arXiv:2301.03714v1 [stat.AP] 9 Jan 2023

Biostatistics(2023), **0**, 0, *pp.* 1–35
doi:10.1093/biostatistics/Manuscript˙cohort2

用于估计SARS-CoV-2诊断性RNA和亚基因组RNA病毒动力学及血清转化的联合贝叶斯分层模型

Tracy Q. Dong[1*] 和 Elizabeth R. Brown[1,2]

[1]弗雷德·哈钦森癌症中心疫苗与传染病部

[2]华盛顿大学生物统计学系

qdong@fredhutch.org

Summary

了解严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（SARS-CoV-2）的病毒动力学和免疫抗体，对于制定更有效的 COVID-19 治疗和预防策略至关重要。本文提出一种贝叶斯层级模型，可联合估计反映 SARS-CoV-2 基因组物质的诊断性 RNA 病毒载量、反映活跃病毒复制的亚基因组RNA（sgRNA）病毒载量，以及反映抗体存在情况的血清转化率和发生时间。我们提出的方法考虑了两类病毒载量之间的动态关系和相关结构，能够利用病毒载量数据与抗体数据之间的信息，并识别病毒载量特征及血清转化倾向的潜在相关因素。我们将该联合模型应用于 COVID-19 PEP研究，以展示其特性，并开展交叉验证，以说明

*通信请联系此人。

© 作者 2023。由牛津大学出版社出版。保留所有权利。如需获取许可，请发送电子邮件至：journals.permissions@oup.com

该模型为仅有诊断性病毒载量数据的人群插补 sgRNA 病毒轨迹的能力。

Key words: 联合模型；贝叶斯层级模型；SARS-CoV-2；相关因素；病毒载量；血清转化。

1. Introduction

严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（SARS-CoV-2）已迅速传播至世界各地，截至目前已在全球造成超过600万人死亡（世界卫生组织，2022年）。目前关于SARS-CoV-2病毒动力学的认识，建立在通过实时逆转录聚合酶链式反应（RT-PCR）检测到的诊断性病毒载量之上（Cevik 等，2021年；Gastine 等，2021年；Mellis等，2022年；Pajon 等，2022年）；实时逆转录聚合酶链式反应是诊断2019冠状病毒病（COVID-19）最灵敏且应用最广泛的技术。然而，诊断性逆转录聚合酶链式反应检测对于传染性的揭示较为有限，因为检测结果可能反映的是残留的基因组物质，而非正在复制的病毒（Singanayagam等，2020年）。病毒培养以及通过噬斑测定进行定量，为评估传染性提供了金标准，但在大规模诊断检测中并不易获得。因此，有人建议将临床样本中亚基因组RNA（sgRNA）的检测作为一种额外的诊断工具，用于追踪传染性病毒，因为亚基因组RNA转录本表明存在活跃的病毒复制（Dagotto等，2021年；Bravo 等，2022年）。描述SARS-CoV-2诊断性病毒载量和亚基因组RNA的病毒动力学，对于理解该病毒的发病机制、识别风险最高的患者，以及优化自我隔离期限以减少后续传播并降低不必要的生产力损失，至关重要。

开发 SARS-CoV-2 病毒载量模型尤为重要，因为病毒载量是 COVID-19治疗、疫苗和非疫苗预防研究中的一项重要结局指标

但病毒载量轨迹很少能被完整观测到（Gottlieb 等，2021年；Goldberg 等，2021年；Chaccour 等，2021年；Portal-Celhay 等，2022年；Levine-Tiefenbrun 等，2022年；Eyre 等，2022年）。一种常用方法是基于常微分方程（ODE）的区室模型（Goyal 等，2020年；N´eant 等，2021年；Ke 等，2021年；Challenger 等，2022年）。虽然基于 ODE 的模型有助于描述细胞水平的宿主体内病毒动力学，并在各种假设条件下模拟抗病毒疗法的潜在影响，但模型参数难以直接转化为峰值病毒载量和排毒持续时间等关键病毒轨迹特征。因此，贝叶斯混合效应模型是估计群体和个体层面病毒载量轨迹的常用替代方案（Kissler 等，2021年a，b；Stankiewicz Karita 等，2021年；Jones 等，2021年；Singanayagam 等，2021年；Deming 等，2022年）。这种方法的优点是能够直接对病毒载量特征建模，并纳入协变量和相关结构，以探究病毒动力学与患者特征之间可能存在的关联。迄今为止，所有现有模型都分别估计诊断性病毒载量和亚基因组RNA病毒载量，未考虑两者之间的依赖关系。

除了病毒动力学之外，SARS-CoV-2感染的血清学特征也备受关注，尤其是由中和抗体产生所定义的血清转化率和血清转化时间。并非所有从SARS-CoV-2感染中康复的个体都会产生抗体（Oved等人，2020年；Pathela 等人，2021年；Wellinghausen 等人，2020年）。了解SARS-CoV-2感染后获得的自然免疫以及血清转化相关因素，对于研究疾病传播、疫苗有效性、全人群血清阳性率和免疫力至关重要。由于大多数血清学研究是在出现中度至重度COVID-19症状的住院患者中开展的，且这些患者是在感染后期接受追踪的（Lou 等人，2020年；Yadav等人，2021年；Masi´a 等人，2021年），因此我们对门诊环境中以及感染症状

极轻微或无症状的个体的血清转化率和时间知之甚少（美国疾病控制与预防中心，2021年）。

本文中，我们开发了一种贝叶斯分层模型，联合分析SARS-CoV-2诊断性和sgRNA病毒载量数据以及区间删失血清转化数据，以估计病毒轨迹、其与患者特征的关联，以及血清转化的相关因素、速率和时间。与现有模型相比，我们提出的模型具有若干优势：首先，它考虑了诊断性PCR与sgRNA病毒轨迹之间的动态关系，可用于为仅有诊断性病毒载量数据的患者推算sgRNA病毒轨迹。此外，通过联合建模病毒载量和抗体测量值，我们的模型能够借用不同数据类型之间的信息，从而更准确地估计关键的病毒学和血清学参数。模型还使用一对指示变量分别表示观测到的和真实的病毒排出状态，从而能够直接对假阳性和假阴性情况进行建模。最后，我们的模型明确考虑了低于检测定量限（LoQ）时逆转录聚合酶链式反应病毒载量测量值的不确定性增加。

在第 2 节中，我们介绍 COVID-19 暴露后预防（PEP）研究中的一个示例（Barnabas等人，2021年）。第 3 节介绍模型构建和推断过程。第 4 节中，我们应用所提出的方法分析COVID-19 PEP研究收集的数据，并总结结果。最后，我们在第 5 节进行讨论。

2. A motivating example: the COVID-19 PEP Study

COVID-19 PEP研究是一项双盲、以家庭为单位随机分组的对照试验，比较羟氯喹与安慰剂样对照在预防SARS-CoV-2感染方面的效果（Barnabas等人，2021年）。该研究于2020年3月至8月远程开展，当时新冠疫苗尚未上市；研究纳入了829名最初无症状的家庭接触者和医护人员，这些人员近期曾与来自美国各州41个州、实验室确诊感染SARS-CoV-2的个体有过接触（<96 小时）。研究发现，羟氯喹与安慰剂样对照

在SARS-CoV-2感染方面的效果没有差异。

参与者通过入组调查问卷提供人口统计学信息。他们还连续14天每日完成症状问卷，并自行采集每日中鼻甲拭子。拭子由华盛顿大学（UW）病毒学实验室采用针对核衣壳基因N1和N2的逆转录聚合酶链式反应检测SARS-CoV-2 RNA。通过逆转录聚合酶链式反应检测到SARS-CoV-2 RNA的样本，进一步接受针对sgE的亚基因组RNA检测（Bruce等，2021年）。

通过循环阈值（Ct值）对N和sgE进行逆转录聚合酶链式反应检测，以量化病毒滴度；循环阈值定义为将样本中的病毒 RNA扩增至可检测水平所需的热循环次数。在检测方法验证期间，两种检测均使用定量标准品，将Ct值转换为以拷贝/毫升表示的病毒载量。两项检测均采用Ct值为40的截断值，对应于约为 $10^{2.4}$ 拷贝/毫升的检出限（LoD）。此外，诊断性逆转录聚合酶链式反应还具有定量限（LoQ）；定量限定义为样本中能够以可接受的精密度和准确度进行定量测定的病毒 RNA最低含量（Forootan 等，2017年），约为 $10^{4.9}$ 拷贝/毫升，对应的Ct值为31。因此，对于观测Ct值介于检出限和定量限之间的鼻拭子，从诊断性Ct值转换为病毒浓度时会产生更高的不确定性。

部分参与者在研究第1天、第14天和第28天自愿提供了干血斑（DBS）样本。华盛顿大学实验医学与病理学系对干血斑样本进行了检测，以检测针对SARS-CoV-2刺突蛋白的免疫球蛋白G（IgG）抗体。为简洁起见，本文其余部分将使用“血清转化”指代抗刺突蛋白IgG血清转换。不过，该模型也可以推广，以适应其他类型的血清转化。更多信息请参见讨论部分。

3. Methods

我们假设，诊断性病毒载量轨迹和亚基因组RNA病毒载量轨迹由增殖阶段和清除阶段组成：增殖阶段的病毒 RNA 浓度呈指数增长，随后进入清除阶段，其特征是病毒 RNA 浓度呈指数衰减。在log10 拷贝数/ml尺度上，这大致对应于先线性增加至峰值，随后线性下降。图 1展示了一名参与者的潜在病毒 RNA 浓度趋势，以及随时间观测到的诊断性病毒载量测量值和亚基因组RNA病毒载量测量值的叠加图示。我们将在以下各节中详细介绍该模型。

3.1 诊断性 *RNA* 病毒载量建模

令 i 为参与者的索引，令 j 为鼻拭子的索引。对于个体 i，令 $w_{a,\,i}$ 表示从排毒开始到峰值病毒载量的时间，$w_{b,\,i}$ 表示从峰值病毒载量到病毒清除的时间，$v_{p,\,i}$ 表示相对于检出限 LoD 的峰值病毒载量大小（图 1）。我们将潜在峰值作为参考点，并令 s 表示自潜在峰值病毒载量以来的时间。因此，在潜在峰值病毒载量处有 $s=0$，在排毒开始时有 $s=-w_{a,\,i}$，在病毒清除时有 $s=w_{b,\,i}$。对于从个体 i采集的第 j个拭子，s_{ij} 是从峰值病毒载量到拭子采集的时间，而在 s_{ij}时的潜在诊断性病毒载量记为 $\mu_y(s_{ij})$，其为

$$\mu_y(s_{ij}) = \text{LoD} + v_{p,i} + \left(\frac{v_{p,i}}{w_{a,i}}\right) \times s_{ij} \times \mathbb{1}\left[s_{ij} \leqslant 0\right] + \left(-\frac{v_{p,i}}{w_{b,i}}\right) \times s_{ij} \times \mathbb{1}\left[s_{ij} > 0\right],$$

其中，$\mathbb{1}\left[\cdot\right]$ 是一个指示函数。具体而言，$\left(\frac{v_{p,i}}{w_{a,i}}\right)$ 和 $\left(-\frac{v_{p,i}}{w_{b,i}}\right)$ 分别表示诊断病毒载量轨迹随时间线性变化的上升斜率和下降斜率。为对$w_{a,\,i}$、$w_{b,\,i}$和$v_{p,\,i}$ 中的个体层面变异进行建模，同时考虑这些参数之间可能存在的相关性，我们在对数尺度上对随机效应采用多元正态分布：

对数尺度:

$$\log\left([v_{p,i}, w_{a,i}, w_{b,i}]^\intercal\right) \sim \mathrm{MVN}\left(\boldsymbol{\mu}_{log,i}, \boldsymbol{\Sigma}_{log}\right)$$

$$\boldsymbol{\mu}_{log,i}[1] = \mu_{lvp} + \boldsymbol{\beta}_{vp}^\intercal \boldsymbol{X}_{vp,i}$$

$$\boldsymbol{\mu}_{log,i}[2] = \mu_{lwa} + \boldsymbol{\beta}_{wa}^\intercal \boldsymbol{X}_{wa,i}$$

$$\boldsymbol{\mu}_{log,i}[3] = \mu_{lwb} + \boldsymbol{\beta}_{wb}^\intercal \boldsymbol{X}_{wb,i}$$

其中 $\boldsymbol{X}_{vp,\ i}$、 $\boldsymbol{X}_{wa,\ i}$ 和 $\boldsymbol{X}_{wb,\ i}$ 分别是个体层面协变量向量，对应于峰值病毒载量、从排毒开始到达峰值的时间，以及从峰值到病毒清除的时间； $\boldsymbol{\beta}_{vp}$、 $\boldsymbol{\beta}_{wa}$ 和$\boldsymbol{\beta}_{wb}$ 则是这些协变量对应的系数向量。

我们使用一对指示变量来对观测到的病毒诊断检测的真阳性率（TPR）和真阴性率（TNR）建模。令 y_{ij} 表示个体 i的拭子 j 中观测到的病毒 RNA 浓度（单位为 log10 拷贝数/ml）， B_{ij} 表示该拭子是否通过逆转录聚合酶链式反应检测到诊断性RNA（即， $B_{ij} = \mathbb{1}\left[y_{ij} > \text{检出限}\right]$）的完全观测指示变量；令 S_{ij} 表示个体 i 在采集拭子 j 时是否确实处于诊断性病毒排毒状态（即， $S_{ij} = \mathbb{1}\left[-w_{a,i} \leqslant s_{ij} \leqslant w_{b,i}\right]$）的潜在指示变量。我们指定以下模型:

$$B_{ij}|S_{ij} \sim \mathrm{Bernoulli}\left(\mathrm{expit}(\alpha_0 + \alpha_1 S_{ij})\right).$$

具体而言，真阳性率（TPR）定义为个体正在排毒时，从鼻拭子中检测到诊断性RNA的概率，其为

$$\mathrm{TPR} = \mathbb{E}[B_{ij} = 1|S_{ij} = 1] = \mathrm{expit}(\alpha_0 + \alpha_1);$$

真阴性率（TNR）定义为个体不存在病毒 RNA 时，鼻拭子未检出病毒 RNA 的概率，其为

$$\mathrm{TNR} = \mathbb{E}[B_{ij} = 0|S_{ij} = 0] = 1 - \mathrm{expit}(\alpha_0).$$

拭子测得的诊断性病毒载量分布取决于检测结果是真阳性、假阳性、真阴性还是假阴性。当从个体 i 采集的第 j根拭子未检出诊断性RNA，即 $B_{ij} = 0$ 时，测得的病毒载量等于检出限。当拭子确实检出病毒 RNA，即 $B_{ij} = 1$ 时，我们进一步考虑两种情况：若结果为假阳性，即 $S_{ij} = 0$，则使用一个正态分布，其中心位于高于检出限的某个病毒载量水平，并具有适中的标准差：

$$y_{ij}|B_{ij} = 1, S_{ij} = 0 \sim \text{Normal}\left(\text{LoD}^{+}, 0.5\right).$$

如果结果为真阳性，即 $S_{ij} = 1$，我们使用以潜在病毒轨迹为中心、标准差取决于 LoQ 的正态分布：

$$y_{ij}|B_{ij} = 1, S_{ij} = 1 \sim \text{Normal}\left(\mu_y(s_{ij}), \sigma_y\left(Q_{ij}\right)\right),$$

其中

$$\sigma_y^2\left(Q_{ij}\right) = \sigma_{yy}^2 \times \left(1 + Q_{ij} \times \delta_Q\right).$$

我们对方差 σ_y^2 的设定旨在考虑诊断性 RNA 浓度低于 LoQ 的拭子在病毒载量测量中增加的不确定性。具体而言，我们将 σ_{yy}^2 设为基础方差项，用以表示观测值中未测量的变异性；将 Q_{ij} 设为指示变量，用于表示拭子 j 的观测病毒浓度是否介于 LoD 和 LoQ 之间（即 $Q_{ij} = \mathbb{1}[\text{LoD} < y_{ij} < \text{LoQ}]$）。当拭子的观测诊断性 RNA 病毒载量介于 LoD 和 LoQ 之间时，即 $Q_{ij} = 1$，方差项将高于基础水平，增加 δ_Q 倍，以考虑这些观测值的额外不确定性。

最后，由于潜在峰值病毒载量无法观测，我们估计个体 i 从观测峰值到潜在峰值的时间，记为 $t_{p,\ i}$。如果个体 i的观测峰值病毒载量记录在随访开始后的前两天内，我们将假设潜在峰值发生在

观测峰值发生后最迟一天:

$$t_{p,i} \sim \text{Normal}\left(\mu_{tpL}, \sigma_{tpL}\right) \text{truncated } [-\infty, 1],$$

其中， μ_{tpL} 为阴性。如果个体 i的观测峰值病毒载量记录在随访的最后两天内，我们将假设潜在峰值最早出现在观测峰值前一天:

$$t_{p,i} \sim \text{Normal}\left(\mu_{tpR}, \sigma_{tpR}\right) \text{truncated } [-1, \infty],$$

其中， μ_{tpR} 为阳性。否则，我们假设潜在峰值出现在观测峰值附近:

$$t_{p,i} \sim \text{Normal}\left(0, \sigma_{tp}\right).$$

我们可以指定 σ_{tpL}、 σ_{tpR}和 σ_{tp} ，以反映我们对参与者之间时间差异$t_{p,\ i}$ 变异程度的先验判断。

3.2 亚基因组*RNA*病毒载量建模

我们根据诊断病毒载量轨迹对亚基因组RNA病毒载量进行建模。为清晰起见，我们在先前定义的记号后添加 $'$，为亚基因组RNA病毒载量定义一组平行记号。我们假设诊断性RNA和亚基因组RNA病毒排毒同时开始。此外，我们知道亚基因组RNA病毒清除不晚于诊断性 RNA 病毒清除（图 1）。

令 $t_{d,i}$ 表示个体 i 从潜在的诊断病毒载量峰值到亚基因组RNA潜在峰值的时间。我们对 $t'_{d,i}$ 采用以下截断正态分布:

$$t'_{d,i} \sim \text{Normal}\left(\mu_{td}, 2\right) \text{ truncated } [-w_{a,i}, w_{b,i}]$$

个体 i 从亚基因组RNA排毒开始到峰值病毒载量的时间，记为 $w'_{a,\ i}$，可以

计算为

$$w'_{a,i} = w_{a,i} + t'_{d,i}.$$

我们使用截断正态分布来建模从亚基因组RNA病毒清除到诊断性RNA病毒清除的对数转换时间，记为$w'_{d,\ i}$:

$$\log\left(w'_{d,i}\right) \sim \text{Normal}\left(\mu_{lwd}, \sigma_{lwd}\right) \text{ truncated } \left[0, \log\left(w_{b,i} - t'_{d,i}\right)\right].$$

个体 i 从亚基因组RNA病毒载量峰值到病毒清除的时间，记为 $w'_{b,\ i}$，可计算为

$$w'_{b,i} = w_{a,i} + w_{b,i} - w'_{a,i} - w'_{d,i}.$$

至于亚基因组 RNA 病毒载量峰值 $v'_{p,\ i}$ 的大小，我们将其参数化为诊断性峰值病毒载量与一个乘数 q_i 的乘积，即 $v'_{p,\ i} = q_i \times v_{p,\ i}$。由于亚基因组 RNA 病毒载量峰值始终低于诊断性 RNA 病毒载量峰值，我们使用贝塔分布对乘数 q_i进行建模:

$$q_i \sim \text{Beta}\left(\gamma_1, \gamma_2\right)$$

在 PEP 研究中，仅对检测到诊断性 RNA 的拭子进行亚基因组RNA检测。因此，我们根据观测到的诊断性病毒载量测量值，对亚基因组RNA检测的 TPR 和 TNR 进行条件建模:

$$B'_{ij}|S'_{ij}, B_{ij} \sim \text{Bernoulli}\left(B_{ij} \times \left[\text{expit}(\alpha'_0 + \alpha'_1 S'_{ij})\right]\ \right).$$

具体而言，当拭子的诊断RNA检测结果为阴性，即 $B_{ij} = 0$ 时，亚基因组RNA检测结果也会为阴性，即 $B'_{ij} = 0$。否则，当个体正在排出亚基因组RNA时，从鼻拭子中检出亚基因组RNA的概率为

$$\text{TPR}' = \mathbb{E}[B'_{ij} = 1|S'_{ij} = 1, B_{ij} = 1] = \text{expit}(\alpha'_0 + \alpha'_1);$$

当个体不再排出亚基因组RNA时，从鼻拭子中未检出亚基因组RNA的概率为

$$\mathrm{TNR}' = \mathbb{E}[B'_{ij} = 0 | S'_{ij} = 0, B_{ij} = 1] = 1 - \mathrm{expit}(\alpha'_0).$$

观察到的sgRNA病毒载量分布与诊断性病毒载量具有类似的结构，并取决于亚基因组RNA 检测结果是真阳性、假阳性、真阴性还是假阴性。当从个体 i 采集的第 j根拭子未检测到sgRNA，即 $B'_{ij} = 0$时，观察到的病毒载量等于检出限。当拭子确实检测到sgRNA但结果为假阳性时，我们使用一个以高于检出限的某个病毒载量水平为中心、标准差适中的正态分布：

$$y'_{ij} | B'_{ij} = 1, S'_{ij} = 0 \sim \mathrm{Normal}\left(\mathrm{LoD}^{+}, 0.5\right).$$

最后，如果检测到的sgRNA病毒载量为真阳性，我们使用正态分布 on:

$$y'_{ij} | B'_{ij} = 1, S'_{ij} = 1 \sim \mathrm{Normal}\left(\mu'_y(s'_{ij}), \sigma'_y\right),$$

其中

$$\mu'_y(s'_{ij}) = \mathrm{LoD}' + v'_{p,i} + \left(\frac{v'_{p,i}}{w'_{a,i}}\right) \times s'_{ij} \times \mathbb{1}\left[s'_{ij} \leqslant 0\right] + \left(-\frac{v'_{p,i}}{w'_{b,i}}\right) \times s'_{ij} \times \mathbb{1}\left[s'_{ij} > 0\right].$$

3.3 血清转化率和时间建模

由于并非每个感染SARS-CoV-2的人最终都会产生中和抗体，我们使用指示变量 C_i 来建模个体 i 是否会发生血清转化：

$$C_i \sim \mathrm{Bernoulli}\left(\mathrm{expit}\left(\beta_{C0} + \boldsymbol{\beta}_C^{\intercal} \boldsymbol{X}_{C,i}\right)\right),$$

其中 $\boldsymbol{X}_{C,\ i}$ 为血清转化潜在相关因素的向量。如果个体在感染后产生了抗体，那么从病毒排出开始到血清转化的时间（记为 $w_{s,\ i}$）按以下方式建模

as

$$w_{s,i}|C_i = 1 \sim \text{Gamma}\left(\kappa_1, \kappa_2\right)$$

如果个体始终未发生血清转化，则 $w_{s,\ i} = \infty$。

在 COVID-19 PEP研究这一示例中，干血斑样本仅在研究第 1、14 和/或 28 天采集。因此，血清转化时间是删失的。具体而言，如果某位参与者的 IgG样本均为阴性，其血清转化时间将在最后一次阴性抗体检测时右删失；如果某位参与者的 IgG样本均为阳性，其血清转化时间将在首次阳性抗体检测时左删失；如果某位参与者既有阴性也有阳性的 IgG样本，其血清转化时间将在最后一次阴性检测与首次阳性检测之间区间删失。最后，由于并非所有参与者都提供了结果已确认的干血斑样本，因此只有具备抗体数据的参与者才会对模型的似然函数有所贡献。

3.4 先验阐释

所有模型参数均可在贝叶斯框架下进行推断。对于病毒学参数 $\{\mu_{lvp}, \mu_{lwa}, \mu_{lwb}, \mu_{lwd}\}$，可使用正态分布作为先验分布，其均值设为既往文献中估计的诊断性病毒载量和亚基因组RNA峰值病毒载量、从排毒开始到达峰的时间，以及从达峰到排毒终止的时间。对于方差和协方差参数 $\left\{\sigma_{yy}^2,\ \sigma_y^{'2},\ \boldsymbol{\Sigma}_{log}\right\}$，可使用柯西分布和逆威沙特分布等弱信息先验。可使用均值为零的多元正态分布作为病毒动力学和血清转化潜在相关因素系数的先验 $\{\boldsymbol{\beta}_{vp}, \boldsymbol{\beta}_{wa}, \boldsymbol{\beta}_{wb}, \boldsymbol{\beta}_C\}$。对于与诊断检测和亚基因组RNA检测的真阳性率和真阴性率（TPR 和 TNR）相关的模型参数 $\{\alpha_0, \alpha_1, \alpha_0', \alpha_1'\}$，可使用较窄的正态先验，因为我们预计 TPR 和 TNR 都较高。同样，由于我们预计低于定量限的观测诊断性病毒载量不会存在很大的额外不确定性，因此可为 δ_Q 指定一个信息适中的贝塔先验

对于低于定量限的情况。至于正值参数 $\{\gamma_1, \gamma_2, \kappa_1, \kappa_2\}$，可使用伽马分布作为先验，使由此得到的 q_i 和 w_i 的先验分布取值合理，符合既往文献的建议。

3.5 *sgRNA*病毒载量插补

在资源有限的情况下，研究中的所有人都接受诊断性RNA检测、但只有部分人接受sgRNA检测的情况十分常见。在这种情况下，对于只有诊断性 RNA 病毒载量和协变量数据的人，我们可以将其sgRNA测量值视为缺失数据，利用模型插补其sgRNA 病毒轨迹。具体而言，我们可以将没有sgRNA样本的人与数据完整的人合并，并对所有人拟合模型，通过借用其他参数的信息来估计 $\left\{v'_{p,\ i},\ w'_{a,\ i},\ w'_{b,\ i}\right\}$ 的后验分布。

4. Application to the COVID-19 PEP study

4.1 模型实现

我们采用所提出的方法，分析了80COVID-19PEP研究中参与者的数据；这些参与者在随访的前14天内至少有2份亚基因组RNA阳性样本（补充材料图S1–2）。我们选择这部分参与者，是因为我们希望考察持续病毒排出的SARS-CoV-2感染者的病毒动力学和血清转化。其中，33名参与者至少有1份结果已确认的干血斑样本，因此其抗刺突蛋白IgG抗体数据被纳入模型的血清转化部分。我们的主要模型将以下协变量作为诊断病毒载量峰值（$\boldsymbol{X}_{vp}$）的相关因素：年龄、出生时性别、治疗组（羟氯喹组与安慰剂组），以及是否存在COVID-19症状；症状依据美国疾病控制与预防中心（CDC）批准的病例定义确定（美国疾病控制与预防中心，2020年）。

诊断病毒载量峰值（ v_p）被纳入为血清转换概率（$\boldsymbol{X}_C$）的相关因素。所有分析均使用JAGS 4.3.0（Plummer及其他人，2003年）在R 4.2.1（R核心团队，2022年）中完成。更多细节，包括先验设定、马尔可夫链蒙特卡罗（MCMC）设置和模型诊断，见补充材料S1节。

4.2 模型结果

平均而言，诊断性病毒载量在3.8（95%可信区间，CI：[7.8，8.1]）天后达到8.0（95% CI：[3.2，4.7]）log10 拷贝数/ml的峰值，随后在10.5（95% CI：[10.1，10.9]）天后清除。亚基因组RNA病毒载量达到6.0（95% CI：[5.9，6.2]）log10 拷贝数/ml的峰值，约在诊断性病毒载量达到峰值后0.6（95% CI：[0.3，0.8]）天，随后仅经过5.7（95% CI：[5.3，6.1]）天便清除，比诊断性病毒清除早约4.3（95% CI：[4.0，4.6]）天（表1和图2）。以亚基因组RNA病毒排毒的总持续时间近似估计，传染期为10.1天（95% CI：[9.4，11.0]）。个体病毒载量轨迹的后验均值和95% CI见补充材料中的图S1-2。

我们估计了各种患者特征与诊断病毒载量峰值在 log10拷贝/ml尺度上增加相关的乘法因子（图3）。参数的后验均值表明，在我们的数据中，年龄较大、男性、处于羟氯喹组以及报告有COVID-19症状，均与峰值病毒载量呈正相关。然而，所有后验95%置信区间都较宽且与1重叠，表明这些估计值存在较高的不确定性。

为识别可能与诊断病毒载量峰值相关的特定症状，我们拟合了其他模型，将 COVID-19 症状指标替换为根据 Flu-PRO患者报告结局工具（Powers及其他作者，2015年）定义的其他症状指标，包括发热、味觉或嗅觉改变，以及胸部/咽喉/鼻部/全身/胃肠道症状。图 4 显示了与各种症状相关的乘法因子后验均值及其 95% 置信区间，这些因子表示诊断病毒载量峰值在 log10 拷贝/ml 尺度上的增幅。

在所考察的所有症状中，出现全身症状（寒战、肌痛、头痛或疲劳）与更高的诊断病毒载量峰值关联最强（乘数因子 = 1.25，95% 置信区间：[1.07，1.50]）。也就是说，在 log10 拷贝/ml 尺度上，据估计，出现寒战、肌痛、头痛或疲劳的 SARS-CoV-2 患者，其诊断性 RNA 病毒载量峰值比未出现这些症状的患者高 25%（95% 置信区间：[7%，50%]）。其余症状的估计关联要么接近于零，要么为正，但其 95% 置信区间均包含 1。

总体血清转化率为75.0%（95%置信区间：[62.5%，85.0%]）。估计诊断病毒载量峰值与血清转化概率呈正相关（优势比= 1.24，95%置信区间：[1.00，1.54], ；诊断性峰值病毒载量每增加10倍）。在发生血清转化的人群中，从病毒排出开始到检测到IgG抗体的平均时间为14.4天（95%置信区间：[12.5，16.6]）（表1和图2）。

为确定可能与血清转化率相关的症状，我们拟合了其他模型，用症状指标替代诊断病毒载量峰值。图5显示了与各种症状相关的血清转化优势比的后验均值和95%置信区间。估计所有研究的症状均与血清转化概率呈正相关，但所有后验95%置信区间均包含1。

在病毒排出期间采集的样本，经诊断检测和亚基因组RNA检测呈阳性（真阳性率，TPR）的概率分别为91.8%（95%置信区间：[90.1%，93.3%]）和89.6%（95%置信区间：[87.4%，91.6%]）；在病毒排出期之外采集的样本，经诊断检测和亚基因组RNA检测呈阴性（真阴性率，TNR）的概率分别为99.5%（95%置信区间：[99.4%，99.6%]）和99.6%（95%置信区间：[99.5%，99.7%]）（表1）。请注意，这些数值不仅考虑了逆转录聚合酶链式反应检测本身的特性（如灵敏度和特异度），还考虑了因拭子采集位置不当、污染

样本或拭子采集操作不当而产生的潜在误差；这些情况在门诊家庭研究中较为常见。

我们的模型结果表明，诊断病毒载量峰值、从排毒开始到达峰的时间，以及从达峰到诊断性病毒清除的时间之间均无显著相关性（补充材料中的表S1）。对于低于定量限（LoQ）的诊断性病毒载量测量值（104.9 拷贝/毫升，对应 Ct 值为 31）所带来的额外不确定性，我们的模型估计，与高于定量限的观测值相比，低于定量限时观测诊断性病毒载量的方差（σ_y^2）约高出 25 %（95% CI：[13%，38%]）。

4.3 亚基因组*RNA*病毒载量插补与血清转换概率估计的交叉验证我们进行了 10 折交叉验证，以考察模型为仅有诊断性病毒载量和协变量数据的人群插补亚基因组RNA病毒载量并估计血清转换的能力。具体而言，我们将 80 名参与者随机分为 10 组，每组 8 人。在每次迭代中，我们移除其中一组参与者的亚基因组RNA病毒载量数据（以及可用时的抗体数据），并使用其余观测数据拟合模型。在补充材料的图 S3–4 中，我们展示了所有迭代中的观测与插补亚基因组RNA病毒载量轨迹，以及估计的血清转换概率。亚基因组RNA病毒轨迹的后验均值与屏蔽的亚基因组RNA病毒载量测量值非常接近。正如预期，插补的亚基因组RNA病毒载量的后验95%置信区间比诊断病毒轨迹的更宽。估计的血清转换概率介于 64% 至 89% 之间；鉴于抗体数据被屏蔽，这一范围是合理的。

5. Discussion

本文提出了一种联合贝叶斯分层模型，可在病毒载量数据与抗体数据之间共享信息，从而推断诊断性RNA和亚基因组RNA病毒动力学及血清转化的关键特征。我们的方法可用于识别

病毒载量轨迹的潜在相关因素及血清转化倾向，估计SARS-CoV-2感染后的血清转化时间，并为仅有诊断性 RNA 病毒载量数据的人群推算亚基因组RNA病毒载量。通过联合建模诊断性RNA和亚基因组RNA病毒轨迹，我们的方法能够考虑两类病毒载量之间的动态关系和相关结构。模型还使用指示变量分别表示潜在和观测到的病毒排出状态，并考虑门诊研究环境下因逆转录聚合酶链式反应检测特性以及潜在样本采集错误所导致的病毒检测假阳性和假阴性。作为示例，我们在 R 中使用 JAGS 实现了所提出的方法，并分析了 COVID-19 PEP研究中 80 名参与者的数据；这些参与者在随访的前 14 天内至少有 2 份亚基因组RNA检测样本呈阳性。我们还进行了交叉验证，以评估模型推算亚基因组RNA病毒载量轨迹的能力。

基于COVID-19PEP数据，我们的模型估计了人群层面的病毒载量轨迹，其特点是病毒载量迅速上升至峰值，随后缓慢下降；这与既往文献中的研究结果相似（Goyal 等，2020年；N´eant等，2021年；Ke等，2021年；Kissler 等，2021年a，b；Stankiewicz Karita 等，2021年；Jones 等，2021年；Singanayagam 等，2021年；Deming 等，2022年）。模型对诊断性检测和亚基因组RNA病毒排毒持续时间的结果，与既往研究发现一致：SARS-CoV-2传染性通常在10天后终止（van Kampen 等，2021年；W¨olfel等，2020年；Bullard 等，2020年；Arons 等，2020年；COVID-19调查组，2020年；Buder 等，2022年），而在呼吸道样本中平均可检测到SARS-CoV-2 RNA达17天（Cevik 等，2021年）。此外，我们的分析证实，抗刺突蛋白IgG血清转换与病毒载量呈正相关（Liu 等，2021年；Masi´a等，2021年）。据我们所知，我们的模型首次量化了SARS-CoV-2病毒峰值 载量与IgG血清转化率之间的关联，以及从

SARS-CoV-2感染到IgG血清转阳的时间。

本文的一项局限是 COVID-19PEP 数据的样本量较小，尤其是具有血清转化数据的人数有限。使用更多参与者的数据并采用更频繁的抗体采样计划重复分析，可能会提高参数估计值的精确度。此外，我们仅关注持续病毒排出的参与者，并根据他们在前 14 天内至少有 2 份亚基因组RNA样本呈阳性的标准筛选出这一子集。将我们的方法扩展到纳入仅有一份阳性样本的参与者也是可行的。不过，需要进行调整，以充分考虑以下可能情况：在病毒排出末期出现间歇性病毒检测、由于病毒接种量低而由先天免疫清除病毒，和/或先前感染季节性冠状病毒所产生的免疫预激导致感染受限（Stankiewicz Karita等，2021年）。

除了识别诊断病毒载量峰值的相关因素（如 PEP 数据分析所示）外，我们的模型还可用于研究与其他病毒动力学特征相关的因素。例如，我们可以将疫苗接种状态作为协变量，估计接种疫苗与病毒排出持续时间之间的潜在关联：从病毒排出开始到达到峰值的时间（$\boldsymbol{X}_{wa,\ i}$）和/或从峰值到病毒清除的时间（$\boldsymbol{X}_{wb,\ i}$）。尽管本文仅关注抗刺突蛋白IgG血清转换，但我们的模型也可推广用于研究其他免疫反应，例如抗核衣壳蛋白IgG和免疫球蛋白M（IgM）抗体的产生（若有相关数据）。鉴于联合分层模型结构灵活，我们的方法可以很容易地扩展为同时对多种免疫标志物进行建模。

我们的模型将成为未来SARS-CoV-2疫苗研究的一项重要工具，这类研究着重评估疫苗对传播的影响（VET）（Kennedy-Shaffer 等，2021年；Follmann和Fay，2022年）。由于检测到亚基因组RNA（sgRNA）表明病毒正在活跃复制，且能追踪具有传染性的病毒，因此我们的方法可用于推算sgRNA病毒载量，并更准确地估计VET的代理指标。我们的

模型还可用于更好地了解降低病毒载量的干预措施对血清转化率的潜在影响。例如，先前的疫苗研究表明，与对照组相比，接种疫苗者确诊时的病毒载量往往较低，血清转化率也较低（Pajon 等，2022年；Follmann 等，2022年）。像我们这样的模型有助于解释血清转化率下降中有多少是由接种疫苗导致的，又有多少是由疫苗对病毒载量的影响导致的。最后，我们提出的模型可通过为家庭中的每个人提供估计的病毒载量轨迹，帮助分析家庭传播研究，并据此判断传播方向。

6. Software

R 代码和 JAGS 代码形式的软件可在线获取：https://github.com/ dq0708/joint_vl_sero。

7. Supplementary Material

补充材料可在线获取：http://biostatistics.oxfordjournals.org。

Acknowledgments

该项目由比尔及梅琳达·盖茨基金会资助。作者感谢羟氯喹 COVID-19 暴露后预防研究团队和参与者提供科学见解与数据。特别感谢 Ruanne Barnabas 博士和 Anna Bershteyn 博士审阅稿件草稿并提出宝贵建议。我们还感谢 Leigh Fisher 博士就逆转录聚合酶链式反应病毒载量定量提供额外建议。

利益冲突：未声明。

References

Arons, Melissa M, Hatfield, Kelly M, Reddy, Sujan C, Kimball, Anne, James, Allison, Jacobs, Jesica R, Taylor, Joanne, Spicer, Kevin, Bardossy, Ana C, Oakley, Lisa P 等人。（2020年）。专业护理机构中 SARS-CoV-2感染的症状前期感染与传播。《新英格兰医学杂志》 **382**(22)，2081–2090。

Barnabas, Ruanne V., Brown, Elizabeth R., Bershteyn, Anna, Stankiewicz Karita, Helen C., Johnston, Christine, Thorpe, Lorna E., Kottkamp, Angelica, Neuzil, Kathleen M., Laufer, Miriam K., Deming, Meagan, Paasche-Orlow, Michael K., Kissinger, Patricia J., Luk, Alfred, Paolino, Kristopher, Landovitz, Raphael J., Hoffman, Risa, Schaafsma, Torin T., Krows, Meighan L., Thomas, Katherine K., Morrison, Susan, Haugen, Harald S., Kidoguchi, Lara, Wener, Mark, Greninger, Alexander L., Huang, Meei-Li, Jerome, Keith R., Wald, Anna, Celum, Connie,Chu, Helen Y.等。（2021年，3）。羟氯喹作为暴露后预防药物以预防严重急性呼吸综合征冠状病毒2型感染。《内科学年鉴》174(3),344–352。

Bravo, Marta Santos, Berengua, Carla, Marín, Pilar, Esteban, Montserrat, Rodriguez, Cristina, del Cuerpo, Margarita, Miró, Elisenda, Cuesta, Genoveva, Mosquera, Mar, Sánchez-Palomino, Sonsoles, Vila, Jordi, Rabella, Núria等。（2022年）。病毒培养证实，SARS-CoV-2亚基因组RNA值是传染性的良好替代标志物。《临床微生物学杂志》 **60**(1), e01609–21。

Bruce, Emily A, Mills, Margaret G, Sampoleo, Reigran, Perchetti, Garrett A, Huang, Meei-Li, Despres, Hannah W, Schmidt, Madaline M, Roychoudhury, Pavi-tra, Shirley, David J, Jerome, Keith R 等。（2021年）。预测传染性：比较

四种基于 PCR 的检测方法，以检测临床样本中可培养的 SARS-CoV-2。*EMBO* 分子医学 **14**, e15290。

Buder, Felix, Bauswein, Markus, Magnus, Clara L, Audebert, Franz, Lang, Henriette, Kundel, Christof, Distler, Karin, Reuschel, Edith, Lubnow, Matthias, Mueller, Thomas 等人.（2022年）。高病毒载量、病毒抗原检测和血清转化对严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 的传染性的贡献。《传染病杂志》**225**(2), 190–198。

Bullard, Jared, Dust, Kerry, Funk, Duane, Strong, James E, Alexander, David, Garnett, Lauren, Boodman, Carl, Bello, Alexander, Hedley, Adam, Schiffman, Zachary 等人.（2020年）。根据诊断样本预测具有传染性的严重急性呼吸综合征冠状病毒2型。《临床传染病》**71**(10), 2663–2666。

Centers for Disease Control and Prevention.（2020年）。2019冠状病毒病（COVID-19）2020年临时病例定义，于2020年8月5日获批。https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/coronavirus-disease-2019-2020-08-05/。[在线；访问日期：2022-11-02]。

Centers for Disease Control and Prevention. (2021年). 《科学》简报：SARS-CoV-2感染诱导的免疫力和疫苗诱导的免疫力。https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/vaccine-induced-immunity.html#. [在线；访问日期：2022年11月21]。

Cevik, Muge, Tate, Matthew, Lloyd, Ollie, Maraolo, Alberto Enrico, Schafers, Jenna and Ho, Antonia.（2021年）。SARS-CoV-2、SARS-CoV 和 MERS-CoV 的病毒载量动态、病毒排出持续时间及传染性：系统综述与荟萃分析。《柳叶刀·微生物》**2**(1), e13–e22。

Chaccour, Carlos, Casellas, Aina, Blanco-Di Matteo, Andrés, Pineda, Iñigo, Fernandez-Montero, Alejandro, Ruiz-Castillo, Paula, Richardson, Mary-Ann, Rodríguez-Mateos, Mariano, Jordán-Iborra, Carlota, Brew, Joe 等人。（2021年）。伊维菌素早期治疗对非重症 COVID-19 患者病毒载量、症状和体液免疫反应的影响：一项试点、双盲、安慰剂对照、随机临床试验。*EClinicalMedicine* **32**, 100720。

Challenger, Joseph D, Foo, Cher Y, Wu, Yue, Yan, Ada WC, Marjaneh, Mahdi Moradi, Liew, Felicity, Thwaites, Ryan S, Okell, Lucy C and Cunnington, Aubrey J. (2022年). SARS-CoV-2上呼吸道病毒载量动态建模. *BMC*医学 **20**(1), 1–20.

Dagotto, Gabriel, Mercado, Noe B, Martinez, David R, Hou, Yixuan J, Nkolola, Joseph P, Carnahan, Robert H, Crowe, James E, Baric, Ralph S and Barouch, Dan H. (2021年). SARS-CoV-2攻毒恒河猴中亚基因组RNA与总RNA的比较. 《病毒学杂志》 **95**(8), e02370–20.

Deming, Meagan E., Dong, Tracy Q., Agrawal, Vaidehi, Mills, Margaret G., Huang, Meei-Li W., Greninger, Alexander L., Jerome, Keith R., Wener, Mark H., Paasche-Orlow, Michael K., Kissinger, Patricia, Luk, Alfred, Hoffman, Risa M., Stewart, Jenell, Kottkamp, Angelica C., Bershteyn, Anna, Chu, Helen Y., Stankiewicz Karita, Helen C., Johnston, Christine M., Wald, Anna, Barnabas, Ruanne, Brown, Elizabeth 等. (2022年). 纵向诊断性RNA阳性样本中亚基因组SARS-CoV-2 RNA病毒载量的检测及动力学. 《传染病杂志》226(5), 788–796.

Eyre, David W, Taylor, Donald, Purver, Mark, Chapman, David, Fowler, Tom,Pouwels, Koen B, Walker, A Sarah and Peto, Tim EA.（2022年）。COVID-19疫苗对阿尔法和德尔塔变异株传

播的影响。《新英格兰医学杂志》**386**(8), 744–756.

Follmann, Dean, Janes, Holly E, Buhule, Olive D, Zhou, Honghong, Girard, Bethany, Marks, Kristen, Kotloff, Karen, Desjardins, Michaël, Corey, Lawrence, Neuzil, Kathleen M 等人。（2022年）。在随机、安慰剂对照的mRNA-1273新冠疫苗效力临床试验盲法阶段，SARS-CoV-2感染后抗核衣壳抗体的情况。《内科学年鉴》**175**(9)，1258–1265。

Follmann, Dean A and Fay, Michael P。（2022年，03）。某一时间点的疫苗效力。《生物统计学》。kxac008。

Forootan, Amin, Sjöback, Robert, Björkman, Jens, Sjögreen, Björn, Linz, Lucas and Kubista, Mikael。（2017年）。定量实时PCR（qPCR）中检出限和定量限的确定方法。《生物分子检测与定量》**12**，1–6。

Gastine, Silke, Pang, Juanita, Boshier, Florencia AT, Carter, Simon J, Lonsdale, Dagan O, Cortina-Borja, Mario, Hung, Ivan FN, Breuer, Judy, Kloprogge, Frank and Standing, Joseph F.（2021年）。SARS-CoV-2 病毒动态的系统综述与患者层面荟萃分析，用于评估抗病毒治疗的反应。《临床药理学与治疗学》**110**(2), 321–333。

Goldberg, Elad, Zvi, Haim Ben, Sheena, Liron, Sofer, Summer, Krause, Ilan, Sklan, Ella H and Shlomai, Amir.（2021年）。在以色列一家大型三级医疗中心收治的新冠患者中，真实环境下评估瑞德西韦对病毒载量的影响。《临床微生物学与感染》**27**(6), 917–e1。

Gottlieb, Robert L, Nirula, Ajay, Chen, Peter, Boscia, Joseph, Heller, Barry, Morris, Jason, Huhn, Gregory, Cardona, Jose, Mocherla, Bharat, Stosor,

Valentina 等。（2021年）。巴姆拉尼韦单抗单药治疗或与依特西韦单抗联合治疗对轻度至中度COVID-19患者病毒载量的影响：一项随机临床试验。《美国医学会杂志》**325**(7)，632–644。

Goyal, Ashish, Cardozo-Ojeda, E. Fabian and Schiffer, Joshua T. (2020年). 抗病毒治疗的效力和时机是决定SARS-CoV-2排毒持续时间及炎症反应强度的因素。《科学进展》**6**(47), eabc7112.

Jones, Terry C., Biele, Guido, Mühlemann, Barbara, Veith, Talitha, Schneider, Julia, Beheim-Schwarzbach, Jörn, Bleicker, Tobias, Tesch, Julia, Schmidt, Marie Luisa, Sander, Leif Erik, Kurth, Florian, Menzel, Peter, Schwarzer, Rolf, Zuchowski, Marta, Hofmann, Jörg, Krumbholz, Andi, Stein, Angela, Edelmann, Anke, Corman, Victor Max 等. (2021年). 估算SARS-CoV-2感染全过程中的传染性。《科学》373(6551), eabi5273.

Ke, Ruian, Zitzmann, Carolin, Ho, David D, Ribeiro, Ruy M and Perelson, Alan S.（2021年）。SARS-CoV-2感染的体内动力学及其与个体传染性的关系。《美国国家科学院院刊》**118**(49)，e2111477118。

Kennedy-Shaffer, Lee, Kahn, Rebecca and Lipsitch, Marc.（2021年）。通过对病毒载量的影响估算疫苗对传播的效力。《流行病学》（马萨诸塞州剑桥）**32**(6)，820。

Kissler, Stephen M, Fauver, Joseph R, Mack, Christina, Olesen, Scott W, Tai, Caroline, Shiue, Kristin Y, Kalinich, Chaney C, Jednak, Sarah, Ott, Isabel M, Vogels, Chantal BF 等。（2021a）。急性SARS-CoV-2感染的病毒动力学及其在诊断和公共卫生策略中的应用。《公共科学图书馆·生物学》**19**(7)，e3001333。

Kissler, Stephen M., Fauver, Joseph R., Mack, Christina, Tai, Caroline G., Breban, Mallery I., Watkins, Anne E., Samant, Radhika M., Anderson, Deverick J.,

Metti, Jessica, Khullar, Gaurav, Baits, Rachel, MacKay, Matthew, Salgado, Daisy, Baker, Tim, Dudley, Joel T., Mason, Christopher E., Ho, David D., Grubaugh, Nathan D. 等人. (2021*b*). 已接种和未接种个体中SARS-CoV-2变异株的病毒动力学. 《新英格兰医学杂志》 **385**,2489–2491.

Levine-Tiefenbrun, Matan, Yelin, Idan, Alapi, Hillel, Herzel, Esma, Kuint, Jacob, Chodick, Gabriel, Gazit, Sivan, Patalon, Tal and Kishony, Roy.（2022年）。SARS-CoV-2加强针降低病毒载量效果的减弱。《自然-通讯》**13**(1), 1–4.

Liu, Weimin, Russell, Ronnie M, Bibollet-Ruche, Frederic, Skelly, Ashwin N, Sherrill-Mix, Scott, Freeman, Drew A, Stoltz, Regina, Lindemuth, Emily, Lee, Fang-Hua, Sterrett, Sarah 等人.（2021年）。SARS-CoV-2感染后未发生血清转阳的预测因素。《新发传染病》**27**(9),2454.

Lou, Bin, Li, Ting-Dong, Zheng, Shu-Fa, Su, Ying-Ying, Li, Zhi-Yong, Liu, Wei,Yu, Fei, Ge, Sheng-Xiang, Zou, Qian-Da, Yuan, Quan 等人.（2020年）。暴露及症状出现后的SARS-CoV-2感染血清学特征。《欧洲呼吸杂志》**56**(2), 2000763.

Masiá, Mar, Telenti, Guillermo, Fernández, Marta, García, José A, Agulló, Vanesa, Padilla, Sergio, García-Abellán, Javier, Guillén, Lucía, Mascarell, Paula, Asenjo, José C 等人。（2021年）。COVID-19住院患者的SARS-CoV-2血清转化与病毒清除：病毒载量可预测抗体反应。《开放论坛传染病》**8**(2), ofab005。

Mellis, Alexandra M, Meece, Jennifer K, Halasa, Natasha B, Chappell, James D, McLean, Huong Q, Grijalva, Carlos G, Hanson, Kayla E, Zhu, Yuwei, Kim, Ahra, Deyoe, Jessica, Ivacic, Lynn C, Reed, Carrie, Talbot, H Keipp 等人。（2022年，05）。

近期感染者中的SARS-CoV-2病毒动态——来自一项家庭传播研究的数据。《传染病杂志》 **226**(10), 1699–1703。

Néant, Nadège, Lingas, Guillaume, Le Hingrat, Quentin, Ghosn, Jade, Engelmann, Ilka, Lepiller, Quentin, Gaymard, Alexandre, Ferré, Virginie, Hartard, Cédric, Plantier, Jean-Christophe, Thibault, Vincent, Marlet, Julien, Montes, Brigitte, Bouiller, Kevin, Lescure, François-Xavier, Timsit, Jean-François, Faure, Emmanuel, Poissy, Julien, Chidiac, Christian, Raffi, François, Kimmoun, Antoine, Etienne, Manuel, Richard, Jean-Christophe, Tattevin, Pierre, Garot, Denis, Le Moing, Vincent, Bachelet, Delphine, Tardivon, Coralie, Du-val, Xavier, Yazdanpanah, Yazdan, Mentré, France, Laouénan, Cédric, Visseaux,Benoit, Guedj, Jérémie, for the French COVID Cohort Investigators等。（2021年）。法国 COVID 队列住院患者 SARS-CoV-2 病毒动力学及其与死亡率关联的建模。《美国国家科学院院刊》118(8)，e2017962118。

Oved, Kfir, Olmer, Liraz, Shemer-Avni, Yonat, Wolf, Tamar, Supino-Rosin, Lia, Prajgrod, George, Shenhar, Yotam, Payorsky, Irina, Cohen, Yuval, Kohn, Yishai等人。（2020年）。七种血清学检测的多中心全国性比较揭示了一个对 SARS-CoV-2 无应答的血清阴性亚群。*EClinicalMedicine* **29**，100651。

Pajon, Rolando, Paila, Yamuna D, Girard, Bethany, Dixon, Groves, Kacena, Katherine, Baden, Lindsey R, El Sahly, Hana M, Essink, Brandon, Mullane, Kathleen M, Frank, Ian 等人。（2022年）。mRNA-1273 COVE三期试验期间病毒动力学与循环病毒变异株的初步分析。《自然·医学》 **28**（4），823–830。

Pathela、 Preeti、 Crawley、 Addie、 Weiss、 Don、 Maldin、 Beth、 Cornell、 Jennifer、

Purdin、 Jeff、 Schumacher、 Pamela K、 Marovich、 Stacey、 Li、 Joyce、 Daskalakis、Demetre 等人。（2021年）。美国首轮最大规模疫情波次后严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型的血清流行率：来自纽约市2020年5月13日至7月21日的研究结果。《传染病杂志》**224**(2)，196–206。

Plummer, Martyn 等人.（2003年）。JAGS：一款使用吉布斯抽样分析贝叶斯图模型的程序。分布式统计计算第三届国际研讨会论文集 **124**(125.10), 1–10。

Portal-Celhay, Cynthia, Forleo-Neto, Eduardo, Eagan, Will, Musser, Bret J, Davis, John D, Turner, Kenneth C, Norton, Thomas, Hooper, Andrea T, Hamil-ton, Jennifer D, Pan, Cynthia 等人.（2022年）。卡西瑞单抗和伊姆德维单抗新冠肺炎抗体组合对SARS-CoV-2感染门诊患者的抗病毒疗效：一项2期剂量范围随机临床试验。《*JAMA*网络开放》 **5**(8), e2225411–e2225411。

Powers, John H, Guerrero, M Lourdes, Leidy, Nancy Kline, Fairchok, Mary P, Rosenberg, Alice, Hernández, Andrés, Stringer, Sonja, Schofield, Christina, Rodríguez-Zulueta, Patricia, Kim, Katherine 等人.（2015年）。Flu-PRO的开发：一种用于评估流感症状的患者报告结局（PRO）工具。《*BMC*传染病》 **16**(1), 1–11。

R Core Team.(2022年). *R*：一种用于统计计算的语言和环境. R统计计算基金会，维也纳，奥地利。

Singanayagam, Anika, Hakki, Seran, Dunning, Jake, Madon, Kieran J., Crone, Michael A., Koycheva, Aleksandra, Derqui-Fernandez, Nieves, Barnett, Jack L., Whitfield, Michael G., Varro, Robert, Charlett, Andre, Kundu, Rhia, Fenn,Joe, Cutajar, Jessica, Quinn, Valerie, Conibear, Emily, Barclay, Wendy,

Freemont, Paul S., Taylor, Graham P., Ahmad, Shazaad, Zambon, Maria, Ferguson, Neil M., Lalvani, Ajit, Badhan, Anjna, Dustan, Simon, Tejpal, Chitra, Ketkar, Anjeli V., Narean, Janakan Sam, Hammett, Sarah, McDermott, Eimear, Pillay, Timesh, Houston, Hamish, Luca, Constanta, Samuel, Jada, Bremang, Samuel, Evetts, Samuel, Poh, John, Anderson, Charlotte, Jackson, David, Miah, Shahjahan, Ellis, Joanna 及其他。（2021年，11）。英国接种疫苗者和未接种疫苗者中 SARS-CoV-2 德尔塔（B. 1.617. 2）变异株的社区传播与病毒载量动力学：一项前瞻性纵向队列研究。《柳叶刀·传染病》22(2)，183–195。

Singanayagam, Anika, Patel, Monika, Charlett, Andre, Bernal, Jamie Lopez, Saliba, Vanessa, Ellis, Joanna, Ladhani, Shamez, Zambon, Maria and Gopal, Robin. (2020年). 英格兰 COVID-19 病例的传染性持续时间及其与逆转录聚合酶链式反应循环阈值的相关性，2020年1月至5月。《欧洲监测》**25**(32), 2001483。

Stankiewicz Karita, Helen C., Dong, Tracy Q., Johnston, Christine, Neuzil, Kathleen M., Paasche-Orlow, Michael K., Kissinger, Patricia J., Bershteyn, Anna, Thorpe, Lorna E., Deming, Meagan, Kottkamp, Angelica, Laufer, Miriam, Landovitz, Raphael J., Luk, Alfred, Hoffman, Risa, Roychoudhury, Pavitra, Magaret, Craig A., Grenninger, Alexander L., Huang, Meei-Li, Jerome, Keith R., Wener, Mark, Celum, Connie, Chu, Helen Y., Baeten, Jared M., Wald, Anna, Barnabas, Ruanne V., Brown, Elizabeth R.等。（2021年）。新发 G614 SARS-CoV-2 感染（武汉株）个体的病毒 RNA 载量轨迹及其与 COVID-19 症状出现时间和严重程度的关系。《JAMA网络开放》5(1), e2142796。

The COVID-19 Investigation Team.（2020年）。美国首批

12例2019冠状病毒病（COVID-19）患者的临床和病毒学特征。《自然·医学》 *Naturemedicine* **26**(6),861–868。

van Kampen, Jeroen JA, van de Vijver, David AMC, Fraaij, Pieter LA, Haagmans, Bart L, Lamers, Mart M, Okba, Nisreen, van den Akker, Johannes PC, Endeman, Henrik, Gommers, Diederik AMPJ, Cornelissen, Jan J 等. （2021年）。住院COVID-19患者感染性病毒排出的持续时间及关键决定因素。《自然-通讯》**12**(1), 1–6。

Wellinghausen, Nele, Plonné, Dietmar, Voss, Meike, Ivanova, Ralitsa, Frodl, Reinhard and Deininger, Susanne。（2020年）。COVID-19门诊患者与无症状接触者的SARS-CoV-2-IgG反应存在差异。《临床病毒学杂志》**130**, 104542。

Wölfel, Roman, Corman, Victor M, Guggemos, Wolfgang, Seilmaier, Michael, Zange, Sabine, Müller, Marcel A, Niemeyer, Daniela, Jones, Terry C, Vollmar, Patrick, Rothe, Camilla 等. （2020年）。COVID-2019住院患者的病毒学评估。《自然》**581**(7809), 465–469。

World Health Organization. (2022年). 冠状病毒病（COVID-19）大流行。https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019。 [在线；访问日期：2022-10-12]。

Yadav, Arun Kumar, Ghosh, S, Kotwal, Atul, Kaushik, SK, Bobdey, Saurabh, Sahu, Rajesh, Kapoor, Suraj, Faujdar, DS, Teli, Prabhakar T and Anand, Vivek.(2021年). 专门收治COVID-19患者的医院收治的新冠患者血清转化：一项针对1000名患者的纵向前瞻性研究。《印度武装部队医学杂志》**77**, S379–S384。

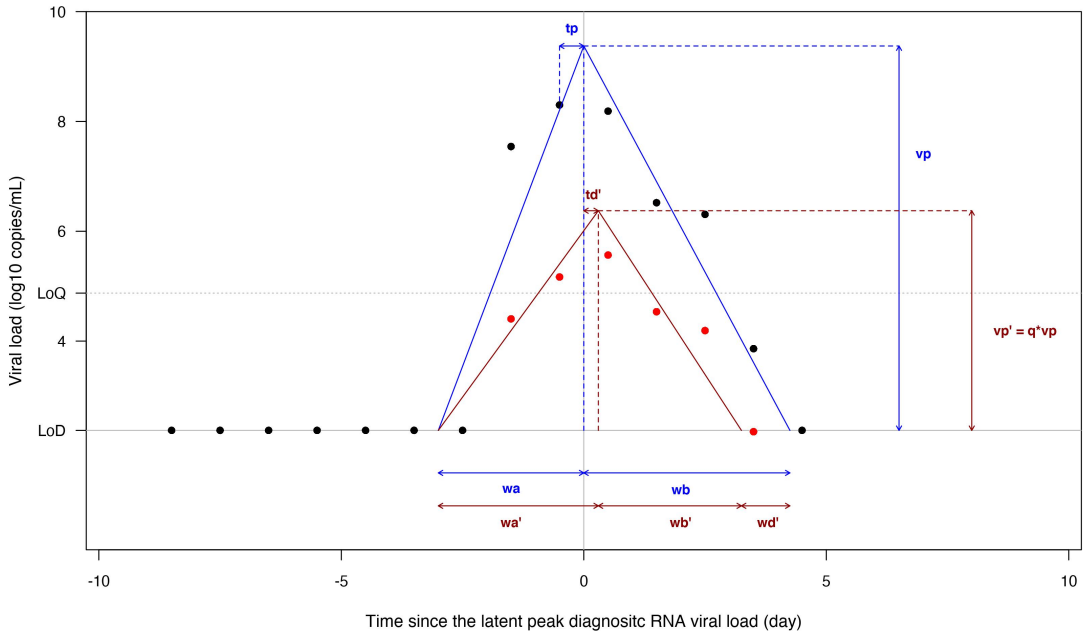


图 1. 联合模型示意图。横轴表示自诊断性 RNA 病毒载量潜在峰值以来的时间（天）。纵轴表示病毒载量大小，单位为 log10 拷贝数/ml。诊断性和亚基因组 RNA 逆转录聚合酶链式反应检测的检出限（LoD）均约为 $10^{2.4}$ 拷贝/毫升。此外，诊断性逆转录聚合酶链式反应的定量限（LoQ）约为 $10^{4.9}$ 拷贝/毫升。黑点表示逆转录聚合酶链式反应检测得到的观测诊断性 RNA 病毒载量，蓝色线段表示诊断性 RNA 病毒载量的潜在轨迹。红点表示逆转录聚合酶链式反应检测得到的观测 sgRNA病毒载量，栗色线段表示亚基因组 RNA 病毒载量的潜在轨迹。黑点和红点为 COVID-19 PEP研究中一位参与者的实际数据。 w_a 和 w_a' 分别表示诊断性 RNA 病毒载量和亚基因组 RNA 病毒载量从排毒开始到峰值所需的时间。 w_b 和 w_b' 分别表示诊断性 RNA 病毒载量和亚基因组 RNA 病毒载量从峰值到病毒清除所需的时间。 w_d' 表示亚基因组 RNA 病毒清除到诊断性 RNA 病毒清除之间的时间。 t_p 表示从观测到的诊断性 RNA 病毒载量峰值到诊断性 RNA 病毒载量潜在峰值之间的时间，t_d' 表示从诊断性 RNA 病毒载量潜在峰值到亚基因组 RNA 病毒载量潜在峰值之间的时间。最后， v_p 表示诊断性 RNA 病毒载量峰值相对于检出限的大小， q 表示亚基因组 RNA 病毒载量峰值相对于诊断性 RNA 病毒载量峰值的乘数因子。

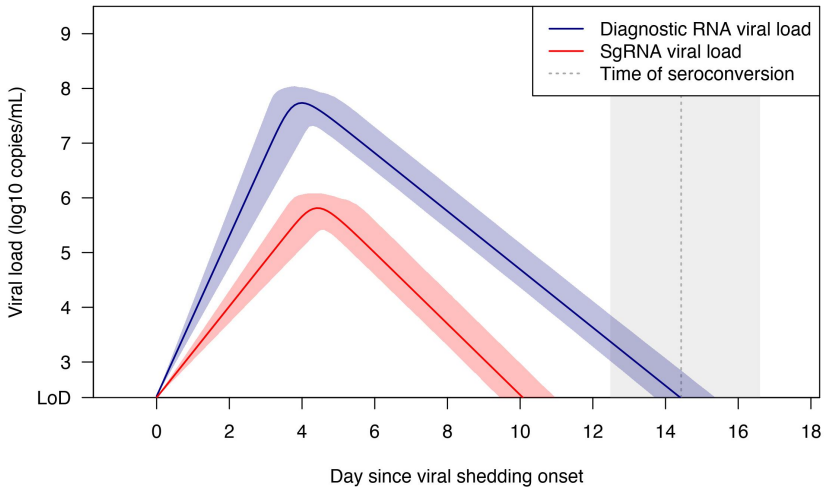


图2. 人群层面诊断性病毒载量和sgRNA病毒载量轨迹的后验均值及95%可信区间（CI），以及抗刺突蛋白IgG血清转换时间（在发生血清转化者中）。



图3. 与各种患者特征相关的乘法因子后验均值及95%可信区间，这些因子表示log10 拷贝数/ml尺度上诊断病毒载量峰值的增加幅度。

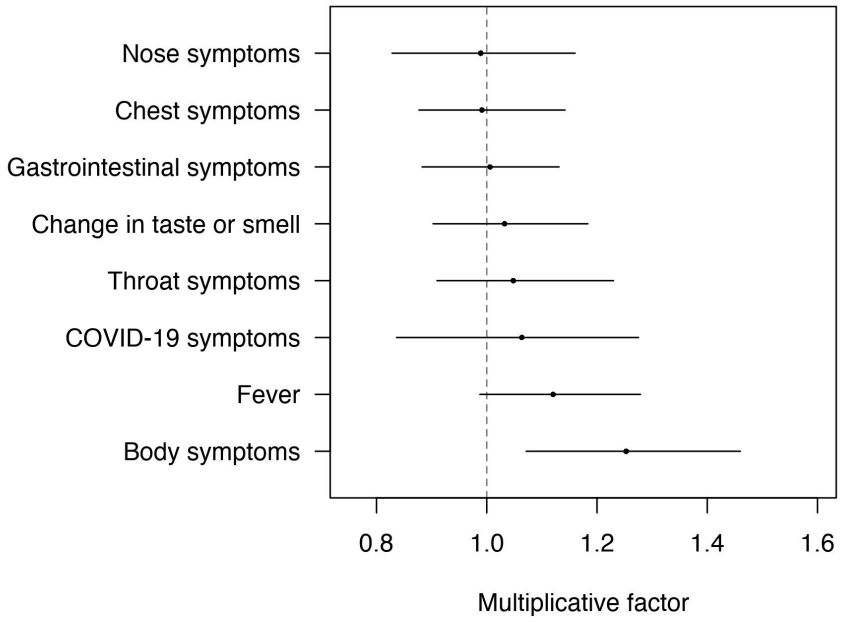


图4. 诊断病毒载量峰值每增加一个 log10 拷贝/ml尺度单位时，与各种症状相关的乘法因子的后验均值和95%可信区间。具体而言，“COVID-19”症状根据美国疾病控制与预防中心批准的病例定义确定（美国疾病控制与预防中心，2020年）；其余症状则根据 Flu-PRO患者报告结局工具确定（Powers *and others*, 2015年）：“胸部”症状包括咳嗽和呼吸短促；“味觉或嗅觉”症状包括嗅觉和味觉障碍；“鼻部”症状包括鼻塞、流鼻涕和嗅觉障碍；“身体”症状包括寒战、肌痛、头痛和疲劳；“胃肠道”症状包括腹泻、恶心和呕吐；“咽喉”症状包括咽喉痛和味觉障碍。

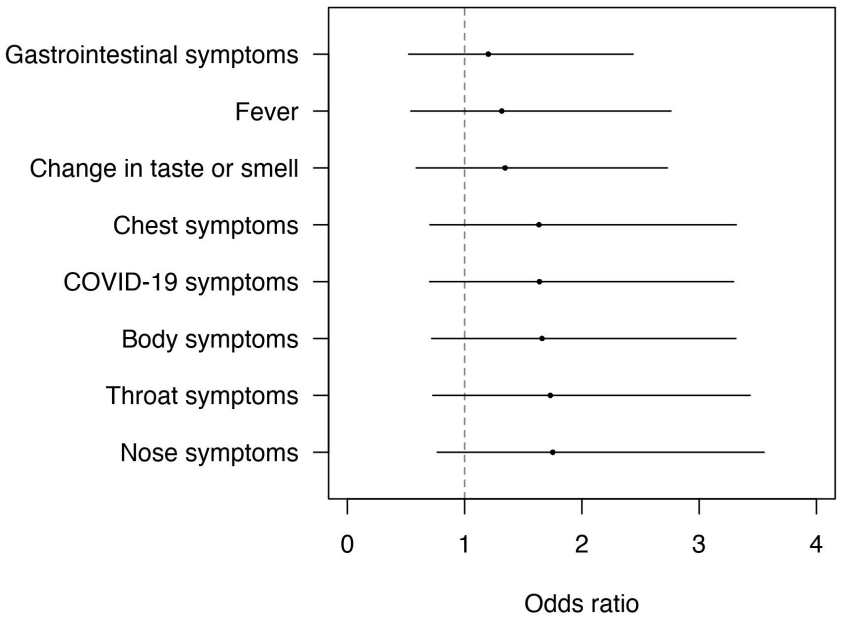


图5. 与各种症状相关的血清转化优势比的后验均值和95%可信区间。具体而言，“COVID-19”症状根据美国疾病控制与预防中心批准的病例定义（美国疾病控制与预防中心，2020年）确定；“胸部”症状包括咳嗽和呼吸短促；“味觉或嗅觉”症状包括嗅觉和味觉障碍；“鼻部”症状包括鼻塞、流鼻涕和嗅觉障碍；“全身”症状包括寒战、肌痛、头痛和疲劳；“胃肠道”症状包括腹泻、恶心和呕吐；“咽喉”症状包括咽喉痛和味觉障碍。

表1. 所选感兴趣量的后验均值和95%可信区间（CI）。具体而言， $n = 80$ 为具有诊断性 RNA 病毒载量数据的人数总计。

Type	感兴趣量	估计目标	后验均值 [95% CI]
诊断性 RNA 病毒载量	从排毒开始到病毒载量峰值的平均时间（天）	$\sum_{i=1}^{n} \hat{w}_{a,i}/n$	3.8 [3.2 − 4.7]
	峰值病毒载量至病毒清除的平均时间（天）	$\sum_{i=1}^{n} \hat{w}_{b,i}/n$	10.5 [10.1 − 10.9]
	平均峰值病毒载量（log10 拷贝数/ml）	$\sum_{i=1}^{n} \hat{v}_{p,\ i}/n$ +检出限	8.0 [7.8 − 8.1]
	真阳性率	expit($\hat{\alpha}_0 + \hat{\alpha}_1$)	91.8% [90.1% − 93.3%]
	真阴性率	$1 -$ expit($\hat{\alpha}_0$)	99.5% [99.4% − 99.6%]
亚基因组RNA 病毒载量	从排毒开始到病毒载量峰值的平均时间（天）	$\sum_{i=1}^{n} \hat{w}'_{a,i}/n$	4.4 [3.8 − 5.3]
	峰值病毒载量至病毒清除的平均时间（天）	$\sum_{i=1}^{n} \hat{w}'_{b,i}/n$	5.7 [5.3 − 6.1]
	平均峰值病毒载量（log10 拷贝数/ml）	$\sum_{i=1}^{n} \hat{v}'_{p,i}/n$ +检出限′	6.0 [5.9 − 6.2]
	真阳性率	expit($\hat{\alpha}'_0 + \hat{\alpha}'_1$)	89.6% [87.4% − 91.6%]
	真阴性率	$1 -$ expit($\hat{\alpha}'_0$)	99.6% [99.5% − 99.7%]
抗刺突蛋白IgG 血清转化	总体血清转化率	$\sum_{i=1}^{n} \hat{C}_i/n$	75.0% [62.5% − 85.0%]
	与血清转化相关的优势比 诊断时病毒拷贝峰值每增加 10 倍	$\exp\left(\hat{\boldsymbol{\beta}}_C[2]\right)$	1.24 [1.00 − 1.54]
	从感染到血清转化的平均时间（天）	$\hat{\kappa}_1/\hat{\kappa}_2$	14.4 [12.5 − 16.6]

[收到日期：*XXX*；修订日期：*XXX*；接受发表日期：*XXX*]