随机时滞系统模拟的新方法

F. Fatehi[1],Y.N. Kyrychko[2],K.B. Blyuss[2*]

[1] 英国约克大学数学系，约克，YO10 5DD[2] 英国萨塞克斯大学数学系，法尔默，布莱顿，BN1 9QH

2023年5月9日

摘要

本文提出了一种从延迟化学主方程（DCME）推导伊藤随机时滞微分方程（SDDE）的新方法。针对同一延迟化学主方程可推导出的不同形式的随机时滞微分方程，我们证明这些方程在概率分布上等价，且产生的样本路径也等价。这使我们能够建立一种算法方法，推导出噪声变量数量更少的等价伊藤随机时滞微分方程，从而提高随机时滞系统模拟的计算速度。我们通过一个包含两种相互作用物种的简单模型阐释了这一新方法。结果与直接随机模拟高度吻合，同时也展现出显著更快的运行速度。

arXiv:2305.04056v1 [nlin.CD] 6 May 2023

1 引言

随机模型已成功用于研究不同尺度下众多生物过程的动力学，从基因调控 [1, 2] 和免疫学 [3, 4, 5] 到流行病 [6, 7]和种群生态学 [8]。用于分析生物学模型中随机效应的一些常见方法包括连续时间马尔可夫链（CTMC）、离散时间马尔可夫链（DTMC）和随机微分方程（SDEs） [9]。聚焦于连续时间模型，CTMC以无记忆假设下不同状态之间的转移概率来表述，并由此得到前向柯尔莫哥洛夫方程（也称为化学主方程（CME））。除少数非常简单的例子外，该方程无法解析求解。为取得进一步的解析进展，可以利用CME推导关于概率分布矩的方程组，再通过某种高阶近似将其化为封闭的微分方程组；也可以采用 van Kampen 或 Kramers-Moyal 展开等近似方法 [10, 11], ，获得确定性轨迹附近动力学的高斯近似。另一种方法是使用 Gillespie 精确随机模拟算法（SSA） [12] 或其他替代表述 [13, 14, 15]对CME进行数值求解。还可以利用前向柯尔莫哥洛夫方程将问题重新表述为随机微分方程；对于较大的系统规模，这能够很好地近似底层CTMC动力学 [16]。尽管这只是对精确随机动力学的近似，但这种方法有一项显著优势：计算效率很高，因为求解随机微分方程的数值解所需时间，仅为完整模拟原始CTMC所需时间的一小部分。Warne 等人最近发表的一篇论文 [17] ，对模拟生化反应的这些及其他不同方法作了很好的综述。

除了随机性之外，许多生物过程也具有不可忽略的时间延迟，例如，与基因转录和翻译相关的细胞内延迟 [18, 19],流行病中的潜伏期和免疫期 [20, 21], 或生态学中的成熟期 [22]。因此，在相应的数学模型中正确考虑这些延迟至关重要。与非延迟模型的化学主方程类似，可以使用描述系统处于特定状态的精确概率分布的时滞化学主方程 （延迟化学主方程）分析随机时滞系统 [23, 24, 25]。Leier 和 Marquez-Lago [26]提出了一个延迟化学主方程的一般框架，涵盖消耗型和非消耗型延迟反应，不仅适用于固定时间延迟，也适用于时滞分布。他们展示了如何针对某些简单的反应方案求得延迟化学主方程的闭式解。Galla [27] 展示了如何对延迟化学主方程进行系统尺寸展开，从而得到描述确定性模型解附近涨落的延迟朗之万方程（另见 Guillouzic 等人 [28] 和 Phillips 等人 [29]关于这一方法的更多示例）。Brett 和 Galla [30, 31] 展示了如何推导出给主人留下些什么吧

*通讯作者：K.Blyuss@sussex.ac.uk

用于描述具有分布式时滞的随机模型的化学朗之万方程，包括其确定性极限以及围绕该极限的线性噪声近似，不使用主方程，而是采用生成泛函方法。

在随机延迟模型的数值模拟方面，Bratsun 等人 [23] 较早提出了一种方法，用于建模时间延迟与内禀噪声的综合影响，该方法应用于基因调控领域。他们针对一组生化反应建立了截断主方程，其中部分反应存在延迟，并对吉莱斯皮算法进行了改进，以纳入延迟反应。Barrio 等人 [24] 基于所谓的“拒绝法”开发了时滞随机模拟算法（DSSA），该算法考虑了等待时间，并提供了一种模拟消耗型时滞反应的方法。所谓消耗型时滞反应，是指未完成反应的反应物不能参与新反应的反应。在这方面，拒绝法优于 Bratsun 等人 [23], 提出的算法；后者只能用于模拟非消耗型时滞反应，在这类反应中，未完成反应的反应物也可以参与其他反应。Zavala 和 Marquez-Lago [32] 使用拒绝算法研究了具有负反馈以及转录/翻译时滞的简单遗传回路中的随机效应。随后，Cai [33] 开发了所谓的“直接算法”，并证明该方法与 Barrio 等人 [24], 的拒绝法都是精确的；直接算法速度更快，且生成的额外随机变量更少。近期，Thanh 等人 [34, 35] 提出了若干计算性能更优的延迟随机模拟算法。Marquez-Lago 等人 [36] 开发了一种延迟随机模拟算法，不仅适用于离散时滞，也适用于时滞分布。

由于使用延迟随机模拟算法的计算开销可能很大， [29, 37], 因此可以采用随机时滞微分方程，以获得延迟化学主方程的近似解，其原理与随机微分方程近似化学主方程相同，而这种方法的优势在于计算效率高得多。Tian 等人 [25] 提出了两种方法，用于从含有非消耗型时滞反应的离散时滞随机模型推导随机时滞微分方程；随后，他们使用欧拉-丸山方法求解这些方程，适用于固定时间延迟，以及时间延迟服从均匀分布或为高斯随机变量的情形。对一个简单基因调控网络模型进行模拟的结果显示，两种随机时滞微分方程模型的均值和方差差异较小。作为另一种方法，Niu 等人 [38, 37] 提出了一种用于随机时滞微分方程数值求解的强预测校正法，并表明其渐近均方稳定性界限远大于欧拉-丸山方法的界限，同时实现效率也高得多。Frank [39]展示了如何将随机时滞微分方程的概率分布解析地描述为时滞福克-普朗克方程（DFPE）的解，并提出了一种直接从随机时滞微分方程推导时滞福克-普朗克方程的方法 [40]。

本文提出了一种方法，用于从不同类型的延迟反应的 DCMEs 推导伊藤型 SDDE，并将 Tian 等人 [25] 的方法推广到涵盖消耗型时滞反应。我们将采用 Allen 等人 [41] 用于无延迟随机方程的方法，证明这类 SDDE 的不同形式在概率分布以及其生成的样本路径轨迹方面均等价，从而解决 Tian 等人 [25] 中提到的不同 SDDE 数值实现之间存在微小差异的问题。这使我们能够提出一种算法方法，推导出噪声变量数量更少、计算效率更高的伊藤型 SDDE。我们将以一个包含两种相互作用的物种、具有无延迟反应和延迟反应（包括非消耗型和消耗型）的系统为例，说明本方法在计算速度方面的效率，并与使用 DSSA 进行的直接模拟作比较。

2 伊藤型随机时滞微分方程模型及其等价性

作为起点，我们考虑一个包含 N 个分子物种（也可以代表细胞、生物种群等）的系统 $S = \{S_1, \ldots, S_N\}$，其在时间 t 的状态由向量 $\mathbf{X}(t) = (X_1(t) \ldots, X_N(t))$ 描述，这些物种通过反应 $\{R_1, \ldots, R_m\}$发生反应。每个反应R_j都由一个状态变化向量 $\mathbf{v}_j = (v_{1j}, v_{2j}, \ldots, v_{Nj})^T$及其对应的倾向函数 a_j表征。必须明确区分非消耗型延迟反应和消耗型延迟反应，因为非延迟反应和非消耗型延迟反应只有一个更新向量 $\mathbf{v}$，而对于延迟消耗反应，$\mathbf{v}_j^r$ 和 $\mathbf{v}_j^p$ 分别是反应开始时反应物的更新向量，以及与反应 R_j相关的时间延迟结束时产物的更新向量，因此 $\mathbf{v}_j^r + \mathbf{v}_j^p = \mathbf{v}_j$。假设前 m_1 个反应是非延迟反应，反应 m_1+1至 m_2 是相应时间延迟为 $\tau_{m_1+1}, \ldots, \tau_{m_2}$的延迟非消耗反应，其余反应是时间延迟为 $\tau_{m_2+1}, \ldots, \tau_m$的消耗型延迟反应，则计入所有反应的 DCME

对于所有非消耗型和消耗型反应，可表示为 [26]

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}P(\mathbf{X},t) =& -\sum_{j=1}^{m_1} a_j(\mathbf{X})P(\mathbf{X},t) + \sum_{j=1}^{m_1} a_j(\mathbf{X}-\mathbf{v}_j)P(\mathbf{X}-\mathbf{v}_j,t)\\ &- \sum_{j=m_1+1}^{m_2}\sum_{\mathbf{X}_i\in I(\mathbf{X})} a_j(\mathbf{X}_i)P(\mathbf{X},t;\mathbf{X}_i,t-\tau_j) + \sum_{j=m_1+1}^{m_2}\sum_{\mathbf{X}_i\in I(\mathbf{X})} a_j(\mathbf{X}_i)P(\mathbf{X}-\mathbf{v}_j,t;\mathbf{X}_i,t-\tau_j)\\ &- \sum_{j=m_2+1}^{m}\sum_{\mathbf{X}_i\in I(\mathbf{X})} a_j(\mathbf{X}_i)P(\mathbf{X},t;\mathbf{X}_i,t-\tau_j) + \sum_{j=m_2+1}^{m}\sum_{\mathbf{X}_i\in I(\mathbf{X})} a_j(\mathbf{X}_i)P(\mathbf{X}-\mathbf{v}_j^p,t;\mathbf{X}_i,t-\tau_j)\\ &- \sum_{j=m_2+1}^{m} a_j(\mathbf{X})P(\mathbf{X},t) + \sum_{j=m_2+1}^{m} a_j(\mathbf{X}-\mathbf{v}_j^r)P(\mathbf{X}-\mathbf{v}_j,t),\end{aligned} \tag{1}$$

其中，$I(\mathbf{X})$ 是过去所有可能系统状态的集合，从这些状态出发，可以通过一系列反应到达给定状态 $\mathbf{X}$；$P(\mathbf{X}\ t;\mathbf{X}_i,t-\tau_i)$ 是系统在时间 t 处于状态 $\mathbf{X}$、并在时间 $t-\tau_i$ 处于状态 $\mathbf{X}_i$ 的联合概率，其中 $P(\mathbf{X}\ t) = P(\mathbf{X}\ t;\mathbf{X}0,t_0,\mathcal{H}_0)$，$\mathcal{H}_0$ 是初始历史。令 $\mathbf{Y}(t) = (Y_1(t)\ Y_2(t)\ldots,Y_N(t))^T$ 为一个连续随机变量向量，表示时间 t 各分子物种的数量。采用 Tian 等人 [25] 用于无消耗型时滞系统的方法，对应的随机时滞微分方程模型能够忠实地表征所有这些延迟反应所伴随的内在噪声，其形式为

$$\begin{aligned}d\mathbf{Y} =& \sum_{j=1}^{m_1}\mathbf{v}_j a_j(\mathbf{Y}(t))dt + \sum_{j=m_1+1}^{m_2}\mathbf{v}_j a_j(\mathbf{Y}(t-\tau_j))dt\\ &+ \sum_{j=m_2+1}^{m}\mathbf{v}_j^r a_j(\mathbf{Y}(t))dt + \sum_{j=m_2+1}^{m}\mathbf{v}_j^p a_j(\mathbf{Y}(t-\tau_j))dt\\ &+ \sum_{j=1}^{m_1}\mathbf{v}_j\sqrt{a_j(\mathbf{Y}(t))}dW_j(t) + \sum_{j=m_1+1}^{m_2}\mathbf{v}_j\sqrt{a_j(\mathbf{Y}(t-\tau_j))}dW_j(t)\\ &+ \sum_{j=m_2+1}^{m}\mathbf{v}_j^r\sqrt{a_j(\mathbf{Y}(t))}dW_j(t) + \sum_{j=m_2+1}^{m}\mathbf{v}_j^p\sqrt{a_j(\mathbf{Y}(t-\tau_j))}dW_{j-m_2+m}(t)\\ =& \mathbf{f}\left(\mathbf{Y}(t),\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}),\ldots,\mathbf{Y}(t-\tau_m)\right)dt + H\left(\mathbf{Y}(t),\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}),\ldots,\mathbf{Y}(t-\tau_m),t\right)d\mathbf{W}(t),\end{aligned} \tag{2}$$

其中，$\mathbf{W}(t) = (W_1(t)\ W_2(t)\ldots,W_{2m-m_2}(t))^T$ 是由独立维纳过程组成的向量，而 $H = \begin{pmatrix}H_1 & H_2 & H_3 & H_4\end{pmatrix}$ 是一个 $N\times(2m-m_2)$ 矩阵，它

$$H_1 = \begin{pmatrix} v_{11}\sqrt{a_1(\mathbf{Y}(t))} & v_{12}\sqrt{a_2(\mathbf{Y}(t))} & \cdots & v_{1m_1}\sqrt{a_{m_1}(\mathbf{Y}(t))}\\ v_{21}\sqrt{a_1(\mathbf{Y}(t))} & v_{22}\sqrt{a_2(\mathbf{Y}(t))} & \cdots & v_{2m_1}\sqrt{a_{m_1}(\mathbf{Y}(t))}\\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots\\ v_{N1}\sqrt{a_1(\mathbf{Y}(t))} & v_{N2}\sqrt{a_2(\mathbf{Y}(t))} & \cdots & v_{Nm_1}\sqrt{a_{m_1}(\mathbf{Y}(t))}\end{pmatrix}_{N\times m_1},$$

$$H_2 = \begin{pmatrix} v_{1(m_1+1)}\sqrt{a_{m_1+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}))} & \cdots & v_{1m_2}\sqrt{a_{m_2}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2}))}\\ v_{2(m_1+1)}\sqrt{a_{m_1+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}))} & \cdots & v_{2m_2}\sqrt{a_{m_2}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2}))}\\ \vdots & \ddots & \vdots\\ v_{N(m_1+1)}\sqrt{a_{m_1+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}))} & \cdots & v_{Nm_2}\sqrt{a_{m_2}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2}))}\end{pmatrix}_{N\times(m_2-m_1)},$$

$$H_3 = \begin{pmatrix} v^r_{1(m_2+1)}\sqrt{a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t))} & v^r_{1(m_2+2)}\sqrt{a_{m_2+2}(\mathbf{Y}(t))} & \cdots & v^r_{1m}\sqrt{a_m(\mathbf{Y}(t))}\\ v^r_{2(m_2+1)}\sqrt{a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t))} & v^r_{2(m_2+2)}\sqrt{a_{m_2+2}(\mathbf{Y}(t))} & \cdots & v^r_{2m}\sqrt{a_m(\mathbf{Y}(t))}\\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots\\ v^r_{N(m_2+1)}\sqrt{a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t))} & v^r_{N(m_2+2)}\sqrt{a_{m_2+2}(\mathbf{Y}(t))} & \cdots & v^r_{Nm}\sqrt{a_m(\mathbf{Y}(t))}\end{pmatrix}_{N\times(m-m_2)},$$

$$H_4 = \begin{pmatrix} v^p_{1(m_2+1)}\sqrt{a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2+1}))} & \cdots & v^p_{1m}\sqrt{a_m(\mathbf{Y}(t-\tau_m))}\\ v^p_{2(m_2+1)}\sqrt{a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2+1}))} & \cdots & v^p_{2m}\sqrt{a_m(\mathbf{Y}(t-\tau_m))}\\ \vdots & \ddots & \vdots\\ v^p_{N(m_2+1)}\sqrt{a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2+1}))} & \cdots & v^p_{Nm}\sqrt{a_m(\mathbf{Y}(t-\tau_m))}\end{pmatrix}_{N\times(m-m_2)}.$$

在这种表述中，每个延迟消耗反应实际上被拆分为两个反应：一个描述反应物的变化，另一个描述产物的变化，这与它们在 DCME (1) 中的表示方式相同。这样一来，就需要扩展纳入 SDDE (2) 的独立维纳过程的数量，其方式类似于对非延迟反应和延迟非消耗反应的处理方式。这也符合一个基本假设，即系统在时间 t 和 $t-\tau_k$的状态之间存在弱耦合；这一假设是从 DCME 推导 SDDE (2) 时所依据的，见 [25], 。此外还应注意，对 DCME [27]进行系统尺寸展开时也采用了类似的方法。

Tian 等人 [25] 还考虑了该模型的另一种表述形式：

$$\begin{aligned} d\mathbf{Y}^*(t) =& \mathbf{f}\left(\mathbf{Y}^*(t), \mathbf{Y}^*(t-\tau_{m_1+1}), \ldots, \mathbf{Y}^*(t-\tau_m), t\right) dt \\ &+ G\left(\mathbf{Y}^*(t), \mathbf{Y}^*(t-\tau_{m_1+1}), \ldots, \mathbf{Y}^*(t-\tau_m), t\right) d\mathbf{W}^*(t), \end{aligned} \tag{3}$$

其中 $\mathbf{Y}^*(t) = (Y_1^*(t)\ Y_2^*(t) \ldots, Y_N^*(t))^T$, $\mathbf{W}^*(t) = (W_1^*(t)\ W_2^*(t) \ldots, W_N^*(t))^T$，其中 $W_j^*, 1 \le j \le N$为独立维纳过程， G 为一个与 H 相关的 $N \times N$ 对称半正定矩阵 V，其中 $V = HH^T$和 $G = V^{1/2}$，这也意味着$V = GG^T$。如前所述，使用这两种不同的随机时滞微分方程表述对基因调控网络模型进行数值模拟，所得分布的观测均值和方差略有差异，因此有人提出“还需要开展更多研究，以比较这两种朗之万方法之间的差异” [25]。为解决这一问题，我们现在将证明，上述两种随机时滞微分方程模型实际上是等价的，即它们的解具有相同的概率分布，并且样本路径解也相同。

要证明系统 (2) 和 (3) 在概率分布意义上等价，即它们的解具有相同的概率分布，只需证明这两个系统的概率密度函数满足相同的前向 Kolmogorov 方程或福克-普朗克方程。以下结果给出了这一结论，并将 [40, 42] 的早期工作推广到具有多个时滞和多维随机系统的情形。

定理 2.1。 考虑以下 *Itô* 随机时滞微分方程模型

$$\begin{aligned} dY_i(t) =& f_i\left(\boldsymbol{Y}(t), \boldsymbol{Y}(t-\tau_1), \ldots, \boldsymbol{Y}(t-\tau_q), t\right) dt \\ &+ \sum_{j=1}^{M} g_{ij}\left(\boldsymbol{Y}(t), \boldsymbol{Y}(t-\tau_1), \ldots, \boldsymbol{Y}(t-\tau_q), t\right) dW_j(t), \end{aligned}$$

其中 $W_j(t)$ 是独立维纳过程，且 d

$$f_i : \underbrace{\mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^N \times \cdots \times \mathbb{R}^N}_{(q+1)\text{-times}} \times \mathbb{R} \to \mathbb{R}, \quad g_{ij} : \underbrace{\mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^N \times \cdots \times \mathbb{R}^N}_{(q+1)\text{-times}} \times \mathbb{R} \to \mathbb{R},$$

对所有 $1 \le i \le N$ 和 $1 \le j \le M$，初始条件为 $\boldsymbol{Y}(t) = \boldsymbol{\varphi}(t)$，其中 $t \in [-\tau, 0]$，且$\tau = \max\{\tau_1, \ldots, \tau_q\}$。相应的时滞福克-普朗克方程形式如下：

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(\boldsymbol{y}, t \mid \boldsymbol{\varphi}) =& \\ &- \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial}{\partial y_i} \underbrace{\int \cdots \int}_{q} f_i(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{y}_{\tau_1}, \ldots, \boldsymbol{y}_{\tau_q}, t) P(\boldsymbol{y}, t; \boldsymbol{y}_{\tau_1}, t-\tau_1; \ldots; \boldsymbol{y}_{\tau_q}, t-\tau_q \mid \boldsymbol{\varphi}) dV \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial y_j} \underbrace{\int \cdots \int}_{q} \left(GG^T\right)_{ij} P(\boldsymbol{y}, t; \boldsymbol{y}_{\tau_1}, t-\tau_1; \ldots; \boldsymbol{y}_{\tau_q}, t-\tau_q \mid \boldsymbol{\varphi}) dV, \end{aligned}$$

其中 $dV = d\boldsymbol{y}_{\tau_1} d\boldsymbol{y}_{\tau_2} \ldots d\boldsymbol{y}^{\tau_q}$，且 G 是一个 $N \times M$ 矩阵，其元素为 $G_{ij} = g_{ij}(\boldsymbol{y},\ \boldsymbol{y}^{\tau_1},\ \ldots\ldots,\ \boldsymbol{y}^{\tau_q},\ t)$，对所有 $1 \le i \le N$ 和 $1 \le j \le M$ 均成立。

证明。 我们来考虑联合概率密度

$$P(\mathbf{y}, t; \mathbf{y}', t'; \mathbf{y}_{\tau_1}, t'-\tau_1; \ldots; \mathbf{y}_{\tau_q}, t'-\tau_q \mid \boldsymbol{\varphi}) = \left\langle \delta\big(\mathbf{y} - \mathbf{y}(t)\big) \delta\big(\mathbf{y}' - \mathbf{y}(t')\big) \prod_{k=1}^{q} \delta\big(\mathbf{y}_{\tau_k} - \mathbf{y}(t'-\tau_k)\big) \right\rangle$$

对于 $t \ge t'$，其中 $\langle \ldots \rangle$ 表示系综平均， $\delta(\cdot)$ 是狄拉克δ函数。通过条件概率密度并利用广义克莱默斯-莫雅尔展开 [40, 42] ，可将单时刻概率密度 $P(\mathbf{y}\ t \mid \boldsymbol{\varphi})$ 表示为以下偏微分方程

$$\frac{\partial}{\partial t} P(\mathbf{y}, t \mid \boldsymbol{\varphi}) = \sum_{v=1}^{\infty} \sum_{j_1, j_2, \ldots, j_v} \frac{(-\partial)^v}{\partial y_{j_1} \ldots \partial y_{j_v}} \underbrace{\int \cdots \int}_{q} D^{(v)}_{j_1 \ldots j_v} P(\mathbf{y}, t; \mathbf{y}_{\tau_1}, t-\tau_1; \ldots; \mathbf{y}_{\tau_q}, t-\tau_q \mid \boldsymbol{\varphi}) dV,$$

其中 $dV = d\mathbf{y}_{\tau_1} d\mathbf{y}_{\tau_2} \dots d\mathbf{y}^{\tau_q}$，而 $D^{(\upsilon)}_{j_1\dots j_\upsilon}(\cdot)$ 的定义为

$$D^{(\upsilon)}_{j_1\dots j_\upsilon}(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t) = \lim_{h\to 0} \frac{1}{h} \int \frac{\prod_{k=1}^{\upsilon} (z_{j_k} - y_{j_k})}{\upsilon!} P(\mathbf{z}, t+h \mid \mathbf{y}, t; \mathbf{y}_{\tau_1}, t-\tau_1; \dots; \mathbf{y}_{\tau_q}, t-\tau_q; \boldsymbol{\varphi}) d\mathbf{z}.$$

由于我们讨论的是 Itˆo 随机时滞微分方程，因此可以像马尔可夫过程的情形那样，将问题改写为朗之万方程的形式 [40]。将系数 $D^{(\upsilon)}_{j_1\dots j_\upsilon}$ 改写为以下形式：

$$D^{(\upsilon)}_{j_1\dots j_\upsilon}(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t) = \lim_{h\to 0} \frac{1}{h} \left. \frac{\left\langle \prod_{k=1}^{\upsilon} \big(Y_{j_k}(t+h) - Y_{j_k}(t)\big) \right\rangle}{\upsilon!} \right|_{\mathbf{Y}(t)=\mathbf{y}, \mathbf{Y}(t-\tau_1)=\mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{Y}(t-\tau_q)=\mathbf{y}_{\tau_q}}, \tag{4}$$

利用随机时滞微分方程模型 [40, 42] 的时间离散版本，可以得到这些系数的以下表达式：

$$\begin{aligned} D^{(1)}_i(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t) &= f_i(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t), \\ D^{(2)}_{ij}(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t) &= \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{m} g_{ik}(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t) g_{jk}(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t), \\ D^{(\upsilon)}_{j_1\dots j_\upsilon}(\mathbf{y}, \mathbf{y}_{\tau_1}, \dots, \mathbf{y}_{\tau_q}, t) &= 0, \quad \text{for every } \upsilon \geq 3, \end{aligned}$$

至此，证明完成。 □

由关系式 $V = GG^T = HH^T$，**定理 2.1** 可知，随机时滞微分方程 (2) 和 (3) 的解确实具有相同的概率分布。现在，我们采用 Allen 等人 [41] 针对无时滞随机微分方程提出的方法，证明其中一个随机时滞微分方程的解所得到的样本路径，也是另一个随机时滞微分方程的样本路径。

定理2.2. 考虑以下两个 *Itˆo* 随机时滞微分方程系统

$$\begin{aligned} d\,\boldsymbol{Y}(t) =& \boldsymbol{f}(\,\boldsymbol{Y}(t),\, \boldsymbol{Y}(t-\tau_1), \dots,\, \boldsymbol{Y}(t-\tau_q), t)\, dt \\ &+ G\,(\,\boldsymbol{Y}(t),\, \boldsymbol{Y}(t-\tau_1), \dots,\, \boldsymbol{Y}(t-\tau_q), t)\, d\,\boldsymbol{W}(t), \end{aligned} \tag{5}$$

and

$$\begin{aligned} d\,\boldsymbol{Y}^*(t) =& \boldsymbol{f}(\,\boldsymbol{Y}^*(t),\, \boldsymbol{Y}^*(t-\tau_1), \dots,\, \boldsymbol{X}^*(t-\tau_q), t)\, dt \\ &+ B\,(\,\boldsymbol{Y}^*(t),\, \boldsymbol{Y}^*(t-\tau_1), \dots,\, \boldsymbol{Y}^*(t-\tau_q), t)\, d\,\boldsymbol{W}^*(t), \end{aligned} \tag{6}$$

其中 $\boldsymbol{Y}(t) = (Y_1(t)\ Y_2(t) \dots, Y_n(t))^T$，$\boldsymbol{Y}^*(t) = (Y_1^*(t)\ Y_2^*(t) \dots, Y_n^*(t))^T$，$\boldsymbol{W}(t) = (W_1(t)\ W_2(t) \dots, W_m(t))^T$，$\boldsymbol{W}^*(t) = (W_1^*(t)\ W_2^*(t) \dots, W_n^*(t))^T$，且矩阵 G和 B通过 $n \times n$矩阵V相关联，其中 $V = GG^T$和 $B = V^{1/2}$。注意， V和 B 是对称半正定矩阵，并且 $V = BB^T$。那么，随机时滞微分方程系统 *(5)* 和 *(6)* 具有相同的样本路径。

证明。 我们需要证明：如果给定的维纳轨迹$\mathbf{W}(t)$产生了方程 (5) 的样本路径解$\mathbf{Y}(t)$，那么存在一条维纳轨迹 $\mathbf{W}^*(t)$，使其产生相同的样本路径解$\mathbf{Y}^*(t)$ =$\mathbf{Y}(t)$，对应方程 (6)；反之亦然。假设对于给定的维纳轨迹$\mathbf{W}(t)$，其中 $0 \leq t \leq T$，随机时滞微分方程 (5) 具有样本路径解$\mathbf{X}(t)$。考虑矩阵 G 的如下奇异值分解：

$$G(\mathbf{Y}(t), \mathbf{Y}(t-\tau_1), \dots, \mathbf{Y}(t-\tau_q), t) = G(t) = P(t)C(t)Q(t),$$

对于 $0 \leq t \leq T$，其中 $P(t)$ 和 $Q(t)$ 是 $n \times n$和 $m \times m$正交矩阵，而 $C(t)$ 是一个具有 $p \leq n$ 个正对角元素的 $n \times m$矩阵。根据矩阵 $P(t)$ 和 $Q(t)$ 的正交性，我们有

$$V(t) = G(t)G(t)^T = P(t)C(t)C(t)^T P(t)^T = [B(t)]^2,$$

with

$$B(t) = P(t)\big(C(t)C(t)^T\big)^{1/2} P(t)^T. \tag{7}$$

然后，可以将 $0 \leq t \leq T$ 的维纳轨迹 $\mathbf{W}^*(t)$ 定义为

$$\mathbf{W}^*(t) = \int_0^t P(s)\Big[\big(C(s)C(s)^T\big)^{1/2}\Big]^+ C(s)Q(s)d\mathbf{W}(s) + \int_0^t P(s)d\mathbf{W}^{**}(s),$$

表1：短时间间隔内的状态变化 $\Delta\mathbf{Y}$ Δt

i	$(\Delta\mathbf{Y})_i$	概率 $P_i\Delta t$
1	$\mathbf{v}_1$	$a_1(\mathbf{Y}(t))\Delta t$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
m_1	$\mathbf{v}_{m_1}$	$a_{m_1}(\mathbf{Y}(t))\Delta t$
m_1+1	$\mathbf{v}_{m_1+1}$	$a_{m_1+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}))\Delta t$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
m_2	$\mathbf{v}_{m_2}$	$a_{m_2}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2}))\Delta t$
m_2+1	$\mathbf{v}^r_{m_2+1}$	$a_{m_2+1}(\mathbf{Y})\Delta t$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
m	$\mathbf{v}^r_m$	$a_m(\mathbf{Y})\Delta t$
$m+1$	$\mathbf{v}^p_{m_2+1}$	$a_{m_2+1}(\mathbf{Y}(t-\tau_{m_2+1}))\Delta t$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$2m-m_2$	$\mathbf{v}^p_m$	$a_m(\text{是}(t-\tau_m))\Delta t$
$2m-m_2+1$	$\mathbf{0}$	$1-\sum_{i=1}^{2m-m_2} P_i\Delta t$

其中 $\mathbf{W}^{**}(s)$ 是一个长度为 n 的向量，其前 p 个元素等于零，其余 $n-p$ 个元素为独立维纳过程，且 $(\cdot)^+$ 表示矩阵 [43, 44] 的广义逆。由此可得 $\mathbb{E}(\mathbf{W}^*(t)(\mathbf{W}^*(t))^T) = tI_n$，其中 I_n 是 $n\times n$ 单位矩阵，这证实 $\mathbf{W}^*(t)$ 确实是一个由 n 个独立维纳过程构成的向量。将 $\mathbf{Y}(t)$ 代替$\mathbf{Y}^*(t)$ 代入 (6) 的扩散项，得到

$$B(\mathbf{Y}(t),\mathbf{Y}(t-\tau_1),\ldots,\mathbf{Y}(t-\tau_q),t)d\mathbf{W}^*(t) = B(t)\left[P(t)\left[\left(C(t)C(t)^T\right)^{1/2}\right]^+ C(t)Q(t)d\mathbf{W}(t)+P(t)d\mathbf{W}^{**}(t)\right],$$

并利用式（7）中 $B(t)$ 的表达式，我们得到

$$B(\mathbf{Y}(t),\mathbf{Y}(t-\tau_1),\ldots,\mathbf{Y}(t-\tau_q),t)d\mathbf{W}^*(t) = G\left(\mathbf{Y}(t),\mathbf{Y}(t-\tau_1),\ldots,\mathbf{Y}(t-\tau_q),t\right)d\mathbf{W}(t),$$

这证明了 $\mathbf{Y}(t)$ 是（6）的样本路径解。

反过来，假设给定一个维纳轨迹 $\mathbf{W}^*(t)$，其对应的 (6) 式的样本路径解为 $\mathbf{Y}^*(t)$。考虑以下奇异值分解

$$B(\mathbf{Y}^*(t),\mathbf{Y}^*(t-\tau_1),\ldots,\mathbf{Y}^*(t-\tau_q),t) = B(t) = P(t)C(t)Q(t),$$

对于 $0\le t\le T$，其中 $P(t)$ 和 $Q(t)$ 分别是 $n\times n$和 $m\times m$正交矩阵，而 $C(t)$ 又是一个具有 $p\le n$ 正对角元素的 $n\times m$ 矩阵。我们可以将 $0\le t\le T$ 的维纳轨迹 $\mathbf{W}(t)$ 定义为

$$\mathbf{W}(t) = \int_0^t Q(s)^T C(s)^+\left[C(s)C(s)^T\right]^{1/2}P(s)^T d\mathbf{W}^*(s) + \int_0^t Q(s)^T d\mathbf{W}^{***}(s), \tag{8}$$

其中，$\mathbf{W}^{***}(s)$ 是一个长度为 m 的向量，前 p 个元素为零，接下来的 $m-p$ 个元素为独立维纳过程。按照上述相同的方法，我们可以证明，与维纳轨迹 $\mathbf{W}^*(t)$ 相对应的随机时滞微分方程 (6) 的解 $\mathbf{X}^*(t)$，也是随机时滞微分方程 (5) 中与式 (8) 给出的维纳轨迹 $\mathbf{W}(t)$ 相对应的解。因此，随机时滞微分方程系统 (5) 和 (6) 的解具有相同的样本路径。 □

综合来看，**定理 2.1** 和**2.2** 表明，任何具有以下形式的随机时滞微分方程

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{f}\left(\mathbf{Y}(t),\mathbf{Y}(t-\tau_{m_1+1}),\ldots,\mathbf{Y}(t-\tau_m)\right)dt + Qd\mathbf{W}(t), \tag{9}$$

等价于模型 (2)，只要 $QQ^T = V\,(= HH^T)$。这包括系统 (3) 具有方阵 Q的特殊情况，但不一定必须如此，前提是满足条件 $QQ^T = HH^T$。该结果的重要性在于，由于通常涉及大量反应，通过允许将一个 $N\times(2m-m_2)$ 矩阵 H 替换为列数可能少得多的矩阵，可以显著降低所得随机时滞微分方程模型的计算复杂度。

3 推导随机时滞微分方程的算法

在确立了系统 (2) 和 (9) 的等价性之后，我们来介绍一种求解函数**f** 和矩阵 Q 的替代方法，该方法扩展了此前在 [9, 45] 中针对无时滞系统提出的方法。回顾一下，$\mathbf{Y}(t) = (Y_1(t)\ Y_2(t) \dots, Y_N(t))^T$是一个连续随机变量向量，表示时刻 t 各分子物种的数量，其中前m_1 个反应为非延迟反应，反应 m_1+1 至 m_2 为延迟非消耗反应，其对应的时间延迟为 $\tau_{m_1+1}, \dots, \tau_{m_2}$，其余反应为消耗型时滞反应，时间延迟为 $\tau_{m_2+1}, \dots, \tau_{m}$。我们假设 Δt 足够小，因此在此时间间隔内，状态变量至多发生一次变化，该变化由状态变化向量表示；若其为消耗型时滞反应，则我们以与 DCME (1) 中相似的方式将其状态变化向量拆分为两个向量：一个表示反应物的变化，另一个表示产物的变化。这些状态变化及其对应概率均列于表1。利用这张可能状态变化表，可以计算足够小的Δt下状态变化 $\Delta\mathbf{Y}$ 的期望和协方差矩阵。

阶数为 Δt 的期望向量为

$$\mathbb{E}(\Delta\mathbf{Y}) \approx \sum_{i=1}^{2m-m_2} P_i(\Delta\mathbf{Y})_i \Delta t = \boldsymbol{\mu}\Delta t,$$

协方差矩阵则通过仅保留阶数为 Δt 的项得到，即

$$\begin{aligned}\operatorname{cov}(\Delta\mathbf{Y}) &= \mathbb{E}\left[(\Delta\mathbf{Y})(\Delta\mathbf{Y})^T\right] - \mathbb{E}\left[\Delta\mathbf{Y}\right]\left(\mathbb{E}\left[\Delta\mathbf{Y}\right]\right)^T \approx \mathbb{E}\left[(\Delta\mathbf{Y})(\Delta\mathbf{Y})^T\right] \\ &= \sum_{i=1}^{2m-m_2} P_i(\Delta\mathbf{Y})_i (\Delta\mathbf{Y}_i)^T \Delta t = \Sigma\Delta t.\end{aligned}$$

容易证明，对于方程 (2) 中的矩阵 H $HH^T = \Sigma$，因此，使用表1求得的矩阵 Σ 与矩阵 V 相同。

总而言之，要为具有时滞 $\{\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_q\}$ 的模型推导随机时滞微分方程模型，首先必须编制一张包含所有可能状态变化的表，并明确区分消耗反应。然后利用此表求出漂移向量 $\boldsymbol{\mu}$ 和协方差（扩散）矩阵 Σ，进而求出满足 $QQ^T = \Sigma$ 的矩阵 Q 。由此得到的 Itô 随机时滞微分方程模型形式如下

$$\begin{cases} d\mathbf{Y}(t) = \boldsymbol{\mu}dt + Qd\mathbf{W}(t), \\ \mathbf{Y}(t) = \boldsymbol{\varphi}(t) \quad \text{for} \quad t \in [-\tau, 0], \end{cases} \tag{10}$$

其中 τ = 最大值 $\{\tau_1, \dots, \tau_q\}$，$\mathbf{W}(t)$ 是由独立维纳过程组成的向量。需要注意，状态变化表中各项的排列顺序无关紧要，因为每一项都对应其各自的概率。此外，如果两项（或多项）具有相同的状态变化向量，则可以将这些项合并为一项，其对应概率为各项概率之和。这样可以缩小状态变化表的规模，但不会影响漂移向量或扩散矩阵。

注释*1.* 为使表示时滞化学朗之万方程（*CLE*）的随机时滞微分方程模型（*2*）能够很好地近似原始的延迟化学主方程（*1*），必须满足某些假设。其中第一个假设是所谓的跃迁条件 *[46]*，该条件指出存在某个$\Delta t > 0$，使得所有反应a_j的倾向函数在时间区间 $[t, t+\Delta t]$内保持不变。由此可知，在区间 $[t, t+\Delta t]$内发生的反应数 R_j 服从参数为$a_j(x)\Delta t$的泊松分布，其中$X(t) = x$。在附加假设下，即Δt 不仅足够小以满足跃迁条件，而且足够大以满足$a_j(x)\Delta t \gg 1$，可以用具有相同均值和方差的正态随机变量近似每个泊松随机变量，$P_j(a_j(x)\Delta t) \approx \mathcal{N}_j(a_j(x)\Delta t, a_j(x)\Delta t) = a_j(x)\Delta t + \mathcal{N}_j(0, 1)$ *[46]*。当所涉及的物种数较大时，这两个条件都能得到满足 *[47, 48]*，，但这只是一个充分条件；*Grima*等人 *[48]* 已经证明，在某些情况下，即使物种数相对较少，*CLE*仍然能够很好地近似 *CME*。*CLE*的另一种推导方法见于*M´elyk´uti*等人 *[49]*, 的研究，其中表明*CLE*构成一个由等价方程组成的参数族。对于延迟化学朗之万方程，还需要额外假设 $P(X - \nu_j, t; X_\tau, t-\tau_j) \approx P(X - \nu_j, t) \times P(X_\tau, t-\tau_j)$，这实际上意味着时滞足够大，从而确保在时间区间 $[t-\tau_j, t]$内发生更多反应，使得时间 $t-\tau_j$ 和 t 处系统状态之间的耦合较弱 *[25]*。

4 个示例

为说明上一节提出的方法如何用于推导和模拟包含消耗型时滞反应与非消耗型时滞反应的随机模型，下面

我们将考察两个具体示例，其中平均场确定性类比的特征分别是单稳态稳态，或两个稳态之间的双稳态。

4.1 例1

考虑一个由两种分子物种组成的系统，其在时刻 t 的状态由向量$\mathbf{X}(t) = (X(t)\ Y(t))$ 描述，它们通过以下一组反应相互作用

$$R_1 : \varnothing \xrightarrow{b} X, \quad R_2 : X \xrightarrow{d} \varnothing, \quad R_3 : Y \xrightarrow{d} \varnothing, \quad R_4 : X + Y \xrightarrow{a,\tau_4} 2Y, \quad R_5 : Y \xrightarrow{c,\tau_5} X, \tag{11}$$

其中，瞬时反应用实线箭头表示，时滞反应用虚线箭头表示，所有反应速率均标注在相应箭头上方。该系统有三个无时滞反应 R_1 到 R_3，反应 R_4 是非消耗型时滞反应，反应 R_5 是消耗型时滞反应。使用上一节的记号，我们引入 $m_1 = 3$、 $m_2 = 4$和 $m = 5$ 作为反应总数。

根据质量作用定律，我们得到一个描述平均场浓度确定性演化的微分方程组 n-物种 X 和 Y的平均场浓度

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= b - dX(t) - aX(t-\tau_4)Y(t-\tau_4) + cY(t-\tau_5), \\ \frac{dY}{dt} &= aX(t-\tau_4)Y(t-\tau_4) - cY(t) - dY(t). \end{aligned} \tag{12}$$

该模型最多有两个稳态： $E_1 = (b/d,\ 0)$ 和 $E_2 = ((c+d)/a,\ (ab - d(c+d))/ad)$。$E_1$ 在任意 τ_4 和 τ_5 下，当 $ab < d(c+d)$ 时稳定；当 $ab > d(c+d)$ 时，无论时滞取何值都不稳定。在后一种情况下，第二个稳态是可行的，即其两个分量均为正。

为推导随机时滞微分方程模型，我们将$\mathbf{Y}(t) = (Y_1(t)\ Y_2(t))$视为描述物种 X 和 Y 的数量以及时间 t的连续随机变量向量。按照上一节所述的方法，我们得出需要纳入 $2m - m_2 = 6$ 种状态变化。假设 Δt 足够小，从而确保在此短时间间隔内，状态变量至多发生一次变化，这些状态变化及其概率如表2所示。

表2：短时间间隔 Δt内可能发生的状态变化 $\Delta\mathbf{Y}$ 。

i	$(\Delta\mathbf{Y})_i^T$	概率 $P_i\Delta t$
1	$(1,\ 0)$	$b\Delta t$
2	$(-1,\ 0)$	$dY_1(t)\Delta t$
3	$(0,\ -1)$	$dY_2(t)\Delta t$
4	$(-1,\ 1)$	$aY_1(t-\tau_4)Y_2(t-\tau_4)\Delta t$
5	$(0,\ -1)$	$cY_2(t)\Delta t$
6	$(1,\ 0)$	$cY_2(t-\tau_5)\Delta t$
7	$(0,\ 0)$	$1 - \sum_{i=1}^{6} P_i\Delta t$

利用表2，可得期望向量 $\mathbb{E}(\Delta\mathbf{Y})$ 和协方差矩阵 $\mathrm{cov}(\Delta\mathbf{Y})$，其阶数为 Δt

$$\mathbb{E}(\Delta\mathbf{Y}) \approx \sum_{i=1}^{6} P_i(\Delta\mathbf{Y})_i\Delta t = \boldsymbol{\mu}\Delta t \quad \Longrightarrow \quad \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} P_1 - P_2 - P_4 + P_6 \\ P_4 - P_3 - P_5 \end{pmatrix},$$

and

$$\mathrm{cov}(\Delta\mathbf{Y}) \approx \sum_{i=1}^{6} P_i(\Delta\mathbf{Y})_i(\Delta\mathbf{Y}_i)^T\Delta t = \Sigma\Delta t \quad \Longrightarrow \quad \Sigma = \begin{pmatrix} P_1 + P_2 + P_4 + P_6 & -P_4 \\ -P_4 & P_3 + P_4 + P_5 \end{pmatrix}.$$

现在将矩阵 Q 定义如下，

$$Q = \begin{pmatrix} \sqrt{P_1 + P_2 + P_6} & -\sqrt{P_4} & 0 \\ 0 & \sqrt{P_4} & \sqrt{P_3 + P_5} \end{pmatrix},$$

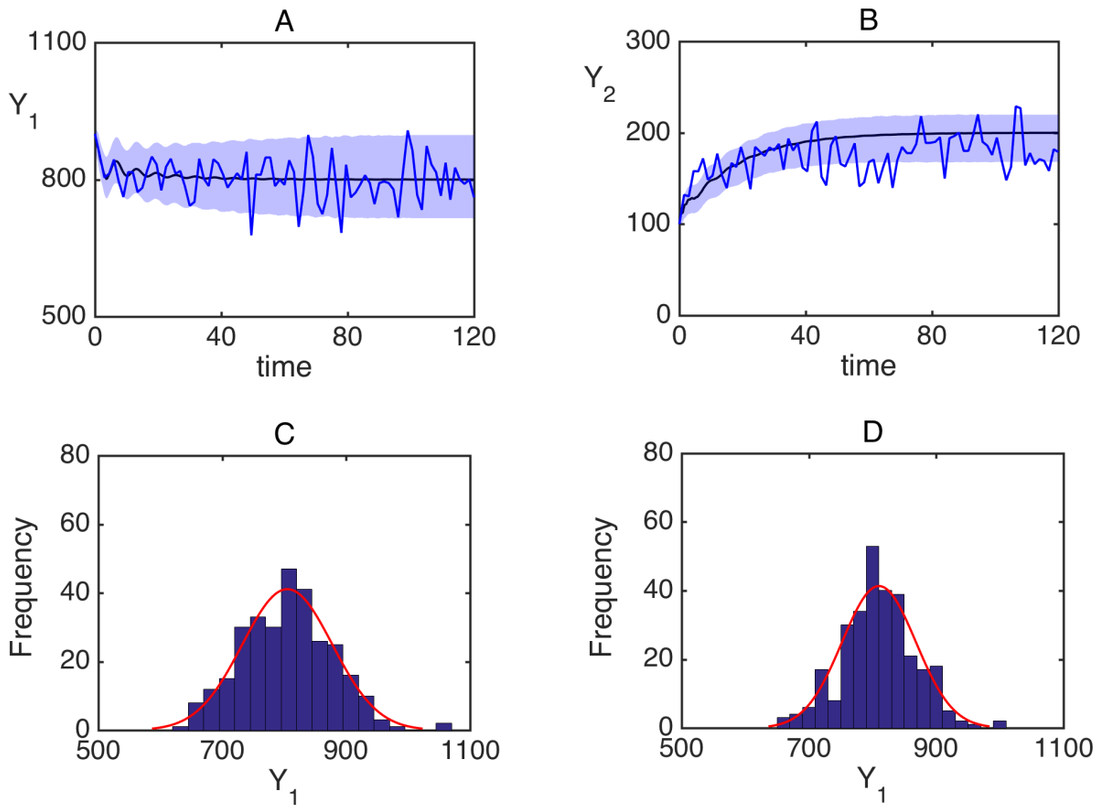


图 1：(a)、(b) 随机时滞微分方程 (13) 的数值模拟，其中蓝色阴影区域表示 10000 次模拟均值的一个标准差范围。蓝色曲线表示模型 (13) 的一次随机实现，黑色曲线表示确定性模型 (12) 的解。(c) 和 (d) 分别展示了使用随机时滞微分方程和延迟随机模拟算法进行 300 次模拟后，变量 Y_1 在 $t = 120$ 处取值的频率分布，并以红色曲线表示正态分布拟合。参数值为 $a = 0.005$、$b = 1000$、$c = 1$、$d = 1$、$\tau_4 = 1$、$\tau_5 = 3.5$。

那么，2×3 矩阵 Q 满足 $QQ^T = \Sigma$，因此 Itˆo 随机时滞微分方程模型的形式为

$$\begin{cases} d\mathbf{Y}(t) = \boldsymbol{\mu} dt + Q d\mathbf{W}(t), \\ \mathbf{Y}(t) = \boldsymbol{\varphi}(t) \quad \text{for} \quad t \in [-\tau, 0], \end{cases} \tag{13}$$

其中 $\mathbf{W}(t) = (W_1(t)\ W_2(t)\ W_3(t))^T$ 是由三个独立维纳过程组成的向量，$\tau = \max\{\tau_4, \tau_5\}$，而 $\boldsymbol{\varphi}(t)$ 是初始条件向量。值得注意的是，矩阵 Q 仅为 2×3，而非 2×6（原始随机时滞微分方程表述 (2) 中的形式），因此计算所需的独立维纳过程数量减少了一半。

为了对模型 (13) 进行数值求解，我们采用强预测校正法，并将漂移系数的隐式程度设为 $1/7$，因为取此值时，该方法的稳定区域最大 [50, 51]。我们选择参数值，使稳态 E_2 可行且具有确定性稳定性。初始条件取为

$$(Y_1(s), Y_2(s)) = (900, 100), \quad s \in [-\tau_{max}, 0], \quad \tau_{max} = \max\{\tau_4, \tau_5\}. \tag{14}$$

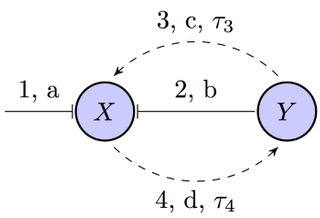
图 1 显示了模型 (13) 在初始条件 (14) 下进行 10,000 次实现的数值解结果。由于稳态 E_2 在确定性意义下是稳定的（且系统位于其吸引域内），确定性模型 (12) 的解趋近于该稳态，同时最初呈现出一些衰减振荡，这与 E_2 的特征值为复数且实部略小于零有关。从随机意义上看，均值非常接近确定性轨迹，因为它遵循相同的确定性方程组 [52],；我们还观察到，随着时间推移，随机解的方差趋于某个稳定水平。还可以注意到，尽管平均动力学仿照确定性模型的行为，单个随机实现仍表现出持续振荡，这种现象称为相干共振或随机放大 [53, 54]。

尽管我们知道，随机时滞微分方程只能近似描述真实的随机动力学，但在图 1(c) 和 (d) 中，我们比较了随机时滞微分方程模型 (13) 的解所得到的某一物种取值分布，与使用 Cai [33] 提出并在 Python [55] 的 StochPy 软件包中实现的精确延迟随机模拟算法得到的等效分布。可以看到，两种分布吻合良好，这进一步支持将随机时滞微分方程用作对具有消耗型时滞和非消耗型时滞的系统进行随机模拟的有效工具。值得注意的是，随机时滞微分方程和延迟随机模拟算法的代码均以 Python 实现，并且运行于

同一台配备 2.6GHz i7-3720 处理器的笔记本电脑上，随机时滞微分方程模型每次运行平均仅耗时 0.1 秒，而延迟随机模拟算法每次运行平均耗时 55.2 秒。这表明在不影响所得分布准确性的前提下，运行速度大幅提升。

4.2 示例 2

在各种生物和化学模型的研究中，人们已广泛讨论了负反馈是系统产生振荡的必要条件，而正反馈则是实现多稳态所必需的，参见例如 [56, 57, 58] 及其中的参考文献。作为第二个例子，我们考虑 Wilhelm [58] 提出的一个具有正反馈和负反馈的模型。该模型的反应物、反应以及表示化学动力学的常微分方程数量都很少，可以说是最小的双稳态化学反应系统。此模型由两种物种X 和 Y 组成，它们的相互作用如下图所示



这对应于以下反应系统

$$R_1 : X \xrightarrow{a} \varnothing, \quad R_2 : X + Y \xrightarrow{b} Y, \quad R_3 : Y \xrightarrow{c,\tau_3} 2X, \quad R_4 : 2X \xrightarrow{d,\tau_4} Y, \tag{15}$$

与前文一样，实线箭头表示瞬时反应，虚线表示时间延迟反应。我们还假设反应 R_1 和 R_2 没有延迟，反应 R_3 是非消耗型时滞反应，而 R_4 是消耗型时滞反应。使用上一节中的记号，可得 $m_1 = 2$、 $m_2 = 3$和 $m = 4$。

应用质量作用定律，可得到一个由两个常微分方程组成的系统，用于描述化学物种 X 和 Y的平均场浓度动态:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= 2cY(t-\tau_3) - dX(t)^2 - bX(t)Y(t) - aX(t), \\ \frac{dY}{dt} &= dX(t-\tau_4)^2 - cY(t-\tau_3). \end{aligned} \tag{16}$$

对于任意参数值，该系统都有一个平凡稳态 $(X_0, Y_0) = (0,0)$；若满足$cd > 4ab$，还存在另外两个稳态

$$(X^*, Y^*) = \frac{c}{2b}\left(1 \pm \sqrt{1 - 4\frac{ab}{cd}}\right).$$

为了推导该模型的 SDDE 表示，我们引入一个由连续随机变量构成的向量 $\mathbf{Y} = (Y_1(t)\ Y_2(t))$，其分量表示任意给定时刻 t化学物种 X和 Y的数量。在这种情况下，在任意无穷小时间间隔 Δt 内需要考虑 $2m - m_2 = 5$ 种不同的转变，其概率及相应的状态变化列于下表

表 3：短时间间隔 Δt内可能发生的状态变化 $\Delta\mathbf{Y}$ 。

i	$(\Delta\mathbf{Y})_i^T$	概率 $P_i\Delta t$
1	$(-1,\ 0)$	$aY_1(t)\Delta t$
2	$(-1,\ 0)$	$bY_1(t)Y_2(t)\Delta t$
3	$(2,\ -1)$	$cY_2(t-\tau_3)\Delta t$
4	$(-1,\ 0)$	$dY_1(t)^2\Delta t$
5	$(0,\ 1)$	$dY_1(t-\tau_4)^2\Delta t$
6	$(0,\ 0)$	$1 - \sum_{i=1}^{5} P_i\Delta t$

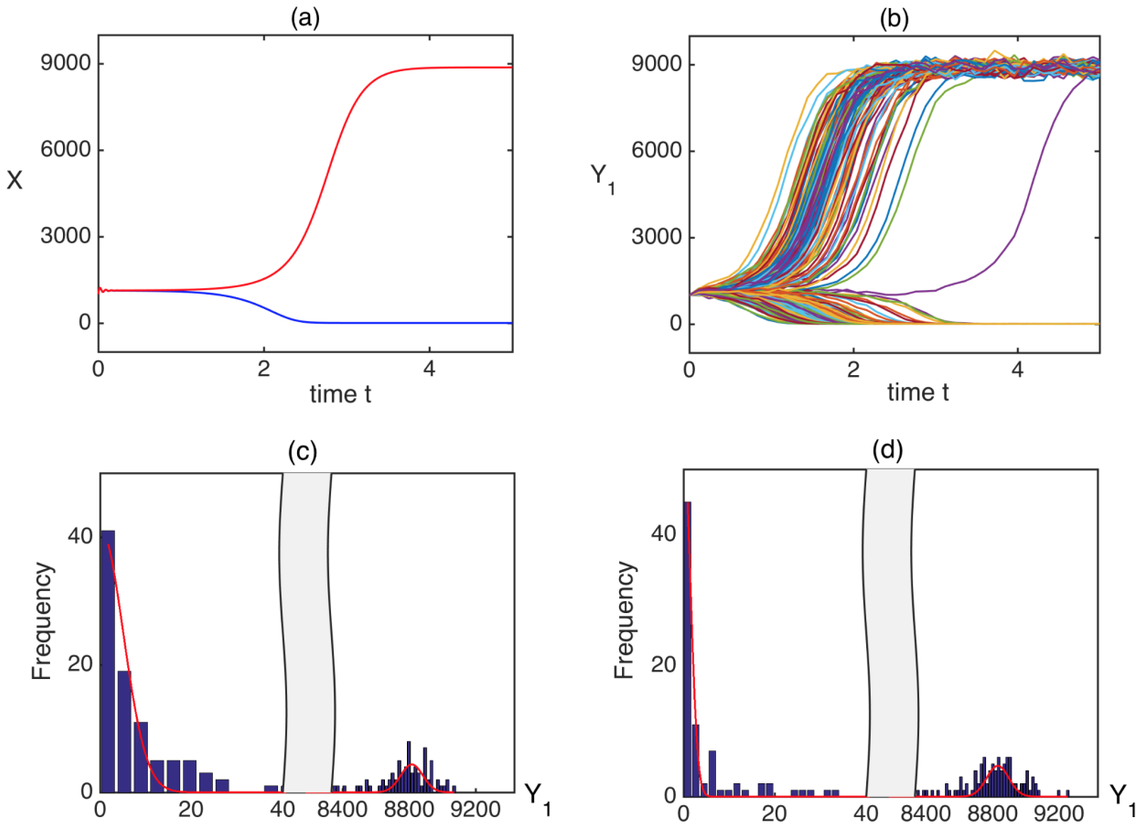


图2：（a）在 $s \in [-0.03, 0]$上，对具有初始条件（$X_0(s)$ $Y_0(s)$）=(1000，395)（红色）和（$X_0(s)$ $Y_0(s)$）=(1000，392)（蓝色）的确定性模型（16）进行数值求解。（b）在 $s \in [-0.03, 0]$ 上，对具有初始条件（$X_0(s)$ $Y_0(s)$）=(1000，392)的随机时滞微分方程（17）进行数值模拟，共进行200次实现。（c）和（d）分别显示了使用随机时滞微分方程和延迟随机模拟算法得到的变量 Y_1 在 $t = 3$ 处取值的频率分布，以及对双正态分布的拟合结果（红色）。参数值为 $a = 10$、 $b = 0.005$、 $c = 50$、$d = 0.01$、 $\tau_3 = 0.01$、 $\tau_4 = 0.03$。

这立即给出了期望向量的 Δt 阶近似

$$\mathbb{E}(\Delta \mathbf{Y}) \approx \sum_{i=1}^{5} P_i (\Delta \mathbf{Y})_i \Delta t = \boldsymbol{\mu} \Delta t \quad \Longrightarrow \quad \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} -P_1 - P_2 + 2P_3 - P_4 \\ -P_3 + P_5 \end{pmatrix},$$

以及协方差矩阵

$$\mathrm{cov}(\Delta \mathbf{Y}) \approx \sum_{i=1}^{6} P_i (\Delta \mathbf{Y})_i (\Delta \mathbf{Y}_i)^T \Delta t = \Sigma \Delta t \quad \Longrightarrow \quad \Sigma = \begin{pmatrix} P_1 + P_2 + 4P_3 + P_4 & -2P_3 \\ -2P_3 & P_3 + P_5 \end{pmatrix}.$$

引入矩阵 Q 如下,

$$Q = \begin{pmatrix} \sqrt{P_1 + P_2 + P_4} & 2\sqrt{P_3} & 0 \\ 0 & -\sqrt{P_3} & \sqrt{P_5} \end{pmatrix},$$

可确保其满足条件 $QQ^T = \Sigma$，因此，系统 (15) 的 Itˆo 随机时滞微分方程模型形式为

$$\begin{cases} d\mathbf{Y}(t) = \boldsymbol{\mu} dt + Q d\mathbf{W}(t), \\ \mathbf{Y}(t) = \boldsymbol{\varphi}(t) \quad \text{for} \quad t \in [-\tau, 0], \end{cases} \tag{17}$$

其中 $\mathbf{W}(t) = (W_1(t)\ W_2(t)\ W_3(t))^T$ 为由三个独立维纳过程构成的向量， $\tau = \max\{\tau_3, \tau_4\}$，且 $\boldsymbol{\varphi}(t)$ 为初始条件向量。与第一个示例类似，我们将计算所需的独立维纳过程数量从 5 个减少到了 3 个。

对于时滞 τ_3 和 τ_4的每一种特定取值，确定性模型 (16) 都表现出双稳态：在相同的参数值下，解会根据初始条件，趋近于平凡稳态 (0，0) 或非平凡平衡态 (X^*， Y^*)。图2(a) 展示了这种行为：变量 Y 的初始值仅有很小差异时，初始值 Y较大的解会趋向于 (X^*， Y^*)，而初始值 Y较小的解则趋近于稳态 (0，0)。对于相同的参数值和时滞，若选择使确定性模型趋近于稳态 (0，0) 的初始条件，那么对于随机时滞微分方程模型 (17)，我们

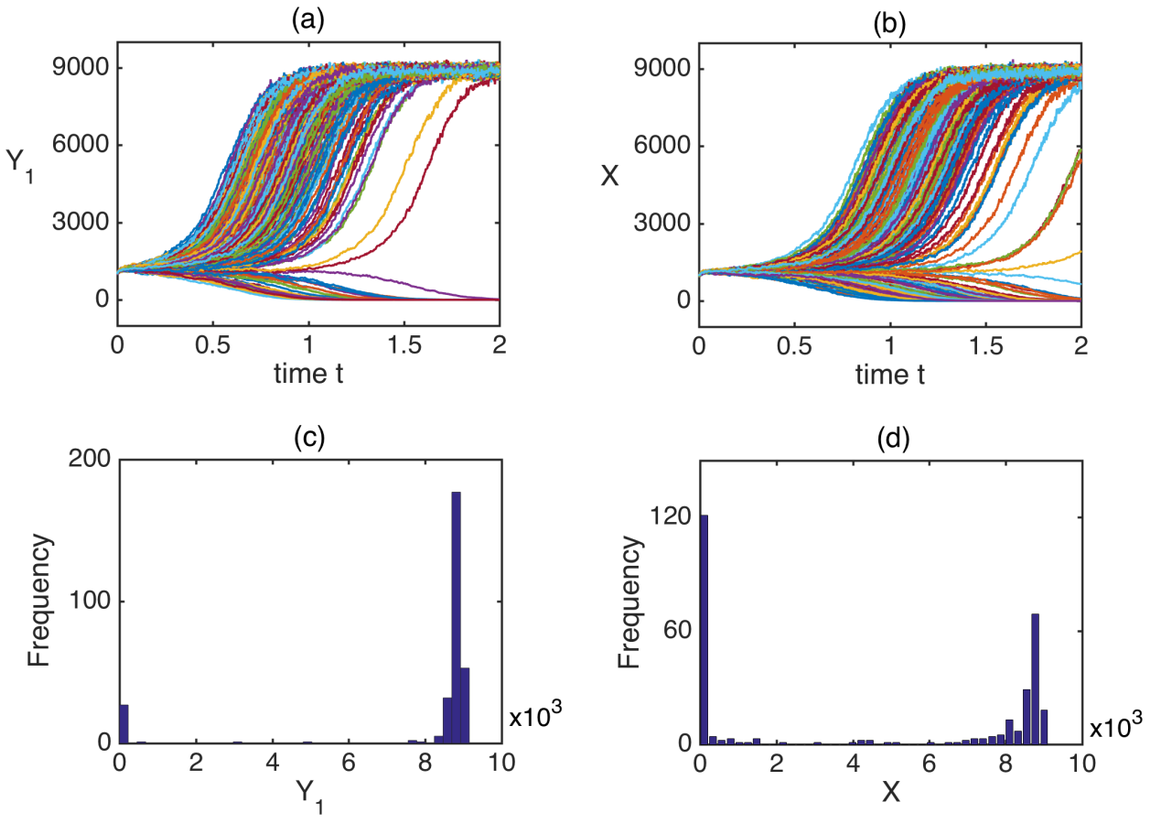


图3：(a) 随机时滞微分方程（17）的数值解，初始条件为（$X_0(s)$ $Y_0(s)$） =(1000,392)，在 $s \in [-0.003, 0]$ 上进行300次实现。(b) 使用延迟随机模拟算法，采用初始条件（$X_0(s)$ $Y_0(s)$） =(1000,392)，对模型（15）进行数值求解，在 $s \in [-0.003, 0]$ 上进行300次实现。(c)和(d)分别展示了使用随机时滞微分方程和延迟随机模拟算法时，变量 Y_1 在 $t = 1.5$ 处取值的频率分布。参数值为 $a = 10$, $b = 0.005$, $c = 50$, $d = 0.01$, $\tau_3 = 0.001$, $\tau_4 = 0.003$。

会观察到，解以一定概率趋近于两个稳态之一，如图2(b)所示。将频率的概率分布与通过延迟下一反应法 [15], 求解原模型所得的等效概率分布进行比较——该方法是 StochPy 包中实现的另一种精确延迟随机模拟算法 [55], ——我们再次观察到二者在定性上吻合良好，同时计算时间大幅缩短。

此前，研究者已从系统规模不太大的角度，对非延迟 [46, 48] 系统和延迟 [25] 系统中的化学朗之万方程对化学主方程的近似有效性进行了数值研究。回到<条款>注释1</条款>，我们考察了足够小的时滞如何影响该近似的精度；这些时滞可能会违反推导延迟化学朗之万方程时所依据的某项假设，即时刻 $t - \tau_j$和 t的系统状态之间存在弱耦合。为研究这一问题，我们将所有参数值固定为图2中的设置，保持物种数量较大，同时将两个时滞都缩小为原来的十分之一。如图3所示，相应的模拟结果表明，尽管使用随机时滞微分方程和精确的延迟随机模拟算法得到的解的暂态曲线总体差异似乎较小，但这些解的细节却大不相同。模拟结束时，随机时滞微分方程模型的解中只有10%趋近平凡稳态，而使用延迟随机模拟算法得到的解中，这一比例升至45%。此外，观察概率分布曲线可发现，与随机时滞微分方程模型在$Y_1 = Y^*$ 附近出现的更高峰值相比，使用延迟随机模拟算法时，解在 $Y_1 = 0$ 附近的聚集程度更高。这表明，基于随机时滞微分方程的模型通常能够为带时滞随机系统的随机动力学提供计算效率较高的近似；但当时滞极小时，这些模型所提供近似的精度可能会降低，因此有必要使用延迟随机模拟算法来模拟其动力学。

5 讨论

本文展示了随机时滞微分方程模型的多种替代表述，这些表述在概率分布和样本路径方面均等价。利用这种等价性，我们提出了一种算法，可针对包含消耗型时滞反应和非消耗型时滞反应的系统，从延迟化学主方程推导出计算效率较高的伊藤随机时滞微分方程。在一个由两种化学物种通过五个非时滞反应、非消耗型时滞反应和消耗型时滞反应相互作用的系统示例上进行的数值模拟表明，这些分布.....

通过这类随机时滞微分方程得到的解能够很好地近似精确动力学，同时速度显著快于延迟随机模拟算法。类似地，双稳态化学反应模型的随机时滞微分方程表述所得结果，与使用延迟随机模拟算法计算出的精确解吻合良好。不过，需要注意的是，本文所述的随机时滞微分方程模型只能在某些条件下准确近似底层随机动力学；当时滞较小时，这种近似的准确性可能会下降，双稳态示例中就观察到了这一现象。

在许多情况下，离散时间延迟（实际上由 δ-函数表示）可以合理地近似描述各种非瞬时发生的生物过程。然而，在某些情况下，这种描述并不充分，更适合用适当的概率分布 [59] 来表示时滞。一个例子是流行病随机模型，其中传染期的概率分布与 Γ 分布更为接近；这种分布介于固定时长和指数分布的传染期之间 [21]。通过设置若干感染阶段来表示这类分布，让个体逐步经过各个阶段，并在每个阶段停留一段服从指数分布的时间，便可以推导出描述其动力学的主方程，并由此解析地得到随机振荡的功率谱[60]。采用这种方法（在其他领域称为“线性链技巧”） [61], ，实际上可以避免在模型中引入延迟分布，从而大大降低所得随机微分方程系统的数值求解难度。Barrio等人 [62] 提出了一种有些类似但方向相反的策略，通过将反应序列合并为更小的系统来简化较长的连续反应链；这在使用随机模拟算法时带来了改进。然而，在许多现实情形中，延迟分布并不能得到简化。未来，我们将探讨如何把本文提出的方法推广到具有分布式时滞的随机模型中。

参考文献

[1] P. S. Swain、M. B. Elowitz 和 E. D. Siggia，《基因表达随机性中的内在与外在贡献》，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，第 99 卷，第 20 期，页码 12795–12800，2002 年。[2] E. M. Ozbudak、M. Thattai、I. Kurtser、A. D. Grossman 和 A. van Oudenaarden，《单个基因表达中的噪声调控》，《自然遗传学》，第 31 卷，页码 69–73，2002 年。[3] M. S. Chan 和 V. S. Isham，《血吸虫病免疫流行病学的随机模型》，《数学生物科学》，第 151 卷，页码 179–198，1998 年。[4] R. M. Ribeiro 和 S. Bonhoeffer，《原发性 HIV 感染的随机模型：治疗的最佳时机》，《艾滋病》，第 13 卷，页码 351–357，1999 年。[5] Y. Yuan 和 L. J. S. Allen，《病毒与免疫系统动力学的随机模型》，《数学生物科学》，第 234 卷，页码 84–94，2011 年。[6] L. J. S. Allen，《随机流行病模型导论》，载于数理流行病学（F. Brauer、P. van den Driessche 和 J. Wu 编），页码 81–130，柏林：施普林格，2008 年。[7] T. Britton，《随机流行病模型：综述》，《数学生物科学》，第 225 卷，页码 24–35，2010 年。[8] J. H. Matis 和 T. R. Kiffe，随机种群模型。施普林格，2000 年。[9] E. J. Allen，使用 *Itˆo* 随机微分方程建模，第 22 卷。Springer Science & Business Media，2007 年。[10] N. G. van Kampen，物理与化学中的随机过程。Elsevier，1992 年。[11] C. W. Gardiner，物理、化学与自然科学随机方法手册。施普林格，2004 年。[12] D. T. Gillespie，《耦合化学反应的精确随机模拟》，*J. Chem. Phys.*，第 81 卷，页码 2340–2361，1977 年。[13] Y. Cao、G. D. T. 和 L. R. Petzold，《慢尺度随机模拟算法》，*J.Chem. Phys.*，第 122 卷，页码 014116，20-4。[14] M. A. Gibson 和 J. Bruck，《含有许多物种和通道的化学系统的高效精确随机模拟》，《物理化学杂志*A*辑》，第 104 卷，页码 1876–1889，2000 年。[15] D. F. Anderson，《一种用于模拟具有时变倾向率和时滞的化学系统的改进型下一反应法》，*J. Chem. Phys.*，第 127 卷，页码 214107，2007 年。

[16] A. J. Ekanayake 和 L. J. S. Allen，《高阶矩闭合近似下马尔可夫链与随机微分方程种群模型的比较》，Stoch. Anal. Appl.，第 28 卷，页码 907–927，2010 年。[17] D. J. Warne、R. E. Baker 和 M. J. Simpson，《随机生化反应网络的模拟与推断算法：从基本概念到最新进展》，J. Roy. Soc. Interface，第 16 卷，页码 20180943，2019 年。[18] H. Hirata、S. Yoshiura、T. Ohtsuka、Y. Bessho、T. Harada、K. Yoshikawa 和 R. Kageyama，《负反馈环调控的 bhlh 因子 hes1 振荡表达》，《科学》，第 298 卷，页码 840–843，2002 年。[19] M. H. Jensen、K. Sneppen 和 G. Tiana，《hes1 蛋白基因表达中的持续振荡与时滞》，FEBS Lett.，第 541 卷，页码 176–177，2003 年。[20] H. W. Hethcote、M. A. Lewis 和 P. van den Driessche，《具有时滞和非线性感染率的流行病学模型》，J. Math. Biol.，第 27 卷，页码 49–64，1989 年。[21] A. L. Lloyd，《流行病模型中传染期的现实分布：持续性与动力学模式的变化》，Theor. Popul. Biol.，第 60 卷，页码 59–71，2000 年。[22] Y. Kuang，《时滞微分方程：及其在种群动力学中的应用》。Academic Press，1995 年。[23] D. Bratsun、D. Volfson、L. S. Tsimring 和 J. Hasty，《时滞诱导的基因调控随机振荡》，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，第 102 卷，第 41 期，页码 14593–14598，2005 年。[24] M. Barrio、K. Burrage、A. Leier 和 T. Tian，《Hes1 的振荡调控：离散随机时滞建模与模拟》，PLoS Comput. Biol.，第 2 卷，第 9 期，页码 e117，2006 年。[25] T. Tian、K. Burrage、P. M. Burrage 和 M. Carletti，《基因调控网络的随机时滞微分方程》，J. Comput. Appl. Math.，第 205 卷，第 2 期，页码 696–707，2007 年。[26] A. Leier 和 T. T. Marquez-Lago，《时滞化学主方程：直接解与闭式解》，Proc. R. Soc. A，第 471 卷，第 2179 期，页码 20150049，2015 年。[27] T. Galla，《随机时滞系统中的内在涨落：理论描述及其在简单基因调控模型中的应用》，Phys. Rev. E，第 80 卷，第 2 期，页码 021909，2009 年。[28] S. Guillouzic、I. L’Heureux 和 A. Longtin，《随机时滞微分方程的小延迟近似》，Phys. Rev. E，第 59 卷，第 4 期，页码 3970，1999 年。[29] N. E. Phillips、C. S. Manning、T. Pettini、V. Biga、E. Marinopoulou、P. Stanley 等，《miR-9/Hes1 振荡网络中的随机性可解释分化时机的克隆异质性》，Elife，第 5 卷，页码 e16118，2016 年。[30] T. Brett 和 T. Galla，《具有分布式时滞的随机过程：化学朗之万方程与线性噪声近似》，Phys. Rev. Lett.，第 110 卷，页码 250601，2013 年。[31] T. Brett 和 T. Galla，《具有时滞的随机系统的高斯近似：化学朗之万方程及其在布鲁塞尔振荡器系统中的应用》，J. Chem. Phys.，第 140 卷，页码 124112，2014 年。[32] E. Zavala 和 T. T. Marquez-Lago，《时滞在负反馈基因回路中诱发新的随机效应》，Biophys. J.，第 106 卷，第 2 期，页码 467–478，2014 年。[33] X. Cai，《具有时滞的耦合化学反应的精确随机模拟》，J. Chem. Phys.，第 126 卷，第 12 期，页码 124108，2007 年。[34] V. H. Thanh、C. Priami 和 R. Zunino，《对具有随机噪声和时滞的生化反应进行高效的基于拒绝法的模拟》，J. Chem. Phys.，第 141 卷，第 13 期，页码 134116，2014 年。[35] V. H. Thanh、R. Zunino 和 C. Priami，《对具有噪声和时滞的生化反应进行高效随机模拟》，J. Chem. Phys.，第 146 卷，第 8 期，页码 084107，2017 年。[36] T. T. Marquez-Lago、A. Leier 和 K. Burrage，《概率分布时滞：将空间效应纳入时间模型》，BMC Syst. Biol.，第 4 卷，页码 19，2010 年。[37] Y. Niu、K. Burrage 和 C. Zhang，《模拟时滞生化反应系统的多尺度方法》，IET Syst. Biol.，第 9 卷，第 1 期，页码 31–38，2015 年。

[38] Y. Niu、C. Zhang 和 K. Burrage，“随机时滞微分方程的强预测-校正近似”，J. Comput. Math.，第 33 卷，第 6 期，第 587—605 页，2015 年。[39] T. D. Frank，“具有时滞的随机系统中的多元马尔可夫过程：在含时滞的随机戈珀茨模型中的应用”，Phys. Rev. E，第 66 卷，第 1 期，第 011914 页，2002 年。[40] T. D. Frank，“具有单个和多个时滞的随机微分方程的克拉默斯-莫亚尔展开：在金融物理学和神经物理学中的应用”，Phys. Lett. A，第 360 卷，第 552–562 页，2007 年。[41] E. J. Allen、L. J. S. Allen、A. Arciniega 和 P. E. Greenwood，“等价随机微分方程模型的构建”，Stoch. Anal. Appl.，第 26 卷，第 2 期，第 274–297 页，2008 年。[42] H. Risken，《福克-普朗克方程：求解方法及其应用》。施普林格出版社，1989 年。[43] D. S. Watkins，《矩阵计算基础》。约翰·威立父子出版公司，1991 年。[44] J. M. Ortega，《矩阵理论：进阶课程》。普莱enum出版社，1987 年。[45] F. Fatehi、S. N. Kyrychko、A. Ross、Y. N. Kyrychko 和 K. B. Blyuss，“自身免疫动力学中的随机效应”，Front. Physiol.，第 9 卷，第 45 页，2018 年。[46] D. T. Gillespie，“化学朗之万方程”，J. Chem. Phys.，第 113 卷，第 1 期，第 297–306 页，2000 年。[47] S. Ilie、H. E. Wayne 和 K. R. Jackson，“生化动力学随机模型的数值解”，Can. Appl. Math. Month.，第 17 卷，第 523–554 页，2009 年。[48] R. Grima、P. Thomas 和 A. V. Straube，“非线性化学福克-普朗克方程和化学朗之万方程有多准确？”，J. Chem. Phys.，第 135 卷，第 084103 页，2011 年。[49] B. M´elyk´uti、K. Burrage 和 K. C. Zygalakis，“通过化学朗之万方程的替代表述快速随机模拟生化反应系统”，J. Chem. Phys.，第 132 卷，第 164109 页，2010 年。[50] Y. Niu、K. Burrage 和 C. Zhang，“模拟时滞生化反应系统的多尺度方法”，IET Syst. Biol.，第 9 卷，第 1 期，第 31–38 页，2014 年。[51] Y. Niu、C. Zhang 和 K. Burrage，“随机时滞微分方程的强预测-校正近似”，J. Comput. Math.，第 33 卷，第 6 期，第 587–605 页，2015 年。[52] L. J. S. Allen，《随机过程导论及其在生物学中的应用》。Chapman and Hall/CRC，2010 年。[53] D. Alonso、A. J. McKane 和 M. Pascual，“流行病中的随机放大”，J. R. Soc. Interface，第 4 卷，第 14 期，第 575–582 页，2007 年。[54] R. Kuske、L. F. Gordillo 和 P. E. Greenwood，“通过易感者-感染者-康复者模型中的相干共振实现持续振荡”，J. Theo. Biol.，第 245 卷，第 3 期，第 459–469 页，2007 年。[55] T. R. Maarleveld、B. G. Olivier 和 F. J. Bruggeman，“Stochpy：用于模拟随机生物过程的综合性友好工具”，PLoS ONE，第 8 卷，第 11 期，第 e79345 页，2013 年。[56] J. E. Ferrell Jr，“信号转导中的自我维持状态：正反馈、双重负反馈和双稳态”，Curr. Opin. Chem. Biol.，第 6 卷，第 140–148 页，2002 年。[57] S. Krishna、S. Semsey 和 M. H. Jensen，“受挫双稳态：在生物系统中设计振荡的一种手段”，Phys. Biol.，第 6 卷，第 036009 页，2009 年。[58] T. Wilhelm，“具有双稳态的最小化学反应系统”，BMC Syst. Biol.，第 3 卷，第 90 页，2009 年。[59] L. F. Lafuerza 和 R. Toral，“时滞系统的随机描述”，Phil. Trans. Roy. Soc. A，第 371 卷，第 20120458 页，2013 年。[60] A. J. Black、McKane, A. J.、A. Nunes 和 A. Parisi，“流行病模型中传染期的现实分布：持续性和动力学模式的变化”，Phys. Rev. E，第 80 卷，第 021922 页，2009 年。[61] N. M. MacDonald，《生物系统中的时滞》。施普林格，1978 年。[62] M. Barrio、A. Leier 和 T. Marquez-Lago，“通过时滞分布简化化学反应网络”，J. Chem. Phys.，第 138 卷，第 104114 页，2013 年。