arXiv:2303.01764v1 [math.AP] 3 Mar 2023

具有阿利效应的多发性硬化症趋化反应–扩散模型

Marzia Bisi*、Maria Groppi*、Giorgio Martal`o*、Cinzia Soresina†

2023年3月6日

摘要

本文研究了对 Lombardo 等人（2017年）在 Journal of Mathematical Biology，75，373–417] 中提出的数学模型所作的一项修正。该模型描述了多发性硬化症引发的脑部炎症和脱髓鞘模式。具体而言，我们假设巨噬细胞必须达到一定的最低数量，才能启动并维持炎症反应。因此，模型中的巨噬细胞活化函数包含阿利效应。我们结合线性化分析、弱非线性分析、分岔图和数值模拟，考察图灵斑图的产生，并重点将结果与先前模型进行比较。

谨以此文缅怀 *Salvatore Rionero* 教授

关键词： 阿利效应、图灵不稳定性、斑图形成、弱非线性分析、多发性硬化症

数学主题分类： 92C15, 92C17, 35K57, 70K50

1 引言

多发性硬化症是一种影响中枢神经系统并导致严重且进行性身体及神经功能损伤的脱髓鞘疾病。更具体地说，其特征是炎症和脱髓鞘，导致脑白质中形成局部髓鞘丢失区域，称为斑块或病灶 [20]。目前已发现斑块具有不同的组织学模式 [22], 但通常认为，任何典型新病灶的发作都具有相同的病理变化 [2]。

目前已经提出并研究了一些能够再现多发性硬化症许多典型病理特征的数学模型；它们通常由适当的偏微分方程系统构成 [16, 10, 3, 21], ，但常微分方程系统 [14] 或随机模型 [6]同样能够描述多发性硬化症患者的复发–缓解动态。

文献 [21] 提出的模型是一个偏微分方程系统，用于描述活化免疫细胞（巨噬细胞）的密度 $m = m(t, x)$、免疫细胞分泌的化学物质（细胞因子）浓度$c = c(t, x)$与受损少突胶质细胞密度 $d = d(t, x)$之间的相互作用。对所提出的反应–扩散系统进行了适当的图灵不稳定性分析，结果表明

*意大利帕尔马大学数学、物理与计算机科学系，电子邮箱：marzia.bisi@unipr.it，maria.groppi@unipr.it、giorgio.martalo@unipr.it

†数学与科学计算研究所，格拉茨大学，奥地利格拉茨 8010，电子邮箱：cinzia.soresina@uni-graz.at

当趋化系数超过适当阈值时，会形成空间斑图；二维数值模拟显示，该系统会出现不同类型的图样（例如圆环或小簇等），与受损脑组织中实际观察到的斑块（如巴洛斑）相似。文献[4]还探讨了通过埃克豪斯不稳定性和之字形不稳定性对图灵型结构进行空间调制。文献 [12, 11], 证明了该系统的严格结果，包括弱解和强解的整体存在性、这些解的时间一致有界性，以及在趋化项满足适当假设时的非线性稳定性结果。另一方面，稳定性分析符合近期论文 [17]中偏微分方程–常微分方程系统的研究框架。

本文对 [21], 提出的模型进行了修改，改变了描述活化巨噬细胞生成与饱和的项。在 [21], 中，巨噬细胞活化速率采用逻辑斯蒂函数形式建模，该形式描述了增殖和饱和效应，这些效应也在此前用于急性炎症的常微分方程模型中得到考虑 [19, 27]。然而，尽管通常认为小胶质细胞活化会导致多发性硬化病灶的出现 [23], ，其潜在机制仍然未知 [21]。同样有理由认为，启动并维持炎症反应需要达到一定数量的活化巨噬细胞。在 [21], 中未考虑这种情况，因为该研究采用逻辑斯蒂增长函数对巨噬细胞活化进行建模。因此，本文采用另一种巨噬细胞活化模型，纳入所谓的阿利效应 [29, 1], 。阿利效应是一种用于种群动力学的增长函数，可用于考虑低密度效应（参见 [8, 9, 25] 及其中的参考文献）。文献中主要考虑了两种阿利效应 [30], ，即弱阿利效应和强（或临界）阿利效应，二者的区别在于：当种群密度较低时，猎物增长函数分别为非负值和负值。生物医学应用中采用阿利效应的例子见 [26], ，例如，在肝脏炎症模型中，该效应可用于描述数量极少的病毒种群可能被局部免疫反应清除，而不一定会如逻辑斯蒂增长所预测的那样持续增加。

本研究旨在探讨采用不同的巨噬细胞活化模型，如何改变 [21]中呈现并讨论的图样情景。为此，我们将对修改后的反应–扩散系统进行弱非线性分析，并开展分岔分析。 [33, 15, 3, 21] 采用了弱非线性方法，该方法基于多重尺度法；通过针对某个参数进行适当展开，该参数衡量与适当临界分岔值之间的无量纲距离，由此可以推导出振幅方程，进而确定接近分岔阈值时图样的形式。我们将这一渐近过程展开至三阶精度，得到描述空间周期解振幅的斯图尔特–兰道方程。另一方面，我们还通过计算分岔结构及其随参数变化的变形来开展分岔分析。为此，我们使用数值延拓软件 pde2path [32, 24, 31], ，该软件基于稳态问题的有限元离散。近来，该软件已被用于标准设置之外的问题，例如交叉扩散 [18, 7, 28] 和分数阶扩散问题 [13]。

本文的组织结构如下。在第2节中，介绍含阿利效应的数学模型；在第3 节和第4节中，分别进行图灵不稳定性分析和弱非线性分析。第5节展示数值结果，包括利用`pde2path` 得到的分岔图以及数值模拟。最后，第6节给出一些总结性评述。用于数值延拓的 Matlab 脚本可在 GitHub 文件夹中免费获取 [5]。

2 数学模型

我们旨在描述疾病的初始阶段，其特征是巨噬细胞和活化小胶质细胞产生促炎性细胞因子 $\tilde{c}$ $\tilde{m}$，并出现病灶

˜这是由少突胶质细胞凋亡所致 d。我们假设所有浓度都取决于位置$\mathbf{X} \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$ 和时间 $T \in \mathbb{R}^+$。

我们考虑以下偏微分方程组

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial \tilde{m}}{\partial T} &= D\Delta_{\mathbf{X}}\tilde{m} + \tilde{G}_j(\tilde{m}) - \nabla_{\mathbf{X}} \cdot (\Psi(\tilde{m})\nabla_{\mathbf{X}}\tilde{c}), && \text{on}\,\Omega \times \mathbb{R}^+, \\
\frac{\partial \tilde{c}}{\partial T} &= \frac{1}{\nu}\left[\varepsilon\Delta_{\mathbf{X}}\tilde{c} + \mu\tilde{d} - \alpha\tilde{c} + b\tilde{m}\right], && \text{on}\,\Omega \times \mathbb{R}^+, \\
\frac{\partial \tilde{d}}{\partial T} &= \kappa\tilde{F}(\tilde{m})\tilde{m}(\bar{d} - \tilde{d}), && \text{on}\,\Omega \times \mathbb{R}^+, \\
\frac{\partial \tilde{m}}{\partial n} &= \frac{\partial \tilde{c}}{\partial n} = \frac{\partial \tilde{d}}{\partial n} = 0, && \text{on}\,\partial\Omega \times \mathbb{R}^+, \\
\tilde{m}(\mathbf{X}, 0) &= \tilde{m}_{in}(\mathbf{X}),\ \tilde{c}(\mathbf{X}, 0) = \tilde{c}_{in}(\mathbf{X}),\ \tilde{d}(\mathbf{X}, 0) = \tilde{d}_{in}(\mathbf{X}), && \text{on}\,\Omega,
\end{aligned}
$$

其中 Ω 是一个有界连通区域。巨噬细胞/小胶质细胞密度的演化由随机运动（扩散系数为常数 D）和生成/衰减项 G_j （其中 $j = 1, 2$ 表示下文详细说明的两个不同函数）决定，同时还受趋化运动影响，趋化运动使细胞朝趋化因子浓度较高的区域移动；函数 $\Psi(\tilde{m}) = \psi\tilde{m}/(\bar{m} + \tilde{m})$ 中， $\bar{m}$ 是巨噬细胞的特征密度， ψ 是最大趋化率。细胞因子的演化由随机扩散（扩散系数为 ε ）以及生成/衰减项决定，其中增殖系数为常数 μ， b ，死亡系数为 α。至于少突胶质细胞，其演化由生成项决定，其中 κ 衡量巨噬细胞的破坏强度， $F(\tilde{m}) = \tilde{m}/(\bar{m} + \tilde{m})$，且 d 是少突胶质细胞的特征密度。

˜关于巨噬细胞的生成项 G_j，我们将考察、对比并比较两种不同增长函数的影响；第一种选择是逻辑斯谛项

$$\tilde{G}_1(\tilde{m}) = \lambda\tilde{m}(\bar{m} - \tilde{m}),$$

其中， λ 为生成率；或者，生成率也可以取决于巨噬细胞的浓度，我们将考虑一个三次函数

$$\tilde{G}_2(\tilde{m}) = \tilde{\lambda}\tilde{m}(\bar{m} - \tilde{m})(\tilde{m} - \hat{m}),$$

˜其中， λ 是在阿利效应存在时的增长速率，由附加参数ˆ$m < \bar{m}$描述。当ˆ$m \leq 0$时，阿利效应较弱，即生长率降低但仍为正；当ˆ$m > 0$时，存在强阿利效应，即ˆm 描述了允许巨噬细胞生长的巨噬细胞浓度阈值。

我们引入无量纲变量和参数

$$
\begin{aligned}
m = \tilde{m}/\bar{m}\ ,\ d = \tilde{d}/\bar{d}\ ,\ c = \frac{\alpha}{b\bar{m}}\,\tilde{c}\ ,\ t = \lambda\bar{m}T\ ,\ \mathbf{x} = \sqrt{\frac{\lambda\bar{m}}{D}}\,\mathbf{X}, \\
\chi = \frac{\bar{b}}{\alpha D}\,\psi\ ,\ \tau = \frac{\lambda\bar{m}}{\alpha}\,\nu\ ,\ \epsilon = \frac{\lambda\bar{m}}{\alpha D}\,\varepsilon\ ,\ \beta = b/\bar{b}\ ,\ r = \kappa/\lambda\ ,\ \delta = \frac{\bar{d}}{\bar{m}\bar{b}}\,\mu,
\end{aligned}
$$

¯其中， b 是巨噬细胞的典型生成率。

控制方程可改写为无量纲形式

$$\begin{aligned}
\frac{\partial m}{\partial t} &= \Delta_{\mathbf{x}} m + G_j(m) - \nabla_{\mathbf{x}} \cdot (\Phi(m)\nabla_{\mathbf{x}} c)\,, && \text{on}\,\Omega \times \mathbb{R}^+\,,\\
\frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{1}{\tau}\left[\epsilon \Delta_{\mathbf{x}} c + (\delta d - c + \beta m)\right], && \text{on}\,\Omega \times \mathbb{R}^+\,,\\
\frac{\partial d}{\partial t} &= rF(m)m(1-d)\,, && \text{on}\,\Omega \times \mathbb{R}^+\,,\\
\frac{\partial m}{\partial n} &= \frac{\partial c}{\partial n} = \frac{\partial d}{\partial n} = 0\,, && \text{on}\,\partial\Omega \times \mathbb{R}^+\,,\\
m(\mathbf{x},0) &= m_{in}(\mathbf{x}),\, c(\mathbf{x},0) = c_{in}(\mathbf{x}),\, d(\mathbf{x},0) = d_{in}(\mathbf{x}), && \text{on}\,\Omega\,,
\end{aligned} \tag{1}$$

其中 χ，τ，ϵ，$r>0$ 和 β，$\delta \geq 0$；对于逻辑斯蒂增长和三次增长函数，生成项 G_j，$j=1$，2 具有如下形式

$$G_1(m) = m(1-m) \;\text{ and }\; G_2(m) = \Lambda m(1-m)(m-M)\,,$$

分别为，其中 Λ 是适当的无量纲生成率，且 $M = \hat{m}/\bar{m} < 1$。

文献 [12, 11] 中针对模型 [21]所证明的关于弱解和强解的整体存在性，以及这类解的时间一致有界性的严格结果，在此情形下同样适用。

3 图灵不稳定性

本节通过考察均匀稳态失稳导致的稳态图样形成，分析系统（1）的线性稳定性。首先，我们寻找均匀系统的平衡态

$$\begin{aligned}
\frac{\partial m}{\partial t} &= G_j(m)\,,\\
\frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{1}{\tau}(\delta d - c + \beta m)\,,\\
\frac{\partial d}{\partial t} &= rF(m)m(1-d)\,.
\end{aligned}$$

我们注意到，直线 $\{(0,\ \delta d,\ d)\ \ d \in \mathbb{R}^+\}$ 所表示的、以不存在巨噬细胞为特征的稳态集合，在逻辑斯蒂增长和弱阿利效应下都是稳定的，而在强阿利效应下是不稳定的。共存态 $P_* = (m_*,\ c_*,\ d_*) = (1,\ \beta+\delta,\ 1)$ 在所有情形下（逻辑斯蒂增长、弱阿利效应和强阿利效应）都是稳定平衡态。当考虑强阿利效应时，还存在一个额外的不稳定稳态 $P_\sharp = (m_\sharp,\ c_\sharp,\ d_\sharp) = (M,\ \beta M + \delta,\ 1)$。

现在我们研究在空间扩散和趋化项存在的情况下导致 P_* 失稳的条件。

我们将相对于均匀态的扰动表示为 $\bar{\boldsymbol{w}} = (w_m,\ w_c,\ w_d) = (m - m_*,\ c - c_*,\ d - d_*)$，并考虑其对应的以下线性化问题

$$\frac{\partial \boldsymbol{w}}{\partial t} = \mathbf{J}'\bar{\boldsymbol{w}} + \mathbf{D}'\Delta_{\mathbf{x}}\bar{\boldsymbol{w}}\,,$$

其中，当 $j=1$,2 时，我们有

$$\mathbf{J}' = \begin{pmatrix} -[\Lambda(1-M)]^{j-1} & 0 & 0 \\ \dfrac{\beta}{\tau} & -\dfrac{1}{\tau} & \dfrac{\delta}{\tau} \\ 0 & 0 & -\dfrac{r}{2} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{D}' = \begin{pmatrix} 1 & -\dfrac{\chi}{2} & 0 \\ 0 & \dfrac{\epsilon}{\tau} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \tag{2}$$

从现在起，我们假设 Ω 是 $\mathbb{R}^n$中的一个矩形区域；我们寻找形式为$\bar{\boldsymbol{w}} \propto \exp(\lambda t + i\mathbf{k}\cdot\mathbf{x})$ 的解，并计算特征值 λ。其中一个可直接得到，为 $-r/2$；其余特征值可通过求解色散关系，表示为 $k = |\mathbf{k}|$ 的适当函数

$$\det(\lambda\mathbf{I} - \mathbf{J} + k^2\mathbf{D}) \,=\, 0\,,$$

其中

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -[\Lambda(1-M)]^{j-1} & 0 \\ \dfrac{\beta}{\tau} & -\dfrac{1}{\tau} \end{pmatrix} \;\text{and}\; \mathbf{D} = \mathbf{D}(\chi) = \begin{pmatrix} 1 & -\dfrac{\chi}{2} \\ 0 & \dfrac{\epsilon}{\tau} \end{pmatrix}. \tag{3}$$

我们得到

$$\lambda^2 + g(k^2)\lambda + h(k^2) \,=\, 0\,,$$

其中

$$g(k^2) \,=\, k^2\mathrm{tr}(\mathbf{D}) - \mathrm{tr}(\mathbf{J})\,, \quad h(k^2) \,=\, \det(\mathbf{D})k^4 + qk^2 + \det(\mathbf{J})\,,$$

为

$$q \,=\, \frac{2(1+\xi^2) - \chi\beta}{2\tau}\,, \quad \xi = \sqrt{[\Lambda(1-M)]^{j-1}\epsilon}\,.$$

至少存在一个 $k > 0$ 对应正特征值，从而保证图灵不稳定性。由于参数的所有取值

$$g(k^2) \,=\, k^2(1+\epsilon/\tau) + [\Lambda(1-M)]^{j-1} + 1/\tau \,>\, 0\,,$$

当某个 k 满足 $h < 0$ 时，即可保证存在正特征值。由于 h 是关于 k^2 的二次多项式，且最高次项和常数项的系数均为正，因此要求 h 的最小值为负。该最小值在

$$k_c^2 \,=\, -\frac{q}{2\det(\mathbf{D})} \,=\, -\frac{2(1+\xi^2) - \chi\beta}{4\epsilon}\,. \tag{4}$$

要使其为正，必须满足

$$2(1+\xi^2) - \chi\beta \,<\, 0\,.$$

由此可见，使均匀稳态失稳的关键因素并非扩散，而是趋化项。我们将 χ 视为分岔参数，得到阈值

$$\chi \,>\, \bar{\chi} \,=\, \frac{2(1+\xi^2)}{\beta}\,.$$

我们通过令.....来求该参数的临界值

$$h(k_c^2) \,=\, 0\,,$$

由此得到分岔参数 χ 的阈值

$$\chi_c \,=\, \frac{2(1+\xi)^2}{\beta} \,>\, \bar{\chi} \tag{5}$$

因此，代入 χ_c 式（4），可得

$$k_c^2 \,=\, \frac{\xi}{\epsilon} = \sqrt{\frac{[\Lambda(1-M)]^{j-1}}{\epsilon}}\,. \tag{6}$$

注意，随着 M 或 β 的增加，χ_c 会减小；随着 ϵ 或 Λ 的增加，χ_c 会增大 s.

对于 $\chi > \chi_c$，可能会出现分岔点。更确切地说，与拉普拉斯算子的特征值k^2 相关的模态会在 $\chi = \chi_{A,\ k^2}$处失稳，其中

$$\chi_{A,k^2} = \frac{\epsilon k^4 + \tau\left(2 + \epsilon[\Lambda(1-M)]^{j-1}\right)k^2 + [\Lambda(1-M)]^{j-1}}{\beta k^2}, \tag{7}$$

通过求解 $h(k^2) = 0$ 并令其关于 χ成立而得到。注意，在逻辑斯蒂情形下，这可简化为

$$\chi_{L,k^2} = \frac{\epsilon k^4 + \tau\,(2+\epsilon)\,k^2 + 1}{\beta k^2}.$$

4 弱非线性分析

现在，我们感兴趣的是推导 Stuart–Landau [21, 33] 方程，以描述一维情形下（¯系统（1）在区域 $\Omega = [0, L]$中的空间周期解的振幅。我们采用多尺度方法，对稳态P_*附近进行弱非线性分析。由于 d 的方程中没有扩散，因此我们将考虑变量 $\boldsymbol{w} = (w_m,\ w_c)$ 的约化系统。无论如何，按照以下步骤对全部变量$\boldsymbol{w} = (w_m,\ w_c,\ w_d)$ 重复相同过程，很容易证明这会使 w_d为零解。我们将约化系统改写为

$$\frac{\partial \boldsymbol{w}}{\partial t} = \mathcal{L}_\chi \boldsymbol{w} + \mathcal{N}\boldsymbol{w}\,, \tag{8}$$

其中，线性算子定义为 $\mathcal{L}_\chi = \mathbf{J} + \mathbf{D}\partial_{xx}$（$\mathbf{J}$ 和 $\mathbf{D}$ 见式（3），而 $\mathcal{N}$用于记录非线性贡献。

我们引入一个小参数 $\eta^2 = (\chi - \chi_c)/\chi_c$，用于度量分岔参数与其临界值之间的距离；我们考虑以下展开式

$$\begin{aligned}\boldsymbol{w} &= \eta\boldsymbol{w}_1 + \eta^2\boldsymbol{w}_2 + \eta^3\boldsymbol{w}_3 + O(\eta^4)\,,\\ \chi &= \chi_c + \eta^2\chi_2 + O(\eta^4)\,,\end{aligned}$$

其中 $\boldsymbol{w}_i = (w_m^{(i)},\ w_c^{(i)})$ $i = 1,\ 2,\ 3$；关于解的时间依赖性，我们假设其具有多尺度依赖关系 $\boldsymbol{w} = \boldsymbol{w}(T_2,\ T_4,\ \ldots\ldots)$，其中 $T_{2i} = \eta^{2i}t,\quad i = 1,\quad 2$，因此时间导数可展开如下

$$\frac{\partial}{\partial t} = \eta^2\frac{\partial}{\partial T_2} + \eta^4\frac{\partial}{\partial T_4} + O(\eta^5)\,.$$

我们将前面的展开式代入（8）并收集相同阶次的项。在一阶精度下，我们需要求解

$$\mathcal{L}_{\chi_c}\boldsymbol{w}_1 = \mathbf{0}\,; \tag{9}$$

通过施加无通量边界条件，我们寻找如下形式的解

$$w_\ell^{(1)} = \rho_\ell A(T_2, \ldots)\cos(k_c x)\,, \qquad \ell = m, c\,. \tag{10}$$

系统（9）存在非平凡解；特别地，满足以下条件

$$\rho_m = \frac{1+\xi}{\beta}\,\rho_c\,.$$

在二阶精度下，我们必须求解一个非齐次系统

$$\mathcal{L}_{\chi_c}\boldsymbol{w}_2 = \boldsymbol{F}(\boldsymbol{w}_1)\,, \tag{11}$$

其中 $\boldsymbol{F}$ 仅包含常数项和与 $\cos(2k_cx)$ 成比例的项。根据弗雷德霍姆择一定理，方程 (11) 的可解性条件为 $<\boldsymbol{F},\ \boldsymbol{\psi}>=0$，其中 $\boldsymbol{\psi}\in\ker(\mathcal{L}^*)$，且 $\mathcal{L}^*$ 是 $\mathcal{L}_{\chi_c}$的伴随算子。由于 $\boldsymbol{\psi}=(\psi_1\cos(k_cx)\ \ \psi_2\cos(k_cx))$，该条件自动满足，其中

$$\psi_2 \;=\; \frac{\tau}{\beta\epsilon}\,\xi(1+\xi)\psi_1\,.$$

解可轻易写为

$$w_\ell^{(2)} \;=\; A^2\left[\mu_\ell+\theta_\ell\cos(2k_cx)\right]\,,\qquad \ell=m,c\,, \tag{12}$$

with

$$\mu_m \;=\; -\frac{\rho_m^2}{2}\;(1+\omega)\,,\qquad\qquad \theta_m \;=\; -\frac{\rho_m^2}{18}\left(\omega-\frac{1}{\xi}\right)(1+4\xi)$$

$$\mu_c \;=\; -\beta\,\frac{\rho_m^2}{2}\;(1+\omega)\,,\qquad\qquad \theta_c \;=\; -\beta\,\frac{\rho_m^2}{18}\left(\omega-\frac{1}{\xi}\right)$$

且 $\omega=(j-1)/(1-M)$。在三阶时，我们需要求解

$$\mathcal{L}_{\chi_c}\boldsymbol{w}_3 = \boldsymbol{G}(\boldsymbol{w}_1,\boldsymbol{w}_2)\,, \tag{13}$$

其中，右端可以改写为以下形式

$$\boldsymbol{G}(\boldsymbol{w}_1,\boldsymbol{w}_2) = \left[\mathbf{G}^0\frac{dA}{dT_2}+\mathbf{G}^1A+\mathbf{G}^2A^3\right]\cos(k_cx)+\mathbf{G}^*\,, \tag{14}$$

with

$$\mathbf{G}^0=(G_m^0,G_c^0)=\rho_m\left(1,\frac{\beta}{1+\xi}\right)$$

$$\mathbf{G}^1=(G_m^1,G_c^1)=\rho_m\left(-\frac{\chi_2}{2}\frac{\beta}{\epsilon}\frac{\xi}{1+\xi},0\right)$$

$$\mathbf{G}^2=(G_m^2,G_c^2)=\left(2\frac{\xi^2}{\epsilon}\,(1+\omega)\,\rho_m\left(\mu_m+\frac{\theta_m}{2}\right)+\frac{3}{4\epsilon}\omega\xi^2\rho_m^3\right.$$
$$\left.-\frac{1}{4}\chi_ck_c^2\left[\rho_m\theta_c+\rho_c\left(\mu_m-\frac{\theta_m}{2}\right)-\frac{1}{8}\rho_m^2\rho_c\right],0\right)$$

且 $\mathbf{G}^*\propto\cos(3k_cx)$ 满足弗雷德霍姆条件。通过在这一阶施加可解性条件，我们得到振幅的斯图尔特–兰道方程

$$\frac{dA}{dT_2} \;=\; \sigma A-LA^3\,,$$

其中

$$\sigma \;=\; -\frac{G_m^1\psi_1+G_c^1\psi_2}{G_m^0\psi_1+G_c^0\psi_2}\;\text{ and }\;L\;=\;\frac{G_m^2\psi_1+G_c^2\psi_2}{G_m^0\psi_1+G_c^0\psi_2}\,.$$

我们可以观察到

$$\sigma=\frac{1}{2}\beta\chi_2\frac{\xi}{(1+\xi)(\epsilon+\tau\xi)}>0\,;$$

事实上，我们考虑扰动 $\chi_2 > 0$ ，因为只有当 $\chi > \chi_c$ 时才可能发生图灵不稳定性。至于 L，它可以改写为

$$L = -\frac{\rho_m^2}{144(\epsilon + \tau\xi)} p(\xi, \omega)\,,$$

其符号取决于多项式的符号

$$p(\xi, \omega) = 4\omega(8\omega + 9)\xi^3 + (152\omega^2 + 122\omega + 63)\xi^2 - (46\omega + 55)\xi + 2\,.$$

在没有阿利效应时，即考虑逻辑斯蒂函数 $G_1(m)$ 时，我们有

$$\xi = \sqrt{\epsilon}\,,\ \omega = 0\,,$$

多项式 p 化简为

$$p(\sqrt{\epsilon}) = 63\epsilon - 55\sqrt{\epsilon} + 2\,;$$

因此，我们得到

$$L > 0 \iff p < 0 \iff \epsilon \in (0.0014, 0.6972)\,.$$

存在阿利效应时，也就是说，考虑三次函数 $G_2(m) = \Lambda m(1-m)(m-M)$ 时，变量 ξ 和 ω 取决于参数 M 和 Λ的选择。为了对比不同增长项 G_j、 $j = 1$，并考察这两个参数的变化，我们确定了设置参数 Λ的两种不同方式。我们探讨以下情形，其差异如图 1所示:

- **情形1：** 固定 $M < 1$的值，设置参数 $\Lambda = \Lambda_1 := (1 - M)^{-1}$ ，以重现逻辑斯蒂情形的分岔值，即 $\chi_{A、k^2} = \chi_{L、k^2}$ (见方程(7))。

- **情况2：** 对于固定的 $M < 1$ 值，我们设定参数 Λ ，以重现逻辑斯蒂函数的最大增长率

$$\max_{0\le m\le 1} G_2(m) = \max_{0\le m\le 1} G_1(m) = \frac{1}{4}\,.$$

这得到如下值

$$\Lambda_2 = (4m_2(1-m_2)(m_2-M))^{-1}\,,\quad m_2 = \frac{(M+1) + \sqrt{M^2 - M + 1}}{3} > 0\,.$$

通过简单的代数运算可得，对于所有 $M < 1$，值 $m_2 \in (M,\ 1)$，且当且仅当 $M = 1$ 时 $m_2 = 1$ ；因此，对于所有 $M < 1$，有 $\Lambda_2 > 0$ 。此外，考虑到 $4x(1-x) \le 1$，可得

$$\Lambda_2(1 - M) > 1,\quad \forall M < 1,$$

因此，对于固定的 k^2，分岔值 $\chi_{A、k^2}$ 大于逻辑斯蒂情形下的相应值，即 $\chi_{A、k^2} > \chi_{L、k^2}$ （见方程（7））。

图 $L > 0$处分别对应超临界（$L < 0$）和次临界（ χ_c）分岔的区域见图 2 ，其中对逻辑斯蒂增长函数改变 ϵ ；考虑阿利效应时，则是在（M, ϵ）平面中考察，且两种情形下均有 Λ_1 和 Λ_2。两种情形都显示，对应超临界情形（ ϵ ）的参数 $L > 0$范围显著缩小，因此振幅存在稳定平衡态的范围也随之缩小；在考虑强阿利效应时，这一点尤为明显。此外，若将 ϵ限制在现实值范围内，即 $0.5 < \epsilon < 1.5$ 中给出的 [21], ，可以观察到在存在阿利效应时仅有次临界区域；三阶方程无法捕捉图样的振幅，因此分析需要推进到更高阶（$O(\eta^5)$ ）。

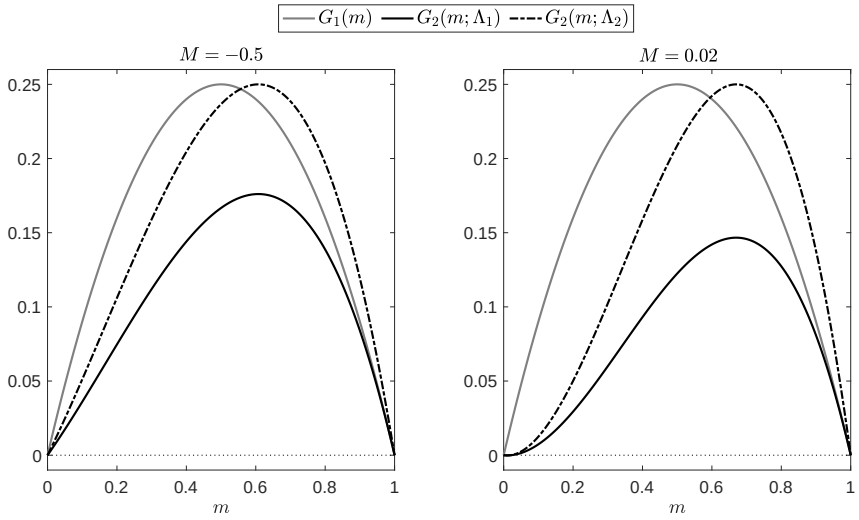


图1：逻辑斯蒂增长函数的剖面 G_1 （灰线）与参数为 Λ 的三次增长函数（黑线）的比较，分别对应情形1（$G_2(m;\Lambda_1)$，黑色实线）和情况2（$G_2(m;\Lambda_2)$，点划线）。左侧面板对应弱阿利效应（$M=-0.5$），右侧面板对应强阿利效应（$M=0.02$）。

5 分岔分析与数值模拟

本节结合数值模拟和分岔图，研究阿利效应对平稳稳态解的影响。数值模拟通过空间有限差分和时间一阶显式方法对系统（1）进行离散化，并从均匀稳态的一个小随机扰动出发。对于分岔图，我们使用延拓软件`pde2path`。借助弱非线性分析的结果，我们可以对约化系统进行数值延拓；该系统仅包含关于 m和 c的两个方程，由系统（1）得到，并考虑均匀解 $d=d_*$。事实上，常微分方程部分是稳定的，其余特征值完全由偏微分方程部分决定，即不稳定性仅源自偏微分方程子系统。在下文的分岔图中，粗线表示稳定解，细线表示不稳定解。均匀分支用黑色表示；从均匀分支分岔而来且峰数相同的分支，在参数变化时用相同颜色表示，以便于比较（关于颜色标记的解释，请参阅本文的网络版）。延拓软件 `pde2path`在 Matlab 上运行，用于对系统（1）进行数值延拓的脚本可在 GitHub 文件夹 [5] 中免费下载。接下来，我们希望探究阿利效应对模型结果的影响，因此改变参数 M 和 Λ。参数 χ 作为分岔参数，而参数 ϵ则选取两个值，分别为 $\epsilon=0.08$ 和 $\epsilon=0.8$。前者对应这样一种情形：三阶弱非线性分析能够预测临界值 χ_c附近图样的振幅；后者则处于现实值范围内。其余所有参数值均与 [21]中的设定相同，为方便起见，现列于此处

$$\tau=1,\ \beta=1,\ r=1,\ \delta=1,\ \bar{L}=12\pi. \tag{15}$$

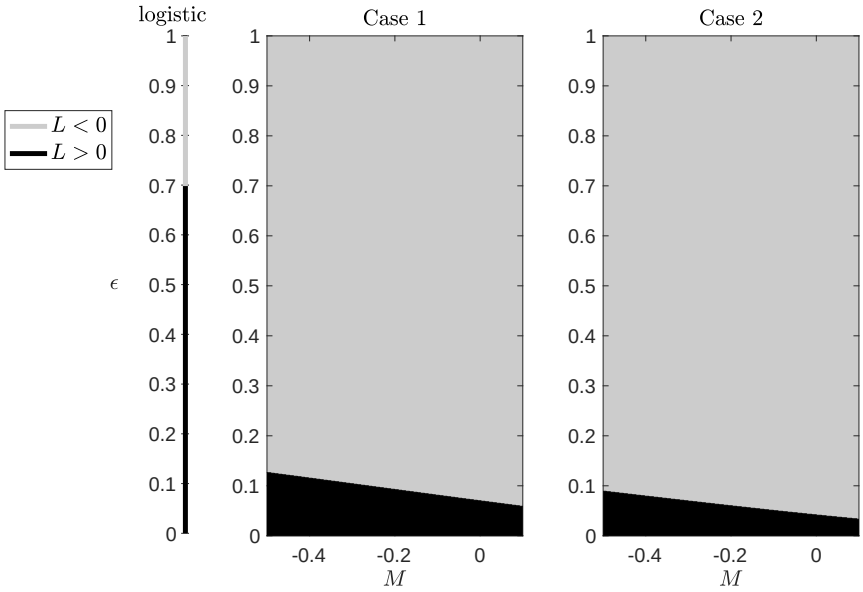


图2：(M, ϵ)平面中对应于次临界情形（$L < 0$，灰色区域）和超临界情形（$L > 0$，黑色区域）的区域。Λ 的取值分别按情形1（左）和情形2（右）设定。其他参数值为 $\tau = \beta = r = \delta = 1$。左侧的粗线对应于逻辑斯蒂情形（与 M无关）。

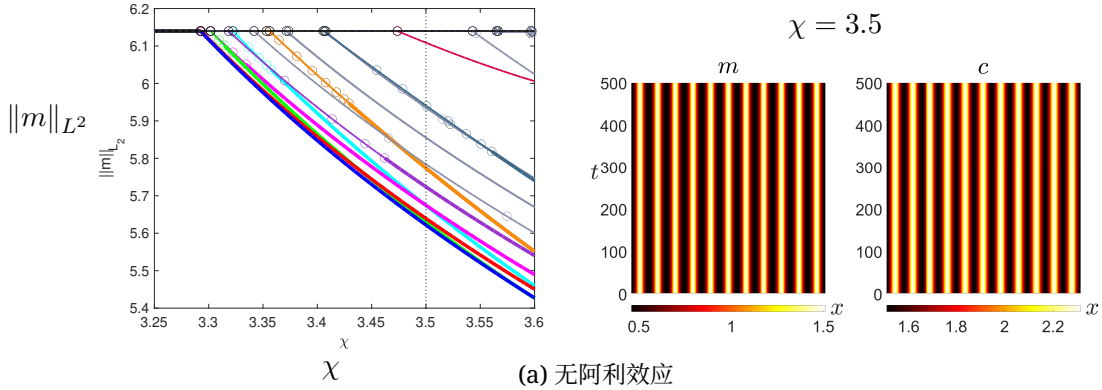
我们首先重点考察阿利效应相对于 [21]中研究的逻辑斯蒂增长情形的影响。我们固定 $\epsilon = 0.08$ ，并改变阿利参数 M。参数 Λ 取情形1中的值，因为这一选择能使均匀分支上的分岔点保持不变，从而可以针对选定的分岔参数 χ进行直接比较。结果见图3。左侧面板展示了逻辑斯蒂增长情形（无阿利效应，作为对照）以及弱阿利效应（$M = -0.5$ 和 $M = -0.1$）与强阿利效应（$M = 0.02$）下，参数 χ 对应的分岔图。均匀分支以黑色表示；从均匀分支分岔而来且波数相同的分支（在解剖面中对应特定数量的峰），在参数变化时以相同颜色标示，以便比较。位于 $\chi = 3.5$ 处的垂直虚线用作参照，并标示数值模拟所采用的取值（右侧面板）。可以看到，均匀分支上的分岔点如预期般保持不变。我们观察到，参数 M增大所引起的显著变化：

- 分支的稳定性丧失。在存在阿利效应且参数 M 增大的情况下，我们观察到分支的稳定性逐渐丧失。例如，品红分支在逻辑斯蒂增长下是稳定的，但在阿利效应下则不稳定；红色和蓝色分支也变得不稳定。

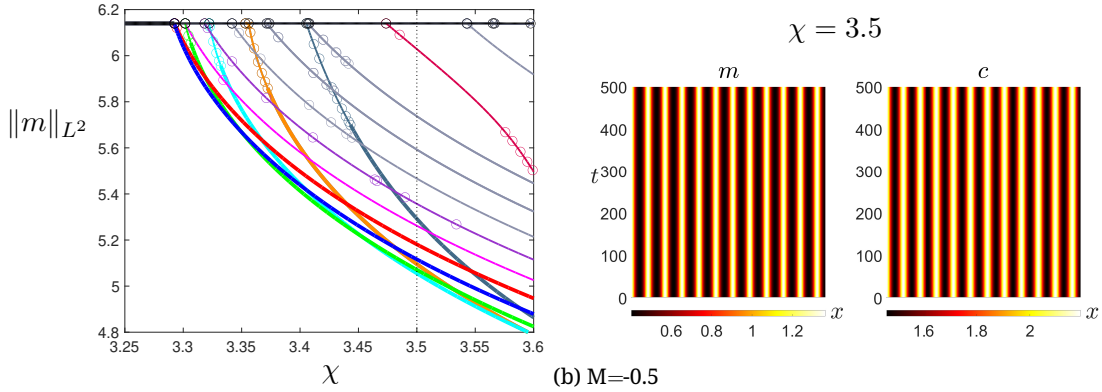
- 次临界分岔分支的弯曲更为显著。无论是逻辑斯蒂增长还是弱阿利效应，分支均发生超临界分岔，且 $M = -0.5$ （比较增长函数可见，两者在定性上相似，见图 1）。尤其是，第一条（蓝色）分支在$\chi > \chi_{k^2}$时稳定，且 $k^2 = 23$ （相应的解呈现 11.5 个峰/隆起），而其他一些分支最终也会稳定下来。随着 M增加，若干分支变为次临界分支，且呈现出更宽的稳定区域，即在较低的 χ 值下也稳定。这在 $M = 0.02$中清晰可见。

-峰数较少的空间周期解的稳定化。例如，设定$\chi = 3.5$，并从均匀态的随机扰动开始进行数值模拟，数值解显示：无阿利效应时有 11 个峰（蓝色分支）； $M = -0.5$时有 11.5 个峰（红色分支）； $M = -0.1$时有 10 个峰（青色分支）； $M = 0.02$时有 9.5 个峰（橙色分支）。

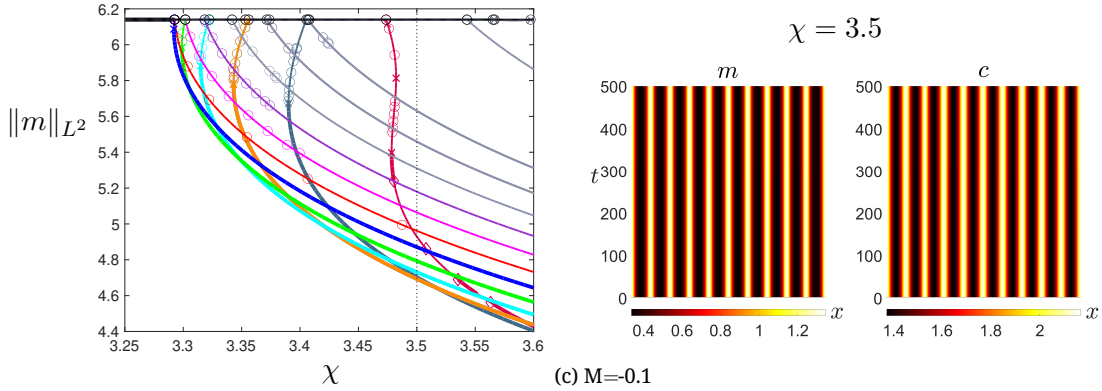
现在我们关注参数 Λ，尤其是定义该参数的两种方式（第4节中的情形1和情形2）之间的差异。请记住，像情形2中那样选择 Λ，可以使最大生长率保持与逻辑斯蒂增长中的最大生长率相同（而在情形1中，我们保持分岔点固定，导致最大生长率大幅降低，见图1）。为了研究这种选择对分岔图和稳态解的影响，我们考虑 ϵ =0.8，这对应于该参数的一个现实值，并取 $M = -0.5$ （其他所有参数值均列于（15）中，但用于数值模拟的分岔参数 χ 将在正文中说明）。结果如图 4 所示。在分岔图（左侧面板）中，均匀分支用黑色表示，所有蓝色分支均不稳定。在所考察的分岔点中（对于 $\chi_{k^2} < 12$），只有两个分岔点会形成稳定解区域，分别以品红色和红色表示。品红分支对应具有5.5个峰的解，而红色分支对应具有5个峰的解。比较情形1和情形2的分岔图，首先可以发现，正如预期的那样，均匀分支上的分岔点位置不同：具体而言，情形1中的分岔点出现在较低的 χ 值处。两种情形中的品红分支和红色分支均为次临界分支，但它们在定性上并不相同。在点线标示的两个参考值 $\chi = 7.5$ 和 $\chi = 9$ 处，我们得到不同的稳定解。具体而言，在 $\chi = 7.5$ 处，情形2中只有品红分支是稳定的，而情形1中只有红色分支是稳定的。相反，在 $\chi = 9$ 处，情形2中的品红分支和红色分支均稳定，而情形1中仍然只有红色分支稳定。此外，我们注意到，要得到相似的稳态解（右侧面板），必须选择两个不同的 χ 值。事实上，右侧面板展示了情形2中取 $\chi = 9$ 、情形1中取 $\chi = 7.5$ 时得到的数值模拟结果，以及稳态解的剖面。因此， Λ 的选择似乎会对系统可能产生的结果造成定性和定量影响，这在应用中至关重要。



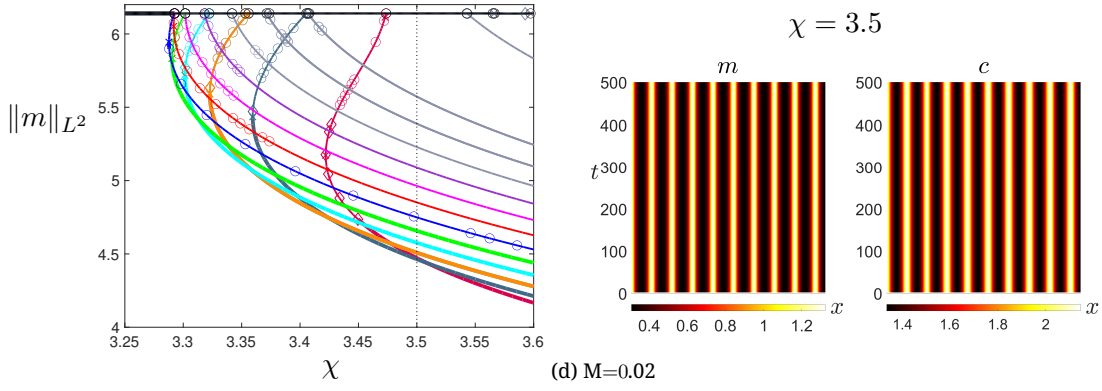
(a) 无阿利效应



(b) M=-0.5

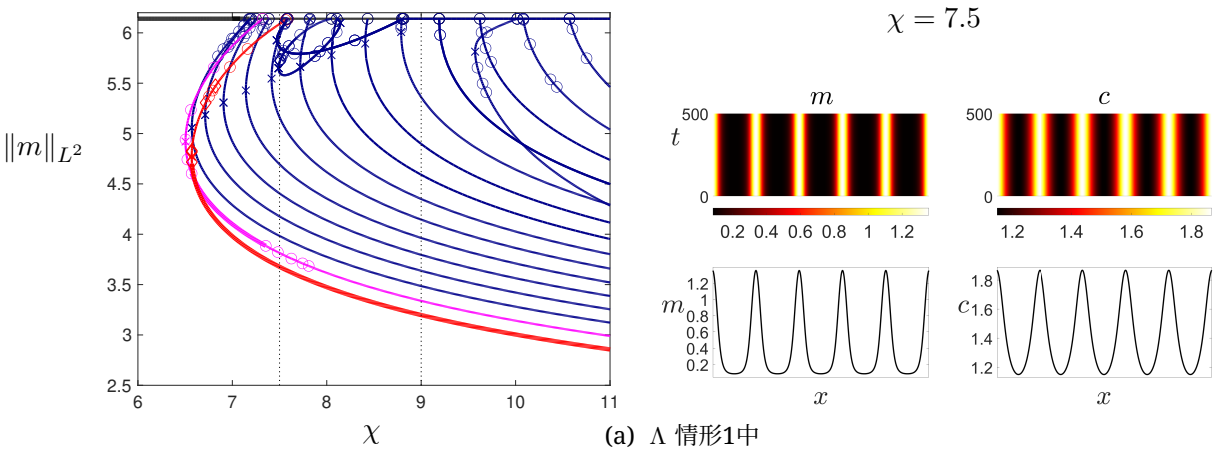


(c) M=-0.1

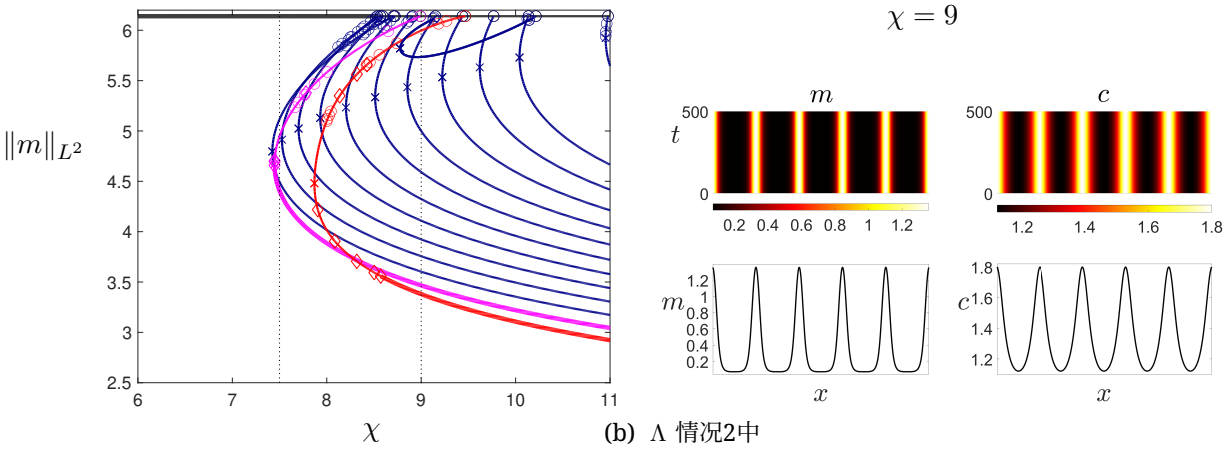


(d) M=0.02

图3：在将 $\epsilon = 0.08$ 和 Λ 设为与情形1相同的情况下，参数 M 对稳态解分岔图的影响。点线作为参考，标示出进行了数值模拟（右侧面板）的参数值。



(a) Λ 情形1中



(b) Λ 情况2中

图 4：参数 Λ 的选择对稳态解分岔图的影响：情形1（上方面板）和情况2（下方面板）。计算时采用了现实值 $\epsilon = 0.8$ 和弱阿利效应 $M = -0.5$。在分岔图（左侧面板）中，品红分支对应具有 5.5 个峰的解，红色分支对应具有 5 个峰的解。均匀分支以黑色表示，其他所有不稳定分支均以蓝色表示。点线作为参考，标示出进行数值模拟（右侧面板）时所用的数值。

6 结论与展望

本文对 [21]中提出的描述多发性硬化症引起的脑部炎症和脱髓鞘模式的数学模型进行了修改。具体而言，我们假设巨噬细胞需要达到一定的最低数量，才能启动并维持炎症反应；如果巨噬细胞浓度过低，则不会产生炎症反应。为此，我们在模型中的巨噬细胞活化函数中引入了阿利效应。我们结合线性化分析、弱非线性分析、分岔图和数值模拟，研究了一维区域上图灵斑图的出现及其类型，并重点与此前 [21], 采用巨噬细胞活化逻辑斯蒂增长的模型进行比较。我们选取了两种情况进行比较：一种情况下，逻辑斯蒂模型和阿利效应模型均匀分支上的分岔点相同；另一种情况下，两者的巨噬细胞激活率最大值相同（尽管该最大值对应的参数值不同，见图1）。

考虑阿利效应时，我们观察到随着阿利参数 M 的增加，出现了明显的趋势。具体而言，在逻辑斯蒂情形下稳定的分支会变得不稳定，从而使分岔图中的稳定分支非常少。我们还观察到，阿利效应更常导致亚临界分岔，或使分支出现更明显的弯曲。最后，我们还观察到，在更大的分岔参数值处分岔的分支会发生稳定化（远离第一个分岔点和临界值），从而得到峰数量更少的稳定解。

我们计划从多个角度进一步研究这一模型。

当朗道系数 L为负时，三阶斯图尔特–兰道方程无法捕捉图样的振幅，此时应将弱非线性分析推进到更高阶，从而像 [21]中那样得到关于图样振幅的五次斯图尔特–兰道方程。

另一个值得研究的现象是波前入侵，即存在连接方程两个不同稳态解的行波前沿；这需要进行类似于第4节所开展的弱非线性分析，但还需额外展开关于空间变量的导数，以考虑图样振幅在空间中的缓慢调制 [3]。

本文的分析和数值模拟是在一维区域上进行的。我们计划将结果扩展到二维区域，以考察阿利效应存在时，改变参数所形成的不同类型空间斑图，并将结果与 [21]中不含阿利效应的模型进行比较。另一方面， [21]中已经注意到时间周期性空间斑图的存在。阿利参数对这些斑图的影响也将是未来的研究课题。

此外，由于我们观察到阿利效应会使亚临界分岔更加显著，分岔结构可能会呈现产生局域模式的蛇形分支。具体而言，在 $\chi_{k^2} \gg \chi_c$处发生高次亚临界分岔的分支上，可能会从二次分岔点产生蛇形分支。为识别这些分支，可以将相同的弱非线性分析扩展到一般分岔值χ_{bif} 处（计算过程类似但略有不同），并考察朗道系数 L的符号和数值。

致谢。 作者谨向编辑致以诚挚谢意，感谢他们邀请我们为本期特刊撰稿，以纪念杰出的科学家 Salvatore Rionero 教授。他在反应扩散系统稳定性与分岔方面的研究成果，也启发了我们在这一方向上的探索。

资助。 作者均为 INdAM-GNFM 组成员。本研究是在意大利国家研究项目“连续介质力学中的多尺度现象：奇异极限、非平衡与转变”（Prin 2017YBKNCE）和“社会—流行病学动力学的综合数学方法”（Prin 2020JLWP23，CUP：E15F21005420006）框架下完成的。

GM 感谢 INdAM-GNFM 对研究项目“从肿瘤—免疫系统竞争的动力学模型到宏观模型”的支持。CS 部分获得了 Fondazione ACRI 在“2019年研究奖青年研究者培训计划”框架下的资助。MB、MG 和 CS 也感谢帕尔马大学通过 FIL项目“集体与自组织动力学：动力学模型与网络方法”提供的支持。

参考文献

[1] W.C. Allee、O. Park、A.E. Emerson、T. Park 和 K.P. Schmidt。《动物生态学原理》。WB Saundere Co. Ltd.，费城和伦敦，第1版，1949年。[2] M. Barnett 和 J. Prineas。复发缓解型多发性硬化：新形成病灶的病理学。Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society，55：458–468，2004年。[3] R. Barresi、E. Bilotta、F. Gargano、M.C. Lombardo、P. Pantano 和 M. Sammartino。多发性硬化趋化模型中的波前入侵。Ricerche di Matematica，65(2)：423–434，2016年。[4] E. Bilotta、F. Gargano、V. Giunta、M.C. Lombardo、P. Pantano 和 M. Sammartino。多发性硬化趋化模型中的埃克豪斯不稳定性和之字形不稳定性。Atti della Accademia Peloritana dei Pericolanti-Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali，96(S3)：9，2018年。[5] M. Bisi、M. Groppi、G. Martal`o 和 C. Soresina。补充材料。Matlab脚本 https://github.com/soresina/BisiGroppiMartaloSoresina，2022年。访问日期：2022年4月8日。[6] I. Bordi、R. Umeton、V.A.G. Ricigliano、V. Annibali、R. Mechelli、G. Ristori、F. Grassi、M. Sal- vetti 和 A. Sutera。一种机理随机模型有助于理解多发性硬化的病程和发病机制。International Journal of Genomics，2013：910321，2013年。[7] M. Breden、C. Kuehn 和 C. Soresina。交叉扩散对斑图形成的影响。Journal of Computational Dynamics，8(2)：213–240，2021年。[8] G Buffoni、M Groppi 和 C Soresina。依赖猎物的营养函数下，猎物过度拥挤与拥挤不足对捕食者—猎物系统的影响。Nonlinear Analysis: Real World Applications，12(5)：2871–2887，2011年。[9] G Buffoni、M Groppi 和 C Soresina。猎物具有强阿利效应且营养函数依赖捕食者的捕食者—猎物模型动力学。Nonlinear Analysis: Real World Applications，30：143–169，2016年。[10] V. Calvez 和 R.H. Khonsari。人脑同心性脱髓鞘的数学描述：从利塞冈环到趋化的自组织模型。Mathematical and Computer Modelling，47：726–742，2008年。[11] L. Desvillettes 和 V. Giunta。用于多发性硬化建模的趋化模型的存在性与正则性。Ricerche di Matematica，70：99–113，2021年。[12] L. Desvillettes、V. Giunta、J. Morgan 和 B.Q. Tang。多发性硬化建模趋化系统的整体适定性与非线性稳定性。Proceedings of the Royal Society of Edinburgh Section A: Mathematics，第1–31页，2020年。[13] N. Ehstand、C. Kuehn 和 C. Soresina。分数阶偏微分方程的数值延拓：尖锐的牙齿与膨胀的蛇。Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation，98：105762，2021年。[14] F. Frascoli、I. Roos、C.B. Malpas 和 T. Kalincik。复发缓解型多发性硬化治疗转换期间的复发动态。Journal of Theoretical Biology，541：111091，2022年。

[15] G. Gambino、M. Lombardo 和 M. Sammartino。具有交叉扩散的非线性反应扩散系统中的图灵不稳定性与行波前沿。Mathematics and Computers in Simulation，82：1112–1132，2012年。[16] R.H. Khonsari 和 V. Calvez。同心性脱髓鞘的起源：人脑中的自组织。PLoS ONE，2：e150，2007年。[17] C. Kowall、A. Marciniak-Czochra 和 F. M¨unnich。有界稳态解的反应扩散常微分方程系统稳定性结果。arXiv预印本 arXiv:2201.12748，2022年。[18] C. Kuehn 和 C. Soresina。快速反应系统及其交叉扩散极限的数值延拓。SN Partial Differential Equations and Applications，1：7，2020年。[19] R. Kumar、G. Clermont、Y. Vodovotz 和 C. Chow。急性炎症的动力学。Journal of Theoretical Biology，230：145–155，2004年。[20] H Lassmann。多发性硬化病理学：发病机制概念的演变。Brain Pathology，15：217–222，2005年。[21] M.C. Lombardo、R. Barresi、E. Bilotta、F. Gargano、P. Pantano 和 M. Sammartino。多发性硬化数学模型中的脱髓鞘图样。Journal of Mathematical Biology，75(2)：373–417，2017年。[22] C. Lucchinetti、W. Br¨uck、J. Parisi、B. Scheithauer、M. Rodriguez 和 H. Lassmann。多发性硬化病灶的异质性：对脱髓鞘发病机制的启示。Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society，47：707–717，2000年。[23] E. Ponomarev、L. Shriver、K. Maresz 和 B. Dittel。小胶质细胞激活和增殖先于中枢神经系统自身免疫的发生。Journal of Neuroscience Research，81：374–389，2005年。[24]J.D.M. Rademacher 和 H. Uecker。pde2path的OOPDE设置：通过若干艾伦–卡恩模型进行教程讲解。可访问：http://www.staff.uni- oldenburg.de/hannes.uecker/pde2path/tuts/actut.pdf，2018年。[25] C. Rebelo 和 C. Soresina。具有阿利效应的季节变化捕食者–猎物系统中的共存。Nonlinear Analysis: Real World Applications，55：103140，2020年。[26] C. Reisch 和 D. Langemann。炎症反应反应–扩散方程中的趋化效应。Journal of Biological Physics，45(3)：253–273，2019年。[27] A. Reynolds、J. Rubin、G. Clermont、J. Day、Y. Vodovotz 和 G. Bard Ermentrout。急性炎症反应的约化数学模型：I. 模型推导与抗炎分析。Journal of Theoretical Biology，242：220–236，2006年。[28] Cinzia Soresina。完整SKT模型中的霍普夫分岔及其所在。Discrete and Continuous Dynamical Systems-S，15(9)：2673–2693，2022年。[29] P.A. Stephens、W.J. Sutherland 和 R.P. Freckleton。什么是阿利效应？Oikos，87：185–190，1999年。[30] C.M. Taylor 和 A. Hastings。生物入侵中的阿利效应。Ecological Letters，8：895–908，2005年。[31] H. Uecker。《非线性偏微分方程中的数值延拓与分岔》。SIAM - 工业与应用数学学会，费城，PA，2021年。[32] H. Uecker、D. Wetzel 和 J.D.M. Rademacher。pde2path——用于二维椭圆系统延拓与分岔的Matlab软件包。Numerical Mathematics: Theory, Methods and Applications，7(1)：58–106，2014年。[33] M. Van Hecke、P.C. Hohenberg 和 W. Van Saarloos。斑图形成系统的振幅方程。载于 H. van Beijeren 和 M.H. Ernst 编，《统计力学基本问题VIII》，第245–278页。North–Holland，阿姆斯特丹，1994年。