arXiv:2301.08799v1 [q-bio.PE] 20 Jan 2023

使用流行病学模型准确概述疫情暴发需要时间

B. K. M. Case[1,3], Jean-Gabriel Young[1,2,3], 和 Laurent H´ebert-Dufresne[1,3*]
[1]*Department of Computer Science, University of Vermont, Burlington, 05405, USA*
[2]*Department of Mathematics & Statistics, University of Vermont, Burlington, 05405, USA and*
[3]*Vermont Complex Systems Center, University of Vermont, Burlington, 05405, USA*(日期：2023年1月24日)

近期猴痘和埃博拉疫情暴发，以及令人担忧的新冠肺炎、流感和呼吸道合胞病毒疫情浪潮，都促使人们大幅增加使用流行病学模型来估算关键流行病学参数。这项估算任务的可行性称为 *practical identifiability*（PI）问题。本文采用一种新指标，衡量研究者在基于患病率数据进行贝叶斯分析时能够预期获得多少信息，并据此考察经典易感-感染-康复模型中八项常见统计量的参数可辨识性。我们的研究结果表明，基本再生数和最终疫情规模往往难以辨识；只有在疫情暴发早期，所获得的信息才会超过单个模型参数所能提供的信息。峰值强度、峰值时间和初始增长率则更容易辨识：预计到疫情达到峰值时，观察数据后获得这些统计量的概率会提高到原来的20倍以上。随后，我们针对各种真实参数组合检验参数可辨识性，发现对于增长缓慢或严重程度较低的疫情暴发，参数可辨识性尤其成问题。这些结果进一步丰富了相关文献；当可用数据有限时，文献对基于流行病学模型所得推断的可靠性提出了质疑。

近年来，人们付出了巨大努力，将流行病学模型应用于新冠肺炎疫情产生的经验数据。LitCovid 聚合平台目前收录了 3,000 多篇关于新冠肺炎传播趋势的“疫情预测”以及“建模与估算”的论文 [1]。最近发生的猴痘、埃博拉、流感和呼吸道合胞病毒疫情暴发，也出现了类似一波又一波的模型与预测。然而，模型预测存在巨大差异，即便是使用相同模型和相似数据的研究也不例外；这削弱了人们在解读这些研究并据此制定政策决策时的信心 [2]。显然，对于我们能从模型中了解到什么，以及何时能了解到这些内容，人们仍然存在不确定性。

疾病模型通过将机制过程与群体层面的观测（如每日报告病例）联系起来，应对描述复杂流行病过程这一艰巨挑战。找出能够合理复现观测数据的参数组合，有助于概括流行病动态。常用统计指标包括基本再生数 $\mathcal{R}$，即一个人在完全易感人群中平均会造成的新病例数；以及疫情规模，即最终患过该疾病的人口比例。这些指标是社会与生物现象相互作用的产物，因此无法通过直接观测获得。将流行病学模型拟合到数据，是估算这些重要指标的最佳方法之一 [3]。

经典的易感-感染-康复（SIR）模型考虑了疾病传播中数量极少但至关重要的机制。感染者以速率 β 感染易感者，并以速率 α 康复。这些机制可以通过一组常微分方程随时间进行追踪：

$$\frac{d}{dt}S = -\beta SI\ , \quad \frac{d}{dt}I = \beta SI - \alpha I\ , \quad \text{and} \quad \frac{d}{dt}R = \alpha I\ .$$

通常会将给定状态下的人群比例视为 S、 I 和 R ，使得 $S + I + R = 1$始终成立。人群的初始状态可能未知，尤其是易感者群体 $S_0 \equiv S\ (t = 0)$。观察第二个方程可以发现，当 I的初始值较小时，疫情将以 $\beta S_0 - \alpha$ 的速率呈指数增长，因此各个参数 [4]的取值会存在很大的不确定性。相反，当峰值过后 I 变小时，感染者群体最终会以 α的速率呈指数衰减。因此，在疫情暴发的不同阶段，对 I 的观测将提供有关不同参数或参数组合的信息。然而，这些信息如何随时间累积，以及如何借此识别关键的汇总统计量，则要复杂得多。

基于SIR框架构建的模型得到广泛应用，因此有几位作者提醒，预测的可靠性可能会受到可用数据的影响 [4, 5], ，而对于易感-暴露-感染-康复（SEIR）模型等常见扩展模型，这种影响甚至更大 [2, 6]。从数据中估计出的参数是否可靠，即是否接近生成这些数据的某些假想真实参数 $\boldsymbol{\theta}^* = (\alpha^*,\ \beta^*,\ S_0^*)$ ，这一问题称为实际可辨识性（PI）问题。本文采用一种新的度量方法，可直接衡量我们学习各种流行病学量的能力。若 $u = f(\boldsymbol{\theta})$ 是一个待估计的未知变量，我们对 u 可辨识性的伪贝叶斯解释是：在 u^*处计算后验概率与先验概率之比的期望对数：

$$\delta_u(\boldsymbol{\theta}^*) = \mathbf{E}_{\boldsymbol{y}|\boldsymbol{\theta}^*}\left[\log P(u^* \mid \boldsymbol{y}) - \log P(u^*)\right] \qquad (1)$$

*电子邮箱：laurent.hebert-dufresne@uvm.edu

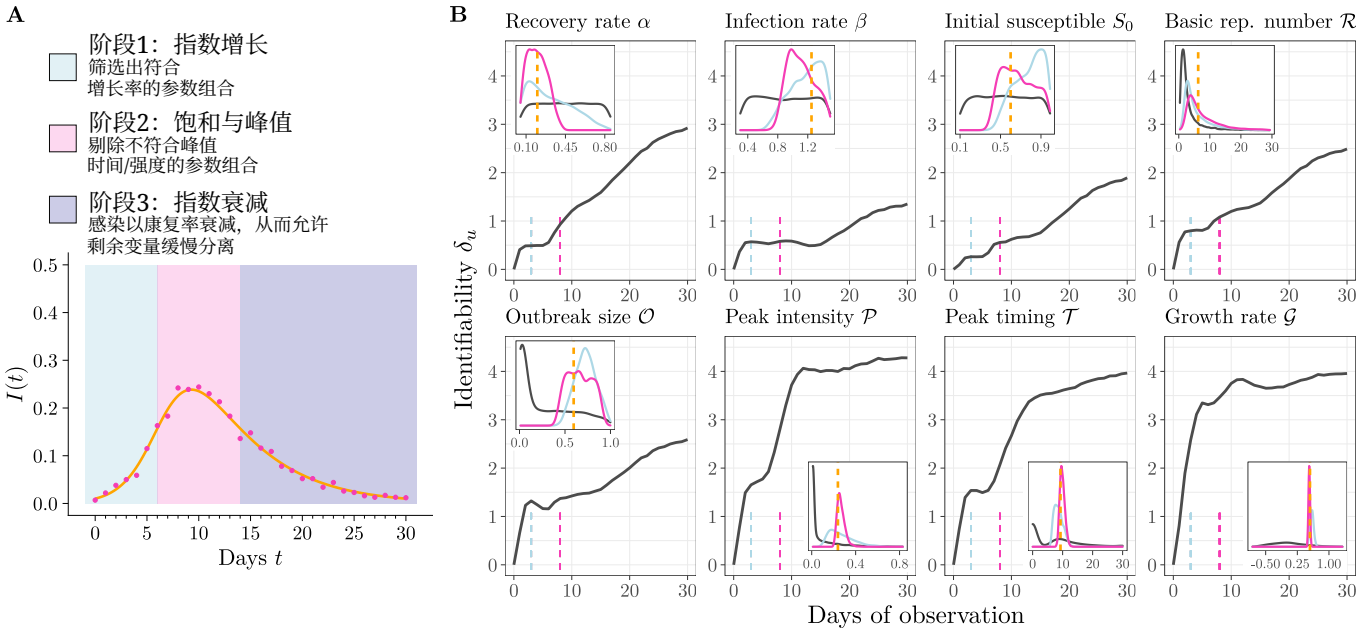


图1. 流行病学汇总统计量随时间变化的实际可辨识性（PI）。**(A)** 基于真实参数 $\boldsymbol{\theta}^*$（橙色线）的未知确定性易感者-感染者-康复者过程，以及观测数据 $\boldsymbol{y} \sim P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*)$ 的单次实现（粉色点）。**(B)** 主图显示在假设每日观测的情况下，随着观测窗口延长，δ_u 所对应的参数可辨识性。插图举例说明如何解读δ_u，展示了来自（A）中 $\boldsymbol{y}$ 单次实现的 $P(u \mid \boldsymbol{y})$和 $P(u)$，观测截至 $T = 3$（蓝色）和 $T = 8$（粉色）。橙色虚线表示待估计的真实值。真实参数为 $\alpha^* = 0.2$、 $\beta^* = 1.25$和 $S_0^* = 0.6$，假定$I_0 = 0.01$ 已知。先验信念为 $\alpha \sim U(0.05, 0.85)$、 $\beta \sim U(0.3, 1.5)$、 $S_0 \sim U(0.1, 0.99)$。

其中 $\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*$ 是流行病学变量的含噪观测，例如每日病例数；期望则是对观测过程的各种实现取平均。该度量反映了研究者在用数据拟合模型时预期能够获得的信息量，同时还允许研究 $\boldsymbol{\theta}^*$ 特定取值的影响。计算式（1）无需耗费大量计算资源的贝叶斯推断方法——补充材料文本中概述了一种用于估算式（1）的简单蒙特卡洛过程。

结果

图1展示了SIR模型参数的参数可辨识性（PI），以及五个通常按 $\boldsymbol{\theta}$ （**数学定义见表 I**）计算的汇总变量，这些变量采用了模型的一组典型参数化设定 $\boldsymbol{\theta}^*$ 。观测值的噪声相对较小，以便更好地研究SIR模型本身固有的参数可辨识性。使用前30天的观测值，每天计算这八个变量的 δ_u 。

所有变量的学习速度随时间变化并不均匀，在达到峰值之前，各变量的平台期长短不一。感染率 β 的参数可辨识性最差。获取有关 α 的信息似乎比了解 β 和S_0 更容易；在观测约$T = 20$ 天后，其学习效果甚至超过了对 $\mathcal{R}$ 和 $\mathcal{O}$ 的学习。峰值强度、峰值时间和增长率的参数可辨识性一开始增长得更快，尤其是增长率的学习速度非常快。仅观测 5 天后，真实增长率出现的可能性就已超过观测数据前的 25 倍。

为检验这些发现对 $\boldsymbol{\theta}^*$的敏感性，我们在 β^* 和 S_0^* 的取值网格上计算了 δ_u （图2）。由于增长较慢的疫情暴发每天自然包含的信息较少， [7], 信息增益的计算采用了截至流行病峰值后第一天的观测值。真实流行病的疫情规模与五个汇总变量的学习程度相关性最高，其次是增长率。

讨论

本文的分析清楚地表明，通过模型动力学估算某些流行病学变量比估算其他变量更容易，并强调在数据有限时，应谨慎解读大多数流行病学汇总统计量。综合来看，所有变量的学习速率表明，学习过程大致分为三个阶段。在阶段1，随着感染病例按照初始增长率呈指数增长，合理的参数组合会迅速集中到曲面 $\{\boldsymbol{\theta}: \beta S_0 - \alpha = \mathcal{G}^*\}$ 上。由此可以解释，为何在这一阶段，除 $\mathcal{G}$ 外，所有变量的信息增益虽迅速出现，却幅度不大。在阶段2，感染病例开始趋于饱和，与真实峰值强度和出现时间相符的参数组合变得

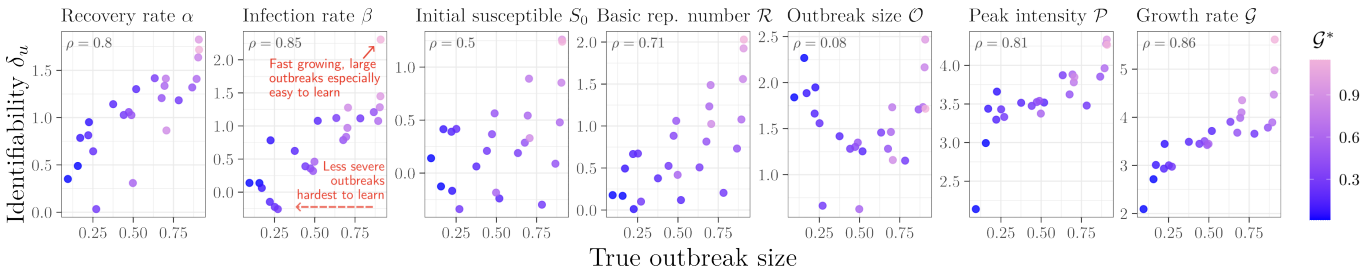


图2. 当真实参数 $\boldsymbol{\theta}^*$ 变化时，实际可辨识性的变化 δ_u。 δ_u 根据截至真实（未观测到的）疫情暴发达到峰值后首日的每日观测计算得出。测试的真实参数包括,,,和,,,的所有组合，且固定。每个面板角落处给出了与真实疫情规模之间的皮尔逊相关系数。先验分布与图1相同。

更加合理。然而，尤其对于 β，病例数趋于饱和并不能进一步缩小阶段1中合理参数曲面的范围。最后，阶段3的特点是剩余变量的信息逐步增加。在这一阶段，感染病例随着 α 缓慢下降，因此这种增长可归因于 α^* 逐渐得到辨识，从而使合理曲面上剩余的一些组合得以排除。

描述模型机制的参数——β、 α 和 S_0——由于很快在较低的 δ_u值处达到平台，因此需要特别长的时间才能学得。结果表明，SIR模型更适合预测动力学的短期统计特征（例如峰值时间和强度），而不适合估计机制。这一结果表明，试图根据早期数据估计参数，以期预测机制干预措施的影响（例如通过预防措施降低 β，或通过治疗 [8]提高 α ）是多么困难。

对于统计量 $\mathcal{R}$ 和$\mathcal{O}$ 而言，学习难度几乎与估计各个模型参数一样大，尽管乐观地说，这些变换会整合其所依赖的各个参数的信息。这些统计量无法区分彼此高度可交换的参数组合，因此难以可靠地简洁描述流行病。相比之下，初始增长率能够区分此类组合，从而迅速收缩至正确值，尽管它与 $\mathcal{R}$ 编码了关于疾病动力学 [9] 的相似信息。这表明，在SIR模型下使用患病率数据时，增长率是初步观察疫情暴发时更可靠的指标。

在改变真实值 $\boldsymbol{\theta}^*$ 时（见图2），我们发现，尽管较轻的疫情暴发在峰值到来前有更多每日观测可用，但通常更难从中学习。对于不同的 $\boldsymbol{\theta}^*$ 值，初始易感人群 S_0 在峰值时似乎最难被准确识别；在 25% 的测试值中，预期后验收缩甚至略呈负值。对控制措施而言，一个有趣的启示是：我们越是降低真实感染动力学的严重程度，就越难准确估计干预措施的影响。此外，干预方式也很重要：沿着对于相近的 $\mathcal{O}^*$ 值，图2中 y 轴方向上的变异表明，降低 S_0^* 对学习的影响与降低 β^* 的影响不同。

此前对SIR模型参数可辨识性的研究主要关注简化模型下 α 和 β 的参数可辨识性，其中 $S_0 \approx 1$ 已知。这些研究普遍认为，在阶段 1 [4], 期间， α 和 β 的参数可辨识性都有限；但到疾病达到峰值时，大部分可用信息都已被学习到[6, 10]。与图1中的观测设计最为相似的是，Capaldi等人（2012年）考察了 β 和 ˆα 在时间跨度不断增加时的渐近ˆ方差，发现这两个估计量的方差分别在峰值之前和之后不久迅速且平稳地下降[7]。相比之下，图1中这些参数学习速度的延迟，展现出一幅更悲观的参数可辨识性图景，因为其中考虑了精确似然和先验背景。这一发现支持了这样的观点：基于灵敏度方程得出的既有参数可辨识性结果低估了不确定性，尤其是在疫情暴发早期、似然面高度非线性时[11, 12]。

我们用于评估参数可辨识性的方法具有贝叶斯特性，这意味着模型参数及任何依赖于这些参数的变量的估计值都会受到先验信念的影响。在本报告中，我们选择均匀先验，体现了对一种新发病原体所作的适度假设：先验地，略多于 50% 的情景会导致疫情暴发（即具有 $\beta S_0/\alpha > 1$），而疫情暴发的严重程度从轻微到极其严重不等（峰值时 70% 的个体受到感染）。然而，对于许多病原体而言，往往能获得更多有信息量的先验信息，例如有关疾病康复率的信息 [13]。相较于更符合实际的 $P(\boldsymbol{\theta})$ 情境，这可能意味着，相较于 β 和 S_0， α 更难获取信息。此外，我们选择的先验分布表明，似然曲面初始阶段的收缩，同样可以用模型参数的常识性界限来解释。从这个意义上说，在计算参数可辨识性时不考虑先验假设，可能会夸大我们所获得的认识。

虽然我们只考虑了对当前感染人群的含噪观测，但真实数据也可能以每日新增感染或累计病例数的形式出现

并且可能存在报告延迟或偏向性抽样 [14, 15]。从此类数据中学习流行病学变量也会面临独特的挑战 [6]。还应使用层级模型评估 SIR模型的参数可辨识性，并纳入住院病例等多种来源的数据，以及独立的临床实验 [16]。然而，我们的研究表明，即使在最简单的形式下，学习 SIR 动力学的参数和统计特征也需要时间，这限制了人们能够依据早期流行病数据做出的推断、预测和控制策略。

方法

数据可用性

重现本分析所需的材料可在线获取，网址为 github.com/brendandaisy/ epi-summaries-over-time。

观测模型

假设感染个体以固定速率 η 在整数时间点 $t = 1, \ldots, T$接受独立检测，由此得到似然 $y_t \sim \text{Poisson}(\eta I(t; \boldsymbol{\theta}^*))$，其中 $I(t; \boldsymbol{\theta}^*)$ 表示由未知值 $\boldsymbol{\theta}^*$ 参数化的感染动态。假设 $\eta = 1000$ 在整个过程中已知。

致谢

BC、JGY 和 LHD 感谢美国国立卫生研究院 1P20 GM125498-01 生物医学研究卓越中心奖的支持。BC 还获得了美国国家科学基金会 NRT奖 DGE-1735316 的研究员资助，LHD 则获得了美国国家科学基金会 EPS-2019470 奖的支持。

附录A：补充方法

基于似然的估计：动力系统

虽然这里所讨论的方法可应用于任何存在似然的统计过程，但我们关注的是如下形式的过程

$$y_i = g(\boldsymbol{x}(t_i), \boldsymbol{\sigma}) \tag{A1}$$
$$\dot{\boldsymbol{x}}(t) = h(\boldsymbol{x}(t), \boldsymbol{\tau}) \tag{A2}$$

其中，$\boldsymbol{y} = (y_1, \ldots, y_n)$ 是离散时间点 $t_1, \ldots, t_n$ 的观测值，$\boldsymbol{\sigma}$、$\boldsymbol{\tau}$ 是假设已知或需要估计的参数。我们将 h 称为潜在过程，将 g 称为观测过程。我们关注的是我们能否估计一组未知参数 $\boldsymbol{\theta}^* \subseteq (\boldsymbol{\sigma}^*, \boldsymbol{\tau}^*, \boldsymbol{x}(0)^*)$。

给定 $\boldsymbol{\theta}$，方程（A1-A2）构成了一个概率分布$P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta})$，称为似然。在频率学派范式中，可以通过最大化 $P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta})$ 来获得 $\boldsymbol{\theta}^*$ 的估计量，

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MLE}} = \text{argmax}_{\boldsymbol{\theta}} P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta})$$

评估实际可辨识性问题的一种常用方法，是考察 $\boldsymbol{\theta}_{\text{MLE}}$ 的方差-协方差矩阵。该矩阵可以表示各个参数估计量的边际不确定性，以及成对估计量之间的相关性。克拉美-罗界指出，在观测不确定性减小的极限情况下（即数据量或数据精度增加时），在满足某些正则条件的前提下，无偏估计量的方差将收敛于费 Fisher 信息矩阵$\mathcal{I}(\boldsymbol{\theta}^*)$ 的逆，其中

$$[\mathcal{I}(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = -\mathbf{E}_{y|\boldsymbol{\theta}} \left[\frac{\partial^2}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \log P(y \mid \boldsymbol{\theta}) \right]. \tag{A3}$$

当测量噪声并非无穷小时，这个界可能会低估方差 [12, 17], ，因此有人质疑它甚至是否适用于简单的非线性模型 [11, 18]。另一种方法是通过蒙特卡洛模拟估计^的分布 $\boldsymbol{\theta}_{\text{MLE}}$： 从 $P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*)$中抽取可能的数据集 $\boldsymbol{y}^{(1)}$, $\boldsymbol{y}^{(2)}$, ...，然后使用梯度下降等优化算法求出每个似然 $P(\boldsymbol{y}^{(j)} \mid \boldsymbol{\theta})$的最大值。由此得到的样本^$\boldsymbol{\theta}^{(j)}$ $_{\text{MLE}}$ 随后可以通过图形进行检查，或用于估计协方差矩阵。这种方法的优点是，也适用于模型参数变换后的估计值，无需进一步近似 [19]。

评估实际可辨识性的建议方法

^虽然使用蒙特卡洛估计 $\text{Var}(\boldsymbol{\theta}_{\text{MLE}})$ 来评估参数可辨识性（PI），可以缓解使用信息矩阵时出现的低估问题，但使用优化方法获取估计量样本，可能会使结果依赖于所用优化方法的初始条件或其他超参数 [20]。

我们转而采用贝叶斯视角。根据正文，对于感兴趣变量 $u = f(\boldsymbol{\theta})$,$\delta_u(\boldsymbol{\theta}^*) = \mathbf{E}_{\boldsymbol{y}|\boldsymbol{\theta}^*}[\log P(u^* \mid \boldsymbol{y})] - \log P(u^*)$,，研究人员在贝叶斯分析中可以预期，从可能发生的未来疫情暴发 $P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*)$中，平均能了解到关于真实数量 u^* 的多少信息。 $\delta_u = c$ 的值大致对应于后验概率 c 的预期提升幅度比先验高出若干个数量级。

通过应用贝叶斯定理，(1) 可重写为 $P(u^* \mid \boldsymbol{y})/P(u^*) = P(\boldsymbol{y} \mid u^*)/P(\boldsymbol{y})$，其中边缘分布 $P(\boldsymbol{y} \mid u^*)$ 等于 $\int P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}) P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*) d\boldsymbol{\theta}$ ，而 $P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*)$ 是

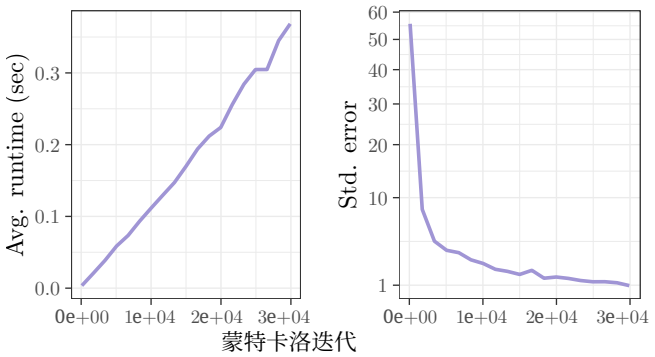


图 3. 使用 M 蒙特卡洛模拟近似对数边际似然 $P(\boldsymbol{y})$ 的速度和精度。对于每个 M，结果是对抽样过程重复 100 次后取平均所得。

与固定的感兴趣变量 u^* 相容的流行病学参数分布——详情见下文。这将导出

$$\delta_u(\boldsymbol{\theta}^*) = \mathbf{E}_{\boldsymbol{y}|\boldsymbol{\theta}^*}\left[\log \frac{P(\boldsymbol{y} \mid u^*)}{P(\boldsymbol{y})}\right]. \tag{A4}$$

我们通过从 $P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*)$和 $P(\boldsymbol{\theta})$中生成 M 对蒙特卡洛样本，并重复利用这些样本，为每个 $\boldsymbol{y} \sim P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*)$获取 M 个来自 $P(\boldsymbol{y} \mid u^*)$和 $P(\boldsymbol{y})$的样本，从而以数值稳定的方式近似 $\delta_u(\boldsymbol{\theta}^*)$，得到

$$\delta_u(\boldsymbol{\theta}^*) \approx \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\Big[\log \frac{1}{M}\sum_{j=1}^{M} P(\boldsymbol{y}^{(i)} \mid \tilde{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}) - \log \frac{1}{M}\sum_{j=1}^{M} P(\boldsymbol{y}^{(i)} \mid \boldsymbol{\theta}^{(j)})\Big]$$

其中 $\tilde{\boldsymbol{\theta}}^{(j)} \sim P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*)$、$\boldsymbol{\theta}^{(j)} \sim P(\boldsymbol{\theta})$ 和 $\boldsymbol{y}^{(i)} \sim P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*)$。本工作中的所有计算均使用 $N = 3000$ 和 $M = 60,000$。

Accuracy of Monte Carlo estimation of δ_u

边际似然 $P(\boldsymbol{y})$ 众所周知很难通过蒙特卡洛方法高效估计。为了检验我们选择的 M 是否足够大，同时又没有超出合理的计算预算，我们针对不断增大的 M 值，重复计算了 $\log P(\boldsymbol{y})$；其中，$\boldsymbol{y} \sim P(\boldsymbol{y} \mid \boldsymbol{\theta}^*)$ 是根据 60 个观测值（每半天一次）抽样得到的。$\boldsymbol{\theta}^*$ 和 $P(\boldsymbol{\theta})$ 与正文图1中的相同。我们得出结论，即使有 60 个观测值（这使似然比正文中最多使用的 30 个观测值所对应的似然更尖锐），选择 $M > 30{,}000$ 也足以使标准误小于 1，或小于 $\log P(\boldsymbol{y})$ 幅度的 0.5%。图3展示了 100 次独立计算 $P(\boldsymbol{y})$ 的运行时间和标准误随 M 变化的情况。

表 I. 流行病学汇总统计量的定义

Name	符号	公式
再生数	$\mathcal{R}$	β/α
疫情规模	$\mathcal{O}$	$1 - R(0) - S_0\exp(-\mathcal{R}\mathcal{O})^*$
峰值强度	$\mathcal{P}$	$I_0 + S_0 + [1 - \text{对数}(S_0/\mathcal{R})]/\mathcal{R}$
峰值时间	$\mathcal{T}$	未知
增长率	$\mathcal{G}$	$\beta S_0 - \alpha$

*隐式方程

模型参数函数的实际可辨识性

即使 $P(\boldsymbol{\theta})$ 可以用闭式形式表示，分布函数 $P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*)$ 通常也无法用闭式形式表示。

从 $P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*)$ 进行模拟可按以下步骤完成：选取 $\theta_i \in \boldsymbol{\theta}$ 作为“枢轴”参数，并定义 f^{-1}，使得 $f^{-1}(u, \boldsymbol{\theta}_{-i}) = \theta_i$。然后，假设 $\boldsymbol{\theta}$ 相互独立且 f 是双射，利用变量变换和贝叶斯定理，我们有

$$P(\boldsymbol{\theta}_{-i} \mid u^*) \propto \prod_{j \neq i} P(\theta_j) \left|\frac{df^{-1}(u^*, \boldsymbol{\theta}_{-i})}{du}\right| P_{\theta_i}(f^{-1}(u^*, \boldsymbol{\theta}_{-i})). \tag{A5}$$

由于给定 $\boldsymbol{\theta}_{-i}$时，f 是确定性函数，因此可以先使用标准模拟技术（如接受-拒绝抽样），从 (A5) 中抽取 $\boldsymbol{\theta}_{-i}^{(1)}$，……，$\boldsymbol{\theta}_{-i}^{(n)}$，再令 $\theta_i^{(j)} = f^{-1}(u^*, \boldsymbol{\theta}_{-i}^{(j)})$，从而获得 $P(\boldsymbol{\theta} \mid u^*)$ 的样本。表 I 中五个变量按照此流程进行抽样的结果如图 4 所示。

例如，在变换 $f(\boldsymbol{\theta}) = \frac{\beta}{\alpha} =: \mathcal{R}$ 下，我们定义 $f^{-1}(\alpha, S_0, \mathcal{R}) = \alpha\mathcal{R}$，并得到

$$P(\alpha, S_0 \mid \mathcal{R}) \propto P_\alpha(\alpha) P_{S_0}(S_0) \alpha P_\beta(\mathcal{R}\alpha). \tag{A6}$$

因此，我们可以从 (A6) 中抽取 $(\alpha^{(1)}, S_0^{(1)})$，$(\alpha^{(2)}, S_0^{(2)})$……，然后令 $\beta^{(i)} = \mathcal{R}^*\alpha^{(i)}$，以获得来自$P(\alpha, \beta, S_0 \mid \mathcal{R})$ 的样本。

对于最终疫情规模，我们将 $\mathcal{O} := R(\infty) - R(0)$ 定义为因感染而最终进入康复舱室的个体总比例。对于 $R(\infty)$，我们由 [21], 得到

$$R(\infty) = 1 - S_0 \exp\left(-\mathcal{R}(R(\infty) - R(0))\right), \tag{A7}$$

我们可以用它来求解 β，并得到反函数

$$\beta = \frac{-\alpha}{\mathcal{O}} \log \frac{1 - R(0) - \mathcal{O}}{S_0} \tag{A8}$$

和导数

$$\frac{d\beta}{d\mathcal{O}} = \frac{\alpha}{\mathcal{O}}\left(\frac{1}{\mathcal{O}} \log \frac{1 - R(0) - \mathcal{O}}{S_0} + \frac{1}{1 - R(0) - \mathcal{O}}\right). \tag{A9}$$

对于峰值强度 $\mathcal{P} := \max_t I(t)$，要从 (A5) 中获取样本，我们可以使用以下方程

$$\mathcal{P} = I_0 + S_0 - \frac{\alpha}{\beta}\log S_0 - \frac{\alpha}{\beta}\left(1 + \log\frac{\alpha}{\beta}\right). \quad \text{(A10)}$$

尽管 (A10) 对任意 θ_i 只能给出隐式解，但给定 $\mathcal{P}$ 时，S_0 的闭式解可借助朗伯 W 函数求得，

$$S_0 = -\mathcal{R}^{-1}W_{-1}(-B), \quad \text{(A11)}$$

其中 $B = \exp\left(-\mathcal{R}(\mathcal{P} - I_0)\right) - 1$，以及导数

$$\frac{dS_0}{d\mathcal{P}} = \frac{1}{1 - Be^{W_{-1}(-B)}}. \quad \text{(A12)}$$

初始增长率 $\mathcal{G} := \beta S_0 = \alpha$ 所需方程的推导很简单。

最后，峰值时间 $\mathcal{T}$ 没有已知的闭式解。尽管这种方法更耗时，我们仍可以通过单变量约束优化来求得未知量 f^{-1}，从而近似计算 (A5)，并使用伴随方法获得相应的导数。

[1]Q. Chen、A. Allot 和 Z. Lu，《LitCovid：一个开放的新冠肺炎文献数据库》，《核酸研究》**49**，D1534（2021）。[2] W. C. Roda、M. B. Varughese、D. Han 和 M. Y. Li，《为何难以准确预测新冠肺炎疫情？》，《传染病建模》**5**，271（2020）。[3] J. T. Wu、K. Leung 和 G. M. Leung，《对源自中国武汉的 2019-nCoV 疫情在国内及国际传播潜力进行即时评估与预测：一项建模研究》，《柳叶刀》**395**，689（2020）。[4] O. Melikechi、A. L. Young、T. Tang、T. Bowman、D. Dunson 和 J. Johndrow，《使用 SIR 模型进行疫情预测的局限性》，《数学生物学杂志》**85**，36（2022）。[5] M. Castro、S. Ares、J. A. Cuesta 和 S. Manrubia，《扩散中的疫情转折点及结束时间无法准确预测》，《美国国家科学院院刊》**117**，26190（2020）。[6] N. Tuncer 和 T. T. Le，《疫情模型的结构与实际可辨识性分析》，《数学与生物科学》**299**，1（2018）。[7] A. Capaldi、S. Behrend、B. Berman、J. Smith、J. Wright 和 A. Lloyd，《流行病模型的参数估计与不确定性量化》，《数学与生物科学及工程》**8**，447（2012）。[8] M. Barnett、G. Buchak 和 C. Yannelis，《不确定性下的疫情应对》，《美国国家科学院院刊》**120**，e2208111120（2023）。[9] L. M. Bettencourt 和 R. M. Ribeiro，《新发传染病流行潜力的实时贝叶斯估计》，《公共科学图书馆·综合》**3**，e2185（2008）。[10] C. Piazzola、L. Tamellini 和 R. Tempone，《关于流行病学中不确定性条件下预测工具及类 SIR 动力系统可辨识性的一点说明》，《数学与生物科学》**332**，108514（2021）。[11] M. Joshi、A. Seidel-Morgenstern 和 A. Kremling，《利用自助法量化动力系统中的参数置信区间》，《代谢工程》**8**，447（2006）。[12] K. E. Hines、T. R. Middendorf 和 R. W. Aldrich，《非线性生物物理模型中的参数可辨识性判定：一种贝叶斯方法》，《基因普通生理学 **143**, 401 (2014). [13] M. Cevik, M. Tate, O. Lloyd, A. E. Maraolo, J. Schafers, 和 A. Ho，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：一项系统综述与荟萃分析，《柳叶刀·微生物》**2**, e13 (2021). [14] W. A. Chiu 和 M. L. Ndeffo-Mbah，利用检测阳性率和报告病例率估算美国各州 COVID-19 患病率和血清阳性率，PLOS《计算生物学》**17**, e1009374 (2021). [15] S. L. Wu, A. N. Mertens, Y. S. Crider, A. Nguyen, N. N. Pokpongkiat, S. Djajadi, A. Seth, M. S. Hsiang, J. M. Colford, A. Reingold, B. F. Arnold, A. Hubbard, 和 J. Benjamin-Chung，美国对 SARS-CoV-2 感染的严重低估，《自然通讯》**11**, 4507 (2020). [16] D. De Angelis, A. M. Presanis, P. J. Birrell, G. S. Tomba, 和 T. House，利用多源数据进行传染病建模面临的四项关键挑战，《流行病：传染病动力学建模中的挑战》**10**, 83 (2015). [17] D. V. Raman, J. Anderson, 和 A. Papachristodoulou，界定复杂模型中的参数不可辨识性，《物理评论E》**95**, 032314 (2017). [18] N. Krausch, T. Barz, A. Sawatzki, M. Gruber, S. Kamel, P. Neubauer, 和 M. N. Cruz Bournazou，最优实验设计中用于分析非线性参数置信区间的蒙特卡洛模拟，《生物工程与生物技术前沿》**7** (2019). [19] G. Chowell, N. W. Hengartner, C. Castillo-Chavez, P. W. Fenimore, 和 J. M. Hyman，埃博拉的基本再生数及公共卫生措施的影响：刚果和乌干达的案例，《理论生物学杂志》**229**, 119 (2004). [20] N. N. Lam, P. D. Docherty, 和 R. Murray，参数化模型的实际可辨识性：各种方法的优势与局限综述，《数学与计算机模拟》**199**, 202 (2022). [21] H. Weiss，SIR模型与公共卫生的基础，《数学材料》，0001 (2013).

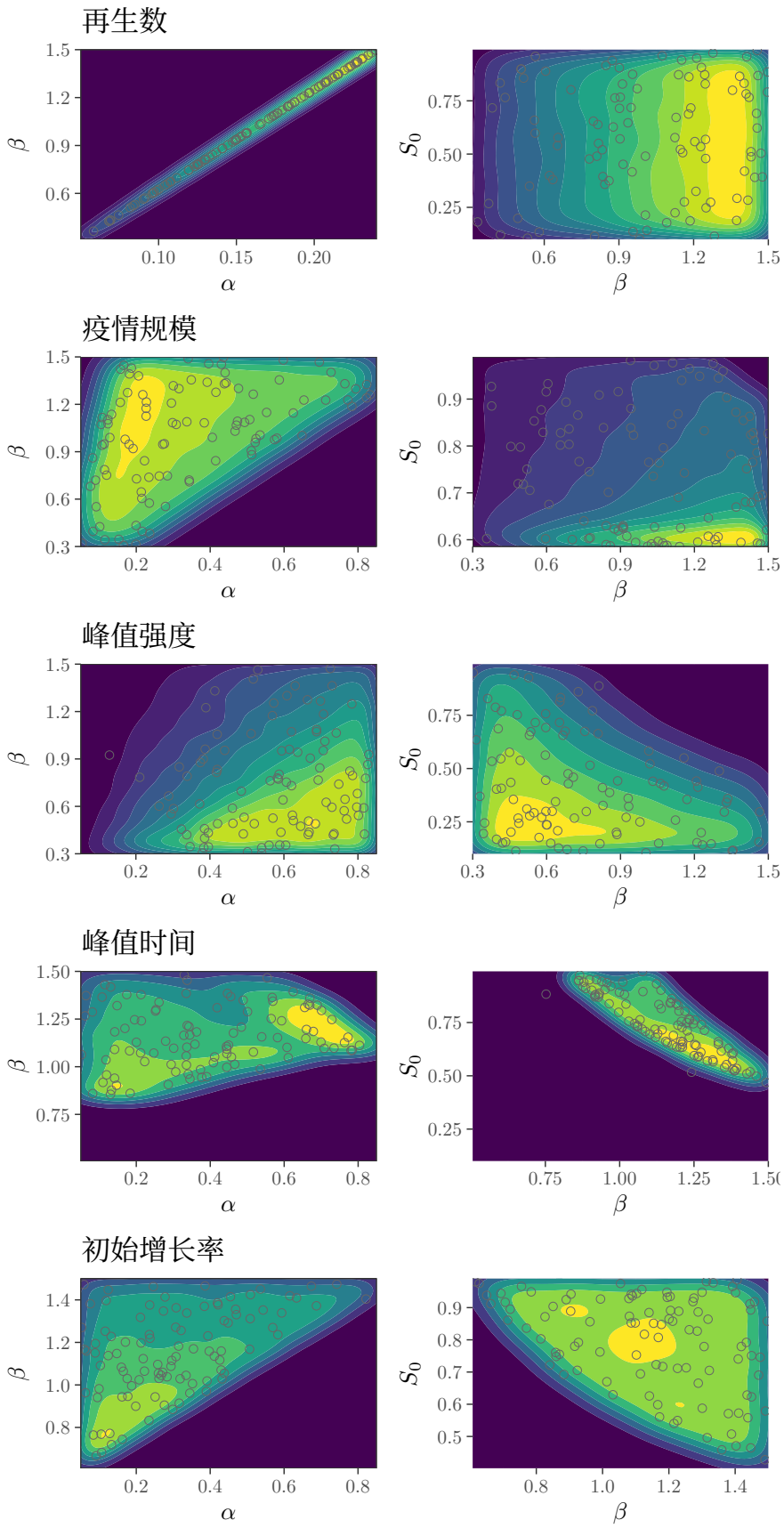


图 4. 在不同汇总变换下， $P(\alpha,\ \beta \mid u^*)$ 和 $P(\beta,\ S_0 \mid u^*)$ 的 60,000 个样本的概率密度。真实值和先验分布与正文中的相同。