arXiv:2302.03091v2 [math.PR] 6 Mar 2023

随机化学反应网络的比较定理

Felipe A. Campos[1, *]，Simone Bruno[2, *]，Yi Fu[1]，Domitilla Del Vecchio[2]，和 Ruth J. Williams[1]

[1]加利福尼亚大学圣迭戈分校数学系，地址：*9500 Gilman Drive,* 拉霍亚，*CA 92093-0112*。电子邮箱：(fcamposv,yif064,rjwilliams)@ucsd.edu[2]麻省理工学院机械工程系，地址：*77 Massachusetts Avenue,* 剑桥，*MA 02139*。电子邮箱：(sbruno,ddv)@mit.edu[*]这些作者贡献相同：*F. A. Campos* 和 *S. Bruno*

摘要。 连续时间马尔可夫链常被用作化学反应网络的随机模型，尤其是在快速发展的系统生物学领域。对于这些随机化学反应网络（SCRNs），一个根本问题是理解其随机行为如何依赖于化学反应速率参数。为解决这一问题，本文提出称为比较定理的理论工具，为随机化学反应网络提供随机序结果。这些定理给出了网络模型中参数单调依赖的充分条件，使我们能够在适当条件下了解其瞬态行为和稳态行为。这些定理利用了随机化学反应网络的结构性质，这些性质超越了一般连续时间马尔可夫链所具有的性质。此外，我们还推导出两个定理，用于比较参数取值不同的随机化学反应网络的平稳分布和平均首次通过时间，或比较参数相同但初始条件不同的随机化学反应网络。这些工具适用于取值于一般状态空间（有限或可数无限）的随机化学反应网络，也可用于非质量作用动力学模型。当倾向函数有界时，我们的证明方法可以明确构造两个具有可比性的随机化学反应网络之间的耦合，从而能够以可比的方式同时模拟它们的样本路径。我们通过酶动力学模型以及染色质修饰介导的表观遗传调控模型，展示了这些结果的应用。

关键词。随机化学反应网络，单调性。

1 引言

1.1 概述

随机化学反应网络（SCRN）是一类连续时间马尔可夫链模型，用于描述化学系统在一系列反应作用下的随机动力学；这些反应会随时间改变有限集内各物种的分子数量。这些模型为生化系统的理论研究提供了框架，适用于细胞内病毒动力学等领域（参见 Srivastava 等人 [25] 和 Haseltine 和 Rawlings [17]），

酶动力学（例如参见 Kang 等人 [20] ）以及由染色质修饰介导的表观遗传调控（参见 Bruno 等人 [8] 近期提出的染色质调控模型）。

生化系统模型中最有趣的问题之一是：“改变反应速率参数会对系统动力学产生什么影响？”事实上，化学过程采用不同的速率参数，可能导致不同的随机行为。评估参数变化对系统动力学影响的一种方法，是利用随机过程的比较定理。更准确地说，这类定理给出了随机过程之间的不等式（关于这一主题的一般性参考，见 Muller & Stoyan [24] ）。

本文采用均匀化和耦合方法（见 Grassmann [14] 和 Keilson [21]），在可验证的充分条件下推导随机化学反应网络的比较定理。这些理论结果使我们得以提出两个新定理，可直接比较具有不同速率参数或初始条件的随机化学反应网络的平均首次通过时间和平稳分布。我们将这些定理应用于若干示例，以说明如何利用它们理解关键生物学参数对随机行为的影响。尽管我们的研究主要受随机化学反应网络研究的启发，但我们将定理表述在连续时间马尔可夫链的框架下；这类链的状态空间是 $\mathbb{Z}_+^d$ 的子集（由非负整数项构成的 d 维向量集合），且所有可能的转移向量构成一个有限集。因此，这些定理也适用于具有与随机化学反应网络相似特征的其他问题。此外，对于满足我们条件且转移强度有界的情形，我们给出了两个可比较马尔可夫链的明确耦合方式，可据此同时模拟这两个链，使其样本路径呈单调关联。

本文的结构如下：在第2 节，我们介绍本文所需的随机化学反应网络背景知识。在第3节中给出主要结果，并在第5节提供证明。在第4 节中，我们将理论工具应用于若干示例，例如由染色质修饰引起的表观遗传调控和酶动力学。第6节给出总结性评论。补充信息（SI）文件包含本文主要结果和示例的进一步细节及扩展。

1.2 相关工作

随着系统生物学领域不断发展，近年来对化学反应网络的数学研究取得了大量进展。关于比较结果，研究人员已经针对化学反应网络确定性模型的单调性开展了大量工作，即研究描述物种浓度动力学的常微分方程系统。例如，Angeli 等人 [5]提出了一种基于反应速率相对于物种浓度的单调性、用于确定模型全局稳定性的方法。最近，Gori 等人 [13]提出了充分条件，用于验证任意正时间下物种浓度相对于其初始浓度具有单调性。然而，这些工作并未涉及参数变化如何影响随机模型的行为。

据我们所知，尚无针对随机化学反应网络中随机序的系统研究。从更一般的层面来看，已有针对随机过程的定理，并将其专门应用于排队系统和点过程等特定类别（参见 Muller & Stoyan [24] 的入门

介绍）。对于马尔可夫链，Massey 的研究 [22] 尤其值得关注，因为他根据无穷小生成元建立了比较连续时间马尔可夫链的判据。关于 Massey 之前的相关研究，[22]中有很好的总结。特别是，Kamae 等人 [19] 证明，对于马尔可夫过程，在所有固定时刻以及所有偏序起始点上，转移概率函数之间的比较都可以通过这些马尔可夫过程的不同版本之间的逐路径随机比较来实现。与 Massey 的研究相比，我们的结果为随机比较提供了更简明的条件和扩展的结果，并利用了随机化学反应网络的结构。此外，与 Massey 不同，我们不要求离开每个状态的速率具有均匀上界。另外，在满足这一假设时，我们明确构造了定义在同一概率空间上的随机过程版本，使其样本路径具有可比较性。关于我们的工作与 Massey 的研究之间关系的更多细节，见备注 3.2。与分布在有限个时刻的敏感性分析研究不同，后者只考虑参数的局部变化（例如参见 Gunawan 等人 [15], Gupta &Khammash [16] 及其中的参考文献），我们的工作针对参数的全局变化，提供了随机过程之间的样本路径比较。

1.3 符号与术语

用 $\mathbb{Z}_+ = \{0, 1, 2, \ldots\}$ 表示非负整数的集合。对于整数 $d \geq 1$，用 $\mathbb{Z}_+^d$ 表示元素属于 $\mathbb{Z}_+$的 d 维向量的集合。对于任意整数 $d \geq 1$，令 $\mathbb{R}^d$ 表示 d 维欧几里得空间。通常将 $\mathbb{R}^1$记作 $\mathbb{R}$。用 $\mathbb{R}_+^d$ 表示满足对每个 $1 \leq i \leq d$都有 $x_i \geq 0$ 的向量 $x \in \mathbb{R}^d$ 的集合。对于 $x \in \mathbb{R}^d$，令$\|x\|_\infty = \sup_{1 \leq i \leq d} |x_i|$ 表示上确界范数。本文中，空集上的求和视为 0。

集合 $\mathcal{X}$ 上的二元关系 $\preccurlyeq$ 称为自反的，若对每个 $x \in \mathcal{X}$都有 $x \preccurlyeq x$；称为传递的，若对于每个 x、y、$z \in \mathcal{X}$，$x \preccurlyeq y$且 $y \preccurlyeq z$蕴含 $x \preccurlyeq z$；称为反对称的，若对于每个 x、$y \in \mathcal{X}$，$x \preccurlyeq y$且$y \preccurlyeq x$蕴含 $x = y$。预序是自反且传递的二元关系。偏序是反对称的预序。

本文中，概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F},\ \mathrm{P})$ 由样本空间 Ω、事件的 σ-代数 $\mathcal{F}$以及定义在 $(\Omega\ \mathcal{F})$ 上的概率测度 P 构成。我们称两个实值随机变量 Y，Y'（它们可能定义在不同的概率空间上）同分布，记作 $Y' \overset{\text{dist}}{=} Y$，如果它们的累积分布函数一致。本文讨论的所有随机过程都具有右连续样本路径，且其左极限也都存在且有限。

2 随机化学反应网络（SCRN）　　)

本节介绍随机化学反应网络的必要背景知识。关于这一主题的介绍，请参阅 Anderson 与 Kurtz [3] 。

我们假设存在有限的非空集合 $\mathcal{S} = \{\mathrm{S}_1, \ldots, \mathrm{S}_d\}$，其中包含 d **物种**；还存在有限的非空集合 $\mathcal{R} \subseteq \mathbb{Z}_+^d \times \mathbb{Z}_+^d$，表示化学**反应**。我们假设，对于每个 $w \in \mathbb{Z}_+^d$，都有 $(w, w) \notin \mathcal{R}$。集合 $\mathcal{S}$ 表示系统中参与**反应**的 d 种不同分子物种，这些反应 $\mathcal{R}$ 会改变每种物种的分子数量。对于每个 $(v^-, v^+) \in \mathcal{R}$，$d$维向量 v^- （即**反应物向量**）表示反应中消耗的每种物种的分子数量，而 v^+ （即**生成物向量**）表示生成的每种物种的分子数量

。该反应通常写作

$$\sum_{i=1}^{d}(v^-)_i \mathrm{S}_i \longrightarrow \sum_{i=1}^{d}(v^+)_i \mathrm{S}_i. \tag{2.1}$$

为避免使用不必要的符号，我们假设对于每个 $1 \le i \le d$，存在一个向量 $w = (a_1, \ldots\ldots, a_d)^T \in \mathbb{Z}_+^d$，使得 $a_i > 0$，从而 (w, v) 或 (v, w) 属于 $\mathscr{R}$，其中某个 $v \in \mathbb{Z}_+^d$ 满足此条件；也就是说，每个物种都是某个反应中的反应物或产物。

由于反应 $(v^-, v^+) \in \mathscr{R}$，每个物种的分子数量所发生的净变化由 $v^+ - v^-$ 描述，并称为相关的 **反应向量**。我们将反应向量的集合记为 $\mathcal{V} := \{v \in \mathbb{Z}^d \mid v = v^+ - v^-$，其中某个 $(v^-, v^+) \in \mathscr{R}\}$；令 $n := |\mathcal{V}|$ 表示 $\mathcal{V}$ 的大小，并将 $\mathcal{V}$ 的成员枚举为 $\{v_1, \ldots, v_n\}$。注意，$\mathcal{V}$ 不包含零向量，因为 $\mathscr{R}$ 不含有形如 (w, w) 的元素。不同的反应可能具有相同的反应向量。对于每个 $v_j \in \mathcal{V}$，我们考虑集合 $\mathscr{R}_{v_j} := \{(v^-, v^+) \in \mathscr{R} \mid v_j = v^+ - v^-\}$。这些反应向量生成 **化学计量子空间** $\mathcal{L} := \mathrm{span}(\mathcal{V})$。对于 $z \in \mathbb{R}^d$，我们称 $z + \mathcal{L}$ 为 **化学计量相容类**。

给定 $(\mathscr{S}, \mathscr{R})$，我们将考虑与之相关的连续时间马尔可夫链 $X = (X_1, \ldots\ldots, X_d)$，其状态空间 $\mathcal{X}$ 包含于 $\mathbb{Z}_+^d$，用于追踪每种物种的分子数量随时间的变化。粗略地说，X 的动态如下：给定当前状态 $x = (x_1, \ldots\ldots, x_d) \in \mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$，对于每个反应 $(v^-, v^+) \in \mathscr{R}$，都有一个时钟，它将在一段指数分布时间后响起（速率为 $\Lambda_{(v^-,v^+)}(x)$）。不同反应对应的时钟彼此独立。如果对应于 $(v^-, v^+) \in \mathscr{R}$ 的时钟最先响起，系统便在该时刻从 x 转移到 $x + v^+ - v^-$，随后该过程重复进行。现在我们将更详细地定义这个马尔可夫链。

考虑一个物种集合 $\mathscr{S}$ 和一个反应集合 $\mathscr{R}$、一个集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$ 以及一个函数族 $\{\Lambda_{(v^-,v^+)} : \mathcal{X} \longrightarrow \mathbb{R}_+\}_{(v^-,v^+)\in\mathscr{R}}$，满足对于每个 $x \in \mathcal{X}$ 和 $(v^-, v^+) \in \mathscr{R}$，若 $x + v^+ - v^- \notin \mathcal{X}$，则 $\Lambda_{(v^-,v^+)}(x) = 0$。现在，对于 $1 \le j \le n$、$v_j \in \mathcal{V}$，定义

$$\Upsilon_j(x) := \sum_{(v^-,v^+)\in\mathscr{R}_{v_j}} \Lambda_{(v^-,v^+)}(x). \tag{2.2}$$

注意，对于每个 $x \in \mathcal{X}$ 和 $1 \le j \le n$，如果 $x + v_j \notin \mathcal{X}$，那么 $\Upsilon_j(x) = 0$。随机的 **随机化学反应网络（SCRN）** 是一个马尔可夫链 X，其状态空间为 $\mathcal{X}$，无穷小生成元[1] Q 对 $x, y \in \mathcal{X}$ 定义如下

$$Q_{x,y} = \begin{cases} \Upsilon_j(x) & \text{if } y - x = v_j \text{ for some } 1 \le j \le n, \\ -\sum_{j=1}^{n} \Upsilon_j(x) & \text{if } y = x, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \tag{2.3}$$

函数 $\{\Lambda_{(v^-,v^+)} : \mathcal{X} \longrightarrow \mathbb{R}_+\}_{(v^-,v^+)\in\mathscr{R}}$ 称为**倾向** 函数或**强度** 函数。倾向函数的一种常见形式如下，与**质量作用动力学**相关：

$$\Lambda_{(v^-,v^+)}(x) = \kappa_{(v^-,v^+)} \prod_{i=1}^{d} (x_i)_{(v^-)_i}, \tag{2.4}$$

[1]注意，Q 有时被称为无穷小转移矩阵，尽管它可能有可数无穷多个“行”和“列”。条目 $Q_{x,\,y}$ 对于 $x \neq y$ 是从 x 到y的无穷小转移率：$\mathrm{P}[X(t+h) = y | X(t) = x] = Q_{x,\,y}h + o(h)$ 当 $h \to 0$时。

其中 $\{\kappa_{(v^-,v^+)}\}_{(v^-,v^+)\in\mathscr{R}}$ 是正的常数，且对于 $m,\ell\in\mathbb{Z}_+$，量 $(m)_\ell$ 是下降阶乘，即 $(m)_0:=1$ 且 $(m)_\ell:=m(m-1)\ldots(m-\ell+1)$。

注 2.1。我们对随机化学反应网络（SCRN）的定义具有一定的模型灵活性。请注意，倾向函数不一定定义在整个格点$\mathbb{Z}_+^d$ 上，也不一定具有（2.4）的形式。事实上，在我们的一些应用中，质量守恒定律限制了 X 可能取的值（见例 4.4）。此外，还可能存在其他类型的动力学，例如由 Hill函数描述的动力学（见例 4.5）。

在 Ethier 与 Kurtz 的定理6.4.1 [12] 中，给出了表示这种马尔可夫链的一种便捷方式。为此，考虑一个概率空间（Ω $\mathcal{F}$，P），其上配备相互独立的单位速率泊松过程 N_1，……，N_n。存在一个定义在（Ω $\mathcal{F}$，P）上的 X 版本，使得

$$X(t)=X(0)+\sum_{j=1}^{n}v_jN_j\left(\int_0^t\Upsilon_j\left(X(s)\right)ds\right),\tag{2.5}$$

对于每个 $0\le t<\tau$，其中 τ 是 X 的爆炸时间（可能为 $+\infty$）。由（2.5）可轻易看出，对于初始状态为 $z\in\mathcal{X}$ 的随机化学反应网络 X， X（t）将以概率1始终停留在与 $z+\mathcal{L}$ 相交于 $\mathbb{Z}_+^d$ 的化学计量相容类中 $0\le t<\tau$。因此，有时选取 $\mathcal{X}=$（$z+\mathcal{L}$）$\cap\mathbb{Z}_+^d$会较为方便，其中 $z\in\mathbb{Z}_+^d$为固定的。

虽然我们的研究最初是由随机化学反应网络相关问题所启发的，但我们将先在一个更一般的连续时间马尔可夫链背景下推导结果：其状态空间包含于 $\mathbb{Z}_+^d$ ，且所有可能转移向量构成一个有限集；随后再将这些结果应用于随机化学反应网络。

3 主要结果

本文给出的一般随机序结果，是相对于状态空间 $\mathcal{X}\subseteq\mathbb{Z}_+^d\subseteq\mathbb{R}^d$上的预序关系而言的。我们将在整个$\mathbb{R}^d$ 上定义预序，然后将其限制到不同的子集上。第3.1节将介绍这一记号及相关记号。第3.2 节将陈述本文的主要结果，而第3.3节将讨论其与比较（均值）首次到达时间和平稳分布相关的推论。

3.1 $\mathbb{R}^d$上的预序

设 $m,d\ge1$ 为整数。用 $\le$ 表示 $\mathbb{R}^d$ 上通常的逐分量偏序，即对于 $x,y\in\mathbb{R}^d$, $x\le y$ 当且仅当对每个 $1\le i\le d$ 都有 $x_i\le y_i$。此外，对于每个 $1\le i\le d$，若 $x_i<y_i$，则记作 $x<y$。在本文余下部分，我们考虑一个矩阵$A\in\mathbb{R}^{m\times d}$，其中 A 的任何一行都不恒为零。

定义 3.1。对于 x， $y\in\mathbb{R}^d$，当 $A(y-x)\ge0$ 时，我们称 $x\preccurlyeq_A y$。

对于矩阵 A，考虑凸锥 $K_A:=\{x\in\mathbb{R}^d\mid Ax\ge0\}$。注意，当且仅当 $y-x\in K_A$ 时，$x\preccurlyeq_A y$ 成立。此外，关系 $\preccurlyeq_A$ 是自反且传递的，因此是 $\mathbb{R}^d$ 上的一个预序。对于此关系，

$$\text{if } x\preccurlyeq_A y,\ \text{then } x+z\preccurlyeq_A y+z \text{ for any } z\in\mathbb{R}^d.\tag{3.1}$$

对于任意 $x \in \mathbb{R}^d$，考虑集合

$$K_A + x = \{y \in \mathbb{R}^d \mid A(y-x) \geq 0\} = \{y \in \mathbb{R}^d \mid x \preccurlyeq_A y\}.$$

在接下来的章节中，我们将讨论给定的 $\mathbb{Z}_+^d$ 子集中的 $\preccurlyeq_A$ 递增集和递减集的概念。更具体地，考虑一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$。我们称集合 $\Gamma \subseteq \mathcal{X}$ 关于 $\preccurlyeq_A$ 在 $\mathcal{X}$ 中是**递增**的，如果对于每个 $x \in \Gamma$ 和 $y \in \mathcal{X}$，$x \preccurlyeq_A y$ 都蕴含 $y \in \Gamma$。我们注意到，对于 $x \in \mathcal{X}$，集合

$$(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{y \in \mathcal{X} \mid x \preccurlyeq_A y\} \tag{3.2}$$

根据 $\preccurlyeq_A$ 的传递性，集合在 $\mathcal{X}$ 中是递增的。另一方面，我们称集合 $\Gamma \subseteq \mathcal{X}$ 关于 $\preccurlyeq_A$ 在 $\mathcal{X}$ 中是**递减**的，如果对于每个 $x \in \Gamma$ 和 $y \in \mathcal{X}$，$y \preccurlyeq_A x$ 都蕴含 $y \in \Gamma$。如果对于每个 $y \in \mathcal{X}$，$x \preccurlyeq_A y$（分别为 $y \preccurlyeq_A x$）都蕴含 $x = y$，我们就称点 x 在 $\mathcal{X}$ 中是**极大**的（分别为**极小**的）。在这种情况下，集合 $\Gamma = \{x\}$ 将在 $\mathcal{X}$ 中递增（分别为递减）。

注 3.1. 如果 $\mathrm{rank}(A) = d$，那么关系 $\preccurlyeq_A$ 将是反对称的，因此构成 $\mathbb{R}^d$ 上的偏序。事实上，如果 $\mathrm{rank}(A) = d$，那么 $A(y-x) = 0$ 意味着 $x = y$。此外，将 $\preccurlyeq_A$ 限制在 $\mathcal{X} \subset \mathbb{Z}_+^d$ 上时，它也将构成偏序。本文中，我们不假设 $\mathrm{rank}(A) = d$，因此关系 $\preccurlyeq_A$ 可能不是 $\mathcal{X}$ 上的偏序（见例 4.1 、 4.2 和 4.3 ）。

3.2 随机比较定理

以下结果的基本对象是一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$ 以及一对˘连续时间马尔可夫链 X 和 X，它们具有相同的状态空间 $\mathcal{X}$，并且˘假设 X 或 X 的所有可能转移向量构成一个有限集。我们用 n表示该集合的大小。这一设定的一个典型例子是第2 节所述的两个具有不同倾向函数的随机化学反应网络。现在，我们将正式引入用于陈述结果的符号。

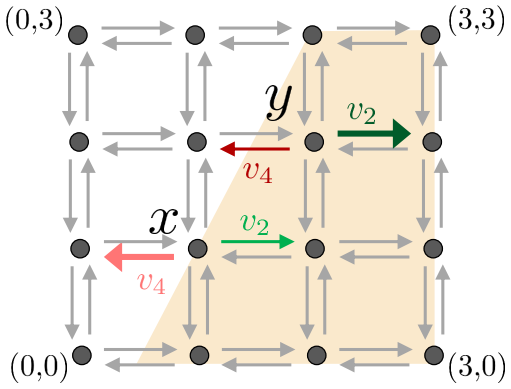
考虑非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$、整数 $n \geq 1$ 以及由 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$ 中互异向量$v_1, \ldots, v_n$构成的集合，其中 0 是 $\mathbb{Z}^d$ 中的原点。考虑定义在 $\mathcal{X}$ 上、取值于 $\mathbb{R}_+$ 的两组函数$\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和 $\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得对每个 $1 \leq j \leq n$ 和 $x \in \mathcal{X}$:

$$\text{if } x + v_j \notin \mathcal{X}, \text{ then } \Upsilon_j(x) = \breve{\Upsilon}_j(x) = 0. \tag{3.3}$$

考虑状态空间 $\mathcal{X}$ 上、无穷小生成元为 $Q = (Q_{x,y})_{x,y \in \mathcal{X}}$ 的连续时间马尔可夫链 X，其中该生成元对 $x, y \in \mathcal{X}$ 定义为

$$Q_{x,y} := \begin{cases} \Upsilon_j(x) & \text{if } y - x = v_j \text{ for some } 1 \leq j \leq n, \\ -\sum_{j=1}^n \Upsilon_j(x) & \text{if } x = y, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \tag{3.4}$$

˘考虑相应的连续时间马尔可夫链 X，其无穷小生成元为 Q，与式（3.4）类似，但使用函数 $\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n$ 代替 $\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n$。我们将 X和 $\breve{X}$称为˘分别与 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$ 相关联的连续时间马尔可夫链。我们假设˘X 和 X 在有限时间内不会爆炸。以下是我们的主要结果。



条件 (3.5)、(3.6) 当以下条件成立时：

$$\check{\Upsilon}_4(y) \le \Upsilon_4(x)$$

$$\check{\Upsilon}_2(y) \ge \Upsilon_2(x)$$

图1：二维格点上某个 $(K_A + x) \cap \mathcal{X}$ 的条件 (3.5)、(3.6) 的图示。这里，$\mathcal{X} = \{0,1,2,3\} \times \{0,1,2,3\}$, $n = 4$, $v_1 = (0,1)^T$, $v_2 = (1,0)^T$, $v_3 = (0,-1)^T$, $v_4 = (-1,0)^T$，其中 T 表示转置，$A = [2\ -1]$，且 $(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid [2\ -1](w - x) \ge 0\}$。图中，$(K_A + x) \cap \mathcal{X}$ 由位于浅橙色区域内的状态（黑点）组成，箭头表示状态之间沿 v_1, v_2, v_3, v_4 可能发生的跃迁。对于所示状态 $x, y \in \mathcal{X}$（其中 $x \preccurlyeq_A y$），浅绿（深绿）和浅红（深红）箭头分别表示马尔可夫链 X ($\check{X}$) 中速率为 $\Upsilon_2(x)$ ($\check{\Upsilon}_2(y)$) 和 $\Upsilon_4(x)$ ($\check{\Upsilon}_4(y)$) 的跃迁。箭头越粗，表示跃迁速率越高。为检验条件 (3.5) 和 (3.6)，由于 $y + v_4 \notin K_A + x$ 和 $y \notin K_A + x + v_2$，我们需要检验 $\check{\Upsilon}_4(y) \le \Upsilon_4(x)$ 和 $\check{\Upsilon}_2(y) \ge \Upsilon_2(x)$。

定理 *3.1*。设非空集合 $\mathcal{X} \subseteq Z_+^d$、互异向量 $v_1, \ldots, v_n in Z^d \setminus \{0\}$，以及两个定义在 $\mathcal{X}$ 上的非负函数族 $\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和 $\check{\Upsilon} = (\check{\Upsilon}_1, \ldots, \check{\Upsilon}_n)$，使得式 (*3.3*) 成立，且相关联的连续时间马尔可夫链在有限时间内不会爆炸。设矩阵 $A \in R^{m \times d}$ 的行均非零，并假设对每个满足 $x \preccurlyeq_A y$ 的 $x, y \in \mathcal{X}$，以下条件成立：

$$\check{\Upsilon}_j(y) \le \Upsilon_j(x), \quad for\ each\ 1 \le j \le n\ such\ that\ y + v_j \in \mathcal{X} \setminus (K_A + x), \tag{3.5}$$

and

$$\check{\Upsilon}_j(y) \ge \Upsilon_j(x), \quad for\ each\ 1 \le j \le n\ such\ that\ x + v_j \in \mathcal{X}\ and\ y \notin K_A + x + v_j. \tag{3.6}$$

那么，对于满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \check{x}^\circ$ 的每一对 x°、$\check{x}^\circ \in \mathcal{X}$，都存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F},\ \mathbb{P})$，其上定义了两个连续时间马尔可夫链 $X = \{X(t)\ t \ge 0\}$ 和 $\check{X} = \{\check{X}(t)\ t \ge 0\}$，它们的状态空间均为 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$，无穷小生成元分别为 Q 和 $\check{Q}$，与 Υ 和 $\check{\Upsilon}$ 相对应，初始条件分别为 $X(0) = x^\circ$ 和 $\check{X}(0) = \check{x}^\circ$，并且满足：

$$\mathbb{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \check{X}(t)\ for\ every\ t \ge 0\right] = 1. \tag{3.7}$$

检查条件（3.5）和（3.6）的一个示例见图1。定理3.1 的证明见5.1节。构造随机过程 X和 $\check{X}$ 的主要思想是均匀化（参见 Keilson 的第 2 章 [21]），并结合适当的耦合。我们的证明使用一个泊松过程和一列独立同分布均匀随机变量，来确定两个连续时间马尔可夫链的潜在跳跃，其中$\check{}$对于 X 和 X，同方向的潜在跳跃v_j 会被耦合在一起，其接受概率由相应无穷小转移速率的归一化版本给出

˘速率 Υ_j 和 $\Upsilon_{j\circ}$ 只要无穷小生成元的对角项大小一致有界，就可以进行均匀化。在定理3.1的证明中，我们首先˘ ˘对 Q 和 Q 作出这一假设，以便构造 X 和 X。随后，我们通过截断和极限过程，将结果推广到不会在有限时间内爆炸的马尔可夫链。对于无穷小生成元的对角项大小一致有界的情形，这里提到的构造不仅在证明中发挥关键作用，也是 SI - S.4 节所述算法的基础；该算法提供了一种以可比较的方式同时模拟随机过程˘ X 和 X 的方法。

注 3.2。 在 Massey 的定理 5.3 中 [22], ，作者给出了一个充要条件，使得对于所有偏序初始条件，连续时间马尔可夫链在每个固定时刻都满足随机比较。根据 Kamae 等人 [19], 的工作， [22] 中的条件蕴含连续时间马尔可夫链之间存在一种耦合，使得类似于（3.7）的关系成立。Massey 的条件要求 $\sum_{w\in\Gamma} Q_{xw} \leq \sum_{w\in\Gamma} \breve{Q}_{yw}$ 对于每个$x \preccurlyeq_A y$ 以及每个集合 $\Gamma \subseteq \mathcal{X}$，该集合关于 $\mathcal{X}$ 是递增的， $\preccurlyeq_A$ 并且满足 $x \in \Gamma$ 或 $y \notin \Gamma$。这些不等式通常难以检验：一方面，它们涉及计算无穷小生成元中各项之和；另一方面，所有递增集的形式也可能难以确定。在定理3.1 中，我们通过给出简化的充分条件克服了这些困难，这些条件仅涉及对与每个转移向量 v_j相对应的无穷小生成元中各项进行逐点比较。除了实用价值之外，在我们的研究背景下，我们的结果还超越了 Massey 的工作 [22], ，因为他假设 $\preccurlyeq_A$ 是偏序（而我们只假设它是预序），并且假设无穷小生成元的对角项有界（我们将结果推广到了非爆炸马尔可夫链）。我们的证明与 Massey 的工作有相通之处，因为我们也使用均匀化。不同之处在于，当无穷小转移率有界时，我们利用条件的简化形式，构造一个适用于所有时刻的显式耦合；而 Massey 没有给出显式耦合。相反，他使用半群方法证明了每个固定时刻都存在随机比较。

若考虑矩阵 A 与向量 v_1、……、 v_n 之间的特定关系，其中 $A \in \mathbb{Z}^{m\times d}$ 和 Av_j 的各项仅取 $\{-1, 0, 1\}$ 中的值，则条件 (3.5) 和 (3.6) 可以简化。更具体地说，考虑一类连续时间马尔可夫链：对于给定的矩阵 A，若其非零行对应的集合 $K_A + x$包含马尔可夫链的初始状态，则过程若要离开该集合，就必然会到达其边界。在这种情况下，我们可以得到一个定理，其条件只需在 $K_A + x$ 的边界上检验，因为能够使马尔可夫链进入或离开集合 K_A+x的跃迁，只可能从 K_A+x的边界出发。在陈述该定理之前，先引入集合 $\partial_i($ $K_A + x)$: $= \{y \in K_A + x \,|\, \langle A_{i\bullet}, y\rangle = \langle A_{i\bullet}, x\rangle\}$ [2] 对于

[2]此处为方便记号，令 $A_{i\bullet}$表示 A的第 i行所对应的行向量，其中$1 \leq i \leq m$。本文约定将内积 $\langle\cdot,\cdot\rangle$ 视为关于第一个位置上的行向量的函数，并视为关于第二个位置上的列向量的函数。特别地，$\langle A_{i\bullet}, x\rangle = \sum_{k=1}^{d} A_{ik}x_{k\circ}$

每个 $1 \le i \le m$。于是，我们可以如下刻画[3] 的边界 $K_A + x$：

$$\partial(K_A + x) = \bigcup_{i=1}^{m} \partial_i(K_A + x). \tag{3.8}$$

定理 3.2。 设有一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$、一组互异向量 $v_1, \ldots, v_n$属于 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$，以及定义在 $\mathcal{X}$上的两组非负函数， $\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和$\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得 (3.3) 成立，且相关联的连续时间马尔可夫链不会在有限时间内爆炸。设有一个矩阵 $A \in \mathbb{Z}^{m \times d}$，其各行为非零行，并假设以下两个条件均成立：

(i) 对每个 $1 \le j \le n$，向量 Av_j 的元素仅属于 $\{-1, 0, 1\}$。

(ii) 对每个 $x \in \mathcal{X}$、 $1 \le i \le m$ 和 $y \in \partial_i(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，有

$$\breve{\Upsilon}_j(y) \le \Upsilon_j(x), \quad \textit{for each } 1 \le j \le n \textit{ such that } \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle < 0, \tag{3.9}$$

and

$$\breve{\Upsilon}_j(y) \ge \Upsilon_j(x), \quad \textit{for each } 1 \le j \le n \textit{ such that } \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle > 0. \tag{3.10}$$

那么，对于满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$ 的每一对 x°、$\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$，存在一个概率空间 $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$，其上定义了两个连续时间马尔可夫链 $X = \{X(t) \ t \ge 0\}$ 和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t) \ t \ge 0\}$，它们的状态空间均为 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$，无穷小生成元分别为与 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$ 相关联的 Q 和 $\breve{Q}$，初始条件分别为 $X(0) = x^\circ$ 和 $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$，并且满足：

$$\mathbb{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t) \textit{ for every } t \ge 0\right] = 1. \tag{3.11}$$

该定理的证明见第5.2 节，证明过程包括利用定理 3.1 中的（3.6）和（3.5）验证条件（*i*）和（*ii*），即定理3.2中的条件成立。

注 3.3。 在定理 3.2的背景下，对于 $x \in \mathcal{X}$，以及 $y \in \partial_{i_1}(K_A + x) \cap \partial_{i_2}(K_A + x) \cap \mathcal{X}$且 $i_1 \ne i_2$，可能出现 $\langle A_{i_1\bullet}, v_j \rangle < 0$和 $\langle A_{i_2\bullet}, v_j \rangle > 0$对于某个 $1 \le j \le n$成立的情况。为了使条件（*ii*）成立，我们必须有 $\breve{\Upsilon}_j(y) = \Upsilon_j(x)$。

当存在多个向量 v_j 对 Av_j具有相同的值时，在定理 j中，对于 $1 \le j \le n$，条件（3.9）和（3.10）所要求的逐点比较可以减弱。为此，令我们引入由 Av_j（对于$1 \le j \le n$，其中 s 表示该集合的基数）构成的互异向量 $\{\eta^1, \ldots, \eta^s\}$ 集合。考虑指标子集

$$G^k := \{j \mid 1 \le j \le n \text{ and } Av_j = \eta^k\}, \quad \text{for } 1 \le k \le s. \tag{3.12}$$

于是我们得到以下定理。

[3] A 不含零行这一事实使方程（3.8）成立。事实上，设 $A \in \mathbb{R}^{m \times d}$ 是一个非零矩阵，并设 A为从 A中删除所有元素均为零的行后得到的矩阵。那么，对于 x， $y \in \mathbb{R}^d$， $A(y - x) \ge 0$当且仅当 $\bar{A}(y - x) \ge 0$，因此 $K_A + x = K_{\bar{A}} + x$和 $x \preccurlyeq_A y$当且仅当 $x \preccurlyeq_{\bar{A}} y$。然而，若 A包含一行 $A_{i\bullet}$使得 $A_{i\bullet} = 0$，则 $\partial_i(K_A + x) = K_A + x$；若 $K_A + x$具有非空内部，则方程（3.8）不成立。因此，我们作出 A没有零行这一假设。

定理 3.3。 考虑一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$，一组互异向量 $v_1, \ldots, v_n$属于 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$，以及定义在 $\mathcal{X}$ 上的两组非负函数，$\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和$\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得 (3.3) 成立，且相关的连续时间马尔可夫链不会在有限时间内爆炸。考虑一个矩阵 $A \in \mathbb{Z}^{m \times d}$，其行均非零，并假设以下两个条件均成立：

(i) 对于每个 $1 \leq j \leq n$，向量 Av_j 仅在 $\{-1, 0, 1\}$ 中有分量。

(ii) 对于每个 $x \in \mathcal{X}$、$1 \leq i \leq m$ 和 $y \in \partial_i(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，我们有

$$\sum_{j \in G^k} \breve{\Upsilon}_j(y) \leq \sum_{j \in G^k} \Upsilon_j(x), \quad \textit{for each } k \textit{ such that } \eta_i^k < 0, \tag{3.13}$$

and

$$\sum_{j \in G^k} \breve{\Upsilon}_j(y) \geq \sum_{j \in G^k} \Upsilon_j(x), \quad \textit{for each } k \textit{ such that } \eta_i^k > 0. \tag{3.14}$$

那么，对于满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$的每一对 x°、$\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$，都存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F},\ \mathbb{P})$，其上定义了两个连续时间马尔可夫链 $X = \{X(t)\ \ t \geq 0\}$ 和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t)\ \ t \geq 0\}$，它们的状态空间均为 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$，无穷小生成元分别为 Q 和 $\breve{Q}$，对应于 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$；初始条件分别为 $X(0) = x^\circ$ 和 $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$，并且满足：

$$\mathbb{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t) \textit{ for every } t \geq 0\right] = 1. \tag{3.15}$$

该定理的证明见第 5.3 节。

注 3.4。 若 $\Upsilon = \breve{\Upsilon}$，定理 3.1、3.2 和 3.3 给出了随机动态行为对初始条件呈单调依赖的充分条件。按照 Massey 的观点 [22], ，这一概念对应于构造一个强单调马尔可夫链。

注 3.5。 对于确定性动力系统，已有大量文献讨论关于初始条件的单调性条件（例如，参见 Hirsch & Smith [18]）。此外，Angeli & Sontag [4]将单调系统的概念扩展到具有外部输入的系统（即 $\dot{x} = f(x,\ u)$，其中 x 表示状态，u 表示输入）。更准确地说，在函数 $f(x,\ u)$ 的一阶偏导数在整个状态与输入空间上满足某些符号条件时，他们开发了用于证明确定性动态行为对初始条件和外部输入呈单调依赖的工具。通过将u 视为所关注的系统参数，也可以利用这些理论工具研究系统参数的变化如何影响系统的确定性行为。

注 3.6。 检查定理 3.2 和3.3 中的条件（如果成立）比检查定理 3.1中的条件麻烦少一些。事实上，与定理 3.1相比，对于定理 3.2和 3.3，只需在 $K_A + x$的边界上检查条件，因为假设条件（i）在该处成立。此外，定理3.3的条件限制较少（即，对于超平面 $\{z \in \mathbb{R}^d | \langle A_{i\bullet}, z\rangle = \langle A_{i\bullet}, x\rangle = \langle A_{i\bullet}, y\rangle\}$，$1 \leq i \leq m$比较与超平面相应的向内或向外跃迁的无穷小速率之和，而不是逐一比较 $1 \leq j \leq n$的跃迁率）。

3.3 （平均）首次通过时间和稳态分布的单调性

我们主要结果的第一个推论涉及首次到达时间，并与实值随机变量的随机序有关。设 Y 和 Z 是实值随机变量，其累积分布函数分别为 F_Y 和 F_Z。若 Y 在通常随机序下小于 Z，记作 $Y \preccurlyeq_{st} Z$，则对每个 $t \in \mathrm{R}$，均有 $F_Y(t) \geq F_Z(t)$。关系 $Y \preccurlyeq_{st} Z$ 等价于存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$，其中定义了随机变量 $Y' \overset{\mathrm{dist}}{=} Y$ 和 $Z' \overset{\mathrm{dist}}{=} Z$，使得 $\mathrm{P}(Y' \leq Z') = 1$。此外，它还等价于以下条件：对每个有界递增函数 $f : \mathrm{R} \longrightarrow \mathrm{R}$，均有 $\int_{-\infty}^{\infty} f(x) dF_Y(x) \leq \int_{-\infty}^{\infty} f(x) dF_Z(x)$。关于相应证明及这一概念的更多性质，读者可参阅 Muller & Stoyan [24] 的第 1 章。

定理 3.4。考虑一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$、一组互异向量 v_1，……，v_n属于 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$，以及定义在 $\mathcal{X}$上的两组非负函数 $\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots\ldots, \Upsilon_n)$ 和$\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots\ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得（3.3）成立，且相应的连续时间马尔可夫链不会在有限时间内爆炸。考虑一个具有非零行的矩阵 $A \in \mathbb{R}^{m \times d}$，并假设以下至少一项成立：

(i) 对于每个 x，$y \in \mathcal{X}$ 使得 $x \preccurlyeq_A y$，条件 （3.5）和 （3.6）均得到满足 d.

(ii) 矩阵 A 具有整数值元素，且定理 （i）和 （ii）中的条件 *3.2*均得到满足。

(iii) 矩阵 A 具有整数值元素，且定理(i) 和 (ii) 中的条件*3.3*均得到满足。

设 x°、$\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$ 满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$，并令 $X = \{X(t)\ \ t \geq 0\}$ 和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t)\ \ t \geq 0\}$ 为两个连续时间马尔可夫链（可能定义在不同的概率空间上），它们的状态空间均为 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$，无穷小生成元分别为 Q 和 $\breve{Q}$，分别与 Υ 和$\breve{\Upsilon}$ 相关联，且初始条件分别为 $X(0) = x^\circ$ 和 $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$。对于一个非空集合$\Gamma \subseteq \mathcal{X}$，考虑 $T_\Gamma := \inf\{t \geq 0 \mid X(t) \in \Gamma\}$ 和 $\breve{T}_\Gamma := \inf\{t \geq 0 \mid \breve{X}(t) \in \Gamma\}$。若 Γ 关于关系 $\preccurlyeq_A$随 $\mathcal{X}$ 递增，则

$$\breve{T}_\Gamma \preccurlyeq_{st} T_\Gamma, \tag{3.16}$$

˘且从 $\breve{x}^\circ$ 到 Γ 的 X 的平均首次通过时间不超过从 x° 到 Γ的 X 的平均首次通过时间。如果 Γ 关于关系 $\preccurlyeq_A$随 $\mathcal{X}$ 递减，那么

$$T_\Gamma \preccurlyeq_{st} \breve{T}_\Gamma, \tag{3.17}$$

从 x° 到 Γ 的 X 的平均首次通过时间不超过从 $\breve{x}^\circ$ 到 Γ的 X 的平均首次通过˘时间。

˘证明。根据定理 3.1、3.2 或 3.3，我们可以在同一概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$ 上构造随机过程 X 和 X 的两个版本，其初始条件分别为 x° 和 $\breve{x}^\circ$，并使得 (3.7)、(3.11) 或 (3.15) 成立。我们仍将这两个版本记为 X 和 $\breve{X}$，并注意到，要证明 (3.16)，只需证明对于递增集 Γ，由这些版本的 X 和 X 所对应的 T_Γ 和 T_Γ 满足 $\mathrm{P}[\breve{T}_\Gamma \leq T_\Gamma] = 1$˘ ˘ ˜。为验证这一点，取概率为 1 的集合 Ω，使得

$$X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t), \quad \text{for all } t \geq 0 \tag{3.18}$$

（根据 (3.7)、(3.11) 或 (3.15)，这样的集合存在）。在 $\{T_\Gamma = +\infty\}$ 上，显然 $\breve{T}_\Gamma \le T_\Gamma$。对于每个 $\omega \in \{T_\Gamma < +\infty\} \cap \Omega$ 以及 $\varepsilon > 0$，存在 $\tau_\varepsilon(\omega) \in [T_\Gamma(\omega)\ T_\Gamma(\omega) + \varepsilon)$，使得 $X(\tau_\varepsilon(\omega)) \in \Gamma$；由 (3.18)，$X(\tau_\varepsilon(\omega)) \preccurlyeq_A \breve{X}(\tau_\varepsilon(\omega))$。于是，由于 Γ 是递增的，$\breve{X}(\tau_\varepsilon(\omega)) \in \Gamma$。因此，$\breve{T}_\Gamma(\omega) \le T_\Gamma(\omega) + \varepsilon$；令 $\varepsilon \to 0$，可得 $\breve{T}_\Gamma(\omega) \le T_\Gamma(\omega)$。由此得到 $\mathrm{P}[\breve{T}_\Gamma \le T_\Gamma] = 1$。对于平均首次通过时间的结论，令 $F_{T_\Gamma} := 1 - F_{T_\Gamma}$ 和 $F_{\breve{T}_\Gamma} := 1 - F_{\breve{T}_\Gamma}$ 分别表示 T_Γ 和 $\breve{T}_\Gamma$ 的互补累积分布函数。注意，(3.16) 意味着 $F_{\breve{T}_\Gamma} \le F_{T_\Gamma}$。对于非负随机变量，其均值等于该随机变量互补累积分布函数的勒贝格积分。因此，$\breve{X}$ 从 $\breve{x}^\circ$ 到 Γ 的平均首次通过时间为 $\int_0^\infty F_{\breve{T}_\Gamma}(t)dt \le \int_0^\infty F_{T_\Gamma}(t)dt$，其中后者是 X 从 x° 到 Γ 的平均首次通过时间。若 Γ 递减，类似的论证可得该情形下所述的结论。

□

我们的结果的第二个推论为平稳分布提供了一个比较结果。

定理 3.5。设 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$ 是一个非空集合，v_1、…、v_n是 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$ 中的互异向量集合，并且在 $\mathcal{X}$ 上有两组非负函数，分别为 $\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和$\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得 (3.3) 成立，且相应的连续时间马尔可夫链不会在有限时间内爆炸。设矩阵 $A \in \mathbb{R}^{m\times d}$ 的行均为非零行，并假设以下至少一项成立：

(i) 对于每个 x，$y \in \mathcal{X}$ 使得 $x \preccurlyeq_A y$，条件 (3.5) 和 (3.6) 均得到满足 *d.*

(ii) 矩阵 A 具有整数值元素，且定理 (i) 和 (ii) 中的条件 *3.2*均得到满足。

(iii) 矩阵 A 的元素均为整数，并且定理(i) 和(ii) 中的条件*3.3*均成立。

假设定义在集合 $\mathcal{X}$ 上的两个连续时间马尔可夫链，其无穷小生成元分别为 Q 和 Q，并分别与 Υ 和 Υ 相关联，在 $\mathcal{X}$ 上不可约且正常返。分别用 π 和 $\breve{\pi}$ 表示相应的平稳分布。如果 $\Gamma \subseteq \mathcal{X}$ 是关于 $\preccurlyeq_A$ 在 $\mathcal{X}$ 中递增的非空集合，那么

$$\sum_{x\in\Gamma} \pi_x \le \sum_{x\in\Gamma} \breve{\pi}_x. \tag{3.19}$$

如果 $\Gamma \subseteq \mathcal{X}$ 是关于 $\preccurlyeq_A$ 在 $\mathcal{X}$ 中递减的非空集合，那么

$$\sum_{x\in\Gamma} \breve{\pi}_x \le \sum_{x\in\Gamma} \pi_x. \tag{3.20}$$

证明。与定理 3.4 的证明一样，我们可以在同一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$ 上构造过程 X and $\breve{X}$ 的两个版本，其初始条件为某一对 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$。如果$\Gamma \subseteq \mathcal{X}$ 递增，则由方程 (3.7)、(3.11) 或 (3.15) 可得，对于每个 $t \ge 0$，$\mathrm{P}(X(t) \in \Gamma) \le \mathrm{P}(\breve{X}(t) \in \Gamma)$。令 $t \to \infty$，并注意到在不可约和正常返的假设下，平稳分布就是稳态分布，便可得到 (3.19)。如果 Γ 递减，类似的论证可得 (3.20)。

□

注 3.7。 定理 3.4 和 3.5 的一个特殊情形是 $\Gamma = \{x\}$ 对于某个极大或极小元素 $x \in \mathcal{X}$。

下一节中，我们将给出一些例子，说明定理 3.2（见例 4.1、4.2、4.4 和 4.5）、定理 3.3（见例 4.3）、定理 3.4 和定理 3.5 对于作为随机化学反应网络的连续时间马尔可夫链的适用性。对于例 4.1、4.2 和 4.3，状态空间 $\mathcal{X}$ 将是化学计量相容类 $z+\mathcal{L}$ 与 Z_+^d 的交集。对于例 4.4 和 4.5，我们研究约化马尔可夫链，其状态空间 $\mathcal{X}$ 将是某个适当的高维化学计量相容类 $z+\mathcal{L}$ 与 Z_+^d 的交集在投影下的像。

4 个例子

本节将本文提出的理论工具应用于若干例子。在例 4.1、4.3 和4.4 中，所分析的马尔可夫链具有有限状态空间；而在例 4.2和 4.5中，马尔可夫链具有可数无限状态空间，但可以很容易地验证它们不会爆炸（分别参见补充信息第 S.1.2 节和 S.1.3 节）。每个例子中矩阵 A 的选择取决于所关注的具体单调性关系。对于较简单的情形，选择 A 很直接；而对于较复杂的系统，选择可能更为微妙。在许多情况下，为了研究系统随机行为的单调性性质，我们可以依据定理3.2，采用一种合理的方法来缩小合适的 A的选择范围。具体而言，对每一行 i，求解方程组 $\sum_{k=1}^{d} A_{ik}(v_j)_k = b_{ij}$，其中 b_{ij} 取 1、-1、或 0，具体取值取决于所关注的单调性关系，以及我们预期马尔可夫链沿方向 v_j 跃迁后会进入区域 $K_A + x$的边界内部、外部，还是与边界平行。最后值得注意的是，以下所有例子虽然都比较了具有不同速率常数的两个相同反应网络，但只要两个不同的反应网络具有相同的净反应向量，我们的理论也可以用于比较它们 $\{v_j\}_{j=1}^{n}$。

例 4.1. 酶动力学 I

我们来考虑一个经典的酶动力学模型（见 Michaelis & Menten [23]和 Kang 等人 [20]），其中酶催化底物转化为产物。这里考虑的物种包括底物（S）、酶（E）、酶-底物中间复合物（SE）和产物（P），化学反应系统如图2（a）所示。我们关注速率常数 κ_3 如何影响底物转化为最终产物所需的时间。

为此，我们首先引入物种集合 $\mathscr{S} = \{\mathrm{S}, \mathrm{P}, \mathrm{E}, \mathrm{SE}\}$，以及反应集合 $\mathscr{R} = \{(v_1^-, v_1^+), (v_2^-, v_2^+), (v_3^-, v_3^+)\}$，其中 $v_1^- = v_2^+ = (1,0,1,0)^T$，$v_1^+ = v_2^- = v_3^- = (0,0,0,1)^T$，$v_3^+ = (0,1,1,0)^T$，其中 T表示转置。在给定时刻，分别用 $n_{\mathrm{S}}, n_{\mathrm{P}}, n_{\mathrm{E}}$ 和 n_{SE}表示物种 S、P、E 和 SE 的数量。相应马尔可夫链的状态为（$n_{\mathrm{S}}, n_{\mathrm{P}}, n_{\mathrm{E}}, n_{\mathrm{SE}}$）。马尔可夫链的可能跃迁有三个方向：

$$v_1 = v_1^+ - v_1^- = (-1,0,-1,1)^T, v_2 = v_2^+ - v_2^- = (1,0,1,-1)^T, v_3 = v_3^+ - v_3^- = (0,1,1,-1)^T.$$

固定整数 $\mathrm{S}_{\mathrm{tot}}$，$\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} > 0$，我们有一个化学计量相容类 $z + \mathcal{L}$，其$z = (\mathrm{S}_{\mathrm{tot}}, 0, \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}, 0)$ 和 $\mathcal{L}$：= 张成$\{v_1, v_2, v_3\}$，它包含于一个二维

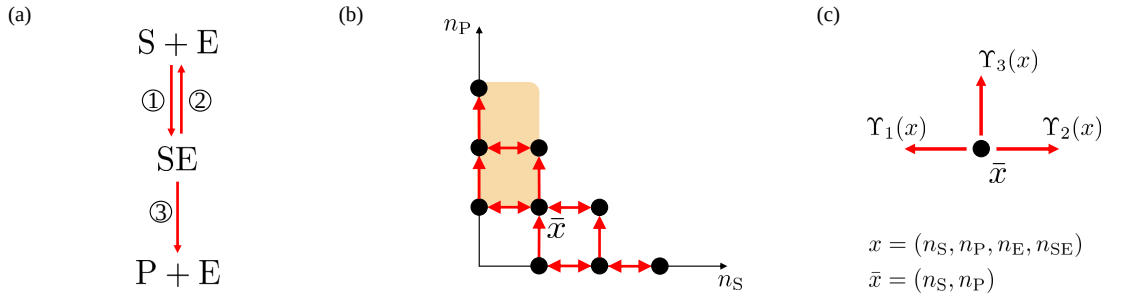


图 2：酶动力学 I 示例的反应模型及其对应的马尔可夫链。（a）化学反应系统。箭头上的数字对应于相关反应。（b）具有两个守恒律 $n_S + n_P + n_{SE} = S_{tot} = 3$ 和 $n_E + n_{SE} = E_{tot} = 2$ 的一个化学计量相容类的投影马尔可夫链图。投影将状态 $x = (n_S, n_P, n_E, n_{SE}) = (n_S, n_P, E_{tot} - S_{tot} + n_S + n_P, S_{tot} - n_S - n_P)$ 映射为 $\bar{x} = (n_S, n_P)$。我们用黑点表示状态，用红色双向箭头表示两个方向上的跃迁，用红色单向箭头表示单方向上的跃迁。注意，$\bar{x} = (0, 0)$ 不是图中的顶点，因为 $0 \le n_E = E_{tot} - S_{tot} + n_S + n_P$，因此 $n_S + n_P \ge 3 - 2 = 1$。我们用橙色突出显示区域 $K_A + x$ 与化学计量相容类相交部分的投影，其中 A 在（4.2）中定义。（c）马尔可夫链可能跃迁方向的投影。跃迁率 $\Upsilon_1(x)$、$\Upsilon_2(x)$ 和 $\Upsilon_3(x)$ 在（4.1）中定义。

四维空间中的仿射子空间。因此，马尔可夫链的状态空间是

$$\mathcal{X} = (z + \mathcal{L}) \cap \mathbb{Z}_+^4 = \{(x_1, x_2, x_3, x_4) \in \mathbb{Z}_+^4 | x_1 + x_2 + x_4 = S_{tot}, x_3 + x_4 = E_{tot}\}.$$

$\mathcal{X}$ 的最后一个表达式中描述的两个约束，刻画了该化学反应系统的两个线性无关的守恒律：$n_S + n_P + n_{SE} = S_{tot}$ 和$n_E + n_{SE} = E_{tot}$。

给定状态 $x = (x_1, x_2, x_3, x_4) \in \mathcal{X}$，根据质量作用动力学，无穷小转移率为

$$\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 x_3, \quad \Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_4, \quad \Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_4, \tag{4.1}$$

其中常数为 $\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3 > 0$。这里，我们用 κ_j 作为 $\kappa_{(v_j^-, v_j^+)}$ 的缩写，$j = 1, 2, 3$。其他示例中我们也会使用类似的缩写。

注意，投影过程 $(X_1, X_2)(\cdot)$ 仍然是连续时间马尔可夫链，因此我们可以将理论应用于该过程。然而，当函数 Υ_j，$j = 1, 2, 3$ 用这两个分量表示时，它们将具有更复杂的非质量作用形式。这里，我们将理论直接应用于四维马尔可夫链。为了便于可视化，图 2（b）展示了一个化学计量相容类对应的四维马尔可夫链图的二维投影。示例 4.2 和4.3 中，我们也分析了未投影的马尔可夫链；示例 4.4 和 4.5 中，我们分析了投影马尔可夫链。

为了研究速率常数 κ_3 如何影响底物转化为最终产物所需的时间，我们将与 $n_P = S_{tot}$ 相关的状态 $(0, S_{tot}, E_{tot}, 0)$ 定义为 p，将与 $n_S = S_{tot}$ 相关的状态 $(S_{tot}, 0, E_{tot}, 0)$ 定义为 s，并将从 s 出发到达状态 p的平均首次通过时间定义为 $E_s[T_p]$。我们将验证定理 3.2、3.4 的假设

成立，并利用这些定理确定 κ_3 如何影响 $\mathrm{E}_s[T_p]$。为此，定义矩阵

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \tag{4.2}$$

并考虑预序 $x \preccurlyeq_A y$，其定义为 $A(y-x) \geq 0$，以及集合 $K_A + x = \{w \in \mathbb{R}^4 \,|\, x \preccurlyeq_A w\}$。我们还考虑无穷小转移率 $\check{\Upsilon}_1(x)$ $\check{\Upsilon}_2(x)$ 和 $\check{\Upsilon}_3(x)$，其定义方式与 $\Upsilon_1(x)$ $\Upsilon_2(x)$ 和 $\Upsilon_3(x)$ 相同，但分别以 $\check{\kappa}_1 = \kappa_1, \check{\kappa}_2 = \kappa_2, \check{\kappa}_3 > \kappa_3$ 替代 κ_1,κ_2, κ_3。定理 3.2 的条件 (i)（即，对于每个 $1 \leq j \leq n$，向量Av_j的各项均属于 $\{-1, 0, 1\}$）成立，因为 $Av_1 = (1, 0)^T$、$Av_2 = (-1, 0)^T$ 和 $Av_3 = (0, 1)^T$。定理 3.2 的条件 (ii) 也成立，见下文段落。

验证定理 (ii) **的条件 3.2**。我们首先考虑 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，其中

$$\begin{aligned} \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X} &= \{w \in \mathbb{Z}_+^4 \,|\, x_1 = w_1, x_2 \leq w_2\} \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathbb{Z}_+^4 \,|\, x_1 = w_1, x_2 \leq w_2, \\ &x_1 + x_2 + x_4 = w_1 + w_2 + w_4 = \mathrm{S}_{\mathrm{tot}}, x_3 + x_4 = w_3 + w_4 = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}\} = \{w \in \mathbb{Z}_+^4 \,|\, x_1 = w_1, x_2 \leq w_2, \\ &x_3 \leq w_3, x_4 \geq w_4, w_1 + w_2 + w_4 = \mathrm{S}_{\mathrm{tot}}, w_3 + w_4 = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}\} \\ &= \{w \in \mathcal{X} \,|\, x_1 = w_1, x_2 \leq w_2, x_3 \leq w_3, x_4 \geq w_4\}. \end{aligned}$$

由于 $\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = 1, \langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = -1$，我们需要验证 $\Upsilon_1(x) \leq \check{\Upsilon}_1(y)$ 且 $\Upsilon_2(x) \geq \check{\Upsilon}_2(y)$。第一个不等式成立，因为 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$意味着 $x_1 = y_1$ 和 $x_3 \leq y_3$，因此 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 x_3 \leq \kappa_1 y_1 y_3 = \check{\kappa}_1 y_1 y_3 = \check{\Upsilon}_1(y)$。第二个不等式成立，因为$y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$ 意味着 $x_4 \geq y_4$，因此 $\Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_4 \geq \kappa_2 y_4 = \check{\kappa}_2 y_4 = \check{\Upsilon}_2(y)$。其次，我们考虑 $x \in \mathcal{X}$, $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \,|\, x_1 \geq w_1, x_2 = w_2, x_3 \geq w_3, x_4 \leq w_4\}$。那么，由于 $\langle A_{2\bullet}, v_3\rangle = 1$，我们需要验证 $\Upsilon_3(x) \leq \check{\Upsilon}_3(y)$。这成立，因为$y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X}$意味着 $x_4 \leq y_4$，因此 $\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_4 \leq \kappa_3 y_4 \leq \check{\kappa}_3 y_4 = \check{\Upsilon}_3(y)$。

由于定理 3.2 的所有假设均成立，因此可以得出，对于每个 x°，$\check{x}^\circ \in \mathcal{X}$且满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \check{x}^\circ$，存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F},\ \mathbb{P})$，其中有两个马尔可夫链 $X = \{X(t)\ \ t \geq 0\}$ 和 $\check{X} = \{\check{X}(t)\ \ t \geq 0\}$，分别与 Υ 和 $\check{\Upsilon}$相关联，并且满足$X(0) = x^\circ$，$\check{X}(0) = \check{x}^\circ$ 以及

$$\mathbb{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \check{X}(t) \text{ for every } t \geq 0\right] = 1.$$

此外，将定理 3.4 应用于集合 $\Gamma = \{p\} = \{(0,\ \mathrm{S}_{\mathrm{tot}},\ \mathrm{E}_{\mathrm{tot}},\ 0)\}$，该集合关于 $\mathcal{X}$ 相对于 $\preccurlyeq_A$是递增的，由此可知，从 s 到 p，$\mathbb{E}_s[T_p]$的平均首次通过时间是 κ_3的递减函数。

由于每个化学计量相容类中，马尔可夫链只有一个吸收态 p，因此给定化学计量相容类上的平稳分布是平凡的，其单调性也同样是平凡的。

例 4.2. 酶动力学 II

让我们考虑对前例中引入的酶动力学模型的一种扩展：底物 S 可以进入和离开系统，产物也可以转化回底物。这是 Anderson 等人所研究的酶动力学的一种简化版本。[2]化学反应系统如图3（a）所示。现在，在这个案例研究中，我们首先确定反应速率常数 κ_5 如何影响系统的随机行为，然后研究系统关于初始条件的性质。

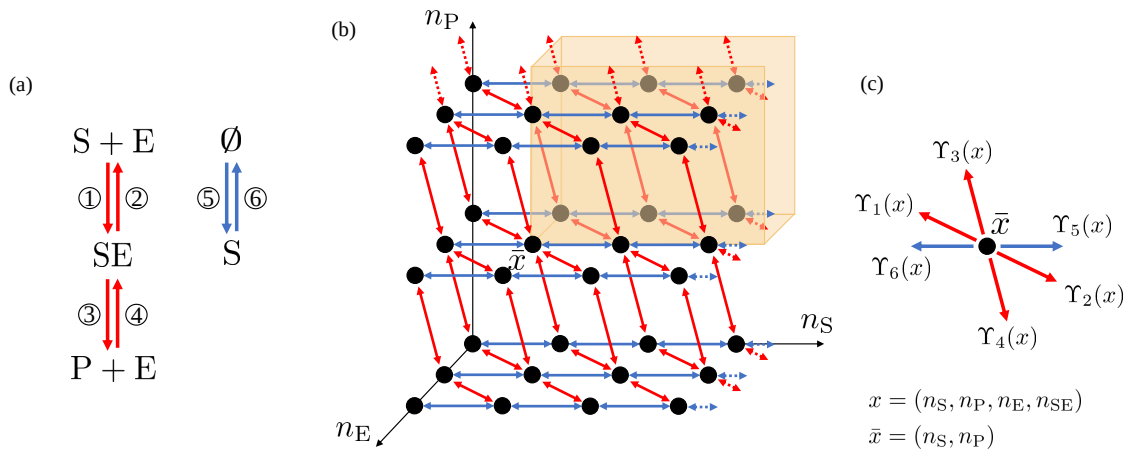


图 3：酶动力学 II 示例的反应模型及其对应的马尔可夫链。(a) 化学反应系统。箭头上的数字对应相关反应。(b) 满足守恒定律 $n_{\mathrm{E}} + n_{\mathrm{SE}} = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} = 2$ 的一个化学计量相容类的投影马尔可夫链图。投影将状态 $x = (n_{\mathrm{S}}, n_{\mathrm{P}}, n_{\mathrm{E}}, n_{\mathrm{SE}}) = (n_{\mathrm{S}}, n_{\mathrm{P}}, n_{\mathrm{E}}, \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - n_{\mathrm{E}}) \in \mathcal{X}$ 映射为 $\bar{x} = (n_{\mathrm{S}}, n_{\mathrm{P}}, n_{\mathrm{E}}) \in \mathbb{Z}^3_+$：$0 \le n_{\mathrm{E}} \le 2$。这里，我们用黑点表示状态，用红色双向箭头表示与 (a) 中红色箭头所代表反应相对应的双向跃迁，用蓝色双向箭头表示与 (a) 中蓝色箭头所代表反应相对应的双向跃迁。我们用点状箭线表示马尔可夫链跃迁的模式延伸至无穷远。我们用橙色突出显示区域 $K_A + x$ 与化学计量相容类的交集在投影下的像，其中 A 定义见 (4.4)。(c) 化学计量相容类内马尔可夫链可能跃迁方向的投影。跃迁率 $\Upsilon_i(x)$、$i = 1$、2、3、4、5、6 定义见 (4.3)。

为此，我们引入物种集合 $\mathscr{S} = \{\mathrm{S}、\mathrm{P}、\mathrm{E}、\mathrm{SE}\}$，并与例 4.1 类似，令 $(n_{\mathrm{S}}, n_{\mathrm{P}}, n_{\mathrm{E}}, n_{\mathrm{SE}})$ 表示马尔可夫链的状态，记录每种物种的分子数。马尔可夫链的可能跃迁有六个方向，v_j 对应于 $j = 1$，……，6，其中 $v_1 = -v_2 = (-1, 0, -1, 1)^T$、$v_3 = -v_4 = (0, 1, 1, -1)^T$ 和 $v_5 = -v_6 = (1, 0, 0, 0)^T$（$v_j$ 的推导见 SI-Section S.2.1，……，6）。由于该化学反应系统中有一个线性独立的守恒定律：$n_{\mathrm{E}} + n_{\mathrm{SE}} = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}$，因此每个化学计量相容类都包含在四维空间中的一个三维仿射子空间内，记为 $z + \mathcal{L}$，其中 $z = (0, 0, \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}, 0)$，且 $\mathcal{L} := \mathrm{span}\{v_1, v_3, v_5\}$，$\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} > 0$ 为固定整数。于是，我们可以将马尔可夫链的状态空间取为 $\mathcal{X} = (z + \mathcal{L}) \cap \mathbb{Z}^4_+ = \{(x_1, x_2, x_3, x_4) \in \mathbb{Z}^4_+ | x_3 + x_4 = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}\}$。此外，给定状态 $x = (x_1, x_2, x_3, x_4) \in \mathcal{X}$，根据质量作用动力学，相应的无穷小转移率为

$$\begin{aligned} &\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 x_3, \quad \Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_4, \quad \Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_4, \\ &\Upsilon_4(x) = \kappa_4 x_2 x_3, \quad \Upsilon_5(x) = \kappa_5, \quad \Upsilon_6(x) = \kappa_6 x_1, \end{aligned} \tag{4.3}$$

对于 κ_1，κ_2，κ_3，κ_4，κ_5，$\kappa_6 > 0$。与示例4.1一样，我们将理论直接应用于这个四维马尔可夫链。不过，为了便于说明，图3(b)展示了一个化学计量相容类对应的马尔可夫链图的三维投影。现在，在第一项分析（确定 κ_5 如何影响系统的随机行为）中，

我们验证定理3.2 和3.5 的假设成立，并利用这些定理确定 κ_5 如何影响平稳分布。

为此，定义矩阵

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \end{bmatrix} \tag{4.4}$$

并考虑预序 $x \preccurlyeq_A y$，其定义为 $A(y-x) \geq 0$。对于 $x \in \mathcal{X}$, $K_A + x = \{w \in \mathbb{R}^4 \mid x \preccurlyeq_A w\}$。此外，考虑无穷小转移率 $\check{\Upsilon}_1(x)$、$\check{\Upsilon}_2(x)$、$\check{\Upsilon}_3(x)$、$\check{\Upsilon}_4(x)$、$\check{\Upsilon}_5(x)$ 和 $\check{\Upsilon}_6(x)$，其定义与 $\Upsilon_1(x)$ $\Upsilon_2(x)$ $\Upsilon_3(x)$ $\Upsilon_4(x)$ $\Upsilon_5(x)$ 和 $\Upsilon_6(x)$ 相同，但用 $\check{\kappa}_i$ 代替 κ_i，其中 $\check{\kappa}_i = \kappa_i$，对于 $i = 1$、2、3、4、6 以及 $\check{\kappa}_5 \geq \kappa_5$。鉴于 $Av_1 = (-1, 0, 1)^T$、$Av_2 = (1, 0, -1)^T$、$Av_3 = (0, 1, -1)^T$、$Av_4 = (0, -1, 1)^T$、$Av_5 = (1, 0, 0)^T$ 以及 $Av_6 = (-1, 0, 0)^T$，定理 3.2 的条件（i）成立。该定理的条件（ii）也成立，如下一段所示。

验证定理 3.2 的条件（ii）。首先考虑 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，其中 $\partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 = w_1, x_2 \leq w_2, x_3 \geq w_3, x_4 \leq w_4\}$。由于 $\langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_5\rangle = 1$ 和 $\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_6\rangle = -1$，我们需要检查$\Upsilon_1(x) \geq \check{\Upsilon}_1(y)$ $\Upsilon_6(x) \geq \check{\Upsilon}_6(y)$ $\Upsilon_2(x) \leq \check{\Upsilon}_2(y)$，以及 $\Upsilon_5(x) \leq \check{\Upsilon}_5(y)$。鉴于 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，第一个不等式成立，因为 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 x_3 \geq \kappa_1 y_1 y_3 = \check{\kappa}_1 y_1 y_3 = \check{\Upsilon}_1(y)$；第二个不等式成立，因为 $\Upsilon_6(x) = \kappa_6 x_1 = \kappa_6 y_1 = \check{\kappa}_6 y_1 = \check{\Upsilon}_6(y)$；第三个不等式成立，因为 $\Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_4 \leq \kappa_2 y_4 = \check{\kappa}_2 y_4 = \check{\Upsilon}_2(y)$；第四个不等式成立，因为 $\Upsilon_5(x) = \kappa_5 \leq \check{\kappa}_5 = \check{\Upsilon}_5(y)$。其次，我们考虑 $x \in \mathcal{X}$ 和$y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \leq w_1, x_2 = w_2, x_3 \geq w_3, x_4 \leq w_4\}$。鉴于$\langle A_{3\bullet}, v_3\rangle = 1$和 $\langle A_{3\bullet}, v_4\rangle = -1$，我们需要检查 $\Upsilon_4(x) \geq \check{\Upsilon}_4(y)$ 以及 $\Upsilon_3(x) \leq \check{\Upsilon}_3(y)$。第一个不等式成立，因为 $\Upsilon_4(x) = \kappa_4 x_2 x_3 \geq \kappa_4 y_2 y_3 = \check{\kappa}_4 y_2 y_3 = \check{\Upsilon}_4(y)$，第二个不等式成立，因为 $\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_4 \leq \kappa_3 y_4 = \check{\kappa}_3 y_4 = \check{\Upsilon}_3(y)$。最后，考虑$x \in \mathcal{X}$和 $y \in \partial_3(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \leq w_1, x_2 \leq w_2, x_3 = w_3, x_4 = w_4\}$。由于 $\langle A_{3\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{3\bullet}, v_4\rangle = 1$和 $\langle A_{3\bullet}, v_2\rangle = \langle A_{3\bullet}, v_3\rangle = -1$，我们需要检查$\Upsilon_2(x) \geq \check{\Upsilon}_2(y)$、$\Upsilon_3(x) \geq \check{\Upsilon}_3(y)$、$\Upsilon_1(x) \leq \check{\Upsilon}_1(y)$，以及 $\Upsilon_4(x) \leq \check{\Upsilon}_4(y)$。事实上，我们有$\Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_4 = \kappa_2 y_4 = \check{\kappa}_2 y_4 = \check{\Upsilon}_2(y)$、$\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_4 = \kappa_3 y_4 = \check{\kappa}_3 y_4 = \check{\Upsilon}_3(y)$、$\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 x_3 \leq \kappa_1 y_1 y_3 = \check{\kappa}_1 y_1 y_3 = \check{\Upsilon}_1(y)$，以及 $\Upsilon_4(x) = \kappa_4 x_2 x_3 \leq \kappa_4 y_2 y_3 = \check{\kappa}_4 y_2 y_3 = \check{\Upsilon}_4(y)$。

因此，定理 3.2 的所有假设均已得到验证，所以，对于每一对满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \check{x}^\circ$ 的 x°、$\check{x}^\circ \in \mathcal{X}$，都存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$，其中包含两个马尔可夫链$X = \{X(t)\ t \geq 0\}$ 和 $\check{X} = \{\check{X}(t)\ t \geq 0\}$，它们分别与 Υ 和 $\check{\Upsilon}$ 相关联，且满足$X(0) = x^\circ$、$\check{X}(0) = \check{x}^\circ$，并且对每个 $t \geq 0\Big] = 1$，都有 $\mathrm{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \check{X}(t)\right.$。马尔可夫链 X、$\check{X}$ 不可约且正常返（参见 SI - 第 S.1.1 节）。此外，对于 $\mathcal{X}$ 中按 $\preccurlyeq_A$ 定义的递增集 $\Gamma(x) = \{w \in \mathcal{X} | x_1 \leq w_1, x_2 \leq w_2, x_3 \geq w_3, x_4 \leq w_4\}$，我们可以应用定理 3.5，得到 $\sum_{w\in\Gamma(x)} \pi_w \leq \sum_{w\in\Gamma(x)} \check{\pi}_w$。粗略地说，这意味着增加 κ_5 会使平稳分布 $\pi(x)$ 将概率质量转移到具有较低 x_3、较高 x_1、x_2 和 x_4 的状态上。

对于这一特定情形，即随机化学反应网络与复平衡动力系统相关联时，可以通过应用 Anderson 等人 [2] 的定理 4.1，得到平稳分布的显式表达式。对该公式进行分析，可以得到与应用本文所发展的理论工具所得结果一致的结论。具体而言，π_x 可以写成以下分布的乘积：

两个泊松分布和一个二项分布，即：

$$\pi_x = \left(e^{-c_1}\frac{c_1^{x_1}}{x_1!}\right)\left(e^{-c_2}\frac{c_2^{x_2}}{x_2!}\right)\left(\mathrm{E_{tot}}!\frac{c_3^{x_3}}{x_3!}\frac{c_4^{x_4}}{x_4!}\right), \quad x \in \mathcal{X}, \tag{4.5}$$

其中 $(c_1,\ c_2,\ c_3,\ c_4)$ 表示确定性模型的复平衡平衡态，其中

$$c_1 = \frac{\kappa_5}{\kappa_6},\ \ c_2 = \frac{\kappa_1\kappa_3\kappa_5}{\kappa_2\kappa_4\kappa_6},\ \ c_3 = \frac{1}{1+\frac{\kappa_1\kappa_5}{\kappa_2\kappa_6}},\ \text{and}\ c_4 = \frac{\frac{\kappa_1\kappa_5}{\kappa_2\kappa_6}}{1+\frac{\kappa_1\kappa_5}{\kappa_2\kappa_6}}. \tag{4.6}$$

在大多数情况下，无法推导出平稳分布的解析公式，但仍然可以应用我们的定理，从而即使没有 π 的显式表达式，也能确定 π的单调性。例如，在上述例子的背景下，如果无穷小转移率 Υ_i 不遵循质量作用动力学，那么亏缺零定理和 Anderson 等人的定理 4.1 [2] 就不适用。尽管如此，我们的理论仍可轻松用于研究样本路径和平稳分布的单调性。

正如备注3.4所指出的，我们也可以利用理论工具来确定系统相对于初始条件的单调性。为此，假设 $\breve{\kappa}_i = \kappa_i$ 对于 $i = 1,\ 2,\ 3,\ 4,\ 5,\ 6$。根据上述分析，定理3.2 成立，并得出系统相对于初始条件单调（该单调性由矩阵 A所诱导的预序确定）。

例 4.3. 布雷斯悖论中出现的一种网络拓扑结构 合成生物学中一个自然的问题是，预测在工程化生物回路中增加反应是否会产生预期效果，即加快过程，还是会引发意料之外的行为。现在，我们来考察一个受布雷斯悖论启发的例子。布雷斯悖论出现在交通网络中：在道路网络中增建一条或多条道路，可能会减缓整个网络的交通流（参见 Braess [7]，以及 Calvert 等人提出的一个相关状态依赖排队网络模型。 [9]）。这类网络的一个简单例子是：从起点到最终目的地有两条路线，而在两条路线之间增加一条连接道路，有时会延长行程时间。图 4（a）展示了与布雷斯网络拓扑结构相对应的一个反应网络。显然，我们的化学反应网络与道路网络略有不同，因为这里既不存在拥堵，也没有分子之间的竞争；通路是以一定概率随机选定的，而不是根据各条路线上的汽车数量来决定行驶路线。尽管如此，这个例子仍然很有意思：增加一个反应来交叉连接两条通路，直觉上可能会被视为一条绕行路线，因此会让人预期到达最终目的地所需的时间会增加，但在这个例子中，有时情况并非如此。

化学反应系统如图 4(a) 所示，其中涉及四种物种$\mathscr{S} = \{\mathrm{S}_1, \mathrm{S}_2, \mathrm{S}_3, \mathrm{S}_4\}$。马尔可夫链的状态为 $(n_{\mathrm{S}_1}, n_{\mathrm{S}_2}, n_{\mathrm{S}_3}, n_{\mathrm{S}_4})$，其中 n_{S_i} 表示 S_i 的拷贝数，$i = 1$取 2、3、4。马尔可夫链有五个可能方向的可能跃迁：$v_j,\ j = 1, ..., 5$，其中 $v_1 = (-1, 1, 0, 0)^T$, $v_2 = (0, -1, 0, 1)^T$,$v_3 = (-1, 0, 1, 0)^T$, $v_4 = (0, 0, -1, 1)^T$以及 $v_5 = (0, -1, 1, 0)^T$（$v_j,\ j = 1, ..., 5$ 的推导见 SI-Section S.2.2）。固定一个整数 $\mathrm{S_{tot}} > 0$，对应的化学计量相容类为 $z + \mathcal{L}$，其中 $z = (\mathrm{S_{tot}}, 0, 0, 0)$，且 $\mathcal{L} := \mathrm{span}\{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5\}$。集合$z + \mathcal{L}$ 是四维空间中的三维仿射子空间。我们选择马尔可夫链的状态

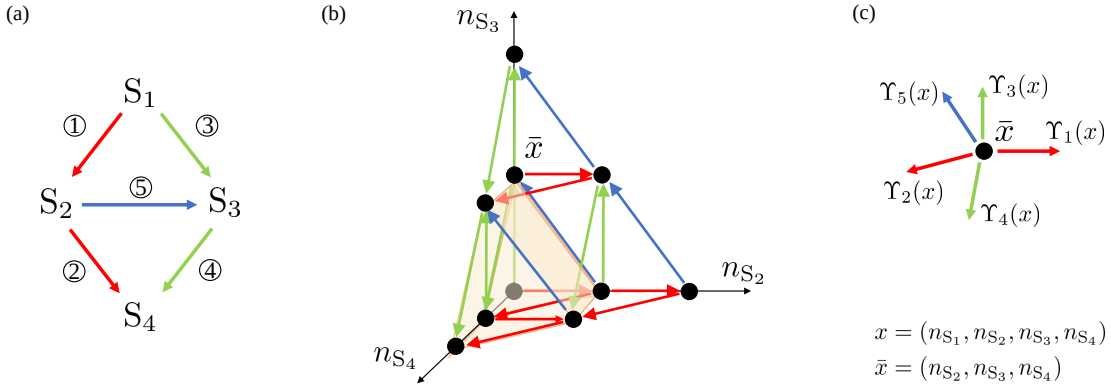


图4：受布雷斯悖论启发的电路及其对应的马尔可夫链。(a) 化学反应系统。箭头上的数字对应于相关反应。(b) 具有守恒定律 $n_{S_1} + n_{S_2} + n_{S_3} + n_{S_4} = S_{tot} = 2$ 的一个化学计量相容类的投影马尔可夫链图。该投影将状态 $x = (n_{S_1}, n_{S_2}, n_{S_3}, n_{S_4}) = (S_{tot} - n_{S_2} - n_{S_3} - n_{S_4}, n_{S_2}, n_{S_3}, n_{S_4}) \in \mathcal{X}$ 映射为 $\bar{x} = (n_{S_2}, n_{S_3}, n_{S_4})$。这里，我们用黑点表示状态，并用红色（蓝色、绿色）箭头表示与 (a) 中红色（蓝色、绿色）箭头所代表反应对应方向上的跃迁。我们用橙色突出显示区域 $K_A + x$ 与化学计量相容类的交集的投影，其中 A 在式 (4.3) 中定义。(c) 化学计量相容类内马尔可夫链可能跃迁方向的投影。跃迁率 $\Upsilon_i(x)$、$i = 1$、2、3、4、5 见式 (4.7)。

空间为 $\mathcal{X} = (z + \mathcal{L}) \cap \mathbb{Z}_+^4 = \{(x_1, x_2, x_3, x_4) \in \mathbb{Z}_+^4 | x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = S_{tot}\}$。最后一个表达式中对 $\mathcal{X}$ 的约束源自该化学反应系统中的守恒定律，即 $n_{S_1} + n_{S_2} + n_{S_3} + n_{S_4} = S_{tot}$。给定一个一般状态 $x = (x_1, x_2, x_3, x_4)$，根据质量作用动力学，其无穷小转移率为

$$\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1, \quad \Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_2, \quad \Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1, \quad \Upsilon_4(x) = \kappa_4 x_3, \quad \Upsilon_5(x) = \kappa_5 x_2. \tag{4.7}$$

作为说明，图 4(b) 展示了具有一个化学计量相容类的马尔可夫链图的三维投影。

一个自然的问题是，到达状态 $(0^{T_{(0,0,0,S_{tot})}}$ 所需的时间取决于从 $(S, 0, 0, 0_{tot})$ 到 $(S_{tot}, 0, 0, 0)$ 的哪些速率常数 κ_1、κ_2、κ_3、κ_4 和 κ_5。为此，我们使用定理3.4。令

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & -1 & 0 \end{bmatrix}.$$

此处的矩阵 A 定义了 $\mathcal{X}$ 上的一个预序，但不是偏序。对于 $x \in \mathcal{X}$，考虑无穷小转移率 $\check{\Upsilon}_1(x)$ $\check{\Upsilon}_2(x)$ $\check{\Upsilon}_3(x)$ $\check{\Upsilon}_4(x)$ 和 $\check{\Upsilon}_5(x)$，其定义与 $\Upsilon_1(x)$ $\Upsilon_2(x)$ $\Upsilon_3(x)$ $\Upsilon_4(x)$ 和 $\Upsilon_5(x)$ 相同，但在 $\check{\kappa}_i = \kappa_i$ 的情况下，以 $\check{\kappa}_i$ 代替 κ_i，其中 $i =$ 为 1、2、3、4，且 $\check{\kappa}_5 \neq \kappa_5$。假设 $\kappa_2 = \kappa_4$。现在，我们来验证定理 3.3 的假设是否成立。条件（i）成立，因为 $Av_1 = (1, -1)^T$、$Av_2 = (0, 1)^T$、$Av_3 = (1, -1)^T$、$Av_4 = (0, 1)^T$ 以及 $Av_5 = (0, 0)^T$。如下段所示，定理 3.3 的条件（ii）也成立。

定理 3.3 的条件（ii）的验证。令 $x \in \mathcal{X}$，首先考虑 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，其中 $\partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 = w_1, x_2 + x_3 \geq w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。鉴于 $Av_2 = Av_4$、$Av_1 = Av_3$ 和 $\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_3\rangle = 1$，我们需要验证 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) \leq \breve{\Upsilon}_1(y) + \breve{\Upsilon}_3(y)$。由于 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，因此 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 = \kappa_1 y_1 = \breve{\kappa}_1 y_1 = \breve{\Upsilon}_1(y)$ 且 $\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1 = \kappa_3 y_1 = \breve{\kappa}_3 y_1 = \breve{\Upsilon}_3(y)$，所以所需的不等式取等号成立。其次，考虑 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \geq w_1, x_2 + x_3 = w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。鉴于 $Av_2 = Av_4$、$Av_1 = Av_3$、$\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_3\rangle = -1$ 和 $\langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_4\rangle = 1$，我们需要验证 $\Upsilon_2(x) + \Upsilon_4(x) \leq \breve{\Upsilon}_2(y) + \breve{\Upsilon}_4(y)$，以及 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) \geq \breve{\Upsilon}_1(y) + \breve{\Upsilon}_3(y)$。对于 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，有 $\Upsilon_2(x) + \Upsilon_4(x) = \kappa_2 x_2 + \kappa_4 x_3 = \kappa_2 (x_2 + x_3) \leq \kappa_2(y_2 + y_3) = \breve{\kappa}_2(y_2 + y_3) = \breve{\Upsilon}_2(y) + \breve{\Upsilon}_4(y)$，且 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 \geq \kappa_1 y_1 = \breve{\kappa}_1 y_1 = \breve{\Upsilon}_1(y)$、$\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1 \geq \kappa_3 y_1 = \breve{\kappa}_3 y_1 = \breve{\Upsilon}_3(y)$。

因此，定理 3.3 的所有假设均成立，所以对于每个 x°，$\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$ 其中 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$ there，都存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$，其上有两个马尔可夫链 $X = \{X(t)\ t \geq 0\}$和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t)\ t \geq 0\}$，分别与 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$相关联，并满足 $X(0) = x^\circ$、$\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$，且对于每个 $t \geq 0\Big] = 1$，$\mathrm{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t)\right.$。令 $\Gamma = \{(0, 0, 0, \mathrm{S_{tot}})\}$。相对于关系 $\preccurlyeq_A$，这是 $\mathcal{X}$ 中的一个递增集合。令 $T_{(0,0,0,\mathrm{S_{tot}})}$ 和 $\breve{T}_{(0,0,0,\mathrm{S_{tot}})}$ 分别表示马尔可夫链 X 和 $\breve{X}$ 首次到达集合 Γ 的时间。于是，根据定理 3.4，如果 $X(0) = \breve{X}(0) = (\mathrm{S_{tot}}, 0, 0, 0)$，则有 $\breve{T}_{(0,0,0,\mathrm{S_{tot}})} \preccurlyeq_{st} T_{(0,0,0,\mathrm{S_{tot}})}$。交换 Υ_5 和 κ_5后，我们可以得出结论：$T_{(0,0,0,\mathrm{S_{tot}})}$ 和 $\breve{T}_{(0,0,0,\mathrm{S_{tot}})}$ 是随机等价的（同分布）。因此，从 $(\mathrm{S_{tot}}, 0, 0, 0)$ 到 $(0, 0, 0, \mathrm{S_{tot}})$ 的平均首次通过时间在 $\kappa_2 = \kappa_4$ 时对 κ_5 不敏感。这一直觉上似乎不正确：由于第五个反应会将一些样本重新引导至另一个状态，在该状态下最后一个反应具有与不进行重新引导时的最终反应相同的速率常数，因此预期所需时间似乎应当更长，因为重新引导本身也需要一定时间。然而实际上，第五个反应的存在也加快了从 S_2, 跃迁的速率，从而抵消了重新引导所需的时间。最重要的是，我们的定理无需显式计算平均首次通过时间，就能够捕捉到这一结果，并使我们轻松得出结论。我们预计，在更复杂的情形下，我们的方法将成为建立单调性和不敏感性结果的有价值工具。

鉴于该马尔可夫链在每个化学计量相容类中都有一个吸收态，因此给定化学计量相容类的平稳分布是平凡的，其单调性也同样如此。

定理 S.2 使我们能够进一步得出该网络的一些有趣性质。利用另外两个 A 矩阵（见补充信息 - S.3.2 节），我们可以得出，添加反应 $5\bigcirc$（从 $\kappa_5 = 0$ 变为 $\kappa_5 > 0$）会使从 $(\mathrm{S_{tot}}, 0, 0, 0)$ 到 $(0, 0, 0, \mathrm{S_{tot}})$ 的平均首次通过时间在 $\kappa_2 > \kappa_4$ 时增加，而在 $\kappa_2 < \kappa_4$ 时减少。更明确地说，这表明添加反应 $5\bigcirc$ 时，选择不同的κ_2 和 κ_4 可能会对平均首次通过时间产生相反的影响。

例 4.4. 染色质修饰介导的表观遗传调控

表观遗传调控是指由于染色质修饰而导致 DNA 结构发生改变，从而决定一个基因是处于活跃状态还是受到抑制。多种染色质修饰都可能影响 DNA 结构。本文仅关注组蛋白修饰。更准确地说，我们考虑一种普遍存在的组蛋白修饰回路模型（见 Dodd 等人 [11] 和 Bruno 等人 [8]）。所考虑的物种包括未修饰的核小体（D）、带有抑制性修饰的核小体（$\mathrm{D^R}$），以及带有激活性修饰的

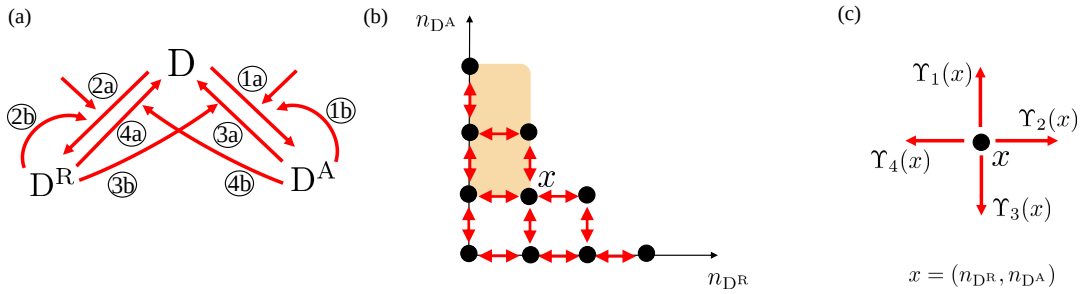


图5： **组蛋白修饰回路及其对应的马尔可夫链**。 (a) 原始化学反应系统。箭头上的数字对应于相关反应。(b) 与约化化学反应系统相关的马尔可夫链图。此处，我们考虑 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}=3$，用黑点表示状态，用红色双向箭头表示两个方向的跃迁。我们用橙色突出显示区域（$K_A + x$） $\cap \mathcal{X}$，其中 A 定义于（4.11）中。(c) 马尔可夫链可能跃迁的方向，其速率由方程（4.10）给出。

修饰的核小体（D^{A}），而从分子相互作用的角度来看，每种组蛋白修饰都会自我催化，并促进另一种修饰的擦除。所考虑的化学反应系统如图 5(a) 所示。每种物种的数量分别用 n_{D}、$n_{\mathrm{D^R}}$和 $n_{\mathrm{D^A}}$表示，它们的总和守恒，即 $n_{\mathrm{D}}+n_{\mathrm{D^R}}+n_{\mathrm{D^A}}=\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}$，其中 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}$表示基因内核小体的总数。

固定一个整数 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}>0$，即可确定一个化学计量相容类。投影过程 $(X_1,\ X_2)(\cdot)=(n_{\mathrm{D^R}},\ n_{\mathrm{D^A}})$ 仍然是一个连续时间马尔可夫链，在本例中我们选择将理论应用于这个约化系统。这等同于研究如下定义的约化化学反应系统：

$$\textcircled{1}\ \emptyset \longrightarrow \mathrm{D}^{\mathrm{A}},\quad \textcircled{2}\ \emptyset \longrightarrow \mathrm{D}^{\mathrm{R}},\quad \textcircled{3}\ \mathrm{D}^{\mathrm{A}} \longrightarrow \emptyset,\quad \textcircled{4}\ \mathrm{D}^{\mathrm{R}} \longrightarrow \emptyset, \tag{4.8}$$

包含两个物种 $\mathscr{S}=\{\mathrm{D^R}、\mathrm{D^A}\}$ 和四个反应 $\mathscr{R}=\{(v_1^-、\ v_1^+)、(v_2^-、\ v_2^+)、(v_3^-、\ v_3^+)、(v_4^-、\ v_4^+)\}$，其中 $v_1^-=v_2^-=v_3^+=v_4^+=(0、0)^T$、$v_2^+=v_4^-=(1、0)^T$、$v_1^+=v_3^-=(0、1)^T$，其对应的非质量作用型倾向函数定义如下：

$$\begin{aligned}
&\Lambda_{(v_1^-,v_1^+)}(x)=(\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}-(x_1+x_2))\,(\kappa_{1a}+\kappa_{1b}x_2)\,,\\
&\Lambda_{(v_2^-,v_2^+)}(x)=(\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}-(x_1+x_2))\,(\kappa_{2a}+\kappa_{2b}x_1)\,,\\
&\Lambda_{(v_3^-,v_3^+)}(x)=x_2\,(\kappa_{3a}+x_1\kappa_{3b})\,,\quad \Lambda_{(v_4^-,v_4^+)}(x)=x_1\mu\,(c\kappa_{3a}+x_2\kappa_{3b})\,,
\end{aligned} \tag{4.9}$$

其中 κ_{1a}、κ_{1b}、κ_{3a}、κ_{3b}、κ_{2a}、κ_{2b}、$\kappa_{4a}=\mu c\kappa_{3a}$、$\kappa_{4b}=\mu\kappa_{3b}$ 分别是图 5(a) 所示各反应对应的速率常数。

马尔可夫链的状态空间为 $\mathcal{X}=\{(x_1、\ x_2)\in \mathbb{Z}_+^2 \mid x_1+x_2\le \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}\}$。给定一般状态 $x=(x_1、x_2)\in\mathcal{X}$，马尔可夫链的可能跃迁有四个方向 $v_j=v_j^+-v_j^-$，$j=1、2、3、4$，可写为 $v_1=(0、1)^T$、$v_2=(1、0)^T$、$v_3=(0、-1)^T$和 $v_4=(-1、0)^T$，其对应的无穷小跃迁率为

$$\Upsilon_1(x)=\Lambda_{(v_1^-,v_1^+)}(x),\ \ \Upsilon_2(x)=\Lambda_{(v_2^-,v_2^+)}(x),\ \ \Upsilon_3(x)=\Lambda_{(v_3^-,v_3^+)}(x),\ \ \Upsilon_4(x)=\Lambda_{(v_4^-,v_4^+)}(x). \tag{4.10}$$

我们感兴趣的是确定由参数 μ 表示的系统非对称性如何影响系统的随机行为。特别是，我们将着重

研究活跃状态与抑制状态的平稳分布以及记忆丧失时间，将其定义为从完全活跃状态（$r = (n_{\mathrm{D^R}},\ n_{\mathrm{D^A}}) = (\mathrm{D_{tot}},\ 0)$) 出发，到达完全抑制状态（$a = (n_{\mathrm{D^R}},\ n_{\mathrm{D^A}}) = (0,\ \mathrm{D_{tot}})$) 所需的平均首次通过时间，反之亦然（即 $h_{a,\ r} = \mathbb{E}_a[T_r]$ 以及 $h_{r,\ a} = \mathbb{E}_r[T_a]$）。为此，我们首先验证可以应用定理 3.2。

Let

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}. \tag{4.11}$$

对于 $x \in \mathcal{X}$, $K_A + x = \{w \in \mathrm{R}^2 | x \preccurlyeq_A w\}$ 以及 $(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} | x \preccurlyeq_A w\}$。$\mathcal{X}$ 和 $(K_A + x) \cap \mathcal{X}$ 在 $\mathrm{D_{tot}} = 3$ 中的示例见图 5(b)。我们引入无穷小转移率 $\breve{\Upsilon}_1(x)$ $\breve{\Upsilon}_2(x)$ $\breve{\Upsilon}_3(x)$ 和 $\breve{\Upsilon}_4(x)$，其定义方式与 $\Upsilon_1(x)$ $\Upsilon_2(x)$ $\Upsilon_3(x)$ 和 $\Upsilon_4(x)$ 相同，所有参数的取值也相同，唯一的区别是将 μ 替换为 $\breve{\mu}$，其中 $\breve{\mu} \geq \mu$。由于 $Av_1 = (0, 1)^T$、$Av_2 = (-1, 0)^T$、$Av_3 = (0, -1)^T$ 以及 $Av_4 = (1, 0)^T$，定理 3.2 的条件 (i) 得以满足。条件 (ii) 也成立，正如下文所示。

定理 3.2 的条件 (ii) 的验证。考虑 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，其中 $\partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \,|\, x_1 = w_1, x_2 \leq w_2\}$。由于 $\langle A_{1\bullet}, v_4\rangle = 1$ 和 $\langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = -1$，我们必须验证 $\Upsilon_2(x) \geq \breve{\Upsilon}_2(y)$ 以及 $\Upsilon_4(x) \leq \breve{\Upsilon}_4(y)$。由于 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$ 蕴含 $x_1 = y_1$ 和 $x_2 \leq y_2$，我们有 $\Upsilon_2(x) = (\mathrm{D_{tot}} - (x_1 + x_2))(\kappa_{2a} + \kappa_{2b} x_1) \geq (\mathrm{D_{tot}} - (y_1 + y_2))(\kappa_{2a} + \kappa_{2b} y_1) = \breve{\Upsilon}_2(y)$ 以及 $\Upsilon_4(x) = x_1 \mu (c\kappa_{3a} + x_2 \kappa_{3b}) \leq y_1 \mu (c\kappa_{3a} + y_2 \kappa_{3b}) \leq y_1 \breve{\mu} (c\kappa_{3a} + y_2 \kappa_{3b}) = \breve{\Upsilon}_4(y)$，因此这两个不等式都成立。类似地，对于 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \,|\, x_1 \geq w_1, x_2 = w_2\}$，由于 $\langle A_{2\bullet}, v_1\rangle = 1$ 和 $\langle A_{2\bullet}, v_3\rangle = -1$，我们需要验证 $\Upsilon_1\ x \quad y \quad \Upsilon_3\ x \quad y \quad \Upsilon_1\ x = \ _{\mathrm{tot}} - x_1 + (\ ) \leq \breve{\Upsilon}_1(\ )$ 以及 $x_2 \quad \kappa_{1a} + \kappa_{1b} x_2 \leq \ _{\mathrm{tot}} - y_1 + y_2 \quad \kappa_{1a} + \kappa_{1b} y_2 = \breve{\Upsilon}_1\ y \quad \Upsilon_3\ x = x_2\ \kappa_{3a} + x_1 \kappa_{3b} \geq (\ ) \geq \breve{\Upsilon}_3(\ )$。事实上，$(\ )(\mathrm{D}(\ ))(\ )(\mathrm{D}(\ ))(\ )(\ )$ 以及 $(\ )(\ )\ y_2(\kappa_{3a} + y_1 \kappa_{3b}) = \breve{\Upsilon}_3(y)$。

由于定理 3.2 的所有假设都成立，对于每一对满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$ 的 $x^\circ, \breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$，都存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$，其中有两个马尔可夫链 $X = \{X(t)\ t \geq 0\}$ 和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t)\ t \geq 0\}$，分别与 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$ 相关联，使得 $X(0) = x^\circ$, $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$，并且对于每个 $t \geq 0\Big] = 1$，都有 $\mathrm{P}\Big[X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t$ ）。

我们还可以应用定理 3.5。马尔可夫链 X 和 $\breve{X}$ 是不可约的，并且由于状态数有限，因此是正常返的。根据我们引入的序关系 $\preccurlyeq_A$，完全活跃状态 $a = (0, \mathrm{D_{tot}})$ 是 $\mathcal{X}$ 中的极大状态，而完全抑制状态 $r = (\mathrm{D_{tot}}, 0)$ 是 $\mathcal{X}$中的极小状态。于是，根据定理 3.5，我们可以得出结论：$\pi_a \leq \breve{\pi}_a$ 和 $\pi_r \geq \breve{\pi}_r$。这意味着，增大 μ 会提高系统处于稳态时处于活跃状态 a 的概率，但会以抑制状态 r 为代价（反之，减小μ时亦然）。我们还可以应用定理 3.4。由于 $\{a\}$ 是递增的，而 $\{r\}$ 是递减的，因此根据定理 3.4，$\breve{h}_{r,a} = \mathrm{E}_r[\breve{T}_a] \leq \mathrm{E}_r[T_a] = h_{r,a}$，且 $h_{a,r} = \mathrm{E}_a[T_r] \leq \mathrm{E}_a[\breve{T}_r] = \breve{h}_{a,r}$。两个系统之间唯一的区别是 $\mu \leq \breve{\mu}$，因此这些结果表明，活跃状态的记忆丧失时间会随着 μ 的增大而延长，而抑制状态的记忆丧失时间则会随着 μ 的增大而缩短。

例 4.5. 染色质修饰介导的表观遗传调控及由转录因子介导的正向自调控

现在，我们考虑前一个示例中的组蛋白修饰回路，并为其加入一个正向自调控环路。为此，我们假设目标基因表达的一种蛋白质会招募激活性组蛋白修饰的写入酶。因此，我们将基因产物 P 作为额外物种引入系统，并在图中所示反应的基础上添加

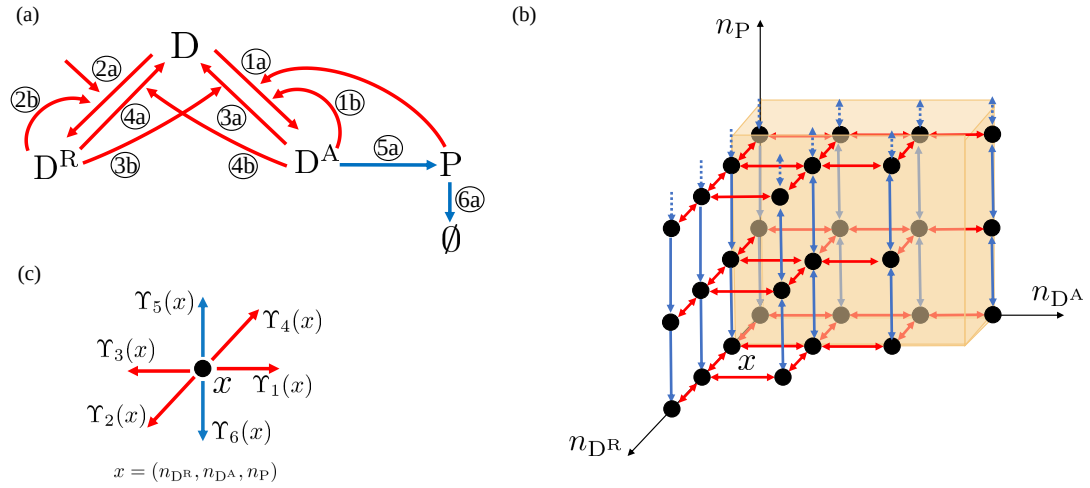


图 6：**具有由转录因子介导的正向自调控的组蛋白修饰回路及其对应的马尔可夫链。**(a) 原始化学反应系统。箭头上的数字对应相关反应。(b) 马尔可夫链图。这里，我们考虑 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} = 3$，用黑点表示状态，用红色双向箭头表示与 (a) 中红色箭头所示反应相关的双向跃迁。类似地，我们用蓝色双向（单向）箭头表示与 (a) 中蓝色箭头所示反应相关的双向（单向）跃迁。我们用蓝色虚线表示，在竖直方向上，马尔可夫链具有可数无穷多个状态，这些状态通过双向跃迁相连。最后，我们用橙色突出显示与状态空间 $K_A + x$ 相交的区域 $\mathcal{X}$，其中 A 定义见（4.15）。(c) 从状态 x出发的马尔可夫链可能发生的跃迁方向，其速率由方程（4.14）定义。

以下反应，见图5（a）：

$$⑤\ \mathrm{D}^{\mathrm{A}} \longrightarrow \mathrm{D}^{\mathrm{A}} + \mathrm{P}, \quad ⑥\ \mathrm{P} \longrightarrow \emptyset. \tag{4.12}$$

此外，给定 P介导的自调控环路（图 6(a)），我们来考虑图 15(a) 中与 ◯ 对应的速率常数，记作 $\kappa_{1a} = \kappa_{1a}^0 + \kappa_{1a}^1 g(n_{\mathrm{P}})$，其中 κ_{1a}^0 和 κ_{1a}^1 分别表示与 D^{A} 基础从头建立过程，以及由^{A} 从头建立过程相对应的速率常数；后者由 n_{P}增强，并且 $g(n_{\mathrm{P}})$ 表示一个关于 n_{P} 的非负、有界、单调递增函数（参见 Bruno 等人 [8], 第 3.4 节）。

这里，我们要确定反应速率常数 κ_{5a} 如何影响基因的再激活时间。与之前一样，我们有守恒定律 $n_{\mathrm{D}} + n_{\mathrm{D}^{\mathrm{R}}} + n_{\mathrm{D}^{\mathrm{A}}} = \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}$，其中 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}$ 表示基因内核小体的总数；固定 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} > 0$ 即可固定一个化学计量相容类，而投影过程 $(X_1, X_2, X_3)(\cdot) = (n_{\mathrm{D}^{\mathrm{R}}}, n_{\mathrm{D}^{\mathrm{A}}}, n_{\mathrm{P}})$ 是一个连续时间马尔可夫链。这等同于研究以下约化化学反应系统：

$$\begin{aligned} &① \emptyset \longrightarrow \mathrm{D}^{\mathrm{A}}, \quad ② \emptyset \longrightarrow \mathrm{D}^{\mathrm{R}}, \quad ③ \mathrm{D}^{\mathrm{A}} \longrightarrow \emptyset, \\ &④ \mathrm{D}^{\mathrm{R}} \longrightarrow \emptyset, \quad ⑤ \mathrm{D}^{\mathrm{A}} \longrightarrow \mathrm{D}^{\mathrm{A}} + \mathrm{P}, \quad ⑥ \mathrm{P} \longrightarrow \emptyset, \end{aligned} \tag{4.13}$$

物种集合 $\mathscr{S} = \{\mathrm{D}^{\mathrm{R}}, \mathrm{D}^{\mathrm{A}}, \mathrm{P}\}$，反应集合 $\mathscr{R} = \{(v_1^-, v_1^+), (v_2^-, v_2^+), (v_3^-, v_3^+), (v_4^-, v_4^+), (v_5^-, v_5^+), (v_6^-, v_6^+)\}$，其中 $v_1^- = v_2^- = v_3^+ = v_4^+ = v_6^+ = (0, 0, 0)^T$，$v_2^+ = v_4^- =$

$(1,\ 0,\ 0)^T$，$v_1^+ = v_3^- = v_5^- = (0,\ 1,\ 0)^T$，$v_5^+ = (0,\ 1,\ 1)^T$，$v_6^- = (0,\ 0,\ 1)^T$，并且具有如下定义的非质量作用类型的关联倾向函数：

$$\Lambda_{(v_1^-,v_1^+)}(x) = (\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} - (x_1+x_2))\left(\kappa_{1a}^0 + \kappa_{1a}^1 g(x_3) + \kappa_{1b}x_2\right),$$
$$\Lambda_{(v_2^-,v_2^+)}(x) = (\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} - (x_1+x_2))\left(\kappa_{2a} + \kappa_{2b}x_1\right),\ \ \Lambda_{(v_3^-,v_3^+)}(x) = x_2\left(\kappa_{3a} + x_1\kappa_{3b}\right),$$
$$\Lambda_{(v_4^-,v_4^+)}(x) = x_1\mu\left(c\kappa_{3a} + x_2\kappa_{3b}\right),\ \ \Lambda_{(v_5^-,v_5^+)}(x) = \kappa_{5a}x_2,\ \ \Lambda_{(v_6^-,v_6^+)}(x) = \kappa_{6a}x_3,$$

其中 κ_{5a} 和 κ_{6a} 分别是与反应 5a◯ 和 6a◯ （4.12）中对应的速率常数，其余所有速率常数的定义与（4.9）相同。

该马尔可夫链的状态空间为 $\mathcal{X} = \{(x_1,x_2,x_3) \in \mathbb{Z}_+^3 \mid x_1 + x_2 \le \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}\}$。给定一个一般状态 $x = (x_1,x_2,x_3)$，该马尔可夫链有六个可能的跃迁方向 $v_j = v_j^+ - v_j^-$, $j \in \{1,...,6\}$，分别可写为 $v_1 = (0,1,0)^T$, $v_2 = (1,0,0)^T$,$v_3 = (0,-1,0)^T$, $v_4 = (-1,0,0)^T$, $v_5 = (0,0,1)^T$, $v_6 = (0,0,-1)^T$，对应的无穷小跃迁率为：

$$\begin{aligned}\Upsilon_1(x) &= \Lambda_{(v_1^-,v_1^+)}(x),\ \ \Upsilon_2(x) = \Lambda_{(v_2^-,v_2^+)}(x),\ \ \Upsilon_3(x) = \Lambda_{(v_3^-,v_3^+)}(x),\\ \Upsilon_4(x) &= \Lambda_{(v_4^-,v_4^+)}(x),\ \ \Upsilon_5(x) = \Lambda_{(v_5^-,v_5^+)}(x),\ \ \Upsilon_6(x) = \Lambda_{(v_6^-,v_6^+)}(x).\end{aligned} \tag{4.14}$$

如前所述，我们感兴趣的是确定蛋白质生成速率 κ_{5a}如何影响基因的再激活时间，其定义为 $h_{r,\ \Theta} = \mathbb{E}_r[T_\Theta]$，其中 $r = (\mathrm{D}_{\mathrm{tot}},\ 0,\ 0)$ 和 $\Theta = \{w \in \mathcal{X} | w = (0,\ \mathrm{D}_{\mathrm{tot}},\ i)\ i \in \mathbb{Z}_+\}$ 对应于由完全活跃状态 $n_{\mathrm{D^A}} = \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}$所表征的状态集合。我们首先检查定理 3.2 的假设是否成立。令

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \tag{4.15}$$

对于 $x \in \mathcal{X}$, $x \preccurlyeq_A y$ 以及集合 $K_A + x = \{y \in \mathrm{R}^3 \mid x \preccurlyeq_A y\}$。在我们的例子中，区域 $(K_A + x) \cap \mathcal{X}$在图 6(b) 中以橙色标出。我们引入无穷小转移率$\breve{\Upsilon}_1(x)$ $\breve{\Upsilon}_2(x)$ $\breve{\Upsilon}_3(x)$ $\breve{\Upsilon}_4(x)$ $\breve{\Upsilon}_5(x)$ 和 $\breve{\Upsilon}_6(x)$，其定义方式与 $\Upsilon_1(x)$ $\Upsilon_2(x)$ $\Upsilon_3(x)$ $\Upsilon_4(x)$ $\Upsilon_5(x)$ 和 $\Upsilon_6(x)$ 相同，所有参数的取值均相同，只是将 κ_{5a} 替换为 $\breve{\kappa}_{5a} > \kappa_{5a}$。定理 3.2 的条件 (i) 成立，因为 $Av_1 = (0,1,0)^T$, $Av_2 = (-1,0,0)^T$,$Av_3 = (0,-1,0)^T$, $Av_4 = (1,0,0)^T$, $Av_5 = (0,0,1)^T$, $Av_6 = (0,0,-1)^T$。条件 (ii) 也成立，具体如下文段落所示。

验证定理 3.2 的条件 (ii)。首先考虑 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 = w_1, x_2 \le w_2, x_3 \le w_3\}$。由于 $\langle A_{1\bullet}, v_4\rangle = 1$ 且$\langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = -1$，我们需要验证 $\Upsilon_4(x) \le \breve{\Upsilon}_4(y)$ 以及 $\Upsilon_2(x) \ge \breve{\Upsilon}_2(y)$。由于 $x_1 = y_1, x_2 \le y_2, x_3 \le y_3$，可得 $\Upsilon_4(x) = x_1\mu(c\kappa_{3a} + x_2\kappa_{3b}) \le y_1\mu(c\kappa_{3a} + y_2\kappa_{3b}) = \breve{\Upsilon}_4(y)$，且 $\Upsilon_2(x) = (\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} - (x_1+x_2))(\kappa_{2a} + \kappa_{2b}x_1) \ge (\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} - (y_1+y_2))(\kappa_{2a} + \kappa_{2b}y_1) = \breve{\Upsilon}_2(y)$。其次，考虑 $x \in \mathcal{X}$和 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \ge w_1, x_2 = w_2, x_3 \le w_3\}$。由于 $\langle A_{2\bullet}, v_1\rangle = 1$ 且 $\langle A_{2\bullet}, v_3\rangle = -1$，我们需要验证 $\Upsilon_1(x) \le \breve{\Upsilon}_1(y)$ 以及 $\Upsilon_3\ x \quad y \quad x_1 \ge y_1\ x_2 = y_2\ x_3 \le y_3 \quad \Upsilon_1\ x = {}_{\mathrm{tot}} - x_1 + (\ ) \ge \breve{\Upsilon}_3(\ )$。由 $x_2\ \left(\kappa_{1a}^0 + \kappa_{1a}^1 g\ x_3\ + \kappa_{1b}x_2\right) \le {}_{\mathrm{tot}} - y_1 + y_2\ \left(\kappa_{1a}^0 + \kappa_{1a}^1 g\ y_3\ + \kappa_{1b}y_2\right) = \breve{\Upsilon}_1\ y$ 于，，，可得 ( ) (D ( )) ( ) (D ( )) ( ) ( )，且$\Upsilon_3(x) = x_2(\kappa_{3a} + x_1\kappa_{3b}) \ge y_2(\kappa_{3a} + y_1\kappa_{3b}) = \breve{\Upsilon}_3(y)$。最后，考虑 $x \in \mathcal{X}$和 $y \in \partial_3(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \ge w_1, x_2 \le w_2, x_3 = w_3\}$。由于 $\langle A_{3\bullet}, v_5\rangle = 1$ 且 $\langle A_{3\bullet}, v_6\rangle = -1$，我们必须验证 $\Upsilon_5(x) \le \breve{\Upsilon}_5(y)$ 以及 $\Upsilon_6(x) \ge \breve{\Upsilon}_6(y)$。由于 $x_1 \ge y_1, x_2 \le y_2, x_3 = y_3$，可得 $\Upsilon_5(x) = \kappa_{5a}x_2 \le \kappa_{5a}y_2 \le \breve{\kappa}_{5a}y_2 = \breve{\Upsilon}_5(y)$ 以及 $\Upsilon_6(x) = \kappa_{6a}x_3 = \kappa_{6a}y_3 = \breve{\Upsilon}_6(y)$。

由于定理 3.2 的所有假设均成立，对于满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$ 的每个 $x^\circ, \breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$，存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F}, \mathrm{P})$，其上有两个马尔可夫链 $X = \{X(t)\ \ t \geq 0\}$ 和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t)\ \ t \geq 0\}$，分别与 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$ 相关联，使得 $X(0) = x^\circ$, $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$，并且对每个 $t \geq 0\Big] = 1$，均有 $\mathrm{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t)\right.$。

此外，由于定理3.2 的假设成立，我们也可以应用定理3.4。具体而言，对于 $r = (\mathrm{D}_{\mathrm{tot}}, 0, 0)$ 和 $\Theta = \{y \in \mathcal{X} | y = (0, \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}, i)\ i \in \mathbb{Z}_+\}$，由于 Θ 相对于关系 $\preccurlyeq_A$ 是 $\mathcal{X}$ 中的一个递增集，因此 $h_{r,\Theta} \geq h_{r,\Theta}$。这意味着，假设两个系统之间唯一的差异是蛋白质生成速率参数 κ_{5a} 的取值，那么更高的蛋白质生成速率会缩短基因的平均反应时间。

5 主要结果的证明

5.1 定理 3.1 的证明。

考虑一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$、一组互异向量 v_1、...、v_n，它们属于 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$；以及定义在 $\mathcal{X}$ 上的两组非负函数 $\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和 $\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得式 (3.3) 成立。令 $Q = (Q_{x,y})_{x,y \in \mathcal{X}}$ 和 $\breve{Q} = (\breve{Q}_{x,y})_{x,y \in \mathcal{X}}$ 分别表示与 Υ 和 Υ 相关联的连续时间马尔可夫链的无穷小生成元。下文中，令 $A \in \mathbb{R}^{m \times d}$ 为一个具有非零行的矩阵，并考虑定义 3.1 中所定义的关系$\preccurlyeq_A$。

为证明定理3.1，我们首先假设

$$\sup_{x \in \mathcal{X}} \Upsilon_j(x) < \infty \quad \text{and} \quad \sup_{x \in \mathcal{X}} \breve{\Upsilon}_j(x) < \infty \qquad \text{for every } 1 \leq j \leq n. \tag{5.1}$$

稍后将放宽这一限制。然后，我们定义一个常数 $\lambda > 0$ 和一对函数 Φ_λ 和 Φ_λ，它们将是构造耦合过程 X 和$\breve{X}$的关键。令 $\lambda > 0$ 满足：

$$\lambda > n \max \left\{ \sup_{x \in \mathcal{X}} \sum_{j=1}^{n} \Upsilon_j(x), \sup_{x \in \mathcal{X}} \sum_{j=1}^{n} \breve{\Upsilon}_j(x) \right\}. \tag{5.2}$$

注意，对于每个 $x \in \mathcal{X}$ 和 $1 \leq j \leq n$，$\Upsilon_j(x)/\lambda$ 和 $\breve{\Upsilon}_j(x)/\lambda$ 都小于 $\frac{1}{n}$。对于 $x \in \mathcal{X}$，考虑集合

$$I_j(x) := \left[\frac{j-1}{n}, \frac{j-1}{n} + \frac{\Upsilon_j(x)}{\lambda} \right), \qquad 1 \leq j \leq n. \tag{5.3}$$

如果 $\Upsilon_j(x) = 0$，那么 $I_j(x)$ 是空集。另一方面，如果 $\Upsilon_j(x) > 0$，那么 $I_j(x)$ 是一个区间，并且是 $[\frac{j-1}{n}, \frac{j}{n})$ 的真子集。定义函数 $\Phi_\lambda(\cdot, \cdot) : \mathcal{X} \times [0,1] \longrightarrow \mathcal{X}$，使得

$$\Phi_\lambda(x, u) := x + \sum_{j=1}^{n} v_j \mathbb{1}_{I_j(x)}(u), \qquad x \in \mathcal{X},\ u \in [0,1]. \tag{5.4}$$

对于 $x \in \mathcal{X}$，集合 $I_1(x) \ldots, I_n(x)$ 互不相交，因此对于任意 $u \in [0,1]$，要么 $\Phi_\lambda(x,u) = x$，要么 $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j$，其中某个 $1 \leq j \leq n$。在第二种情况下，这将发生

当且仅当 $u \in I_j(x)$ 对应的指标 j。后一个条件意味着$I_j(x) \neq \emptyset$，因此由 (5.3)，$\Upsilon_j(x) > 0$ 且由 (3.3)，$x + v_j \in \mathcal{X}$。

这表明 $\Phi_\lambda(\cdot,\cdot)$ 是定义良好的一个取值于 $\mathcal{X}$ 的函数。我们以与上述类似的方式定义区间 $\breve{I}_j(x)$ $1 \leq j \leq n$, $x \in \mathcal{X}$ 和函数 $\breve{\Phi}_\lambda : \mathcal{X} \times [0,1] \longrightarrow \mathcal{X}$，其中 $\breve{\Phi}_\lambda$ 的定义同式 (5.4)，但将区间 $I_j(x)$ 替换为 $\breve{I}_j(x)$；后者的定义同式 (5.3)，但将 $\Upsilon_j(x)$ 替换为 $\breve{\Upsilon}_j(x)$。

引理 5.1。 假设 $x, y \in \mathcal{X}$ 满足 $x \preccurlyeq_A y$，且以下条件成立 :

$$\breve{\Upsilon}_j(y) \leq \Upsilon_j(x), \quad \textit{for each } 1 \leq j \leq n \textit{ such that } y + v_j \in \mathcal{X} \setminus (K_A + x), \tag{5.5}$$

and

$$\breve{\Upsilon}_j(y) \geq \Upsilon_j(x), \quad \textit{for each } 1 \leq j \leq n \textit{ such that } x + v_j \in \mathcal{X} \textit{ and } y \notin K_A + x + v_j. \tag{5.6}$$

那么，对于每个 $u \in [0,1]$,

$$\Phi_\lambda(x,u) \preccurlyeq_A \breve{\Phi}_\lambda(y,u). \tag{5.7}$$

证明。 首先，注意到 $\Phi_\lambda, \breve{\Phi}_\lambda$ 具有以下性质：对于任意 $u \in [0,1]$ 和 $1 \leq j \leq n$,

$$\text{if } \Phi_\lambda(x,u) = x + v_j, \text{ then } \breve{\Phi}_\lambda(y,u) \in \{y, y + v_j\}, \tag{5.8}$$

因为 $I_j(x)$ $\breve{I}_j(y) \subseteq [\frac{j-1}{n}, \frac{j}{n})$。类似地,

$$\text{if } \breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y + v_j, \text{ then } \Phi_\lambda(x,u) \in \{x, x + v_j\}. \tag{5.9}$$

此外，若 $\breve{\Upsilon}_j(y) \geq \Upsilon_j(x)$，则

$$\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j \text{ implies that } \breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y + v_j, \tag{5.10}$$

因为在此条件下，$I_j(x) \subseteq \breve{I}_j(y)$。类似地，若 $\breve{\Upsilon}_j(y) \leq \Upsilon_j(x)$，则

$$\breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y + v_j \text{ implies that } \Phi_\lambda(x,u) = x + v_j. \tag{5.11}$$

现在，为证明（5.7），固定 $u \in [0,1]$。我们分两种情形讨论。

情形 1： $\breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y + v_j$ 对某个 $1 \leq j \leq n$ 成立。

固定这样一个指标 j。那么，由（5.9），要么 $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j$，要么 $\Phi_\lambda(x,u) = x$。

a) If $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j$, then, by (3.1), $x + v_j \preccurlyeq_A y + v_j$ and therefore $\Phi_\lambda(x,u) \preccurlyeq_A \breve{\Phi}_\lambda(y,u)$.

b) 若 $\Phi_\lambda(x,u) = x$，则 $y + v_j \in K_A + x$。为此，注意到由（3.3）以及由于 $\breve{\Upsilon}_j(y) > 0$，可知 $y + v_j \in \mathcal{X}$。这是因为 $\breve{I}_j(y) \neq \emptyset$。那么，若 $y + v_j \notin K_A + x$，由（5.5）可得 $\breve{\Upsilon}_j(y) \leq \Upsilon_j(x)$，这将意味着由（5.11）可知 $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j$。但这与假设 $\Phi_\lambda(x,u) = x$ 矛盾。因此，$y + v_j \in K_A + x$，从而 $\Phi_\lambda(x,u) = x \preccurlyeq_A y + v_j = \breve{\Phi}_\lambda(y,u)$。

情形 2： $\breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y$。同样，我们考虑两个子情形。

a) 若 $\Phi_\lambda(x,u) = x$，则 (5.7) 成立，因为 $x \preccurlyeq_A y$ 根据假设。

b) 若 $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j$ 对某个 $1 \le j \le n$ 成立，则 $y \in K_A + x + v_j$ 对相应的 j 值成立。为此，固定 j 的值，使得 $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j$ 成立，并注意到 $x + v_j \in \mathcal{X}$ 根据 (3.3)，且由于 $\Upsilon_j(x) > 0$。若 $y \notin K_A + x + v_j$，则根据 (5.6)，我们会有 $\Upsilon_j(x) \le \breve{\Upsilon}_j(y)$，这将意味着 $\breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y + v_j$ 成立。这与假设 $\breve{\Phi}_\lambda(y,u) = y$ 相矛盾。因此，我们必有 $y \in K_A + x + v_j$，进而 $\Phi_\lambda(x,u) = x + v_j \preccurlyeq_A y = \breve{\Phi}_\lambda(y,u)$。

□

现在，在假设 (5.1) 下已建立所有这些预备结果，我们在该假设下继续定理 3.1 证明的主要部分。在此证明中，我们假设定理 3.1 的所有条件均成立，且条件 (5.1) 也成立。后者保证无穷小生成元为 Q 和 $\breve{Q}$ 的这对连续时间马尔可夫链是可一致化的（见 Keilson [21] 的第 2 章）。令 $\lambda > 0$ 如 (5.2) 中所示，则（可能是无限的）矩阵 [4] $P_\lambda(Q) := \frac{1}{\lambda}Q + I$ 和 $P_\lambda(\breve{Q}) := \frac{1}{\lambda}\breve{Q} + I$ 均为随机矩阵 5，其中 $I = (I_{x,y})_{x,y\in\mathcal{X}}$ 是单位矩阵。事实上，对于 $x \in \mathcal{X}$，$(P_\lambda(Q))_{x,x} = Q_{x,x}/\lambda + 1 = 1 - |Q_{x,x}|/\lambda \in [1 - \frac{1}{n}, 1]$；对于 $y \ne x$，$(P_\lambda(Q))_{x,y} = Q_{x,y}/\lambda \in [0, \frac{1}{n}]$，且 $\sum_{y\in\mathcal{X}}(P_\lambda(Q))_{x,y} = \sum_{y\in\mathcal{X}} Q_{x,y}/\lambda + 1 = 1$。

现在，令 x°，$\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$ 满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$。考虑概率空间 $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$，其中定义了以下对象：

(i) A Poisson process $N = \{N(t),\, 0 \le t < \infty\}$ of rate $\lambda > 0$.

(ii) 一列独立同分布（i.i.d.）随机变量 $U = (U_k)_{k\ge1}$，其中每个 U_k 在 $[0,1]$ 上服从均匀分布。

此外，选取 N 使其与 U 独立。通过定义 $Y_0 := x^\circ$、$\breve{Y}_0 := \breve{x}^\circ$，并对 $k \ge 0$，我们构造两个离散时间过程 $Y = (Y_k)_{k\ge0}$ 和 $\breve{Y} = (\breve{Y}_k)_{k\ge0}$，

$$Y_{k+1} := \Phi_\lambda(Y_k, U_{k+1}), \qquad \breve{Y}_{k+1} := \breve{\Phi}_\lambda(\breve{Y}_k, U_{k+1}). \tag{5.12}$$

那么，Y 和 $\breve{Y}$ 是离散时间马尔可夫链，其转移矩阵分别为 $P_\lambda(Q)$ 和 $P_\lambda(\breve{Q})$。现在，定义随机过程

$$X(t) := Y_{N(t)}, \qquad \breve{X}(t) := \breve{Y}_{N(t)}, \qquad t \ge 0. \tag{5.13}$$

根据 Keilson 第2.1节中的内容 [21]（参见方程2.1.6附近的讨论），X 和 $\breve{X}$ 是连续时间马尔可夫链，其无穷小生成元分别为 Q 和 $\breve{Q}$，初始条件分别为 $X(0) = x^\circ$ 和 $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$。

为了证明（3.7），只需验证以下结论成立：

$$\mathbb{P}[Y_k \preccurlyeq_A \breve{Y}_k] = 1, \qquad \text{for every } k \ge 0. \tag{5.14}$$

确实，如果这成立，那么 $\mathbb{P}[Y_k \preccurlyeq_A \breve{Y}_k \text{ 对每一个 } k \ge 0] = 1$ 都成立，因此 $\mathbb{P}[Y_{N(t)} \preccurlyeq_A \breve{Y}_{N(t)} \text{ 对每一个 } t \ge 0] = 1$ 都成立。我们将对 5.14) 按 k 归纳法证明。我们已经知道 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$，因此 (5.14) 对 $k = 0$ 成立。现在，假设 $\mathbb{P}[Y_k \preccurlyeq_A \breve{Y}_k] = 1$ 对某个 $k \ge 0$ 成立。

[4] 这些“矩阵”可能有可数多个行和列，在这种情况下，可以将它们视为作用于 ℓ^∞ 上的算子。为方便起见，这里仍称它们为矩阵。[5] 这里的“随机的”是指所有元素的取值都属于 $[0,1]$，且所有行和均等于一。

由于条件 (3.5) 和 (3.6) 对每一个 x 都成立，$y \in \mathcal{X}$ 满足 $x \preccurlyeq_A y$，由引理 5.1˘可知，在一个概率为一的集合上，$Y_k \preccurlyeq_A Y_k$,

$$Y_{k+1} = \Phi_\lambda(Y_k, U_{k+1}) \preccurlyeq_A \breve{\Phi}_\lambda(\breve{Y}_k, U_{k+1}) = \breve{Y}_{k+1}, \tag{5.15}$$

因此，5.14）在以 $k+1$ 替代 k时成立。至此归纳步骤完成，因此只要（3.1 ）成立，定理 3.1便得证。

对于（5.1）不成立的情形，我们将相应的连续时间马尔可夫链构造为依分布收敛的极限，该极限来自适当耦合、具有截断倾向函数且满足（5.1）的连续时间马尔可夫链。此情形中的许多内容与前一种情形相似，但引理 5.1 的用法有所不同。下面给出详细证明，并假设定理3.1 的假设成立。

˘我们考虑倾向函数 Υ 和 Υ的截断。更具体地，对于 x°，取满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$的 $\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$，令 $M_0 \geq 1$ 为满足 $\|x^\circ\|_\infty$、 $\|\breve{x}^\circ\|_\infty \leq M_0$的整数。对于每个整数 $M \geq M_0$，考虑有限集 $\mathcal{X}_M := \{x \in \mathcal{X} \mid \|x\|_\infty \leq M\}$，以及函数 $\Upsilon_j^M \breve{\Upsilon}_j^M$: $\mathcal{X} \longrightarrow \mathrm{R}_+$，其定义为 $\Upsilon_j^M(x) := \Upsilon_j(x)\mathbb{1}_{\mathcal{X}_M}(x)$，以及 $\breve{\Upsilon}_j^M(x) := \breve{\Upsilon}_j(x)\mathbb{1}_{\mathcal{X}_M}(x)$，其中 $1 \leq j \leq n$ 且 $x \in \mathcal{X}$。我们看到，对于每个 $M \geq M_0$，以函数 $\Upsilon^M = (\Upsilon_1^M, \ldots, \Upsilon_n^M)$和 $\breve{\Upsilon}^M = (\breve{\Upsilon}_1^M, \ldots, \breve{\Upsilon}_n^M)$替代 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$后，（3.3）成立。此外，由于 $\mathcal{X}_M$是有限集，$\sup_{x\in\mathcal{X}} \Upsilon_j^M(x) = \sup_{x\in\mathcal{X}_M} \Upsilon_j(x) < \infty$且$\sup_{x\in\mathcal{X}} \breve{\Upsilon}_j^M(x) = \breve{\sup}_{x\in\mathcal{X}_M} \Upsilon_j(x) < \infty$ 对每个 $1 \leq j \leq n$均成立。此外，由（3.5）和（3.6），对于满足 $x \preccurlyeq_A y$的每一对 x、 $y \in \mathcal{X}_M$，我们有

$$\begin{aligned}&\breve{\Upsilon}_j^M(y) \leq \Upsilon_j^M(x), \quad \text{for every } 1 \leq j \leq n \text{ such that } y + v_j \in \mathcal{X} \setminus (K_A + x), \text{ and}\\ &\breve{\Upsilon}_j^M(y) \geq \Upsilon_j^M(x), \quad \text{for every } 1 \leq j \leq n \text{ such that } x + v_j \in \mathcal{X} \text{ and } y \notin K_A + x + v_j.\end{aligned} \tag{5.16}$$

令 Q^M 和 $\breve{Q}^M$ 分别表示与 Υ^M 和 $\breve{\Upsilon}^M$ 相关联的无穷小生成元。我们定义一个正数递增序列 $\{\lambda_M\}_{M\geq M_0}$，使得$\lambda_M \longrightarrow \infty$当 $M \longrightarrow \infty$时，并且对每个 $M \geq M_0$，$\lambda_M > n \max\left\{\sup_{x\in\mathcal{X}} \sum_{j=1}^n \Upsilon_j^M(x), \sup_{x\in\mathcal{X}} \sum_{j=1}^n \breve{\Upsilon}_j^M(x)\right\}$。按照 (5.4) 中的定义，定义 $\Phi_{\lambda_M}(\cdot,\cdot)$ $\breve{\Phi}_{\lambda_M}(\cdot,\cdot)$: $\mathcal{X} \times [0,1] \longrightarrow \mathcal{X}$，但分别以 Υ^M和 $\breve{\Upsilon}^M$代替 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$。由于 (5.16) 成立，将 $\Upsilon^M, \breve{\Upsilon}^M, \lambda_M, \Phi_{\lambda_M}, \breve{\Phi}_{\lambda_M}$ 分别代入引理 5.1 中的 $\Upsilon, \breve{\Upsilon}, \lambda, \Phi_\lambda, \breve{\Phi}_\lambda$，可得

$$\Phi_{\lambda_M}(x,u) \preccurlyeq_A \breve{\Phi}_{\lambda_M}(y,\ u) \quad \text{对每个满足 } x \preccurlyeq_A y \text{ 且 } u \in [0,1]. \text{的 } x,\ y \in \mathcal{X}_M \tag{5.17}$$

现在，对每个 $M \geq M_0$，考虑一个概率空间 $(\Omega^M,\ \mathcal{F}^M,\ \mathrm{P}^M)$，其中定义了以下对象：

(i) 一个速率为 $\lambda_M > 0$ 的泊松过程 $N^M = \{N^M(t)\ \ 0 \leq t < \infty\}$。

(ii) 一个由均匀分布 $[0,1]$ 随机变量构成的独立同分布序列 $U^M = (U_k^M)_{k\geq 1}$。

此外，选择 N^M使其与 U^M相互独立。对于每个 $M \geq M_0$，我们通过定义 $Y_0^M := x^\circ$，$\breve{Y}_0^M := \breve{x}^\circ$ 以及对于 $k \geq 0$，构造两个离散时间过程 $Y^M = (Y_k^M)_{k\geq 0}$ 和 $\breve{Y}^M = (\breve{Y}_k^M)_{k\geq 0}$,

$$Y_{k+1}^M := \Phi_{\lambda_M}(Y_k^M, U_{k+1}^M), \qquad \breve{Y}_{k+1}^M := \breve{\Phi}_{\lambda_M}(\breve{Y}_k^M, U_{k+1}^M). \tag{5.18}$$

与前一种情况类似， Y^M 和 $\breve{Y}^M$ 是转移矩阵分别为 $P_{\lambda_M}(Q^M) := \frac{1}{\lambda_M} Q^M + I$ 和 $P_{\lambda_M}(\breve{Q}^M) := \frac{1}{\lambda_M} \breve{Q}^M + I$ 的离散时间马尔可夫链。

现在，我们声称对于每个 $M \geq M_0$:

$$\mathbb{P}^M \left[Y^M_{k \wedge S^M} \preccurlyeq_A \breve{Y}^M_{k \wedge S^M} \text{ for every } k \geq 0 \right] = 1. \tag{5.19}$$

其中 $S^M := \inf\{k \geq 0 \mid Y^M_k \notin \mathcal{X}_M \text{ or } \breve{Y}^M_k \notin \mathcal{X}_M\}$。事实上，(5.19) 等价于证明对于每个 $k \geq 0$ 都有 $\mathrm{P}^M \left[Y^M_{k \wedge S^M} \preccurlyeq_A \breve{Y}^M_{k \wedge S^M} \right] = 1$，我们通过归纳法来证明这一点。我们已经知道 $Y^M_0 \preccurlyeq_A \breve{Y}^M_0$。假设该命题对某个 $k \geq 0$ 成立，为了证明它对 $k+1$ 成立，我们区分两种情况。首先，在 $\{S^M \leq k\}$ 上， $Y^M{}_{(k+1) \wedge S^M} = Y^M_{k \wedge S^M} \preccurlyeq_A \breve{Y}^M_{k \wedge S^M} = \breve{Y}^M{}_{(k+1) \wedge S^M}$， P^M-a.s.。其次，在 $\{S^M > k\}$ 上， $Y^M_k \in \mathcal{X}_M$、 $\breve{Y}^M_k \in \mathcal{X}_M$，并且根据归纳假设， $Y^M_k \preccurlyeq_A \breve{Y}^M_k$， P^M-a.s.。应用引理 5.1，我们得到在 $\{S^M > k\}$ 上 P^M-a.s.，即

$$Y^M_{(k+1) \wedge S^M} = Y^M_{k+1} = \Phi_{\lambda_M}(Y^M_k, U^M_{k+1}) \preccurlyeq_A \breve{\Phi}_{\lambda_M}(\breve{Y}^M_k, U^M_{k+1}) = \breve{Y}^M_{(k+1) \wedge S^M}, \tag{5.20}$$

其中我们用到了（5.17）。

现在，对每个 $M \geq M_0$，我们定义随机过程

$$X^M(t) := Y^M_{N^M(t)}, \qquad \breve{X}^M(t) := \breve{Y}^M_{N^M(t)}, \qquad t \geq 0. \tag{5.21}$$

那么， X^M 和 $\breve{X}^M$ 是连续时间马尔可夫链，其无穷小生成元分别为 Q^M和 $\breve{Q}^M$，初始条件分别为 $X^M(0) = x^\circ$和 $\breve{X}^M(0) = \breve{x}^\circ$。定义$T^M := \inf\{t \geq 0 \mid X^M(t) \notin \mathcal{X}_M$或 $\breve{X}^M(t) \notin \mathcal{X}_M\}$，并且，由于 Y^M和 $\breve{Y}^M$分别是 X^M和 $\breve{X}^M$的离散时间骨架，我们有 P^M-a.s.

$$T^M = \inf\{t \geq 0 \mid N^M(t) = S^M\}. \tag{5.22}$$

于是，由（5.19）可知

$$\mathbb{P}^M \left[X^M(t \wedge T^M) \preccurlyeq_A \breve{X}^M(t \wedge T^M) \text{ for every } t \geq 0 \right] = 1. \tag{5.23}$$

现在我们证明，对每个 $t \geq 0$,

$$\mathbb{P}^M[T^M < t] \longrightarrow 0, \quad \text{as } M \longrightarrow \infty. \tag{5.24}$$

为此，令 $T^M_{X^M} := \inf\{t \geq 0 \mid X^M(t) \notin \mathcal{X}_M\}$ 以及 $T^M_{\breve{X}^M} := \inf\{t \geq 0 \mid \breve{X}^M(t) \notin \mathcal{X}_M\}$。由于 $T^M = T^M_{X^M} \wedge T^M_{\breve{X}^M}$，因此

$$\mathbb{P}^M[T^M < t] \leq \mathbb{P}^M[T^M_{X^M} < t] + \mathbb{P}^M[T^M_{\breve{X}^M} < t], \qquad \text{for every } t \geq 0. \tag{5.25}$$

现在，由于 $Q^M_{x,\ y} = Q_{x,\ y}$对于 $x \in \mathcal{X}_M$且 $y \in \mathcal{X}$， $X^M(\cdot \wedge T^M_{X^M})$ 的分布与无穷小生成元为 Q 、初始条件为 x°，并在首次离开 $\mathcal{X}_M$时停止的马尔可夫链的分布相同。因此， $T^M_{X^M}$ 的分布与无穷小生成元为 Q 的连续时间马尔可夫链首次离开 $\mathcal{X}_M$的时间分布相同。由于我们假设无穷小生成元为 Q 的连续时间马尔可夫链不会在有限时间内爆炸，因此可得 $\mathbb{P}^M[T^M_{X^M} < t] \longrightarrow 0$当 $M \to \infty$时。对 $T^M_{\breve{X}^M}$也可进行类似推理。结合（5.25），可得（5.24）。

将 $\mathcal{D}([0,\infty)\ \mathcal{X}^2)$ 定义为从 $[0,\infty)$ 到 $\mathcal{X}^2$ 的右连续函数空间，这些函数还具有有限的左极限。按照惯例，该空间赋予 Skorokhod J_1 拓扑。数对 $(X^M, \check{X}^M)$ 的样本路径属于 $\mathcal{D}([0,\infty)\ \mathcal{X}^2)$，并且当 $M \to \infty$ 时，$(X, \check{X})$ 是 $(X^M, \check{X}^M)$ 的依分布极限。我们首先验证随机过程序列$\{(X^M, \check{X}^M)\}_{M\geq M_0}$是紧的。为此，只需检验序列 $\{X^M\}_{M\geq M_0}$ 和 $\{\check{X}^M\}_{M\geq M_0}$ 各自都是紧的；我们借助 Ethier 与 Kurtz 的《第 3 章》中的定理 7.2 [12]来完成这一检验。那里的条件（a）（紧包含）成立，这是因为（5.24）

，并且对于 $\tilde{M} \geq M \geq M_0$，在 $\mathbf{P}^M$ 下，$X^M(\cdot \wedge T^M_{X^{\tilde{M}}})$ 的分布与在 $\mathbf{P}^M$ 下，$X^M(\cdot \wedge T^M_{X^M})$ 的分布相同，其中 $T^M_{X^{\tilde{M}}} := \inf\{t \geq 0 \mid X^M(t) \notin \mathcal{X}_M\}$。为了验证 [12], 中定理 7.2 的条件（$b$），对于固定的 $t_0 > 0$ 和 $\eta > 0$，令 $M_\eta \geq M_0$ 满足对所有 $M \geq M_\eta$ 均有 $\mathbf{P}^M[T^M_{X^M} < t_0] \leq \frac{\eta}{2}$。于是，

$$\begin{aligned}\mathbb{P}^M[w'(X^M, \delta, t_0) \geq \eta] &\leq \mathbb{P}^M[w'(X^M, \delta, t_0) \geq \eta\,;\, T^M_{X^M} \geq t_0] + \mathbb{P}^M[T^M_{X^M} < t_0] \\ &\leq \tilde{\mathbb{P}}[w'(\tilde{X}, \delta, t_0) \geq \eta\,;\, \tau^M_{\tilde{X}} \geq t_0] + \frac{\eta}{2} \\ &\leq \tilde{\mathbb{P}}[w'(\tilde{X}, \delta, t_0) \geq \eta] + \frac{\eta}{2},\end{aligned}$$

其中，$w'(\cdot,\ \cdot,\ \cdot)$ 是方程 (6.2) 中定义的连续模；[12]，X 在 $\mathbf{P}$ 下是与无穷小生成元Q相关联、以 x° 为初始状态的马尔可夫链的一个实现，而 $\tau^M_{\tilde{X}} := \inf\{t \geq 0 \mid \tilde{X}(t) \notin \mathcal{X}_M\}$。由于 $\tilde{X}$ 在 $\tilde{\mathbf{P}}$ 下是一个右连续且具有有限左极限的单一过程，因此可对其应用紧性结论；$\tilde{\mathbf{P}}$ 所以，通过选择足够小的 δ，可以使项 $\mathbf{P}[w'(X,\ \delta,\ t_0) \geq \eta]$ 小于 $\frac{\eta}{2}$，从而满足定理 7.2 的条件 (b)。因此，$\{X^M\}_{M\geq M_0}$ 是紧的。类似的推理可得 $\{\check{X}^M\}_{M\geq M_0}$ 也是紧的。

由此可知，存在一个概率空间 $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbf{P})$，其上定义了两个随机过程 X 和 $\check{X}$，它们的样本路径右连续且具有有限左极限；并且存在一个子序列 $\{M_k\}_{k\geq 1}$，使得当 $k \to \infty$ 时，$M_k \to \infty$，且序列 $\{(X^{M_k}, \check{X}^{M_k})\}_{k\geq 1}$依分布收敛到随机过程对 $(X, \check{X})$。为了确定极限的分布，注意到由于 $\{Q^{M_k}\}_{k\geq 1}$ 逐点收敛到 Q，对于任意在 $\mathcal{X}$ 中具有有界支集的函数 f，$f(X(t)) - \int_0^t Qf(X(s))ds$将继承 $f(X^{M_k}(t)) - \int_0^t Q^{M_k} f(X^{M_k}(s))ds$的鞅性质。由鞅刻画可知，$X$是一个以 Q 为无穷小生成元的连续时间马尔可夫链（见 Ethier 与 Kurtz [12] 的第 4 章）。类似地，$\check{X}$是一个以 Q 为无穷小生成元的连续时间马尔可夫链。此外，这些随机过程继承了初始条件 $X(0) = x^\circ$ 和 $\check{X}(0) = \check{x}^\circ$。

最后，为证明（3.7）成立，考虑集合

$$F = \{(f, g) \in \mathcal{D}([0,\infty), \mathcal{X}^2) \mid f(t) \preccurlyeq_A g(t) \text{ for all } t \geq 0\}, \tag{5.26}$$

它在 Skorokhod拓扑下是闭集。由（5.23）可知，停止过程满足 $\mathbf{P}^{M_k}[(X^{M_k}(\cdot \wedge T^{M_k})\ \check{X}^{M_k}(\cdot \wedge T^{M_k})) \in F] = 1$对每个 $k \geq 1$都成立。此外，由（5.24）可知，随着 $k \to \infty$，$T^{M_k} \longrightarrow \infty$ 依概率成立。读者可以验证，这一事实连同 $(X^{M_k}, \check{X}^{M_k})$ 收敛到 $(X, \check{X})$，意味着 $(X^{M_k}(\cdot \wedge T^{M_k})\ \check{X}^{M_k}(\cdot \wedge T^{M_k}))$ 随着 $k \to \infty$ 收敛到 $(X, \check{X})$ 的分布。根据 Portmanteau定理（见 Billingsley [6] 中的定理2.1），

$$1 = \limsup_{k\to\infty} \mathbb{P}^{M_k}[(X^{M_k}(\cdot \wedge T^{M_k}), \check{X}^{M_k}(\cdot \wedge T^{M_k})) \in F] \leq \mathbb{P}[(X, \check{X}) \in F] \tag{5.27}$$

并且我们得到（3.7）。

注记 5.1. 定理 3.1的证明提供了一种模拟样本路径的方法˘，适用于连续时间马尔可夫链 X 和 X 在（5.1）成立时的耦合情形。粗略地说，该过程包括确定 $\lambda > 0$，如（5.2）所示，Φ_λ，$\breve{\Phi}_\lambda$，如（5.4）所示，Y，$\breve{Y}$，如（5.12）所示，以及 X，$\breve{X}$，如（5.13）所示。为方便读者，该方法在 SI - S.4 节中以算法的形式进行了描述，可在定理 3.2、3.3和 S.2 的假设下生成耦合样本路径。

5.2 定理3.2的证明

根据定理3.1，只需证明对于每个 x，$y \in \mathcal{X}$ 满足 $x \preccurlyeq_A y$，条件（3.5）和（3.6）均成立。为此，我们先做一些观察。考虑 x，$y \in \mathcal{X}$ 满足$x \preccurlyeq_A y$，并令 $1 \le j \le n$。注意到 $x \preccurlyeq_A y+v_j$成立当且仅当 $A(y+v_j-x) \ge 0$，这等价于：

$$\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{5.28}$$

类似地，$x + v_j \preccurlyeq_A y$ 成立当且仅当

$$\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{5.29}$$

由于 $x \preccurlyeq_A y$，因此对于每个 $1 \le i \le m$，都有 $\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle \ge 0$。现在，考虑满足 $\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle > 0$ 的 $i \in \{1, ..., m\}$。由于 $A \in \mathbf{Z}^{m\times d}$ 且 $y-x \in \mathbf{Z}^d$，因此 $\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle \ge 1$。由此可得

$$\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 1 + \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \tag{5.30}$$

因为 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \in \{-1, 0, 1\}$。类似地，$\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 1 - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0$。注意到 $K_A + x$ 的内部具有形式 $\mathrm{int}(K_A + x) = \{y \in \mathbf{R}^d \mid Ax < Ay\}$，由后一个论证可知，对于每个 $x \in \mathcal{X}$ 和 $y \in \mathrm{int}(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，我们有

$$x \preccurlyeq_A y + v_j \text{ and } x + v_j \preccurlyeq_A y, \qquad \text{for every } 1 \le j \le n. \tag{5.31}$$

现在来验证条件 (3.5)。为此，取 $x, y \in \mathcal{X}$ 使得 $x \preccurlyeq_A y$，并取$1 \le j \le n$ 使得 $y+v_j \in \mathcal{X}\backslash(K_A+x)$。由 (5.31)，$y \notin \mathrm{int}(K_A+x)$；又因为 $y \in K_A+x$，所以必有 $y \in \partial(K_A + x) = \{z \in K_A + x \mid \langle A_{i\bullet}, z\rangle = \langle A_{i\bullet}, x\rangle$，其中某个 $1 \le i \le m\}$位于 $K_A + x$的边界上。考虑指标集合 $\mathrm{K}_y := \{i \mid \langle A_{i\bullet}, y\rangle = \langle A_{i\bullet}, x\rangle, 1 \le i \le m\}$，它非空。注意，对于每个 $i \notin \mathrm{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, y-x\rangle > 0$，且由 (5.30)，$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - x\rangle \ge 0$；而对于 $i \in \mathrm{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - x\rangle = \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle$。由此可推知，存在一个 $i_k \in \mathrm{K}_y$ 使得 $\langle A_{i_k\bullet}, v_j\rangle < 0$。事实上，如果情况并非如此，那么对于每个 $i \in \mathrm{K}_y$，都有 $\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - x\rangle \ge 0$，因此 (5.28) 将成立。这与 $y + v_j \notin K_A + x$这一事实矛盾。由 (3.9) 可知，$\langle A_{i_k\bullet}, v_j\rangle < 0$ 意味着 $\breve{\Upsilon}_j(y) \le \Upsilon_j(x)$，由此可得 (3.5) 成立。

为检验条件 (3.6)，令 $x, y \in \mathcal{X}$ 满足 $x \preccurlyeq_A y$，并令 $1 \le j \le n$ 满足$x+v_j \in \mathcal{X}$ 和 $y \notin K_A+x+v_j$。再次由 (5.31) 可得 $y \in \partial(K_A+x)$ 且 $\mathrm{K}_y \ne \emptyset$。对于每个 $i \notin \mathrm{K}_y$，都有 $\langle A_{i\bullet}, y-(x+v_j)\rangle \ge 0$；而对于 $i \in \mathrm{K}_y$，则有 $\langle A_{i\bullet}, y-(x+v_j)\rangle = -\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle$。由此可以推知，存在一个 $i_k \in \mathrm{K}_y$，使得 $\langle A_{i_k\bullet}, v_j\rangle > 0$。根据 (3.10)，我们知道 $\langle A_{i_k\bullet}, v_j\rangle > 0$ 意味着 $\breve{\Upsilon}_j(y) \ge \Upsilon_j(x)$，从而得出 (3.6) 成立。

5.3 定理 3.3 的证明

这一结果的证明采用了与定理3.1的证明中类似的一般思路。然而，由于条件涉及求和，构造方式有所不同，也更为复杂，下面我们将给出详细证明。再次考虑一个非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}_+^d$、一组互异向量 v_1、$\ldots, v_n$，它们属于 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$，以及两组 $\breve{\ }$ $\breve{\ }$ $\breve{\ }$定义在 $\mathcal{X}$ 上的非负函数，$\Upsilon = (\Upsilon_1$、$\ldots, \Upsilon_n)$ 和 $\Upsilon = (\Upsilon_1$、$\ldots, \Upsilon_n)$，使得 (3.3) 成立。下文中，令 $A \in \mathbb{Z}^{m\times d}$ 为一个具有非零行的矩阵，且满足定理3.3 的条件 (i)。

我们首先假设 $\sup_{x\in\mathcal{X}} \Upsilon_j(x) < \infty$ 且 $\sup_{x\in\mathcal{X}} \breve{\Upsilon}_j(x) < \infty$ 对每个 $1 \le j \le n$均成立，并令 $\lambda > 0$ 使得（5.2）成立。稍后我们将放宽这些假设。我们先定义与 Φ_λ 和 $\breve{\Phi}_\lambda$ 类似的函数，它们在（5.4）中已有定义，不过这一次构造更加复杂。

回忆一下，s 表示集合 $\{Av_j \mid 1 \le j \le n\}$ 的大小，而指标集$G^k \ne \emptyset$、$1 \le k \le s$ 在（3.12）中定义，并满足对所有 $j \in G^k$、$1 \le k \le s$，都有 $Av_j = \eta^k$。考虑一个双射 $\sigma\colon \{1,\ldots,n\} \longrightarrow \{1,\ldots,n\}$，使得向量$v_{\sigma(1)}$，$\ldots$，$v_{\sigma(n)}$ 具有如下性质：前 $|G^1|$ 个向量的指标属于 G^1，接下来的 $|G^2|$ 个向量的指标属于 G^2，依此类推。更准确地说，该双射 σ 满足：对于 $1 \le k \le s$、$Av_{\sigma(q)} = \eta^k$，只要 $\sum_{\ell=1}^{k-1} |G^\ell| + 1 \le q \le \sum_{\ell=1}^{k} |G^\ell|$，就有相应关系。还要记住，对空集求和时，和取为零。

对于 $x \in \mathcal{X}$，我们定义区间族 $\{I^k(x) \mid 1 \le k \le s\}$ 如下。令 $p_0 := 0$，并对于 $1 \le k \le s$，归纳地定义 $p_k := \sum_{\ell=1}^{k} |G^\ell|$，且

$$I^k(x) := \bigcup_{q=p_{k-1}+1}^{p_k} I_q^k(x), \tag{5.32}$$

其中对于 $p_{k-1} + 1 \le q \le p_k$，

$$I_q^k(x) := \left[\frac{p_{k-1}}{n} + \sum_{\ell=p_{k-1}+1}^{q-1} \frac{\Upsilon_{\sigma(\ell)}(x)}{\lambda}, \frac{p_{k-1}}{n} + \sum_{\ell=p_{k-1}+1}^{q} \frac{\Upsilon_{\sigma(\ell)}(x)}{\lambda} \right). \tag{5.33}$$

集合 $I_q^k(x)$，其中 $1 \le k \le s$ 和 $p_{k-1} + 1 \le q \le p_k$，互不相交，并且根据 (5.2)，$I^k(x)$ 的长度小于 $\frac{p_k - p_{k-1}}{n} = \frac{|G^k|}{n}$，因此 $\{I^k(x) \mid 1 \le k \le s\}$ 的长度之和小于 $\frac{1}{n}\sum_{k=1}^{s} |G^k| = 1$。现在，定义 $\Psi_\lambda(\cdot,\cdot)\colon \mathcal{X} \times [0,1] \longrightarrow \mathcal{X}$如下

$$\Psi_\lambda(x,u) := x + \sum_{k=1}^{s} \sum_{q=p_{k-1}+1}^{p_k} v_{\sigma(q)} \mathbb{1}_{I_q^k(x)}(u), \qquad x \in \mathcal{X},\ u \in [0,1]. \tag{5.34}$$

注意，对于 $p_{k-1} + 1 \le q \le p_k$，$Av_{\sigma(q)} = \eta^k$ $1 \le k \le s$。根据 $I_q^k(x)$ 的上述性质，对于任意 $u \in [0,1]$，$u \notin \bigcup_{k=1}^{s} I^k(x)$ 或 $u \in I_q^k(x)$ 恰好对一个 k 和 q 成立，使得 $I_q^k(x) \ne \emptyset$。后一个条件由 (5.33) 蕴含 $\Upsilon_{\sigma(q)}(x) > 0$，进而由 (3.3) 得到 $x + v_{\sigma(q)} \in \mathcal{X}$。这表明，$\Psi_\lambda(\cdot,\cdot)$ 作为取 $\mathcal{X}$ 值的函数是良定义的。

仿照上述方式，我们可以定义区间 $\breve{I}^k(x)$、$\breve{I}_q^k(x)$ $1 \le k \le s$、$p_{k-1} + 1 \le q \le p_k$、$x \in \mathcal{X}$以及函数 $\breve{\Psi}_\lambda\colon \mathcal{X} \times [0,1] \longrightarrow \mathcal{X}$，如 (5.32)–(5.34) 中所示，只需将 $\Upsilon_j(x)$、$I^k(x)$、$I_q^k(x)$、Ψ_λ分别替换为 $\breve{\Upsilon}_j(x)$、$\breve{I}^k(x)$、$\breve{I}_q^k(x)$、$\breve{\Psi}_\lambda$。

引理 5.2。 假设 x、 $y \in \mathcal{X}$ 满足 $x \preccurlyeq_A y$ ，且以下条件成立：对于某个 $1 \le i \le m$， 只要$y \in \partial_i (K_A + x) \cap \mathcal{X}$ ，就有

$$\sum_{j \in G^k} \breve{\Upsilon}_j(y) \le \sum_{j \in G^k} \Upsilon_j(x), \quad \textit{for every } k \textit{ such that } \eta_i^k < 0, \tag{5.35}$$

and

$$\sum_{j \in G^k} \breve{\Upsilon}_j(y) \ge \sum_{j \in G^k} \Upsilon_j(x), \quad \textit{for every } k \textit{ such that } \eta_i^k > 0. \tag{5.36}$$

那么，对每个 $u \in [0,1]$,

$$\Psi_\lambda(x,u) \preccurlyeq_A \breve{\Psi}_\lambda(y,u). \tag{5.37}$$

证明。 首先，我们注意到 $\Psi_\lambda, \breve{\Psi}_\lambda$ 具有以下性质：对任意 $u \in [0,1]$, $1 \le k \le s$, $j \in G^k$,

$$\text{if } \Psi_\lambda(x,u) = x + v_j, \text{ then } \breve{\Psi}_\lambda(y,u) \in \{y + v_\ell : \ell \in G^k\} \cup \{y\}, \tag{5.38}$$

因为 $I^k_{\sigma^{-1}(j)}(x) \breve{I}^k_{\sigma^{-1}(\ell)}(y) \subseteq [\frac{p_{k-1}}{n}, \frac{p_k}{n})$ 对于 $\ell \in G^k$。类似地,

$$\text{if } \breve{\Psi}_\lambda(y,u) = y + v_j, \text{ then } \Psi_\lambda(x,u) \in \{x + v_\ell : \ell \in G^k\} \cup \{x\}. \tag{5.39}$$

此外，对于 $1 \le k \le s$, $j \in G^k$， 如果 $\sum_{\ell \in G^k} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \ge \sum_{\ell \in G^k} \Upsilon_\ell(x)$， 那么

$$\Psi_\lambda(x,u) = x + v_j \text{ implies that } \breve{\Psi}_\lambda(y,u) = y + v_\ell \text{ for some } \ell \in G^k, \tag{5.40}$$

条件下 在条件下， $I^k(x) \subseteq \breve{I}^k(y)$。类似地，如果 $\sum_{\ell \in G^k} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \le \sum_{\ell \in G^k} \Upsilon_\ell(x)$， 则 n

$$\breve{\Psi}_\lambda(y,u) = y + v_j \text{ implies that } \Psi_\lambda(x,u) = x + v_\ell \text{ for some } \ell \in G^k. \tag{5.41}$$

我们还有，对于 $1 \le k \le s$ 和 $j \in G^k$， $x \preccurlyeq_A y + v_j$ 当且仅当

$$\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{5.42}$$

类似地， $x + v_j \preccurlyeq_A y$ 当且仅当

$$\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{5.43}$$

此外，对于 $1 \le k \le s$ 和 j， $\ell \in G^k$，由于 $Av_j = Av_\ell$ 且 $x \preccurlyeq_A y$，因此

$$\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle + \langle A_{i\bullet}, (v_j - v_\ell) \rangle = \langle A_{i\bullet}, y - x \rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{5.44}$$

为证明（5.37），我们首先考虑 $y \in \operatorname{int}(K_A + x) = \{w \in \mathbb{R}^d \mid Ax <_{Aw}\}$ 的情形。于是，对于每个 $1 \le i \le m$， $\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle > 0$ 并且由于 $A \in \mathbb{Z}^{m \times d}$ 和 $y - x \in \mathbb{Z}^d$，我们有 $\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle \ge 1$。这意味着对于 $1 \le k \le s$ 和 $j \in G^k$,

$$\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \ge 1 + \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m, \tag{5.45}$$

由于 $\langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \in \{-1, 0, 1\}$ 根据定理 3.3 的条件 (i)。类似地，对于 $1 \le k \le s$ 和$j \in G^k$,

$$\langle A_{i\bullet}, y - x \rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \ge 1 - \langle A_{i\bullet}, v_j \rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{5.46}$$

由 (5.44) – (5.46) 可知，若 $y \in \operatorname{int}(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，则对任意 $1 \le k \le s$ 和j，$\ell \in G^k$:

$$x \preccurlyeq_A y + v_j,\ x + v_j \preccurlyeq_A y \ \text{ and } \ x + v_\ell \preccurlyeq_A y + v_j. \tag{5.47}$$

根据假设，我们还有 $x \preccurlyeq_A y$。由此可知，如果 $y \in \operatorname{int}(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，那么 $\{x, x + v_\ell \mid \ell \in G^k\} \preccurlyeq_A \{y, y + v_j \mid j \in G^k\}$ 对于 $1 \le k \le s$，因此（5.37）对所有 $u \in [0,1]$ 都成立。

现在，我们转而考虑另一种情况：对某个 $1 \le i \le m$，$y \in \partial_i(K_A + x) \cap \mathcal{X}$。那么$\mathbf{K}_y := \{i \mid \langle A_{i\bullet}, y\rangle = \langle A_{i\bullet}, x\rangle, 1 \le i \le m\}$ 非空。令 $u \in [0,1]$。我们分两种情形讨论。

情形 1： $\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y + v_j$，对某个 $1 \le j \le n$。

固定这样的指标 j。考虑唯一的 $1 \le k \le s$ 使得 $j \in G^k$。于是，由（5.39），要么 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_\ell$ 对于某个 $\ell \in G^k$，要么 $\Psi_\lambda(x, u) = x$。

a) 若 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_\ell$ 对于某个 $\ell \in G^k$，那么由于 $x \preccurlyeq_A y$ 且 $Av_j = Av_\ell$，我们有 $x + v_\ell \preccurlyeq_A y + v_j$。因此，$\Psi_\lambda(x, u) \preccurlyeq_A \breve{\Psi}_\lambda(y, u)$ 且（5.37）成立。

b) 若 $\Psi_\lambda(x, u) = x$，我们断言 $y + v_j \in K_A + x$。为此，注意对每个$i \notin \mathbf{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle > 0$，并且对于（5.45），$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - x\rangle \ge 0$；而对于 $i \in \mathbf{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - x\rangle = \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \in \{-1, 0, 1\}$。对于每个 $i \in \mathbf{K}_y$，若 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = -1$，则由（5.35）可得 $\sum_{\ell \in G^k} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \le \sum_{\ell \in G^k} \Upsilon_\ell(x)$，这将意味着对于某个 $\ell \in G^k$，$\Psi_\lambda(x, u) = x + v_\ell$，但这与假设 $\Psi_\lambda(x, u) = x$ 矛盾。因此必有 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0$，从而对所有 $i \in \mathbf{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - x\rangle \ge 0$。于是，$y + v_j \in K_A + x$，所以 $\Psi_\lambda(x, u) = x \preccurlyeq_A y + v_j = \breve{\Psi}_\lambda(y, u)$ 成立。

情形 2： $\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y$。同样，我们考虑两个子情形。

a）若 $\Psi_\lambda(x, u) = x$，则（5.37）成立，因为 $x \preccurlyeq_A y$。

b）若 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_j$ 对于某个 $1 \le j \le n$，我们断言，对于 j的相应取值，$y \in K_A + x + v_j$。为此，固定 j 的取值，使得 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_j$，取 $1 \le k \le s$ 使得 $j \in G^k$，并注意到，对于每个 $i \notin \mathbf{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle > 0$且与（5.46）一样，$\langle A_{i\bullet}, y - (x + v_j)\rangle \ge 0$；而对于 $i \in \mathbf{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, y - (x + v_j)\rangle = -\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \in \{-1, 0, 1\}$。对于每个 $i \in \mathbf{K}_y$，若 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = 1$，则根据（5.36），有 $\sum_{\ell \in G^k} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \ge \sum_{\ell \in G^k} \Upsilon_\ell(x)$，这将意味着，对于某个$\ell \in G^k$，$\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y + v_\ell$。这与 $\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y$ 的假设矛盾。因此，我们必须有 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \le 0$，从而对于所有 $i \in \mathbf{K}_y$，$\langle A_{i\bullet}, y - (x + v_j)\rangle = \langle A_{i\bullet}, y - x\rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0$。于是，我们有 $y \in K_A + x + v_j$，进而 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_j \preccurlyeq_A y = \breve{\Psi}_\lambda(y, u)$。

□

为了证明定理3.3，从这里开始，我们可以仿照定理3.1 的证明，在引理5.1 证明之后采用类似的步骤。对于（5.1）成立的情况，我们定义两个离散时间过程，$Y = (Y_k)_{k \ge 0}$ 和 $\breve{Y} = (\breve{Y}_k)_{k \ge 0}$，定义如下：˘定义 $Y_0 := x^\circ$，$Y_0 := \breve{x}^\circ$，且对于 $k \ge 0$，

$$Y_{k+1} := \Psi_\lambda(Y_k, U_{k+1}), \qquad \breve{Y}_{k+1} := \breve{\Psi}_\lambda(\breve{Y}_k, U_{k+1}), \tag{5.48}$$

并定义 X 以及 $\breve{X}$ 利用这些变量和一个独立的泊松过程 N，如（5.13）所示。对于（5.1）不成立的情况，我们可以采用与定理3.1类似的截断过程。在这两种情况下，我们都使用引理5.2，而不是引理5.1。

6 结论

本文首先回顾了随机化学反应网络（SCRN）的概念。随机化学反应网络是一类常用于描述化学反应系统随机行为的连续时间马尔可夫链模型。我们还给出了本文所讨论的预序和递增集的定义。在第 3.2 节中，我们介绍了本文的主要理论结果。首先，我们利用均匀化和随机过程耦合（参见 Grassmann [14] 和 Keilson [21]），推导出三个定理，为一个连续时间马尔可夫链随机占优另一个连续时间马尔可夫链提供了实用的充分条件。具体而言，这些定理给出了这样的条件：当一个或多个参数单调变化时，系统相对于某个预序几乎必然地“更高”。第一个定理（定理 3.1）适用于任何随机化学反应网络，但需要检验的条件较多。第二组定理（定理 3.2、3.3）适用于更具体的随机化学反应网络类别，但其假设只需在某些平移凸锥的边界处检验。所有这些定理均适用于状态数有限或可数的随机化学反应网络。在第 3.3 节中，我们运用这些工具提出了两个定理，专门研究平稳分布和平均首次通过时间关于系统参数的单调性。

随后，在第 4 节中，我们给出了一些说明性示例，以突出运用我们的理论工具研究随机化学反应网络随机行为的优势。具体而言，我们重点介绍了酶动力学的两种常见模型（参见 Michaelis & Menten [23], Kang 等人 [20], Del Vecchio& Murray [10]以及 Anderson 等人 [2]）、一个受布雷斯悖论启发的模型（参见 Calvert 等人 [9]），以及一个近期提出的模型，该模型描述了组蛋白修饰之间的主要相互作用，以及它们与表达蛋白之间的相互作用（参见 Bruno 等人 [8]）。这些说明性示例表明，我们的充分条件易于检验，而且我们的结果也可用于研究状态数可数无限的网络。此外，运用我们的定理得出的结论对马尔可夫链的轨迹均成立，因此可用于分析暂态和稳态行为。

总而言之，本文推导并提出了一些定理，可用于从理论上研究与各种化学反应系统相关的随机化学反应网络的单调性。未来的工作将包括：把我们的理论工具推广到随机化学反应网络的其他形式的单调性（例如 Muller & Stoyan [24] 中的定义 5.1.1），考察网络图性质与随机化学反应网络单调性之间可能存在的相关性（将 Angeli 等人 [5] 的工作扩展到随机化学反应网络），以及通过适当取极限，将我们的结果应用于确定性化学反应网络。

补充信息（SI）文件：其中包含部分示例的详细数学推导、定理3.3的推广，以及一种用于耦合随机模拟的算法。

致谢：S.B. 获美国国家科学基金会合作研究基金 MCB- 2027949 资助（项目负责人：D.D.V.）。R.J.W.、F.C 和 Y.F. 获美国国家科学基金会合作研究基金 MCB-2027947（项目负责人：R.J.W.）及查尔斯·李·鲍威尔基金会（项目负责人：R.J.W.）的部分资助。我们感谢匿名审稿人提出的多条非常有帮助的意见。

伦理声明 - 利益冲突：作者声明，他们不存在利

益冲突。

数据可用性： 本文不涉及数据共享，因为本研究未生成或分析任何数据集。

参考文献

[1] Allis, C. D. and Caparros, M.-L. and Jenuwein, T. and Reinberg, D.(2015).《表观遗传学》，第2版。Cold Spring Harbor Laboratory Press。[2] Anderson, D. F., Craciun, G., and Kurtz, T. G. (2010).零缺陷化学反应网络的乘积形式平稳分布。《数学生物学通报》，72:1947–1970。[3] Anderson, D.F. and Kurtz, T.G.(2015).《生化系统随机分析》。Springer International Publishing。[4] Angeli, D., and Sontag, E. D.(2003).单调控制系统。《IEEE自动控制汇刊》，48(10): 1684–1698。[5] Angeli, D., De Leeheer, P., and Sontag, E. D. (2006).论化学反应网络的结构单调性。第45届IEEE决策与控制会议论文集，7–12。[6] Billingsley, P. (1999).《概率测度的收敛》，第2版。Wiley概率与统计丛书。.[7] Braess, D. (1968).论交通规划中的一个悖论。《运筹研究》，27(1):258–268。[8] Bruno, S., Williams, R.J., and Del Vecchio, D. (2022).表观遗传细胞记忆：基因内部染色质修饰回路。《PLOS计算生物学》，公共科学图书馆，18(4):1–27。[9] Calvert, B. Solomon, W., and Ziedins, I. (1997).具有状态依赖路由的排队网络中的布雷斯悖论。《应用概率学杂志》，34(1):134—154。[10] Del Vecchio, D., and Murray, R.M. (2014).《生物分子反馈系统》。普林斯顿大学出版社。[11] Dodd, I. B., Micheelsen, M. A., Sneppen, K., and Thon, G.(2007).通过核小体修饰对表观遗传细胞记忆进行理论分析。《细胞》，129(4):813–822。[12] Ethier, S. and Kurtz, T.(1986).《马尔可夫过程：特征与收敛》。John Wiley，纽约。[13] Gori, G., Milazzo, P., and Nasti, L. (2019).面向化学反应网络单调性验证的高效验证方法。第12届生物医学工程系统与技术国际联合会议论文集，250—257。

[14] Grassmann, W.K. (1977).马尔可夫排队系统的瞬态解。《计算机与运筹学》，4(1):47-53。[15] Gunawan, R., Cao, Y., Petzold, L., and Doyle, F.J. (2005).离散随机系统的敏感性分析。《生物物理学杂志》，88(4):2530—2540。[16] Gupta, A., and Khammash, M. (2014).多时间尺度随机化学反应网络的敏感性分析。《概率电子期刊》，19: 1–53。[17] Haseltine, E.L., and Rawlings J.B. (2002).随机化学动力学中耦合的快反应与慢反应的近似模拟。《化学物理学杂志》，117:6959–6969。[18] Hirsch, M., and Smith, H. (2006).第 4 章 单调动力系统。载于 A. Canada、P. Drabek 和 A. Fonda（编），《微分方程手册：常微分方程》，第2卷。North-Holland，239–357。[19] Kamae, T., Krengel, U., and O'Brien, G.L. (1977).偏序空间上的随机不等式。《概率年刊》，5(6): 899–912。[20] Kang, H. W., KhudaBukhsh, W.R., Koeppl, H., and Rempala, G.A.(2019).从酶动力学随机模型推导出的准稳态近似。《数学生物学通报》，81: 1303—1336。[21] Keilson, J. (1979).《马尔可夫链模型——稀有性与指数性》。《应用数学科学》，Springer，纽约，纽约州。[22] Massey, W.A. (1987).偏序空间上马尔可夫过程的随机序。《运筹数学》，12(2):350—367。[23] Michaelis, L., and Menten, M.L.(1913).转化酶作用的动力学。《生物化学杂志》，49:333—369。[24] Muller, A., and Stoyan, D.(2002).《随机模型与风险的比较方法》。Wiley概率与统计丛书。[25] Srivastava, R., You, L., Summers, J. and Yin, J.(2002).细胞内病毒动力学的随机与确定性建模。《理论生物学杂志》，218(3):309–321。

随机化学反应网络的比较定理

Felipe A. Campos[1], *Simone Bruno[2], *Yi Fu[1], Domitilla Del Vecchio[2], 和 Ruth J. Williams[1]

[1]数学系，加利福尼亚大学圣迭戈分校，*9500 Gilman Drive*，拉霍亚，*CA 92093-0112*。电子邮件：(fcamposv,yif064,rjwilliams)@ucsd.edu[2]机械工程系，麻省理工学院，*77 Massachusetts Avenue*，剑桥，*MA 02139*。电子邮件：(sbruno,ddv)@mit.edu

*以下作者贡献相同：*F. A. Campos* 和 *S. Bruno*

补充信息（SI）文件

S.1 正常返和指数遍历性的判据及其在实例中的应用 4.2和4.5

S.1.1 正常返与指数遍历性的 Foster-Lyapunov 条件

这里我们回顾连续时间马尔可夫链正常返和指数遍历性的一般条件。这类条件广为人知，通常称为 Foster-Lyapunov 型条件。我们还在小节4.2和4.5中，将这些条件应用于例子中的马尔可夫链S.1.2 和S.1.3。

定理 S.1. 设 X 是状态空间为 $\mathcal{X}$、无穷小生成元为 Q 的不可约连续时间马尔可夫链。假设 $V\colon\ \mathcal{X}\to\mathbb{R}+$ 是范数型的，即 $\{x\in\mathcal{X}\colon\ V(x)\ \leq a\}$ 对每个 $a\in\mathbb{R}+$ 都是紧集。此外，进一步假设存在某些 $c>0$、 $d>0$ 以及一个紧集 C，

$$QV(x)\leq -c+d\mathbb{1}_C(x),\qquad \textit{for all } x\in\mathcal{X}. \tag{S.1}$$

那么， X 是非爆炸且正常返的，并且具有唯一的平稳分布π。如果不满足(S.1)，而是存在某些 $c'>0$ 和 $d'>0$，

$$QV(x)\leq -c'V(x)+d',\qquad \textit{for all } x\in\mathcal{X}, \tag{S.2}$$

那么 (S.1) 自动成立，前述结论也成立。此外，平稳分布满足

$$\pi(V)=\sum_{x\in\mathcal{X}}\pi_x V(x)<\infty,$$

并且存在 $0<B<\infty$ 和 $0<\beta<1$，使得对于所有 $t\geq 0$ 和 $x\in\mathcal{X}$，

$$\sum_{y\in\mathcal{X}}|P_{xy}(t)-\pi_y|\leq\|P_{x\bullet}(t)-\pi\|_{V+1}\leq B(V(x)+1)\beta^t, \tag{S.3}$$

[6]由于 X 是马尔可夫链， $\mathcal{X}$ 是有限集或可数集，因此我们赋予它由 $\mathcal{X}$的所有子集构成的通常离散拓扑。

其中 $P_{xy}(t) = \mathrm{P}[X(t) = y | X(0) = x]$ 且

$$\|P_{x\bullet}(t) - \pi\|_{V+1} = \sup_{|g| \le V+1} \left| \sum_{y \in \mathcal{X}} (P_{xy}(t) - \pi_y) g(y) \right|.$$

注释 S.1. 当 (S.3) 中的第二个不等式成立时，我们称该马尔可夫链关于 $(V+1)$-范数是指数遍历的。

证明。 我们将验证 Meyn & Tweedie [1] 中给出的非爆炸性、正常返和指数遍历性的充分条件。注意，根据 Sharpe [2] 中的定义， X 是一个 Borel 右过程。此外，由于状态空间是离散的，每个紧集都是有限的，因此都是 petite 集。

对于 $m \in \mathbb{Z}_+$，若 Q_m 是马尔可夫链 X 在离开 $O_m = \{x \in \mathcal{X}$ 时被杀死后的无穷小生成元： $V(x) \le m\}$ [7]，则对于 $x \in O_m$，有 $Q_m V(x) \le QV(x)$。由此根据 (S.1) 可知， [1] 中的条件 (CD0) 和 (CD2)（其中 $f = 1$）在以 Q_m 替代其中的 $\mathscr{A}_m$ 时成立。根据 [1]，中的定理 2.1和定理4.2，该马尔可夫链是非爆炸且正常返的，并且具有唯一的平稳分布 π。

另一方面，若 (S.2) 成立，则利用 V 的范数类性质可知 (S.1) 成立。此外，(S.2) 蕴含 [1] 中的条件 (CD0)、(CD2)（其中 $f = V + 1$）和 (CD3) 在以 Q_m 替代其中的 $\mathscr{A}_m$ 时成立。根据 [1]，中的定理2.1、定理4.2 和定理6.1，该马尔可夫链是非爆炸且正常返的，具有唯一的平稳分布 π，使得 $\pi(V) < \infty$；并且它在 $(V+1)$-范数下指数遍历，也就是说，对于所有 $t \ge 0$ 和 $x \in \mathcal{X}$，(S.3) 中的第二个不等式均成立。对于固定的 $t \ge 0$ 和 $x \in \mathcal{X}$，令 $g(y) = \mathrm{sgn}(P_{xy}(t) - \pi_y)$，其中 $y \in \mathcal{X}$，则有 $|g| \le 1 \le V + 1$，并且

$$\sum_{y \in \mathcal{X}} |P_{xy}(t) - \pi_y| = \left| \sum_{y \in \mathcal{X}} (P_{xy}(t) - \pi_y) g(y) \right| \le \|P_{x\bullet}(t) - \pi\|_{V+1},$$

从而得到（S.3）中的第一个不等式。 □

S.1.2 对例4.2的应用

对于例 4.2，我们首先证明该马尔可夫链是不可约的。为此，考虑$x^\circ = (0, 0, \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}, 0)$以及任意固定状态 $x = (x_1, x_2, x_3, \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - x_3)$： $0 \le x_3 \le \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}$。从$x^\circ$出发，让反应 5◯ 连续发生 $x_1 + \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - x_3 + x_2$ 次，接着让反应1◯发生，随后立即让反应 3◯连续发生 x_2 次，然后让反应 1◯发生 $\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - x_3$ 次，且期间不发生其他反应。由此可知，该马尔可夫链以正概率从 x° 跃迁至 x。由于每个反应都是可逆的，因此该马尔可夫链也以正概率从 x 跃迁至 x°。所以，该马尔可夫链是不可约的。

接下来，我们将介绍一个类范数函数 V并证明（S.1）成立。对于每个 $x \in \mathcal{X}$，令

$$V(x) = x_1^2 + ((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1)x_2 + bx_4^2,$$

[7]离开 O_m 后，杀死过程会进入 $\mathcal{X} \setminus O_m$ 中的墓地状态 Δ_m，其中 $V(\Delta_m) = \min\{V(x) : x \in \mathcal{X} \setminus O_m\}$。

其中

$$b = \frac{1 + (\kappa_5 + \kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + \kappa_3 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}) + \frac{(2\kappa_5 + \kappa_6 + 2\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}})^2}{8\kappa_6}}{\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}(2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)}. \tag{S.4}$$

注意到 $b > 0$ 由于 $\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} \geq 1$。于是，对于每个 $a \in \mathrm{R}+$, $\{x \in \mathcal{X} : \ V(x) \leq a\}$ 由有限个状态组成，并且对于任意 $x \in \mathcal{X}$,

$$\begin{aligned}
QV(x) &= \sum_{j=1}^{6} \Upsilon_j(x) \cdot (V(x + v_j) - V(x)) \\
&= \kappa_1 x_1 x_3 \cdot (((x_1 - 1)^2 + b(x_4 + 1)^2) - (x_1^2 + b x_4^2)) \\
&\quad + \kappa_2 x_4 \cdot (((x_1 + 1)^2 + b(x_4 - 1)^2) - (x_1^2 + b x_4^2)) \\
&\quad + \kappa_3 x_4 \cdot ((((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1)(x_2 + 1) + b(x_4 - 1)^2) - (((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1)x_2 + b x_4^2)) \\
&\quad + \kappa_4 x_2 x_3 \cdot ((((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1)(x_2 - 1) + b(x_4 + 1)^2) - (((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1)x_2 + b x_4^2)) \\
&\quad + \kappa_5 \cdot ((x_1 + 1)^2 - x_1^2) + \kappa_6 x_1 \cdot ((x_1 - 1)^2 - x_1^2) \\
&= \kappa_1 x_1 x_3 \cdot (-2x_1 + 1 + b(2x_4 + 1)) + \kappa_2 x_4 \cdot (2x_1 + 1 + b(-2x_4 + 1)) \\
&\quad + \kappa_3 x_4 \cdot (((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1) + b(-2x_4 + 1)) \\
&\quad + \kappa_4 x_2 x_3 \cdot (-((2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 1)b + 1) + b(2x_4 + 1)) \\
&\quad + \kappa_5 \cdot (2x_1 + 1) + \kappa_6 x_1 \cdot (-2x_1 + 1) \\
&= -(2\kappa_1 x_3 + 2\kappa_6) \cdot x_1^2 + (2\kappa_5 + \kappa_6 + \kappa_1(1 + b)x_3 + 2b\kappa_1 x_3 x_4 + 2\kappa_2 x_4) \cdot x_1 \\
&\quad + \kappa_4(-2b\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} x_3 + 2b x_3 x_4 + (2b - 1)x_3) \cdot x_2 \\
&\quad + \kappa_5 + (\kappa_2(1 + b) + \kappa_3(2b\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + 1))x_4 - 2b(\kappa_2 + \kappa_3)x_4^2 \\
&= -(2\kappa_1 x_3 + 2\kappa_6) \cdot x_1^2 + (2\kappa_5 + \kappa_6 + \kappa_1(1 + b)x_3 + 2b\kappa_1 x_3 x_4 + 2\kappa_2 x_4) \cdot x_1 \\
&\quad + \kappa_4(-2b x_3^2 + (2b - 1)x_3) \cdot x_2 + \kappa_5 + (\kappa_2(1 + b) + \kappa_3(2b\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + 1))x_4 - 2b(\kappa_2 + \kappa_3)x_4^2.
\end{aligned}$$

最后一个等式利用了 $x_3 = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - x_4$ 这一事实。对于下文，我们注意到$-2bx_3^2 + (2b - 1)x_3 = (-2bx_3 + (2b - 1))x_3 \leq -1$ 当 $x_3 \geq 1$ 时。

现在我们针对 $QV(x)$ $x_3 = 0$ 和 $x_3 > 0$ 两种情况进行讨论。对于第一种情况，当$x_3 = 0$时，我们有 $x_4 = \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}$ 并且

$$QV(x) = -2\kappa_6 \cdot x_1^2 + (2\kappa_5 + \kappa_6 + 2\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}) \cdot x_1 + \kappa_5 + (\kappa_2(1 + b) + \kappa_3)\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} - 2b\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}^2.$$

作为一个二次函数，最后一个表达式的上界为

$$b\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}(1 - 2\mathrm{E}_{\mathrm{tot}}) + (\kappa_5 + \kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + \kappa_3 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}) + \frac{(2\kappa_5 + \kappa_6 + 2\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}})^2}{8\kappa_6} = -1,$$

因为 b按照（S.4）中的方式选取。对于第二种情况，当 $x_3 \in \{1, \ldots, \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}\}$ 时，我们有

$$\begin{aligned}
QV(x) &\leq -2\kappa_6 \cdot x_1^2 + (2\kappa_5 + \kappa_6 + \kappa_1(1 + b)x_3 + 2b\kappa_1 x_3 x_4 + 2\kappa_2 x_4) \cdot x_1 \\
&\quad - \kappa_4 \cdot x_2 + \kappa_5 + (\kappa_2(1 + b) + \kappa_3(2b\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + 1))x_4 - 2b(\kappa_2 + \kappa_3)x_4^2 \\
&\leq -2\kappa_6 \cdot x_1^2 + \kappa_6 \cdot x_1^2 + \left(\frac{2\kappa_5 + \kappa_6 + \kappa_1(1 + b)x_3 + 2b\kappa_1 x_3 x_4 + 2\kappa_2 x_4}{2\sqrt{\kappa_6}}\right)^2 \\
&\quad - \kappa_4 \cdot x_2 + \kappa_5 + (\kappa_2(1 + b) + \kappa_3(2b\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + 1))x_4 - 2b(\kappa_2 + \kappa_3)x_4^2 \\
&\leq -\kappa_6 \cdot x_1^2 - \kappa_4 \cdot x_2 + \frac{(2\kappa_5 + \kappa_6 + \kappa_1(1 + b)\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + 2b\kappa_1 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}}^2 + 2\kappa_2 \mathrm{E}_{\mathrm{tot}})^2}{4\kappa_6} \\
&\quad + \kappa_5 + (\kappa_2(1 + b) + \kappa_3(2b\mathrm{E}_{\mathrm{tot}} + 1))\mathrm{E}_{\mathrm{tot}},
\end{aligned}$$

其中，我们利用了这样一个事实： $2ab \leq a^2 + b^2$ 对于第二个不等式成立，并且只要 x_1 或 x_2 足够大，最后一个表达式就小于或等于 -1 。

令 $C = \{x \in \mathcal{X}: \ QV(x) > -1\}$。那么，由上可知， C 由有限多个点组成，这意味着 C 是一个紧集。于是， (S.1) 在 $c = 1$ 和 $d = 1 + \text{最大值}_{x\in C} QV(x) \vee 0$的条件下成立。由定理S.1 可知，例4.2 中的马尔可夫链是非爆炸且正常返的，并且具有唯一的平稳分布 π。

S.1.3 应用于示例4.5

对于示例 4.5，我们首先检查该马尔可夫链是否不可约。为此，考虑$x^\circ = (0, \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}, 0)$以及任意固定状态 $x = (x_1, x_2, x_3)$: $0 \le x_1 + x_2 \le \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}$。从$x^\circ$出发，让反应 $5\bigcirc$ 发生 x_3 次，然后让反应 $3\bigcirc$ 发生 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} - x_2$ 次，最后让反应 $2\bigcirc$ 发生 x_1 次，且不发生其他反应，可以看出，该马尔可夫链以正概率从 x° 跃迁到 x 。对于反向跃迁，让反应 $6\bigcirc$ 发生 x_3 次，然后让反应 $4\bigcirc$ 发生 x_1 次，最后让反应 $1\bigcirc$ 发生 $\mathrm{D}_{\mathrm{tot}} - x_2$次，可以看出，该马尔可夫链以正概率从 x 跃迁到 x° 。因此，该马尔可夫链不可约。

接下来我们将引入一个类范数函数 V并证明 (S.2) 成立。对于每个 $x \in \mathcal{X}$，令

$$V(x) = x_3.$$

于是 $\{x \in \mathcal{X}: V(x) \le a\} = \{x \in \mathrm{Z}_+^3: x_1 + x_2 \le \mathrm{D}_{\mathrm{tot}}, \ x_3 \le a\}$ 对每个 $a \in \mathrm{R}_+$ 都由有限个状态组成，并且对于任意 $x \in \mathcal{X}$,

$$\begin{aligned} QV(x) &= \sum_{j=1}^{6} \Upsilon_j(x) \cdot (V(x + v_j) - V(x)) = \sum_{j=1}^{6} \Upsilon_j(x) \cdot V(v_j) \\ &= \Upsilon_1(x) \cdot 0 + \Upsilon_2(x) \cdot 0 + \Upsilon_3(x) \cdot 0 + \Upsilon_4(x) \cdot 0 + \kappa_{5a} x_2 \cdot 1 + \kappa_{6a} x_3 \cdot (-1) \\ &\le -\kappa_{6a} x_3 + \kappa_{5a} \mathrm{D}_{\mathrm{tot}} = -c' V(x) + d', \end{aligned}$$

其中 $c' = \kappa_{6a}$ 且 $d' = \kappa_{5a}$。因此，由定理S.1 可知，例 4.5 中的马尔可夫链是非爆炸且正常返的，并具有唯一的平稳分布π，使得 $\pi(V) < \infty$，并且它在 $(V + 1)$-范数下是指数遍历的。

S.2 马尔可夫链转移方向的推导, v_j

S.2.1 例 4.2

图 3(a) 中化学反应系统对应的反应集合为$\mathscr{R} = \{(v_1^-, v_1^+), (v_2^-, v_2^+), (v_3^-, v_3^+), (v_4^-, v_4^+), (v_5^-, v_5^+), (v_6^-, v_6^+)\}$，其中 $(v_1^-, v_1^+), (v_2^-, v_2^+), (v_3^-, v_3^+)$ 的定义与例 4.1 中相同，并且 $v_4^- = (0, 1, 1, 0)^T$, $v_4^+ = (0, 0, 0, 1)^T$, $v_5^- = v_6^+ = (0, 0, 0, 0)^T$, $v_5^+ = v_6^- = (1, 0, 0, 0)^T$。于是，马尔可夫链的可能跃迁有六个方向， $v_j = v_j^+ - v_j^-$对于 $j = 1, ..., 6$，其中 $v_1 = -v_2 = (-1, 0, -1, 1)^T$, $v_3 = -v_4 = (0, 1, 1, -1)^T$，以及 $v_5 = -v_6 = (1, 0, 0, 0)^T$。

S.2.2 示例4.3

图 4(a) 中化学反应系统对应的五个反应集合为 $\mathscr{R} = \{(v_1^-, v_1^+), (v_2^-, v_2^+), (v_3^-, v_3^+), (v_4^-, v_4^+), (v_5^-, v_5^+)\}$，其中 $v_1^- = v_3^- = (1, 0, 0, 0)^T$,$v_1^+ = v_2^- = v_5^- = (0, 1, 0, 0)^T$, $v_3^+ = v_4^- = v_5^+ = (0, 0, 1, 0)^T$, $v_2^+ = v_4^+ = (0, 0, 0, 1)^T$。那么，马尔可夫链的可能跃迁有五个可能方向， $v_j = v_j^+ - v_j^-, j =$

$1, ..., 5$，其中 $v_1 = (-1, 1, 0, 0)^T$, $v_2 = (0, -1, 0, 1)^T$, $v_3 = (-1, 0, 1, 0)^T$, $v_4 = (0, 0, -1, 1)^T$ 以及 $v_5 = (0, -1, 1, 0)^T$。

S.3 定理 3.3 的推广

此处，我们给出定理3.3的一个更一般的版本。正文中将更简单的形式作为定理3.3 给出，是因为这种形式的表述更直接，且条件更容易验证。不过，本节给出的这个定理更一般的版本在某些情况下会很有用，例如例 4.3 （见第 S.3.2节）。

这一推广基于这样的想法：向量的分组可以比（3.12）中所述的更一般，因此我们引入以下假设。

假设 S.1. 考虑一组互异向量 $v_1, \ldots, v_n$，它们属于 $\mathbb{Z}^d \setminus \{0\}$；再考虑一个具有非零行的矩阵 $A \in \mathbb{Z}^{m\times d}$。假设存在 $\{1, \ldots, n\}$ 的一个划分 [8] $\{G^1, \ldots, G^s\}$，以及与之相应的双射 σ: $\{1, \ldots, n\} \longrightarrow \{1, \ldots, n\}$，使得对于 $p_0 := 0$ 和 $1 \le k \le s$，其中 $p_k := \sum_{\ell=1}^{k} |G^\ell|$，有 $\sigma(q) \in G^k$（对 $p_{k-1} + 1 \le q \le p_k$ 成立）；并且每当 $p_{k-1} + 2 \le q \le p_k$ 时，对每个 $1 \le i \le m$，要么 $\langle A_{i\bullet}, v_{\sigma(q)}\rangle$ 等于 $\langle A_{i\bullet}, v_{\sigma(q-1)}\rangle$，要么它等于 0。

定理 S.2. 设非空集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}^d_+$，假设 *S.1* 成立，并考虑定义在 $\mathcal{X}$ 上的两组非负函数，$\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$ 和 $\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1, \ldots, \breve{\Upsilon}_n)$，使得 (3.3) 成立，且相应的连续时间马尔可夫链在有限时间内不爆炸。进一步假设以下两个条件均成立：

(i) 对每个 $1 \le j \le n$，向量 Av_j 的分量仅取自 $\{-1, 0, 1\}$。

(ii) 对每个 $x \in \mathcal{X}$、$1 \le i \le m$ 和 $y \in \partial_i(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，对于每个 $1 \le k \le s$,

$$\sum_{j\in G_i^{k,-}} \breve{\Upsilon}_j(y) \le \sum_{j\in G_i^{k,-}} \Upsilon_j(x), \qquad \textit{where } G_i^{k,-} = \{j \in G^k \mid \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = -1\},$$

and

$$\sum_{j\in G_i^{k,+}} \breve{\Upsilon}_j(y) \ge \sum_{j\in G_i^{k,+}} \Upsilon_j(x), \qquad \textit{where } G_i^{k,+} = \{j \in G^k \mid \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = 1\}.$$

那么，对于满足 $x^\circ \preccurlyeq_A \breve{x}^\circ$的每一对 x°、$\breve{x}^\circ \in \mathcal{X}$，都存在一个概率空间 $(\Omega\ \mathcal{F},\ \mathbb{P})$，其上定义了两个连续时间马尔可夫链 $X = \{X(t)\ t \ge 0\}$ 和 $\breve{X} = \{\breve{X}(t)\ t \ge 0\}$，它们的状态空间均为 $\mathcal{X} \subseteq \mathbb{Z}^d_+$，无穷小生成元分别为 Q 和 $\breve{Q}$，对应于 Υ 和 $\breve{\Upsilon}$，初始条件分别为 $X(0) = x^\circ$ 和 $\breve{X}(0) = \breve{x}^\circ$，并且满足：

$$\mathbb{P}\left[X(t) \preccurlyeq_A \breve{X}(t) \textit{ for every } t \ge 0\right] = 1. \tag{S.5}$$

注 S.2. 在假设 S.1 下，对于给定的 $1 \le k \le s$ 和 $1 \le i \le m$，$G^k{}_{,i}{}^-$ 和 $G^k{}_{,i}{}^+$ 中至多有一个非空。若 $G^k{}_{,i}{}^- \neq \emptyset$，则 $G^k{}_{,i}{}^- = \{\sigma(q) \mid p_{k-1} + 1 \le q \le q^*\}$ 其中q^* = 最大值为 $\{q | p_{k-1}+1 \le q \le p_k$，且 $\langle A_{i\bullet}, v_{\sigma(q)}\rangle = -1\}$。另一方面，若 $G^k{}_{,i}{}^+ \neq \emptyset$，则$G^k{}_{,i}{}^+ = \{\sigma(q)$ $|p_{k-1}+1 \le q \le q^*\}$其中 q^* = 最大值为$\{q|p_{k-1}+1 \le q \le p_k$，且 $\langle A_{i\bullet}, v_{\sigma(q)}\rangle = 1\}$。此外，在这两种情况下，对于 $q^* < q \le p_k$，均有 $\langle A_{i\bullet}, v_{\sigma(q)}\rangle = 0$。

[8] 特别地，$\{G^1, \ldots, G^s\}$ 是由若干个非空且两两不相交的不同数值集合组成的有限集合族，其并集为 $\{1, \ldots, n\}$。

定理 S.2 的证明见第 S.3.1 节。定理 S.2 成立后，我们可以通过增加一个额外的备选条件（iv）：假设 S.1成立，且定理 i 和（ii）中的条件均满足，从而推广定理 S.2 。如果用该条件替代定理 i–（iii）中的任一条件，那么关于（平均）首次到达时间和平稳分布的结论仍然成立。

S.3.1 定理S.2

我们首先假设，对于每个 $1 \le j \le n$，$\sup_{x\in\mathcal{X}} \Upsilon_j(x) < \infty$ 且 $\sup_{x\in\mathcal{X}} \breve{\Upsilon}_j(x) < \infty$，并令 $\lambda > 0$ 满足 (5.2)。稍后我们将放宽这些假设。进一步假设假设 S.1 和定理 S.2 的条件 (i) 均成立。对于 $x \in \mathcal{X}$，按照定理 3.3 的证明（见 (5.32)–(5.34)）中的相同方式定义 $I^k(x)$、$I^k_q(x)$、Ψ_λ、$\breve{I}^k(x)$、$\breve{I}^k_q(x)$ 和 $\breve{\Psi}_\lambda$，其中 $\{G^k \mid 1 \le k \le s\}$、$\{p_k \mid 0 \le k \le s\}$ 和 σ 如假设 S.1 中所述。定理 S.2 的证明有些部分与定理 3.3 的证明相同，但还需要一些额外步骤。为完整起见，我们给出详细证明。与定理 3.3 一样，$\Psi_\lambda(\cdot,\cdot)$ 和 $\breve{\Psi}_\lambda(\cdot,\cdot)$ 是定义良好的、取值于 $\mathcal{X}$ 的函数。

引理 S.1. 假设 x、$y \in \mathcal{X}$ 满足 $x \preccurlyeq_A y$，且满足以下条件：对于某个 $1 \le i \le m$，只要$y \in \partial_i(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，则对每个 $1 \le k \le s$,

$$\sum_{j\in G_i^{k,-}} \breve{\Upsilon}_j(y) \le \sum_{j\in G_i^{k,-}} \Upsilon_j(x), \quad \text{where } G_i^{k,-} = \{j \in G^k \mid \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = -1\}, \tag{S.6}$$

and

$$\sum_{j\in G_i^{k,+}} \breve{\Upsilon}_j(y) \ge \sum_{j\in G_i^{k,+}} \Upsilon_j(x), \quad \text{where } G_i^{k,+} = \{j \in G^k \mid \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = 1\}. \tag{S.7}$$

那么，对每个 $u \in [0,1]$:

$$\Psi_\lambda(x,u) \preccurlyeq_A \breve{\Psi}_\lambda(y,u). \tag{S.8}$$

证明。首先，我们注意到 $\Psi_\lambda, \breve{\Psi}_\lambda$ 具有以下性质：对于每个 $u \in [0,1]$、$1 \le k \le s$、$j \in G^k$,

$$\text{if } \Psi_\lambda(x,u) = x + v_j, \text{ then } \breve{\Psi}_\lambda(y,u) \in \{y + v_\ell : \ell \in G^k\} \cup \{y\}, \tag{S.9}$$

因为 $I^k_{\sigma^{-1}(j)}(x)\, \breve{I}^k_{\sigma^{-1}(\ell)}(y) \subseteq [\frac{p_{k-1}}{n}, \frac{p_k}{n})$ 对于 $\ell \in G^k$成立。同理,

$$\text{if } \breve{\Psi}_\lambda(y,u) = y + v_j, \text{ then } \Psi_\lambda(x,u) \in \{x + v_\ell : \ell \in G^k\} \cup \{x\}. \tag{S.10}$$

此外，对于 $1 \le k \le s$、$1 \le i \le m$、$j \in G^{k,+}_{\cdot,i}$，如果 $\sum_{\ell\in G^{k,+}_{\cdot,i}} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \ge \sum_{\ell\in G^{k,+}_{\cdot,i}} \Upsilon_\ell(x)$，则

$$\Psi_\lambda(x,u) = x + v_j \text{ implies that } \breve{\Psi}_\lambda(y,u) = y + v_\ell \text{ for some } \ell \in G_i^{k,+}, \tag{S.11}$$

由于在该条件下，我们有 $\cup_{q=p_{k-1}+1}^{q^*} I^k_q(x) \subseteq \cup_{q=p_{k-1}+1}^{q^*} \breve{I}^k_q(y)$，其中 $q^* = \max\{q | p_{k-1}+1 \le q \le p_k \text{ and } \langle A_{i\bullet}, v_{\sigma(q)}\rangle = 1\}$，并且根据假设 S.1，$G^{k,+}_{\cdot,i} = \{\sigma(q) \mid p_{k-1}+1 \le q \le q^*\}$。类似地，对于 $1 \le k \le s$、$1 \le i \le m$、$j \in G^{k,-}_{\cdot,i}$，若 $\sum_{\ell\in G^{k,-}_{\cdot,i}} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \le \sum_{\ell\in G^{k,-}_{\cdot,i}} \Upsilon_\ell(x)$，则

$$\breve{\Psi}_\lambda(y,u) = y + v_j \text{ implies that } \Psi_\lambda(x,u) = x + v_\ell \text{ for some } \ell \in G_i^{k,-}. \tag{S.12}$$

我们还可以得出，对于 $1 \le k \le s$ 和 $j \in G^k$，$x \preccurlyeq_A y + v_j$ 当且仅当

$$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{S.13}$$

类似地，$x + v_j \preccurlyeq_A y$ 当且仅当

$$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{S.14}$$

此外，对于 $1 \le k \le s$ 和 $j,\ \ell \in G^k$，$x + v_\ell \preccurlyeq_A y + v_j$ 当且仅当

$$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j - v_\ell\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{S.15}$$

为证明（S.8），我们先考虑 $y \in \operatorname{int}(K_A + x) = \{w \in \mathbb{R}^d \mid Ax < Aw\}$ 的情形。于是，对于每个 $1 \le i \le m$，$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle > 0$ 并且由于 $A \in \mathbb{Z}^{m\times d}$ 和 $y - x \in \mathbb{Z}^d$，我们有 $\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle \ge 1$。这意味着，对于每个 $1 \le k \le s$ 和 $j \in G^k$，

$$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 1 + \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m, \tag{S.16}$$

由于 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \in \{-1, 0, 1\}$ 根据定理 S.2 的条件（i），类似地，对于每个 $1 \le k \le s$ 和 $j \in G^k$，

$$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 1 - \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ge 0, \qquad \text{for every } 1 \le i \le m. \tag{S.17}$$

此外，对于 $1 \le k \le s$ 和 $j,\ \ell \in G^k$，

$$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle + \langle A_{i\bullet}, v_j - v_\ell\rangle \ge 1 + \langle A_{i\bullet}, v_j - v_\ell\rangle \ge 0, \quad \text{for every } 1 \le i \le m, \tag{S.18}$$

由于根据假设 S.1，若 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \ne 0$，则要么 $\langle A_{i\bullet}, v_\ell\rangle = \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle$，要么 $\langle A_{i\bullet}, v_\ell\rangle = 0$。由 (S.16) – (S.18) 可知，若 $y \in \operatorname{int}(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，则对于任意 $1 \le k \le s$ 和$j,\ \ell \in G^k$:

$$x \preccurlyeq_A y + v_j,\ x + v_j \preccurlyeq_A y \ \text{ and } \ x + v_\ell \preccurlyeq_A y + v_j. \tag{S.19}$$

我们还根据假设有 $x \preccurlyeq_A y$。因此，若 $y \in \operatorname{int}(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，则 $\{x, x + v_\ell \mid \ell \in G^k\} \preccurlyeq_A \{y, y + v_j \mid j \in G^k\}$ 对于 $1 \le k \le s$，从而 (S.8) 对所有 $u \in [0, 1]$均成立。

现在，我们转而考虑另一种情形：对于某个 $1 \le i \le m$，$y \in \partial_i(K_A + x) \cap \mathcal{X}$。此时 $\mathbf{K}y := \{i \mid \langle A_{i\bullet}, y\rangle = \langle A_{i\bullet}, x\rangle, 1 \le i \le m\}$ 非空。设 $u \in [0, 1]$。我们分两种情形讨论。

情形 1： 对于某个 $1 \le j \le n$，$\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y + v_j$。

固定这样的指标 j。考虑唯一的 $1 \le k \le s$ 使得 $j \in G^k$。于是，根据（S.10），要么 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_\ell$ 对于某个 $\ell \in G^k$成立，要么 $\Psi_\lambda(x, u) = x$成立。

a) 假设对于某个 $\ell \in G^k$，$\Psi_\lambda(x, u) = x + v_\ell$。注意，对每个 $i \notin \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle > 0$，并且与 (S.18) 类似，$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - (x + v_\ell)\rangle \ge 0$；而对于 $i \in \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, (y + v_j) - (x + v_\ell)\rangle = \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle - \langle A_{i\bullet}, v_\ell\rangle$。对每个 $i \in \mathbf{K}y$，

i) 如果 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = -1$ 和 $\langle A_{i\bullet}, v_\ell\rangle = 0$，那么 $j \in G^{k,\,i-}$ 和 $\ell \notin G^{k,\,i-}$。根据（S.6），我们将得到 $\sum_{r\in G^{k,\,i-}} \breve{\Upsilon}_r(y) \le \sum_{r\in G^{k,\,i-}} \Upsilon_r(x)$，由此根据（S.12）可知，对于某个 $r \in G^{k,\,i-}$，有 $\Psi_\lambda(x,\ u) = x + v_r$。由于我们假设$\Psi_\lambda(x,\ u) = x + v_\ell$，并且知道向量 v_1，…，v_n各不相同，因此得到$\ell = r \in G^{k,\,i-}$。这与 $\ell \notin G^{k,\,i-}$ 矛盾。

ii) 如果 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = 0$ 和 $\langle A_{i\bullet}, v_\ell\rangle = 1$，那么 $j \notin G^k_{\cdot,i}{}^+$ 和 $\ell \in G^k_{\cdot,i}{}^+$。根据（S.7），我们将得到 $\sum_{r\in G^k_{\cdot,i}{}^+} \breve{\Upsilon}_r(y) \geq \sum_{r\in G^k_{\cdot,i}{}^+} \Upsilon_r(x)$，由此根据（S.11）可知 $j \in G^k_{\cdot,i}{}^+$。这与 $j \notin G^k_{\cdot,i}{}^+$ 矛盾。

iii) 在所有其他情形下，也就是说，当

$$(\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle, \langle A_{i\bullet}, v_\ell\rangle) \in \{(1,0),(0,-1),(1,1),(0,0),(-1,-1)\},$$

我们有 $\langle A_{i\bullet}, (y+v_j) - (x+v_\ell)\rangle \geq 0.$

结合上述情形 a)，可知对每个 $1 \leq i \leq m$，都有 $\langle A_{i\bullet}, (y+v_j) - (x+v_\ell)\rangle \geq 0$，这意味着 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_\ell \preccurlyeq_A y + v_j = \breve{\Psi}_\lambda(y, u)$。

b) 假设 $\Psi_\lambda(x, u) = x$。我们断言 $y + v_j \in K_A + x$。为此，注意对每个 $i \notin \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle > 0$，并且根据（S.16），$\langle A_{i\bullet}, (y+v_j) - x\rangle \geq 0$；而对 $i \in \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, (y+v_j) - x\rangle = \langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \in \{-1, 0, 1\}$。对于每个 $i \in \mathbf{K}y$，若 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = -1$，这意味着 $j \in G^k_{\cdot,i}{}^-$，那么根据（S.6），我们将有 $\sum_{\ell\in G^k_{\cdot,i}{}^-} \breve{\Upsilon}_\ell(y) \leq \sum_{\ell\in G^k_{\cdot,i}{}^-} \Upsilon_\ell(x)$，由此可根据（S.12）得出，对于某个 $\ell \in {}^i G^k_{\cdot,i}{}^-$，$\Psi_\lambda(x,u) = x + v_\ell$，但这与假设 $\Psi_\lambda(x,u) = x$ 矛盾。因此，我们必有 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \geq 0$，从而对所有 $\mathbf{K}$，

$\langle A_{i\bullet},\ y + v_j\ - x\rangle \geq 0$　　$i \in$　y　　$y + v_j \in K_A + x$　　$\Psi_\lambda\ x\ u\ = ($ $)$。于是，且（,）（,）。

$x \preccurlyeq_A y + v_j = \breve{\Psi}_\lambda\ y\ u$

情形 2： $\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y$。同样，我们考虑两个子情形。

a) 若 $\Psi_\lambda(x, u) = x$，则（S.8）成立，因为 $x \preccurlyeq_A y$。

b) 若对于某个 $1 \leq j \leq n$，$\Psi_\lambda(x, u) = x + v_j$，我们声称，对于 j 的相应取值，有 $y \in K_A + x + v_j$。为此，固定满足 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_j$ 的 j 的取值，令 $1 \leq k \leq s$ 满足 $j \in G^k$，并注意到，对于每个 $i \notin \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, y - x\rangle > 0$；而与 (S.17) 类似，$\langle A_{i\bullet}, y - (x + v_j)\rangle \geq 0$；对于 $i \in \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, y - (x + v_j)\rangle = -\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \in \{-1, 0, 1\}$。对于每个 $i \in \mathbf{K}y$，若 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle = 1$，这意味着 $j \in G^k_{,i}{}^+$，那么根据 (S.7)，我们将有 $\sum_{\ell\in G^k_{,i}{}^+} \Upsilon_\ell(y) \geq \sum_{\ell\in G^k_{,i}{}^+} \Upsilon_\ell(x)$，由此根据 (S.11) 可推出，对于某个 $\ell \in G^k$，$\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y + v_\ell$，但这与 $\breve{\Psi}_\lambda(y, u) = y$ 这一假设矛盾。因此，我们必有 $\langle A_{i\bullet}, v_j\rangle \leq 0$，从而对所有 $i \in \mathbf{K}y$，$\langle A_{i\bullet}, y - (x + v_j)\rangle \geq 0$。于是，我们有 $y \in K_A + x + v_j$，进而 $\Psi_\lambda(x, u) = x + v_j \preccurlyeq_A y = \breve{\Psi}_\lambda(y, u)$。

□

为了证明定理S.2，从这里开始，我们可以沿用引理 5.1 证明之后证明定理 3.1 时所采用的类似步骤。对于 (5.1) 成立的情况，我们定义两个离散时间过程，$Y = (Y_k)_{k\geq 0}$ 和 $\breve{Y} = (\breve{Y}_k)_{k\geq 0}$，定义如下：定义 $Y_0 := x^\circ$，$Y_0 := \breve{x}^\circ$，且对于 $k \geq 0$，

$$Y_{k+1} := \Psi_\lambda(Y_k, U_{k+1}), \qquad \breve{Y}_{k+1} := \breve{\Psi}_\lambda(\breve{Y}_k, U_{k+1}), \tag{S.20}$$

并定义 X 以及 $\breve{X}$ 利用这些量和一个相互独立的泊松过程 N，如（5.13）所示。对于（5.1）不成立的情形，我们可以采用与定理3.1类似的截断过程。在这两种情形下，我们都使用引理S.1 而非引理 5.1。

S.3.2 用于例 A 4.3 的另外两个矩阵

Let

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & -1 & 0 \end{bmatrix}. \tag{S.21}$$

对于 $x \in \mathcal{X}$，考虑无穷小转移率 $\check{\Upsilon}_1(x)$ $\check{\Upsilon}_2(x)$ $\check{\Upsilon}_3(x)$ $\check{\Upsilon}_4(x)$ 和 $\check{\Upsilon}_5(x)$，其定义与（4.7）中的 $\Upsilon_1(x)$ $\Upsilon_2(x)$ $\Upsilon_3(x)$ $\Upsilon_4(x)$ 和 $\Upsilon_5(x)$ 相同，但以 $\check{\kappa}_i$ 替代 κ_i，其中 $\check{\kappa}_i = \kappa_i$，适用于 $i = 1$、2、3、4 和 $\check{\kappa}_5 \leq \kappa_5$。假设 $\kappa_2 > \kappa_4$。现在验证定理 S.2 的假设成立。条件（i）成立，因为 $Av_1 = (1, 0, -1)^T$、$Av_2 = (0, 0, 1)^T$、$Av_3 = (1, -1, -1)^T$、$Av_4 = (0, 1, 1)^T$，以及 $Av_5 = (0, -1, 0)^T$。取 $G^1 = \{3, 1\}$、$G^2 = \{4, 2\}$、$G^3 = \{5\}$ 和 $\sigma(1) = 3$、$\sigma(2) = 1$、$\sigma(3) = 4$、$\sigma(4) = 2$、$\sigma(5) = 5$，假设 S.1 成立。为验证定理 S.2 的条件（ii）成立，固定 $x \in \mathcal{X}$，首先考虑 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，其中 $\partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 = w_1, x_3 \geq w_3, x_2 + x_3 \geq w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。鉴于 $\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_3\rangle = 1$，我们需要检查 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) \leq \check{\Upsilon}_1(y) + \check{\Upsilon}_3(y)$。由于 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，因此 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 = \kappa_1 y_1 = \check{\kappa}_1 y_1 = \check{\Upsilon}_1(y)$ 且 $\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1 = \kappa_3 y_1 = \check{\kappa}_3 y_1 = \check{\Upsilon}_3(y)$，故所需不等式取等号成立。其次，考虑 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \geq w_1, x_3 = w_3, x_2 \geq w_2, x_4 \leq w_4\}$。鉴于 $\langle A_{2\bullet}, v_3\rangle = \langle A_{2\bullet}, v_5\rangle = -1$ 且 $\langle A_{2\bullet}, v_4\rangle = 1$，我们需要检查 $\Upsilon_3(x) \geq \check{\Upsilon}_3(y)$、$\Upsilon_4(x) \leq \check{\Upsilon}_4(y)$ 和 $\Upsilon_5(x) \geq \check{\Upsilon}_5(y)$。由于 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，因此 $\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1 \geq \kappa_3 y_1 = \check{\kappa}_3 y_1 = \check{\Upsilon}_3(y)$、$\Upsilon_4(x) = \kappa_4 x_3 = \kappa_4 y_3 = \check{\kappa}_4 y_3 = \check{\Upsilon}_4(y)$ 和 $\Upsilon_5(x) = \kappa_5 x_2 \geq \kappa_5 y_2 \geq \check{\kappa}_5 y_2 = \check{\Upsilon}_5(y)$，故所需不等式成立。最后，考虑 $y \in \partial_3(K_A + x)$ $\cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \geq w_1, x_3 \geq w_3, x_2 + x_3 = w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。鉴于 $\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_3\rangle = -1$ 且 $\langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_4\rangle = 1$，我们需要检查 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) \geq \check{\Upsilon}_1(y) + \check{\Upsilon}_3(y)$，以及 $\Upsilon_2(x) + \Upsilon_4(x) \leq \check{\Upsilon}_2(y) + \check{\Upsilon}_4(y)$。对于 $y \in \partial_3(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，由于已假设 $\kappa_2 > \kappa_4$，我们有 $\Upsilon_2(x) + \Upsilon_4(x) = \kappa_2 x_2 + \kappa_4 x_3 = (\kappa_2 - \kappa_4)x_2 + \kappa_4(x_2 + x_3) \leq (\kappa_2 - \kappa_4)y_2 + \kappa_4(y_2 + y_3) = \check{\kappa}_2 y_2 + \check{\kappa}_4 y_3 = \check{\Upsilon}_2(y) + \check{\Upsilon}_4(y)$，并且 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 \geq \kappa_1 y_1 = \check{\kappa}_1 y_1 = \check{\Upsilon}_1(y)$、$\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1 \geq \kappa_3 y_1 = \check{\kappa}_3 y_1 = \check{\Upsilon}_3(y)$。因此，定理 S.2 的条件均满足，故该定理的结论成立。

令 $\Gamma = \{(0, 0, 0, S_{tot})\}$。关于关系 $\preccurlyeq_A$，这是 $\mathcal{X}$ 中的一个递增集。分别令 $T_{(0,0,0,S_{tot})}$ 和 $T_{(0,0,0,S_{tot})}$ 为马尔可夫链 X 和 $\check{X}$ 首次到达集合 Γ 的时间。于是，根据定理 3.4 的推广，若 $X(0) \check{X} 0 = 0\ 0\ 0$ ( ) $(S_{tot}, , ,)$，则有 $\check{T}_{(0,0,0,S_{tot})} \preccurlyeq_{st} T_{(0,0,0,S_{tot})}$。由此可知，当 $\kappa_2 > \kappa_4$（见图 S.1）时，递增 κ_5 会增加从 $(S_{tot}, 0, 0, 0)$ 到 $(0, 0, 0, S_{tot})$ 的平均首次通过时间。事实上，当 $\kappa_2 > \kappa_4$ 时，若将反应 5◯ 添加到原本没有该反应的系统中，从 $(S_{tot},0,0,0)$ 到达 $(0, 0, 0, S_{tot})$ 所需的时间会更长。

另一方面，假设

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & -1 & 0 \end{bmatrix}$$

以及无穷小转移率 $\check{\Upsilon}_1(x)$ $\check{\Upsilon}_2(x)$ $\check{\Upsilon}_3(x)$ $\check{\Upsilon}_4(x)$ 和 $\check{\Upsilon}_5(x)$ 的定义与 (4.7) 中 $\Upsilon_1(x)$,$\Upsilon_2(x)$, $\Upsilon_3(x)$,$\Upsilon_4(x)$ 和 $\Upsilon_5(x)$ 的定义相同，但以 $\check{\kappa}_i$ 替代 κ_i，其中 $\check{\kappa}_i = \kappa_i$，对于 $i = 1, 2, 3, 4$, $\check{\kappa}_5 \geq \kappa_5$ 和 $\kappa_2 < \kappa_4$。我们可以如下验证定理 S.2 的假设均成立。条件 (i) 成立，因为 $Av_1 = (1, -1, -1)^T$, $Av_2 = (0, 1, 1)^T$, $Av_3 = (1, 0, -1)^T$, $Av_4 = (0, 0, 1)^T$以及 $Av_5 = (0, 1, 0)^T$。假设 S.1 在 $G^1 = \{1, 3\}$, $G^2 = \{2, 4\}$ 下成立,

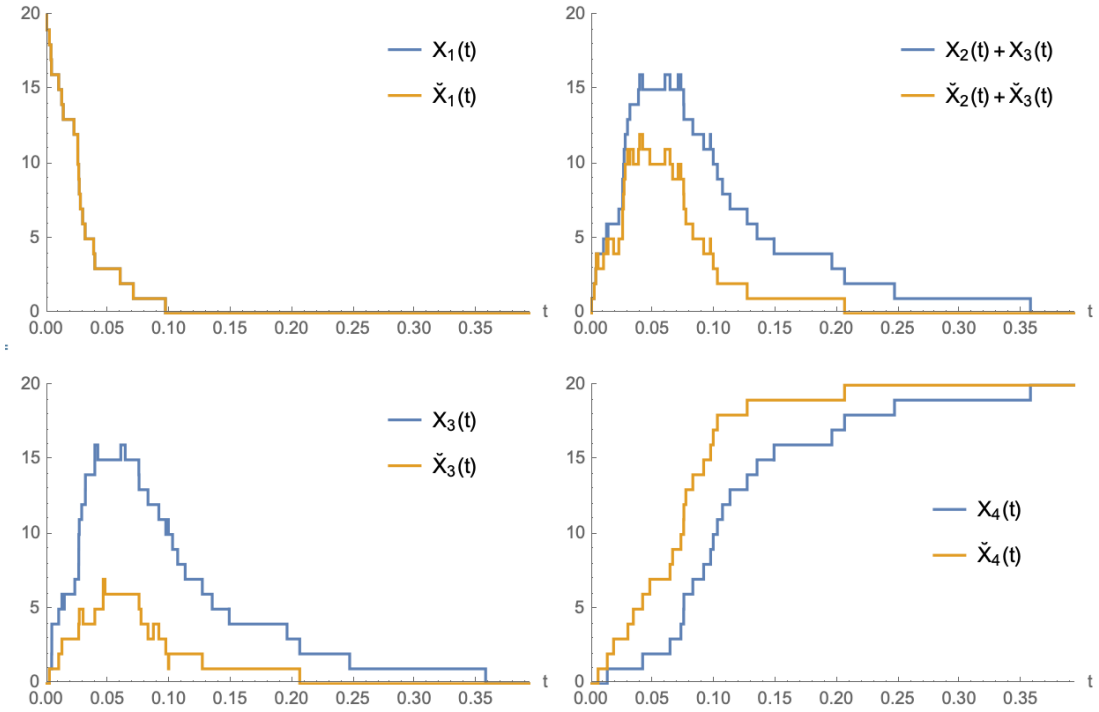


图 S.1：例 4.3 中样本路径的一组典型耦合实现。这里 $S_{tot} = 20$,$\kappa_1 = \check{\kappa}_1 = 30$, $\kappa_2 = \check{\kappa}_2 = 50$, $\kappa_3 = \check{\kappa}_3 = 10$, $\kappa_4 = \check{\kappa}_4 = 10$, $\kappa_5 = 1000$ 和 $\check{\kappa}_5 = 10$。两个随机过程X和 $\check{X}$均从 $(S_{tot}, 0, 0, 0)$ 开始。如 S.3.2 节所示，对于这些参数，几乎必然有 $X(t) \preccurlyeq_A \check{X}(t)$，对每个 $t \geq 0$都成立，其中矩阵 A由 (S.21) 给出。图中绘制了使用 S.4 节所述算法得到的一组耦合实现，以说明这一结果。特别地，我们可以看到，在这个样本中，对于所有时间 t，都有 $X_1(t) \geq \check{X}_1(t)$、$X_2(t) + X_3(t) \geq \check{X}_2(t) + \check{X}_3(t)$，且 $X_3(t) \geq \check{X}_3(t)$。此外，$X$ 到 $(0, 0, 0, S_{tot})$ 的首次到达时间（等价于首次到达状态 $X_4 = S_{tot}$ 的时间）大于 $\check{X}$ 的相应时间。由于这一首次到达时间结果对所有耦合样本都成立，我们可以得出结论：从 $(S_{tot}, 0, 0, 0)$ 到 $(0, 0, 0, S_{tot})$ 的平均首次通过时间，$\check{}$对于 X 而言大于对于 X 而言。

$G^3 = \{5\}$ 以及 $\sigma(1) = 1, \sigma(2) = 3, \sigma(3) = 2, \sigma(4) = 4, \sigma(5) = 5$。为验证定理 S.2 的条件 (ii) 成立，令 $x \in \mathcal{X}$，并先考虑 $y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，其中$\partial_1(K_A + x)$ $\cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 = w_1, x_2 \geq w_2, x_2 + x_3 \geq w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。已知$\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_3\rangle = 1$, 我们需要检查 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) \leq \check{\Upsilon}_1(y) + \check{\Upsilon}_3(y)$。由于$y \in \partial_1(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，因此 $\Upsilon_1(x)$ $= \kappa_1 x_1 = \kappa_1 y_1 = \check{\kappa}_1 y_1 = \check{\Upsilon}_1(y)$ 和 $\Upsilon_3(x) = \kappa_3 x_1 = \kappa_3 y_1 = \check{\kappa}_3 y_1 = \check{\Upsilon}_3(y)$，故所需不等式取等号成立。其次，考虑$y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \geq w_1, x_2 = w_2, x_2 + x_3 \geq w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。已知 $\langle A_{2\bullet}, v_2\rangle = \langle A_{2\bullet}, v_5\rangle = 1$和 $\langle A_{2\bullet}, v_1\rangle = -1$，我们需要检查 $\Upsilon_1(x) \geq \check{\Upsilon}_1(y)$,$\Upsilon_2(x) \leq \check{\Upsilon}_2(y)$ 和 $\Upsilon_5(x) \leq \check{\Upsilon}_5(y)$。由于 $y \in \partial_2(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，因此 $\Upsilon_1(x) = \kappa_1 x_1 \geq \kappa_1 y_1 =$ $\check{}$ $\check{\kappa}_1 y_1 = \Upsilon_1(y)$, $\Upsilon_2(x) = \kappa_2 x_2 = \kappa_2 y_2 = \check{\kappa}_2 y_2 = \Upsilon_2(y)$ 和 $\Upsilon_5(x) = \kappa_5 x_2 = \kappa_5 y_2 \leq \check{\kappa}_5 y_2 = \check{\Upsilon}_5(y)$，故所需不等式成立。最后，考虑 $y \in \partial_3(K_A + x) \cap \mathcal{X} = \{w \in \mathcal{X} \mid x_1 \geq w_1, x_2 \geq w_2, x_2 + x_3 = w_2 + w_3, x_4 \leq w_4\}$。已知 $\langle A_{1\bullet}, v_1\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_3\rangle = -1$和 $\langle A_{1\bullet}, v_2\rangle = \langle A_{1\bullet}, v_4\rangle = 1$，我们需要检查 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) \geq \check{\Upsilon}_1(y) + \check{\Upsilon}_3(y)$ 以及 $\Upsilon_2(x) + \Upsilon_4(x)$ $\leq \check{\Upsilon}_2(y) + \check{\Upsilon}_4(y)$。对于 $y \in \partial_3(K_A + x) \cap \mathcal{X}$，由于 $\kappa_2 < \kappa_4$，我们有$\check{}$ $\check{}$，即 $\Upsilon_1(x) + \Upsilon_3(x) = (\kappa_1 + \kappa_3)x_1 \geq (\kappa_1 + \kappa_3)y_1 = (\check{\kappa}_1 + \check{\kappa}_3)y_1 = \Upsilon_1(y) + \Upsilon_3(y)$，并且

$\Upsilon_2(x) + \Upsilon_4(x) = \kappa_2 x_2 + \kappa_4 x_3 = (\kappa_4 - \kappa_2)x_3 + \kappa_2(x_2 + x_3) \le (\kappa_4 - \kappa_2)y_3 + \kappa_2(y_2 + y_3) = \breve{\kappa}_2 y_2 + \breve{\kappa}_4 y_3 = \breve{\Upsilon}_2(y) + \breve{\Upsilon}_4(y)$。因此，定理 S.2 的条件得到满足。特别是，我们可以得出，当 $\kappa_2 < \kappa_4$ 时，如果将反应 $5\bigcirc$ 添加到系统中，则从 $(S_{tot}, 0, 0, 0)$ 到达 $(0, 0, 0, S_{tot})$ 所需的时间比不添加该反应[9]更短。

S.4 耦合随机模拟算法

现在，我们给出一个在以下条件下对耦合连续时间$\breve{}$马尔可夫链 X 和 X 进行随机模拟的算法：满足定理 3.1、3.2、3.3或 S.2的条件，且跃迁速率在状态空间上有界，即满足（5.1）。

算法：耦合连续时间马尔可夫链 $X\breve{}$ 和 X 的随机模拟。数据：整数 $n \ge 1$、实数 $T > 0$、集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathsf{Z}_+^d$、向量 v_1、……、v_n 属于 $\mathsf{Z}^d \setminus \{0\}$、$x^\circ$、$\breve{x}^\circ$ 属于 $\mathcal{X}$、函数 $\Upsilon = (\Upsilon_1$、……、$\Upsilon_n)$ 和 $\breve{\Upsilon} = (\breve{\Upsilon}_1$、……、$\breve{\Upsilon}_n)$，以及用于指示调用哪个定理（3.1、3.2、3.3 或 S.2）的整数 $a \in \{1, 2, 3, 4\}$。结果：初始时间和后续潜在跳跃时间的样本 T_0、T_1、……、T_N，以及与之关联的状态 $X(T_0)$ $X(T_1)$ ……、$X(T_N)$ 和 $\breve{X}(T_0)$ $\breve{X}(T_1)$、……、$\breve{X}(T_N)$，用于时间区间 $[0, T]$ 内的连续时间马尔可夫链 X 和 $\breve{X}$。$\lambda \leftarrow 1 + n \max\left\{\sup_{x\in\mathcal{X}} \sum_{j=1}^n \Upsilon_j(x), \sup_{x\in\mathcal{X}} \sum_{j=1}^n \breve{\Upsilon}_j(x)\right\}$；$K \leftarrow 0$；当 $T_K \le T$ 时执行 $T_{K+1} \leftarrow T_K +$ 指数分布(λ)；$K \leftarrow K + 1$；结束 Y_0、$Y_0 \leftarrow x^\circ$、$\breve{x}^\circ$；$X(T_0)$ $\breve{X}(T_0) \leftarrow x^\circ$、$\breve{x}^\circ$；$N \leftarrow K - 1$；如果 $N \ge 1$，则对于 $k \leftarrow 0$ 到 $N - 1$ 执行 $U \leftarrow$ 均匀分布$([0, 1])$；Y_{k+1}、$Y_{k+1} \leftarrow$ TransitionDTMC$(\Upsilon$、λ、Y_k、U、$a)$、TransitionDTMC$(\breve{\Upsilon}$、λ、Y_k、U、$a)$；$X(T_{k+1})$ $\breve{X}(T_{k+1}) \leftarrow Y_{k+1}$、$\breve{Y}_{k+1}$；结束 结束

随机变量 T_1、……、T_N称为潜在跳跃时间，因为对于某些 $0 \le k \le N - 1$，可能会出现$X(T_k) = X(T_{k+1})$，或 $\breve{X}(T_k) = \breve{X}(T_{k+1})$。令 $T_{N+1} := T$，则 X 的轨迹由 $X(t) = X(T_k)$ 给出，其中 $T_k \le t < T_{k+1}$, $0 \le k \le N$； X的轨迹也类似$\breve{}$。

[9]将有反应系统 $5\bigcirc$ 中的速率常数设为 $\kappa_5 = 0$，即可得到无反应系统 $5\bigcirc$。严格来说，零速率常数不符合我们对质量作用动力学的定义，但我们的理论确实涵盖具有这种零速率常数的倾向函数。

函数 `TransitionDTMC` 见下文。此函数旨在复现$\Phi_\lambda(x,u)$（5.4）中定理 3.1 和 3.2的情形，以及 $\Psi_\lambda(x,u)$（5.34）中定理 3.3和 S.2的情形。

函数 TransitionDTMC(Υ, λ, x, u, a)

数据： 整数 $n \geq 1$，集合 $\mathcal{X} \subseteq \mathsf{Z}_+^d$，向量 $v_1, \ldots, v_n$ 属于 $\mathsf{Z}^d \setminus \{0\}$。

输入： 函数 $\Upsilon = (\Upsilon_1, \ldots, \Upsilon_n)$，$\lambda > 0$，$x \in \mathcal{X}$，$u \in [0,1]$。整数 $a \in \{1,2,3,4\}$ 用于指明调用的是哪个定理（3.1、3.2、3.3 或 S.2）。对于定理 3.3 或 S.2的情况，请包含划分 $\{G^1, \ldots, G^s\}$ 和双射 σ。

输出： 状态 $x + v \in \mathcal{X}$。

$v \leftarrow 0$;

如果 $a \in \{1,2\}$ **则** // 定理 3.1 或 3.2。

  对于 $j \leftarrow 1$ **到** n **执行**

    如果 $\frac{j-1}{n} \leq u < \frac{j-1}{n} + \frac{\Upsilon_j(x)}{\lambda}$ **then**

      $v \leftarrow v_j$;

    end

  end

end

否则// 定理3.3 或S.2。

  $p_0 \leftarrow 0$;

  对于 $k \leftarrow 1$ **到** s **执行**

    $p_k \leftarrow p_{k-1} + |G^k|$;

    对于 $q \leftarrow p_{k-1}+1$ **到** p_k **执行**

      如果 $\frac{p_{k-1}}{n} + \sum_{\ell=p_{k-1}+1}^{q-1} \frac{\Upsilon_{\sigma(\ell)}(x)}{\lambda} \leq u < \frac{p_{k-1}}{n} + \sum_{\ell=p_{k-1}+1}^{q} \frac{\Upsilon_{\sigma(\ell)}(x)}{\lambda}$ **then**

        $v \leftarrow v_{\sigma(q)}$;

      end

    end

  end

end

返回 $x+v$

备注 S.3. 上述算法可以调整为在状态空间上的跃迁率无界时，为 X 和 X 提供同步随机的$\breve{}$模拟，方法是在一系列有界集合上应用该算法，这些集合逐渐扩展至整个状态空间。这需要一系列逐步定义的停止时 $\tau_0 = 0$, $\tau_\ell = \inf\{t \geq \tau_{\ell-1} \mid X(t) \notin C_\ell \text{或} \breve{X}(t) \notin C_\ell\}$, $\ell = 1, 2, \ldots$，其中 C_ℓ 是紧集，$C_\ell \subseteq C_{\ell+1}$ 对于 $\ell = 1, 2, \ldots$ 且 $\cup_{\ell=1}^{\infty} C_\ell = \mathcal{X}$。对于 $\tau_\ell \leq t < \tau_{\ell+1}$，模拟对 $(X, \breve{X})(t)$ 时，在 C_ℓ 上使用上述算法，其中 $\ell = 1, 2, \ldots$。

参考文献

[1] Meyn, S. P., and Tweedie, R. L.(1993). 马尔可夫过程的稳定性 iii：连续时间过程的 Foster–Lyapunov 判据。应用概率进展，25(3)：518—548。

[2] Sharpe, M. （1988）。马尔可夫过程通论。学术出版社。