殖中的抗生素耐药菌与气候变化：地中海地区健康面临的挑战。《国际环境研究与公共卫生杂志》18, 5723. Permatasari, A., Tjahjana, R., Udjiani, T., 2018. 糖尿病患者群体数学模型中最优控制的存在性与特征，载于：《物理学杂志：会议系列》，第 1–6 页。 Petrie, B., Barden, R., Kasprzyk-Hordern, B., 2015. 废水与环境中新兴污染物综述：当前认知、研究不足领域及未来监测建议。《水研究》72, 3–27. doi:10.1016/j.watres.2014.08.053. Pontryagin, L.S., Boltyanskii, V.G., Gamkrelidze, R.V., Mishchenko, E.F., 1962.《最优过程的数学理论》。纽约和伦敦：Interscience 出版社。 Rahal Jr, J.J., Simberkoff, M.S., Kagan, K., Moldover, N.H., 1976. SCH 20569 和阿米卡星对庆大霉素敏感及耐药菌的杀菌效力。《抗微生物药物与化疗》9, 595–599. Riaño-Moreno, J., Romero-Leiton, J.P., Prieto, K., 2022. 治理和社会经济因素对欧洲铜绿假单胞菌多重耐药的贡献。Antibiotics , 212. Romero-Leiton, J.P., Prieto, K., Reyes-Gonzalez, D., Fuentes-Hernandez, A., 2022. 应用于复杂微生物群落的最优控制与贝叶斯推断。《数学生物科学与工程》19, 6860–6882. Stilianakis, N.I., Perelson, A.S., Hayden, F.G., 1998. 流感流行期间耐药性的出现：数学模型带来的启示。《传染病杂志》177, 863–873. Ternent, L., Dyson, R.J., Krachler, A.M., Jabbari, S., 2015. 在抗生素与抗毒力联合治疗模型中，细菌适应度决定抗生素耐药菌和敏感菌的种群动态。《理论生物学杂志》372, 1–11. URL: https://doi.org/ 10.1016/j.jtbi.2015.02.011. Wani, A.K., Akhtar, N., Sher, F., Navarrete, A.A., Américo-Pinheiro, J.H.P., 2022. 微生物对不同环境条件的适应：演化形成的遗传与细胞系统的分子视角。《微生物学档案》204, 144.

A. 附录

A.1. 引理1的证明

为确认 Ω 是一个陷获区域，必须证明由系统（4）右端项描述的向量场在边界 ∂Ω上的所有点处始终指向 Ω 。（4）中垂直于图1 所示绿色边界的部分为

$$(f_1(0,y), f_2(0,y)) \cdot (1,0) = f_1(0,y) = 0,$$

其中 $0 \leq y \leq 1$。因此，位于 y轴上的绿色边界保持不动，因而是不变的。因此，（4）的任何轨迹都不能穿过绿色边界进入第二象限。此外，点 $(0,0)$ 是一个平衡点，且在 $(0,1)$处，向量场表现如下：

$$(f_1(0,1), f_2(0,1)) = (0,-\gamma),$$

因此，相应的轨道在 $t > 0$ 内保持在绿色边界上。

类似　因此，图1中，沿垂直于蓝色边界方向的分量为

$$(f_1(x,0), f_2(x,0)) \cdot (0,1) = f_2(x,0) = (1-h_1)qx \geqslant 0.$$

根据定义 $(1-h_1) \geqslant 0$， $q > 0$ 且 $0 < x < 1$。若 $h_1 > 0$ 向量场 (4) 沿着蓝色开边界上的点指向 Ω的内部，则轨道总是沿集合 Ω 进入 $y = 0$，其中 $0 < x < 1$。在特殊情形 $h_1 = 0$ 下，整个 x-轴是不变的，因此，从 Ω 出发的轨道无法穿过它进入 $y < 0$ 半平面。

类似地，由于我们有，轨道总是沿黑色开边界线进入 Ω

$$(f_1(x,1-x), f_2(x,1-x)) \cdot (-1,-1) = -f_1(x,1-x) - f_2(x,1-x) = x\alpha + \gamma > 0,$$

当 $0 < x < 1$时。

最后，在点 $(1,0)$ 处，向量场

$$(f_1(1,0), f_2(1,0)) = \big(-(\alpha+\gamma) - (1-h_1)q, (1-h_1)q\big)$$

由于……，它指向 Ω 的内部

$$-1 < \frac{(1-h_1)q}{-(\alpha+\gamma) - (1-h_1)q} \leq 0,$$

因此，相应的轨道保持在 Ω for $t > 0$ 中。

因此， Ω 是一个闭连通集，使得从 ∂Ω 出发的轨道对于每个 $t > 0$都保持在 Ω中。

A.2. 条件 $p(y_{max}) < 0$的证明

$$
\begin{aligned}
p(y_{max}) &= -a_2 y_{max}^2 + a_1 y_{max} + a_0 \\
&= -\left[h_{r2}(R_s + h_s) - h_s R_r\right]\left(\frac{R_s - 1}{h_s + R_s}\right)^2 \\
&\quad + \left[h_{r2}(R_s - 1) - h_{r1} q (R_s + h_s) + R_r - R_s\right]\left(\frac{R_s - 1}{h_s + R_s}\right) + h_{r1} q (R_s - 1) \\
&= \frac{-h_{r2}(R_s - 1)^2}{h_s + R_s} + h_s R_r \left(\frac{R_s - 1}{h_s + R_s}\right)^2 + \frac{h_{r2}(R_s - 1)^2}{h_s + R_s} - h_{r1} q (R_s - 1) \\
&\quad + \frac{(R_r - R_s)(R_s - 1)}{h_s + R_s} + h_{r1} q (R_s - 1) \\
&= \frac{R_s - 1}{h_s + R_s}\left(h_s R_r \frac{R_s - 1}{h_s + R_s} + R_r - R_s\right) \\
&= \frac{R_s - 1}{(h_s + R_s)^2}\left(h_s R_r R_s - h_s R_r + (R_r - R_s)(h_s + R_s)\right) \\
&= \frac{R_s - 1}{(h_s + R_s)^2}\left(h_s R_r R_s - h_s R_r + R_r h_s - R_s h_s + R_r R_s - R_s^2\right) \\
&= \frac{R_s - 1}{(h_s + R_s)^2}\left(h_s R_r R_s - R_s h_s + R_r R_s - R_s^2\right).
\end{aligned}
$$

若 $R_r(h_s + 1) < h_s + R_s$，简单计算可得 $p(y_{max}) < 0$，因为 $\dfrac{R_s - 1}{(h_s + R_s)^2} > 0$。

A.3. 定理4的证明

将其应用于（1）时，庞特里亚金原理保证存在一个由伴随变量组成的向量 $\boldsymbol{\lambda}$，其各分量满足以下条件：

$$
\begin{aligned}
&\dot{\lambda}_1 = -\frac{\partial H}{\partial S}, \quad \lambda_1(T) = 0, \\
&\dot{\lambda}_2 = -\frac{\partial H}{\partial R}, \quad \lambda_2(T) = 0, \\
&H = \max_{h_i \in \mathcal{U}} H.
\end{aligned}
$$

将 H 对 S 和 R 的导数代入前述方程，可得系统（24）。哈密顿量的最优性条件为 $\dfrac{\partial H}{\partial} \mathbf{h}_\star = 0$. 这意味着

$$
\begin{aligned}
h_1 &= \frac{-w_1 - \bar{q}\Lambda S(\lambda_1 - \lambda_2)}{2w_2} \\
h_2 &= \frac{-b_1 - aRS(\lambda_1 - \lambda_2)}{2b_2}.
\end{aligned}
$$

因此，最优控制 h_1^* 和 h_2^* 由（25）给出，证明完毕。