arXiv:2512.15145v1 [cs.CE] 17 Dec 2025

混合不确定性下采用新型代理模型进行本构参数的贝叶斯更新

应用于生物膜

Lukas Fritsch[1,2], HendrikGeisler[3*]、Jan Grashorn[4],Felix Klempt[3], MeisamSoleimani[3], Matteo Broggi[1],PhilippJunker[3,2], Michael Beer[1,2,5,61]汉诺威莱布尼茨大学风险与可靠性研究所，德国汉诺威 Callinstr. 34，邮编 30167。[2]汉诺威莱布尼茨大学国际研究培训组（IRTG）2657，德国汉诺威 Appelstr. 11/11a，邮编 30167。[3]汉诺威莱布尼茨大学连续介质力学研究所，德国加布森 An der Universit¨at 1，邮编 30823。[4]赫尔穆特·施密特大学工程材料与建筑保护教席，德国汉堡 Holstenhofweg 85，邮编 22043。[5]利物浦大学土木与环境工程系，英国利物浦 L69 3GH。[6]同济大学韧性基础设施国际联合研究中心与工程可靠性和随机力学国际联合研究中心，中国上海四平路 1239 号，邮编 200092。

*通讯作者。电子邮箱：geisler@ikm.uni-hannover.de；贡献作者：fritsch@irz.uni-hannover.de；grashorn@hsu-hh.de；klempt@ikm.uni-hannover.de；soleimani@ikm.uni-hannover.de；broggi@irz.uni-hannover.de；junker@ikm.uni-hannover.de；beer@irz.uni-hannover.de；

摘要

准确建模细菌生物膜生长，对于理解其在生物医学、环境和工业环境中的复杂动态至关重要。这些动态受多种环境因素影响，包括抗生素的存在、营养物质可用性以及物种间相互作用，而这些因素都会影响物种特异性生长速率。然而，由于存在混合不确定性——即认知不确定性（源于对模型参数了解不充分）与偶然不确定性（反映固有的生物变异性和随机环境条件）的组合——在计算模型中捕捉这种行为颇具挑战。在本研究中，我们提出一个贝叶斯模型更新（BMU）框架，用于校准近期提出的多物种生物膜生长模型。为在混合不确定性存在时实现高效推断，我们构建了一个基于时间分离随机力学（TSM）方法的降阶模型（ROM）。TSM能够高效传播偶然不确定性，从而实现单循环贝叶斯推断，避免在混合不确定性量化中通常所需、计算成本高昂的嵌套式（双循环）方案。BMU框架采用基于随机模型输出的均值和方差构建的似然函数，即使在数据稀疏且含噪的情况下，也能实现稳健的参数校准。我们通过两个案例研究验证了该方法：一个双物种生物膜模型和一个四物种生物膜模型。两者均表明，我们的方法不仅能够准确恢复底层模型参数，还能提供与合成数据一致的预测响应。

关键词： 贝叶斯更新、混合不确定性、细菌生物膜、时间分离随机力学、模型校准

1 引言

细菌生物膜是有组织的微生物群落，其生长动态受环境条件、营养物质可用性、抗生素以及物种间相互作用的影响 [1]。生物膜的一个关键特征是其显著的韧性：与浮游（自由漂浮）细菌相比，它们对抗生素和环境胁迫因素的耐受性可高达 1000 倍 [2]。这种内在的强韧性使生物膜广泛存在于各种环境中，例如自然生态系统、工业系统和临床环境。在工业和环境领域，生物膜可以发挥有益作用，例如参与废水处理过程 [3]。然而，它们也会带来诸多挑战，包括

持续性感染 [4, 5], 医疗器械污染 [6], 以及基础设施生物污损 [7]。其中一个尤为重要的领域是口腔生物膜形成，这可能导致牙种植体周围感染 [8–11]。

在许多环境中，生物膜由多种微生物物种组成，它们争夺资源，并共同响应外部信号 [12–14]。了解此类多物种生物膜的动态并对这些系统进行建模，对任何应用都至关重要。James 等人 [15] 概述了一些基本的相互作用原则，这些原则既为物种间如何相互作用提供了理论基础，也说明了它们在某些情形下为何不会相互作用。根据具体应用领域，建模时会关注不同方面，并采用不同参数来描述生物膜生长中的物理和化学过程。Ouidir 等人 [16] 综述了此类系统的不同建模方法，并按废水处理、土壤和生物医学应用对其进行分类。具体而言，他们关注口腔中的生物膜，这对牙科应用十分重要； [14, 17]也强调了这一点。

Klempt 等人 [18], 近期提出了一种基于扩展哈密顿原理的连续介质模型，通过引入抽象的材料参数来刻画多物种生物膜生长。然而，这些参数通常未知且存在不确定性。再加上生物过程固有的随机性，构建具有预测能力且符合物理意义的模型面临着重大挑战。因此，准确的参数推断对于从数据中识别潜在的生物膜性质，并实现稳健建模至关重要。

人们提出了多种校准生物学模型的策略。Read 等人评述的频率学派方法 [19],依赖统计检验（例如 Kolmogorov-Smirnov 检验），将模型输出的分布与数据进行比较。其他研究也采用了类似的策略 [20–23]。相比之下，贝叶斯推断提供了一种用于参数估计的概率框架，能够自然地纳入不确定性

[24, 25]。尽管贝叶斯方法具有可解释性和灵活性，但其计算成本仍是一项主要限制。包括现代马尔可夫链蒙特卡罗（MCMC）、序贯蒙特卡罗和近似贝叶斯计算（ABC）在内的最新进展，已帮助减轻了这一负担 [24]。

尽管具有这些优势，生物膜模型中往往忽视参数校准。例如，Shewa 等人 [23] 和 Rittmann 等人 [26] 指出，人们经常直接采用文献中的默认值，而不进行参数校准。近期研究表明，贝叶斯推断对生物膜模型具有重要价值，包括结合群体感应进行参数估计 [27]，以及根据实验数据推断流变性质 [28]。在计算力学领域，Willmann 等人 [29] 提出了一个贝叶斯框架，用于校准参考文献 [30]中介绍的多物理场生物膜模型。作者提出的方法还能够处理不可避免的不确定性，并通过使用对数似然的高斯过程代理模型降低计算成本。此外，他们还引入并比较了不同的差异度量。

在许多其他应用领域中，也存在着在实验数据有限且存在不确定性的情况下估计参数这一问题。其中一个应用是计算力学中本构模型的参数估计。Wollner 等人 [31] 提出了一个贝叶斯推断框架，并将其应用于超弹性Ogden模型的参数估计。参考文献 [32]总结了机械工程和土木工程应用中常见的方法。在这些方法中，我们再次看到贝叶斯推断：它通过给定观测数据的参数后验概率分布，处理未知参数。在工程应用中，这通常称为贝叶斯模型更新（BMU），其相关工作可追溯至 Beck 和 Katafygiotis [33]。

基于近期工程应用中 BMU 方面的进展，我们将这些方法扩展至 Klempt 等人提出的生物膜生长模型 [18]。在这类

系统中，必须考虑由生物随机性和随机环境影响所导致的固有变异性。这种内在变异性会引入偶然不确定性，大幅增加随机模型更新的复杂性。为了实现稳健可靠的推断，必须同时表征认知不确定性（由知识有限所致）和偶然不确定性（固有随机性），二者统称为混合不确定性 [34, 35]。然而，在贝叶斯推断中，混合不确定性带来了重大的计算挑战，因为将随机变异性传播至复杂模型通常需要耗费大量计算资源的双重循环过程 [32, 36, 37]。为解决这一问题，我们采用基于时间分离随机力学（TSM）方法的降阶模型（ROM） [38, 39]。TSM 通过围绕不确定参数的期望值展开模型响应，并求解一系列针对展开系数的确定性演化方程，来近似随机动力学。这种对时间分量和随机分量的分离，使得在偶然不确定性下进行高效正向模拟成为可能，无需在时间上反复抽样。

本研究旨在校准 [18]中介绍的、受营养物质和抗生素影响的生物膜生长连续介质模型。我们采用贝叶斯更新方法，在混合不确定性条件下推断关键模型参数。为将自然变异性建模为偶然不确定性，我们将未知参数表示为参数化概率盒（p-box），其均值未知，变异系数固定。随后，我们构建了一个 TSM-ROM，以高效传播偶然不确定性，避免对全阶模型进行双重循环调用。我们基于模型响应的汇总统计量（即均值和方差）构建似然函数。

本文首先回顾贝叶斯模型更新、混合不确定性的处理以及 TSM 的理论背景，详见第2节。随后，我们在第3节介绍 TSM-ROM 在生物膜模型中的应用。

最后，我们通过两个案例研究展示所提方法的有效性，并在第4节说明其精度和计算效率。研究结果凸显了不确定性感知建模在生物系统中得到更广泛应用的潜力。

2 背景：不确定性下的参数识别

为引出后续章节，并为本文的公式提供一些背景，我们将首先介绍所用的符号和概念。这包括随机模拟的概念，以及基于稀疏且含噪数据的参数识别与贝叶斯更新。此外，还将介绍混合不确定性的概念，以及如何使用 TSM 处理这些不确定性。

2.1 不确定性建模

在工程领域，尤其是计算力学中，数学模型 $\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta})$ 被用于根据物理定律或经验定律预测关注量 $\boldsymbol{y}$，而这些定律取决于参数 $\boldsymbol{\theta}$。在实践中，这些参数往往无法被精确获知。例如，材料属性可能因微观结构异质性而发生变化，载荷也可能受环境因素影响而变化 [40]。为表征此类变异性，人们会采用概率框架。在最简单的情况下，输入被建模为一个 M 维随机变量 $\boldsymbol{\Theta}$，其密度 $p_{\boldsymbol{\Theta}}(\boldsymbol{\theta})$ 定义在空间 $\mathcal{D}_{\boldsymbol{\Theta}} \subset \mathbb{R}^M$ 上。通常，为了考虑时间和空间相关性，需要将这种描述扩展为随机过程或随机场，如参考文献 [40] 所述。以随机变量、过程和场的方式建模的不确定性通常属于偶然不确定性，即描述某种固有变异性 [34]。另一方面

，不确定性也可能是认知的，即源于知识有限，因此被称为可约不确定性。

确定这种不确定性如何传播至模型输出，即如何表征 $p_{\boldsymbol{Y}}(\boldsymbol{y})$ 或相关统计量，构成了正向不确定性传播问题。因此，相应的正向模型为

$$\mathcal{M} : \mathcal{D}_{\boldsymbol{\Theta}} \to \mathbb{R}^{N_{\text{out}}}, \qquad \boldsymbol{y} = \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}). \tag{1}$$

然而，在许多应用中，$\boldsymbol{\Theta}$ 的概率描述仅部分已知，这反映了前文所述的认知不确定性。当有关于输出 $\boldsymbol{y}$ 的观测数据时，问题便反转了：我们希望推断与这些观测一致的参数值或分布。这便引出了一个（随机）反问题。这种情况常见于生物膜建模：许多本构参数无法直接测量，且实验数据表现出显著的变异性 [27]。因此，需要一种校准框架，能够以一致的方式纳入测量噪声、模型缺陷以及不完整的先验信息 [41]。关于确定性和随机性方法的详细讨论，请参阅文献 [42]。正如我们将在下一节中所展示的，贝叶斯推断提供了一个合适的框架，并构成了我们反问题的基础。

2.2 贝叶斯模型更新

贝叶斯模型更新（BMU）通过结合参数的先验知识与观测数据来降低认知不确定性，从而解决随机校准问题。利用贝叶斯定理推导出在给定数据 $\boldsymbol{D}$ 条件下参数 $\boldsymbol{\theta}$ 的分布。为将模型预测 $\boldsymbol{y} = \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta})$

与测量数据 $\boldsymbol{D}$ 联系起来，引入差异项 $\boldsymbol{\varepsilon}$：

$$\boldsymbol{D} = \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta}) + \boldsymbol{\varepsilon}. \tag{2}$$

此项考虑了测量噪声和模型误差，承认计算模型是对现实的理想化近似 [41]。一种常见的假设是 $\boldsymbol{\varepsilon}$ 服从均值为零、协方差为 $\boldsymbol{\Sigma_\varepsilon}$的高斯分布，即 $\boldsymbol{\varepsilon} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0},\ \boldsymbol{\Sigma_\varepsilon})$。

BMU方法 [33]通过将参数 $\boldsymbol{\theta}$ 视为随机变量，来应对不完整数据、观测噪声和模型形式不确定性等挑战。关于这些参数的先验知识以先验分布 $p(\boldsymbol{\theta})$ 的形式编码。

贝叶斯推断的一个核心组成部分是似然函数 $\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) = p(\boldsymbol{D}|\boldsymbol{\theta})$，它量化了在给定参数取值 $\boldsymbol{\theta}$的情况下观测到数据 $\boldsymbol{D}$ 的概率。从本质上说，似然是衡量模型预测与观测结果之间拟合程度的随机度量。其具体形式取决于对差异项的建模假设。在高斯噪声假设下，似然本身是一个以模型输出为中心、在数据 [33, 41]处取值的高斯分布。数据与模型预测越吻合，其值就越大。

贝叶斯定理随后结合先验分布和似然，得到参数的后验分布 $p(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{D})$：

$$p(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{D}) = \frac{\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})\, p(\boldsymbol{\theta})}{p(\boldsymbol{D})}, \tag{3}$$

其中，$p(\boldsymbol{D}) = \int \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})\ p(\boldsymbol{\theta})\mathrm{d}\boldsymbol{\theta}$ 称为模型证据。由于这个归一化常数与给定的一组观测值 $\boldsymbol{D}$ 无关，而且通常难以计算，

因此在实践中通常使用未归一化的后验分布：

$$p(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{D}) \propto \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})\, p(\boldsymbol{\theta}). \tag{4}$$

注意，在式（3）和式（4）中，密度也隐含地以模型假设为条件。

2.2.1 存在混合不确定性时的贝叶斯模型更新

前文介绍的贝叶斯模型更新方法将未知参数视为具有先验分布的随机变量，并利用观测数据将先验分布细化为后验分布。这个过程只能减少认知不确定性，即由于对固定但未知量的了解有限而产生的可约不确定性。然而，许多现实世界系统不仅存在认知不确定性，也存在偶然不确定性：一种固有的随机性，无法通过进一步收集数据来减少。

本文全面综述了不同不确定性类型下的模型更新 [32], ，其中根据偶然不确定性和认知不确定性的存在及组合情况，将参数分为四类。这些类别的概览如图1所示。类别 I 定义为固定且已知的参数，即参数值 x 不会随机变化，即 x 不是随机变量，并固定为值 x^*。类别 II 指的是 x 被限制在 x和 x之间，但其真实值 x未知。类别 III 则指 x 根据某个已知概率分布进行随机分布的参数；最后，类别 IV 指服从某个概率分布、但其分布参数未知的参数。

在本文中，我们关注类别 IV 参数所带来的具体挑战。这类参数同时涉及两种不确定性，因此通过不精确概率进行描述 [35]。此类参数的一种常见表示形式是概率盒（p-box），其中偶然不确定性被建模为随机变量，而认知不确定性则表示为分布参数的区间界限。概率盒由累积分布函数（CDF）的下界和上界限定，如图1所示。有关概率盒建模的更多详细信息，请参阅 [43]。由于我们通过贝叶斯框架更新混合不确定性，所得结果是一组关于真实模型参数分布取值的概率分布。在本例中，我们关注均值。

如果模型存在混合不确定性，其输出本质上是随机的。类似式（1）中的确定性映射已不再适用，通常会定义基于蒙特卡洛模拟 $\hat{}$ 的随机前向模型 $\mathcal{M}$: $\mathcal{D}_{\boldsymbol{\Theta}} \to \mathbb{R}^{N_{\text{out}} \times N_{\text{samples}}}$ 其中 N_{samples} 表示用于在每种参数配置下传播偶然不确定性的蒙特卡洛样本数量 $\boldsymbol{\theta}$。每个输入都会返回一组输出：

$$\mathcal{Y} = \left\{ \boldsymbol{y}_1, \boldsymbol{y}_2, \ldots, \boldsymbol{y}_{N_{\text{samples}}} \right\} = \hat{\mathcal{M}}(\boldsymbol{\theta}). \tag{5}$$

这种设置通常会形成嵌套（双循环）方法：外循环探索 $\boldsymbol{\theta}$ 的不同实现，而内循环则使用确定性模型 $\mathcal{M}$ 对随机模型输出进行采样。参考文献 [32, 36, 37] 中的更新方法便是此类方法的例子。尽管这种方法能够为模型响应构建概率盒，但计算成本很高，尤其是在贝叶斯反问题中，因为这类问题需要在参数空间内进行大量模型评估。

在存在混合不确定性的情况下，似然函数的构建尤具挑战性，因为模型输出不再是确定性的，而是表示概率分布。

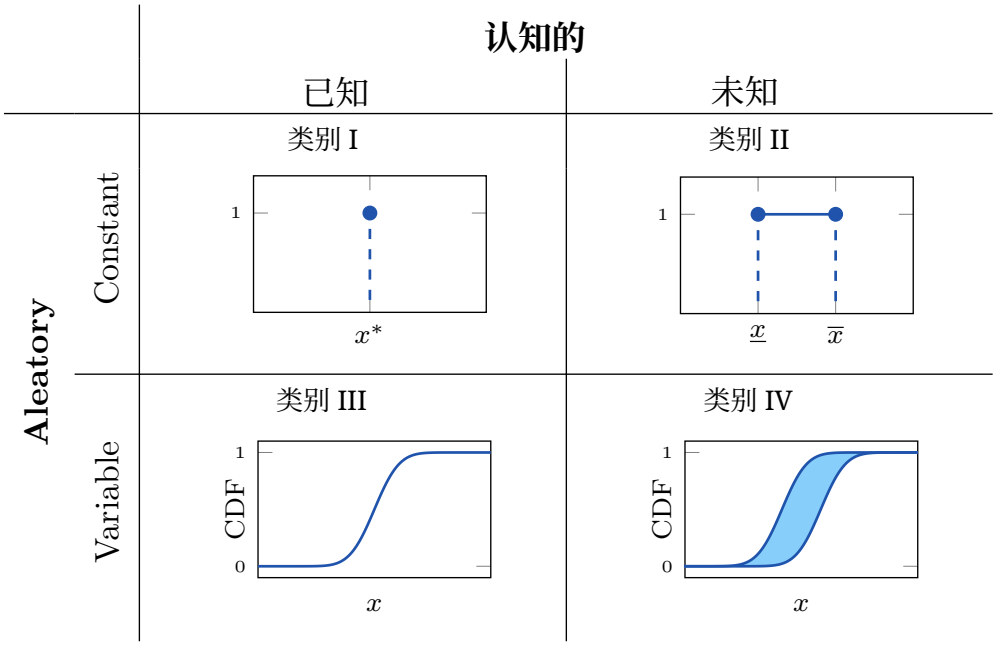


图 1：具有不同偶然不确定性和认知不确定性组合的参数（修改自 [44]）。

在仅有单个观测值 $\boldsymbol{D}$ 且可假设模型输出服从高斯分布的简单情况下，似然可以构建为

$$\log \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) = -\log\left(\sqrt{(2\pi)^{N_{\text{out}}} \det \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}}\right) - \frac{1}{2}(\boldsymbol{D} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}})^{\top} \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}^{-1} (\boldsymbol{D} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}). \tag{6}$$

其中 $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}$ 和 $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}$ 分别是模型输出的均值和协方差矩阵。方程（6）采用对数形式，以减少似然在参数空间中的支持范围有限所带来的问题。请注意，对于同一量有多个可用观测值且模型输出为非高斯分布的复杂问题，方程（6）的形式会更加复杂，因为需要比较模型输出与数据的分布。本文假设测量值与模型输出直接相关，因此可以进行比较。请注意，其他设置（例如采用确定性模型的设置）则需要采用不同的方法。对于确定性模型，通常会假设存在测量误差，以建立.....

模型输出与观测值之间的关系，如方程（1）所示。使用模型直接模拟测量值也称为近似贝叶斯计算 [45]。附录 A 对混合不确定性下的似然构造所涉及的影响与难点进行了详细讨论。对于时变问题，通过对各个测量值求和（假设它们相互独立），方程（6）可自然扩展至多个时间点的观测值

$$\log \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_k -\log\left(\sqrt{(2\pi)^{N_{\text{out}}} \det \boldsymbol{\Sigma}^k_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}}\right) - \frac{1}{2}(\boldsymbol{D}^k - \boldsymbol{\mu}^k_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}})^\top {\boldsymbol{\Sigma}^k_{\boldsymbol{\mathcal{Y}},k}}^{-1}(\boldsymbol{D}^k - \boldsymbol{\mu}^k_{\boldsymbol{\mathcal{Y}}}). \quad (7)$$

因此，似然描述了在某种 $\boldsymbol{\theta}$假设下观测到数据的概率。模型中的混合不确定性能够捕捉实验的自然变异性，并将其纳入模型参数的估计中。本文采用的具体似然实现将在第4节介绍。

2.2.2 过渡马尔可夫链蒙特卡罗

在实际应用中，后验分布在解析上难以处理，主要原因是它通过似然函数隐式依赖于正向模型 [41]。此外，当纳入多项测量值时，后验分布通常不符合任何标准概率分布，这一点从式（7）中对数似然函数的构造方式便可看出。为解决这一问题，通常采用马尔可夫链蒙特卡罗（MCMC）方法，因为它能够从任意形状的分布中进行采样。MCMC 技术的一项主要优势是能够直接从式（4）给出的未归一化后验分布中抽取样本。

最常见的马尔可夫链蒙特卡罗算法是梅特罗波利斯-黑斯廷斯算法 [46,47] ，它通过启动随机

游走算法，从某些初始样本开始构建马尔可夫链，然后根据提议分布接受或拒绝新样本。

本文采用过渡马尔可夫链蒙特卡罗（TMCMC）算法 [48] 从式（4）中抽取样本。TMCMC 是一种先进的马尔可夫链蒙特卡罗方法，通过从一系列中间分布中抽样，而非直接从后验分布中抽样，来处理多峰分布；这一过程也称为退火 [49]。这些过渡密度定义为

$$p^j(\boldsymbol{\theta}) \propto \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})^{\beta_j}\, p(\boldsymbol{\theta}), \tag{8}$$

其中，$j \in \{1, 2, \ldots, m\}$ 表示过渡步骤，相应的退火参数 β_j 从 $\beta_0 = 0$ 逐步变化至 $\beta_m = 1$，并经过若干中间值$\beta_0 = 0 < \beta_1 < \beta_2 < \cdots \beta_m = 1$。这一渐进过渡使先验密度$p(\boldsymbol{\theta})$ 平滑演变为后验密度 $\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})$，如参考文献 [41]所述。为利用式（7）中的对数似然公式，式（8）中的过渡密度采用对数密度来表示：

$$\log p^j(\boldsymbol{\theta}) \propto \log \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) \cdot \beta_j + \log p(\boldsymbol{\theta}). \tag{9}$$

由于采用退火程序，TMCMC 对支持集较小的后验分布具有稳健性，因此我们选择了 TMCMC。

2.3 时间分离随机力学

为了降低双循环方法的高计算成本，可以使用代理模型或降阶模型（ROM）替代内循环，从而降低计算成本，正如 [32]中所提到的。Faes 等人 [43] 讨论了用于传播以概率盒建模的混合不确定性的不同代理建模技术。

此外，Reiser 等人 [50] 提出了一种用于基于替代模型的推断的两步贝叶斯框架，该框架将认知的和偶然的不确定性从代理模型训练传播到参数推断。

这里，我们使用时间分离随机力学 (TSM) [38, 39] 来高效处理内在的偶然不确定性，并将模型更新从双循环算法简化为单循环算法。TSM 的核心思想是用一个代理模型 $\mathcal{M}_S$替代由参数 $\boldsymbol{\theta}$ 表征的正向模型$\mathcal{M}(\boldsymbol{\theta})$。代理模型的定义方式是：其前 p 阶偏导数在参数的期望值处与正向模型一致。对于期望值为 $\langle\theta\rangle$ 的标量参数 θ ，可表示为

$$\frac{\partial^i}{\partial\theta^i}\mathcal{M}\Big|_{\langle\theta\rangle} = \frac{\partial^i}{\partial\theta^i}\mathcal{M}_S\Big|_{\langle\theta\rangle} \quad \forall i \in \{0,\dots,p\}. \tag{10}$$

对于代数模型，这与泰勒级数相同。涉及时间导数的正向模型需要特殊处理。第3.2节将对此进行更详细的介绍。该方法特别适用于贝叶斯模型更新，因为近似在参数期望值附近最为准确。实际上，许多情况下，概率质量都集中在期望值附近。与多项式混沌展开和随机配置法等其他代理模型相比，该方法所需的函数计算次数非常少。事实上，对于许多问题，线性或二次近似就已足够 [39]。

3 生物膜生长的应用

所提出的结合 TSM-ROM 的贝叶斯模型更新方法，用于推断文献 [18] 中介绍的生物膜生长模型的本构参数。该模型纳入了多种物种在营养物质和抗生素影响下的生长及其相互作用。生长由生物膜随时间变化的浓度表示，记为 $\boldsymbol{\phi}$。此外， $\boldsymbol{\psi}$ 定义为活细菌所占的百分比。物种 l 的活细菌所占体积表示为

$\overline{\phi}_l = \phi_l \psi_l$。该模型基于扩展哈密顿原理 [51], ，对于无外力的局部准静态等温模型这一特殊情况，该原理可导出

$$\frac{\partial \Psi}{\partial \boldsymbol{\xi}} + \frac{\partial \Delta^s}{\partial \dot{\boldsymbol{\xi}}} + \frac{\partial c}{\partial \boldsymbol{\xi}} = 0, \tag{11}$$

以及内变量向量

$$\boldsymbol{\xi} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\phi} \\ \boldsymbol{\psi} \end{pmatrix}, \tag{12}$$

能量密度函数 Ψ、耗散函数 Δ^s 和约束函数c。

生物膜浓度的时间演化由能量密度函数和耗散函数决定。能量密度函数定义为

$$\Psi = -\frac{1}{2} \mathrm{c}^* \overline{\boldsymbol{\phi}} \cdot \boldsymbol{A} \cdot \overline{\boldsymbol{\phi}} + \frac{1}{2} \alpha^\star \boldsymbol{\psi} \cdot \boldsymbol{B} \cdot \boldsymbol{\psi} \tag{13}$$

由两项组成。第一项中，c^* 表示营养物质的局部浓度，它会促进活细菌的增殖；第二项中，$\alpha^\star$ 表示抗生素的局部浓度，会导致活细菌减少。

系数矩阵 $\boldsymbol{A}$ 和 $\boldsymbol{B}$ 对于表征物种的材料行为至关重要。矩阵 $\boldsymbol{A}$ 是一个对称矩阵，用于描述不同生物膜物种之间的相互作用，以及营养物质对其生长的影响。其非对角元素表示物种间相互作用，而对角元素则表示营养物质对各个物种生长的影响。通常，$\boldsymbol{A}$ 可以

表示为多个物种的形式

$$\boldsymbol{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{12} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{1n} & a_{2n} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix}. \tag{14}$$

矩阵 $\boldsymbol{B}$ 是一个对角矩阵，用于描述抗生素对生物膜物种存活能力的影响。其对角分量表示各物种对抗生素的易感性。假设多种物种对应的 $\boldsymbol{B}$ 的一般形式为

$$\boldsymbol{B} = \begin{pmatrix} b_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & b_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & b_n \end{pmatrix}. \tag{15}$$

耗散函数被建模为$\dot{\boldsymbol{\phi}}$ 和 $\dot{\boldsymbol{\phi}}$ 的函数，形式如下:

$$\Delta^s = \Delta^s(\dot{\boldsymbol{\phi}}, \dot{\boldsymbol{\phi}}) = \frac{1}{2}\, \dot{\boldsymbol{\phi}} \cdot \boldsymbol{\eta} \cdot \dot{\boldsymbol{\phi}} + \frac{1}{2}\, \dot{\boldsymbol{\phi}} \cdot \boldsymbol{\eta} \cdot \dot{\boldsymbol{\phi}} \tag{16}$$

其中，对角矩阵表示每种物种的速率敏感性

$$\boldsymbol{\eta} = \begin{pmatrix} \eta_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \eta_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \eta_n \end{pmatrix}. \tag{17}$$

耗散被建模为活细菌变化速率 $\dot{\boldsymbol{\phi}}$ 与生物膜浓度变化速率 $\dot{\boldsymbol{\phi}}$的函数。这种建模方法基于以下假设:

能量在两种主要情况下会耗散。第一种情况是生物膜浓度因生长或衰减而发生变化。第二种情况并非活细胞百分比发生变化，而是活细胞数量发生变化。由于活细胞百分比的变化必然伴随着生物膜浓度的变化，因此在耗散函数建模中使用这一派生参数，而非状态变量 $\boldsymbol{\psi}$。这使方程组之间产生了紧密的耦合，导致模型行为复杂。

为将生长限制在有限范围内，所有物种的总体积受到约束函数的限制

$$c = \gamma \left(\sum_{l=0}^{n} \phi_l - 1 \right) = 0 \tag{18}$$

以及拉格朗日乘子 γ。将方程 13、16 和18代入方程11，可得到其强形式的控制演化方程：

$$0 = -c^{\star}\psi_i \left(a_{ii}\bar{\phi}_i + \sum_{j}^{n-1} a_{ij}\bar{\phi}_j \right) + \eta_i(\dot{\phi}_i\psi_i^2 + \bar{\phi}_i\dot{\psi}_i + \dot{\phi}_i) + \gamma \tag{19}$$

$$0 = -c^{\star}\phi_i \left(a_{ii}\bar{\phi}_i + \sum_{j}^{n-1} a_{ij}\bar{\phi}_j \right) + \alpha^{\star}\psi_i b_i + \eta_i(\dot{\psi}_i\phi_i^2 + \bar{\phi}_i\dot{\phi}_i) + \gamma \tag{20}$$

$$0 = \sum_{l=0}^{n} \phi_l - 1 \tag{21}$$

材料模型的更详细推导见 [18]。

下文中， $\boldsymbol{A}$和 $\boldsymbol{B}$中描述物种行为的参数称为未知的随机参数 $\boldsymbol{\theta}$。观测值 $\boldsymbol{D}$为每个物种的体积百分比 ϕ_l 以及每个物种在每个时间步的活细胞百分比 ψ_l 。

为确保内变量保持在区间 $\xi_i \in [0,1]$内，采用了罚函数法。对于所有内变量，均将惩罚项 $K_p\left(\xi_1^2 \quad {}^{1} \quad (1-\xi_1)^2\right)\left[\mathrm{J\ m^3}\right]$ 添加到 公式 13中的自由能密度中。

3.1 生物膜生长的不确定性模型

生物膜生长参数 $\boldsymbol{\theta}$ 采用 p- boxes 建模为类别 IV 不确定性，同时刻画偶然变异和认知不确定性。如第 2.2.1节所述，所得随机模型（见公式（5））即使在输入固定的情况下，也会产生输出分布。为有效处理反问题中的这种混合不确定性，我们将蒙特卡洛估计量替换为基于 TSM 的降阶模型，该模型可返回给定 $\boldsymbol{\theta}$的输出轨迹。认知不确定性编码在 $\boldsymbol{\theta}$的未知均值中；似然以这些均值为基础构建，并对其设定先验分布，然后在贝叶斯框架下进行更新。

3.2 用于生物膜生长的 TSM-ROM

方程（19）、（20）和（21）构成了描述变量 ψ 和 ϕ演化的非线性方程组。输入参数 $\boldsymbol{\theta}$ 分为具有认知不确定性的部分 $\boldsymbol{\theta}^{(0)}$ 和具有随机不确定性的部分 $\tilde{\boldsymbol{\theta}}$，其期望为 $\langle\tilde{\boldsymbol{\theta}}\rangle = \mathbf{0}$。下文将输入参数称为 $\boldsymbol{\theta}^{\mathrm{TSM}} = \boldsymbol{\theta}^{(0)} + \tilde{\boldsymbol{\theta}}$。变量$\psi$ 和 ϕ表示为关于随机不确定性的线性泰勒级数

$$\psi^{\mathrm{TSM}} = \psi^{(0)} + \tilde{\boldsymbol{\theta}} \cdot \psi^{(1)}, \tag{22}$$

$$\phi^{\mathrm{TSM}} = \phi^{(0)} + \tilde{\boldsymbol{\theta}} \cdot \phi^{(1)}. \tag{23}$$

变量 ψ 和 ϕ 的泰勒级数构成代理模型 $\mathcal{M}_S$。对于新的参数值 $\boldsymbol{\theta}$，无需求解方程组。虽然高阶模型很容易实现，但线性级数通常已经足够 [39]。为简单起见，我们将方程组（19）至（21）称为 $\mathcal{G}(\dot{\phi},\ \dot{\psi},\ \phi,\ \psi,\ \boldsymbol{\theta}^{\mathrm{TSM}})$。方程组自然取决于变量本身及其

时间导数。泰勒级数的时间导数可直接得到：

$$\dot{\boldsymbol{\psi}}^{\mathrm{TSM}} = \dot{\boldsymbol{\psi}}^{(0)} + \tilde{\boldsymbol{\theta}} \cdot \dot{\boldsymbol{\psi}}^{(1)}, \tag{24}$$

$$\dot{\boldsymbol{\phi}}^{\mathrm{TSM}} = \dot{\boldsymbol{\phi}}^{(0)} + \tilde{\boldsymbol{\theta}} \cdot \dot{\boldsymbol{\phi}}^{(1)}. \tag{25}$$

˜因为随机项 $\boldsymbol{\theta}$ 与时间无关。将所有泰勒级数代入方程组。零阶项可计算为

$$\mathcal{G}(\dot{\boldsymbol{\phi}}^{\mathrm{TSM}}, \dot{\boldsymbol{\psi}}^{\mathrm{TSM}}, \boldsymbol{\phi}^{\mathrm{TSM}}, \boldsymbol{\psi}^{\mathrm{TSM}}, \boldsymbol{\theta}^{\mathrm{TSM}})\big|_{\tilde{\boldsymbol{\theta}}=\mathbf{0}}. \tag{26}$$

不出所料，在 $\boldsymbol{\theta}^{\mathrm{TSM}} = \mathbf{0}$ 处代入原方程组即可得到结果。对于一阶项的推导，

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\tilde{\boldsymbol{\theta}}}\mathcal{G}(\dot{\boldsymbol{\phi}}^{\mathrm{TSM}}, \dot{\boldsymbol{\psi}}^{\mathrm{TSM}}, \boldsymbol{\phi}^{\mathrm{TSM}}, \boldsymbol{\psi}^{\mathrm{TSM}}, \boldsymbol{\theta}^{\mathrm{TSM}})\big|_{\tilde{\boldsymbol{\theta}}=\mathbf{0}}. \tag{27}$$

得到计算结果。这将产生一个非线性方程组，用于计算$\dot{\boldsymbol{\phi}}^{(1)}$ 和 $\dot{\boldsymbol{\psi}}^{(1)}$。求解时，每个时间步均采用牛顿-拉夫森方法。由于这些方程取决于 $\dot{\boldsymbol{\phi}}^{(0)}$ 和 $\dot{\boldsymbol{\psi}}^{(0)}$，因此自然形成交错求解方案。完整算法总结于算法1。

算法 1 TSM-ROM算法

要求： 输入参数 $\boldsymbol{\theta}$，Ψ和 Φ的初始状态
  计算输入参数 $\boldsymbol{\theta}^{(0)}$的期望
  对每个时间步**执行**
    当牛顿迭代方案尚未收敛**时**
      计算零阶方程（26）以得到 $\boldsymbol{\phi}^{(0)}$，$\boldsymbol{\Psi}^{(0)}$
    结束循环
    当牛顿迭代方案尚未收敛**时**
      计算一阶方程（27）以得到 $\boldsymbol{\phi}^{(1)}$，$\boldsymbol{\Psi}^{(1)}$
    结束循环
  结束循环
  对所有输入参数求值，方程（22）和（23）

4 数值实验

为说明 BMU 在确定支配生物膜生长的材料属性方面的应用，我们给出两个案例研究。这两个案例的主要目标都是推断矩阵 $\boldsymbol{A}$ 和 $\boldsymbol{B}$，它们通过公式（13）中所述的能量密度函数来表征生物膜演化。

正向模型在单个材料点上采用隐式框架求解。为评估控制方程19、20 和21 ，每个时间步均采用牛顿-拉夫森方法。该设置的计算效率极高。正向模型在包含 2 种或 4 种物种时的求解时间几乎可以忽略不计，正如第4.1.1节所述。

第一个案例研究涉及一个包含两种物种和五个未知材料参数的模型。第二个案例研究将该框架扩展至四种物种和 14 个参数。在这两种情况下，BMU 方法均采用 TMCMC，并通过 Julia 软件包UncertaintyQuantification.jl [52]实现。为将模型预测与实验数据进行比较，我们采用式（7）给出的似然函数，评估预定离散时间步上活细菌体积分数（记为 $\boldsymbol{\Phi}$）的差异。

—

为构建似然函数，我们将 TSM生物膜模型的响应与实验数据进行比较。具体而言，我们考虑第 l 个细菌物种在第 k 个时间步的平均响应特征，记为 $\mu^k_{\boldsymbol{y},\,l}$。类似地，其方差记为$\sigma^k_{\boldsymbol{y},\,l}$。在此背景下，输出特征定义为各个离散时间步 k下 n 活细菌物种的体积分数。对于单个样本 $\boldsymbol{\theta}_j$，即对 TSM-ROM模型进行的一次完整模拟，这些特征以矩阵形式表示：

$$\boldsymbol{y}_j = \begin{pmatrix} \overline{\phi}_1^1 & \overline{\phi}_1^2 & \cdots & \overline{\phi}_1^m \\ \overline{\phi}_2^1 & \overline{\phi}_2^2 & \cdots & \overline{\phi}_2^m \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \overline{\phi}_n^1 & \overline{\phi}_n^2 & \cdots & \overline{\phi}_n^m \end{pmatrix}, \tag{28}$$

其中，$\bar{\phi}_l^k$ 表示物种 l 在时间步 k的体积分数。这里， n 表示物种总数，而 m 表示用于与观测数据进行比较的选定离散时间步数。为便于阅读，我们省略了 ϕ_l^k 中的索引j 。

–

需要注意的是 $m \ll N$，其中 N 表示完整分析中的总时间步数。在数值实验中，我们将时间步数取为较大的值 $N = 1000$。这对应于约为 10^{-4} 秒的小时间步。这有利于数值稳定性和精度。最大时间步受空相趋近于零时系统行为的限制。在本研究中，我们通过启发式方法确定时间步，即找出一个适用于所有参数值的稳定时间步。未采用额外的误差控制。

虽然 N 可以对生物膜动力学随时间的变化进行详细建模，但我们有策略地选择 m ，以便通过提供一个规模适中的时间步子集来构建似然函数。例如，可以选取 $m = 20$个时间步，将模拟响应与实验数据进行比较。这种选择既能确保统计推断高效且有意义，也不会过度占用计算资源。因此，我们根据 $N_{\text{data}} = m$ 项独立实验构建了数据集 $\boldsymbol{D}$，其中每项实验代表一个在不同时间步终止的实现。我们的目标是在数值实验中复现实验室体外实验的设置，即模拟多项从相同初始条件开始、但在不同时间点停止的实验。这种方法同时考虑了由生物膜生长固有随机性引起的偶然不确定性，以及观测数据有限所导致的认知不确定性。

最后，按照上述说明，根据式（7）中的似然函数，计算特征矩阵每一行的似然函数，特征矩阵详见式（28）。在初步测试中，我们发现使用完整协方差矩阵并无必要，因为模型会隐式处理模型输出之间的相关性。因此，似然函数可简化为

仅使用协方差矩阵的对角元素，从而可以简化式（6）。由 $l \in \{1, \ldots, n\}$ 个物种和 $k \in \{1, \ldots, m\}$ 个时间步构成的完整似然函数因此为

$$\log \mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{l} \sum_{k} -\log \left[2\pi {\sigma_{\boldsymbol{y},l}^{k}}^{2} \right] - \frac{1}{2} {\sigma_{\boldsymbol{y},l}^{k}}^{-2} \left(\overline{\phi}_{l}^{k} - \mu_{\boldsymbol{y},l}^{k} \right)^{2}. \tag{29}$$

其中，$\sigma_{\boldsymbol{y},\ l}^{k}$ 是 $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{y}}^{k}$ 在时间步 t_k的第 i个对角元素。后文将进一步说明。

4.1 情形 I：双物种生物膜模型

在本案例研究中，我们首先关注由 $n = 2$ 个相互作用物种组成的生物膜生长。具体而言，本情形与文献 [18], 中的情形 5 相对应，并通过增加相互作用参数 a_{12} ，以恰当地描述物种间相互作用。

对于双物种情景，生物膜的材料行为由式（14）和（15）中的两个矩阵表征，其中 $n = 2$。矩阵 $\boldsymbol{A}$ 固有的对称性将问题的维数降至五个独立参数 $\boldsymbol{\theta} = [a_{11},\ a_{12},\ a_{22},\ b_1,\ b_2]$。这五个参数均建模为参数化 p-box，其服从均值未知且具有一定变异系数的正态分布。变异系数控制更新过程中模型引入的偶然不确定性大小。为展示其稳健性，选取两个不同的值：$\mathrm{CoV}^{a} = 0.5\%$ 和 $\mathrm{CoV}^{b} = 2.0\%$。对于未知均值，选取由均匀分布建模的非信息先验分布。先验分布的选定范围见表 2。图 2 展示了与先验输入相对应的模型响应样本，以直观呈现采用所选先验分布时模型输出的广泛范围。此外，我们还比较了使用式（29）中的似然进行更新所获得的样本，以及使用全协方差似然进行更新所获得的样本；后者如式（7）最初所述。

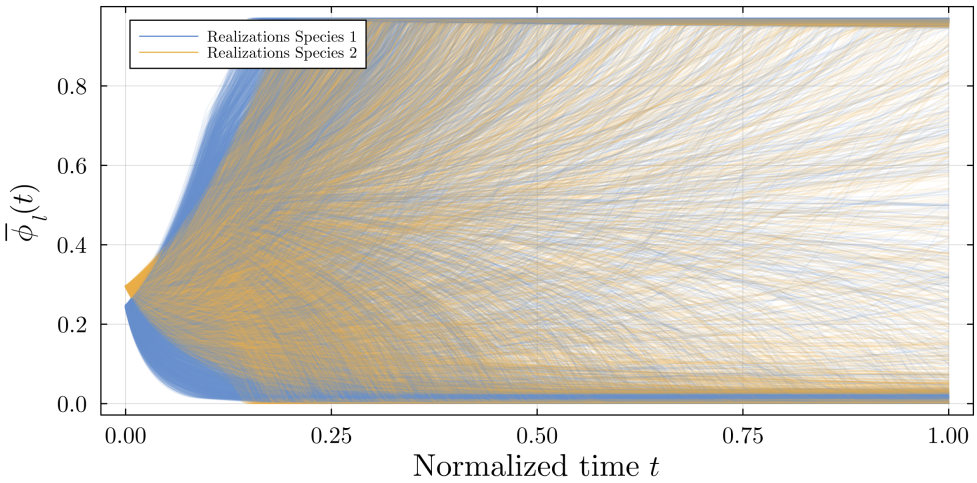


图2：情形 I 的先验样本所给出的输入对应的模型实现，见表2。

数据集 $\boldsymbol{D}$ 包含 $N_{\text{data}} = 20$ 次独立模拟，这些模拟采用均值 $\boldsymbol{\theta}^* = [1,\ 0.1,\ 1,\ 1,\ 2]$ 及相应的变异系数生成，即 CoV^a和 CoV^b。如图 3所示，每次模拟都在不同的时间步终止。因此，由于随机样本取自均值相同的不同模拟，数据本身具有不确定性 $\boldsymbol{\theta}^*$。在更新过程中，假设真实均值 $\boldsymbol{\theta}^*$ 未知，目标是根据数据推断该均值。

实线表示两种物种的活细菌体积分数随时间的变化$\bar{\ }$ $\bar{\ }$，ϕ_1 和 ϕ_2。散点表示在 $m = 20$ 区间内均匀分布的时间步上随机选取的模型实现 $t \in [0,\ 1]$。由于 $t = 0$ 处的初始条件已知，因此首个时间步选在 $t = 0.05$，如图3所示。需要强调的是，数据集 $\boldsymbol{D}$ 仅包含20个离散数据点。此外，我们指出，时间步的选择是在精度与现实性之间取得平衡：通过采用大量时间点比较数据来提高精度，同时尽可能减少数据量以保证现实性。

情形 I 中使用的不同恒定仿真参数，例如速率敏感性$\boldsymbol{\eta}$、不同的初始条件、营养物质和抗生素，汇总于表1。

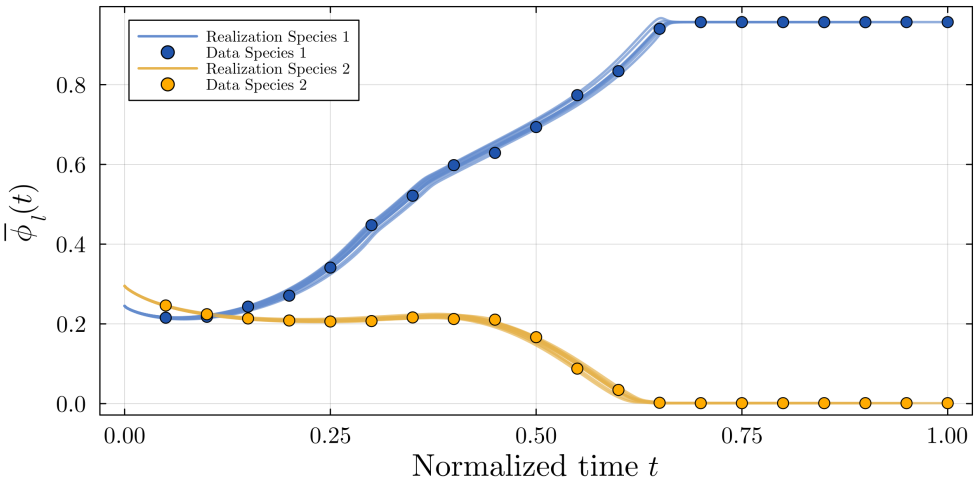


图 3：两种物种的活细菌体积分数数据集，$\phi_1(t)$ 和 $\phi_2(t)$。不同实现分别以黄色和蓝色曲线表示，每条曲线在不同的步数处结束，并以圆点标示。数据由参数真实分布的 1000 个样本生成，其均值为 $\boldsymbol{\theta}^* = [1,\ 0.1,\ 1,\ 1,\ 2]$，变异系数为$^a = 0.5\%$。

此外，对于以下所有情形，我们对所有物种使用惩罚项 $K_p = 10^{-4}$ J m^3 和初始 $\psi_i = 0.999$ 。

按照所述程序执行贝叶斯模型更新，以校准描述模型参数的参数化概率盒的均值。图中展示了得到的后验分布样本。4，比较来自两种变异系数的样本，并采用式（29）中提出的似然公式。我们观察到，与先验分布相比，两种变异系数的后验界限都明显收窄，这表明纳入数据后认知不确定性显著降低。后验分布通常在构建数据集时使用的“真实”参数均值附近达到峰值 $\boldsymbol{\theta}^*$ ，同时仍保留一定的离散范围，以反映数据固有的变异性。结果表明，我们的贝叶斯更新框架能够准确地确定这些数值。此外，可以观察到，对于较小的变异系数^a，所识别的后验值比对于较大的变异系数^{b}更集中。这是预期之中的

表1：情形 I 的仿真参数值。

	变量	Unit	值
速率敏感性	η_1	$[\frac{\mathrm{kg}}{\mathrm{ms}}]$	1
速率敏感性	η_2	$[\frac{\mathrm{kg}}{\mathrm{ms}}]$	2
初始	ϕ_1	[-]	0.25
初始	ϕ_2	[-]	0.30
营养物质	c^*	$[\frac{\mathrm{m}^2}{\mathrm{s}^2}]$	100
抗生素	$\alpha^\star$	$[\frac{\mathrm{m}^2}{\mathrm{s}^2}]$	10
时间步数	N	[-]	1000
时间步长	Δt	[s]	10^{-4}
数据点数量	N_{data}	[-]	20
偶然样本数量	N_{samples}	[-]	500
后验样本数量	$N_{\mathrm{p后验分布}}$	[-]	5000
变异系数 a	CoV^a	[%]	0.5
变异系数 b	CoV^b	[%]	2.0

表 2：情形 I 中参数均值的均匀先验范围 $\mathcal{U}(a,\ b)$。

参数	$\theta_1 = a_{11}$	$\theta_2 = a_{12}$	$\theta_3 = a_{22}$	$\theta_4 = b_1$	$\theta_5 = b_2$
范围	(0, 3)	(0, 0。5)	(0, 3)	(0, 3)	(0, 3)

因为模型预测和用于模型校准的数据集中涉及的偶然不确定性更大。我们看到，即使偶然不确定性增加，仍然能够稳健地推断参数。

此外，参数之间的依赖关系在散点图和皮尔逊相关系数中都显而易见，后者是根据设置中变异系数为 ρ 时获得的后验样本^{a}计算得出的。例如，我们观察到 a_{12} 与 b_1 ($\rho = 0.934$)之间存在很强的线性相关，a_{12} 与 b_2 ($\rho = 0.898$)之间也存在很强的线性相关。我们还观察到 a_{11} 与 b_1 ($\rho = 0.725$)之间，以及b_1 与 b_2 ($\rho = 0.759$)之间存在中等程度的相关性。对于偶然不确定性较小和较大的两种设置，都观察到了相同的相关性。考虑式（19）至（21）给出的生物膜生长控制方程，这些相关性似乎是合理的，因为相应的参数会共同影响生物膜的生长与降解行为。

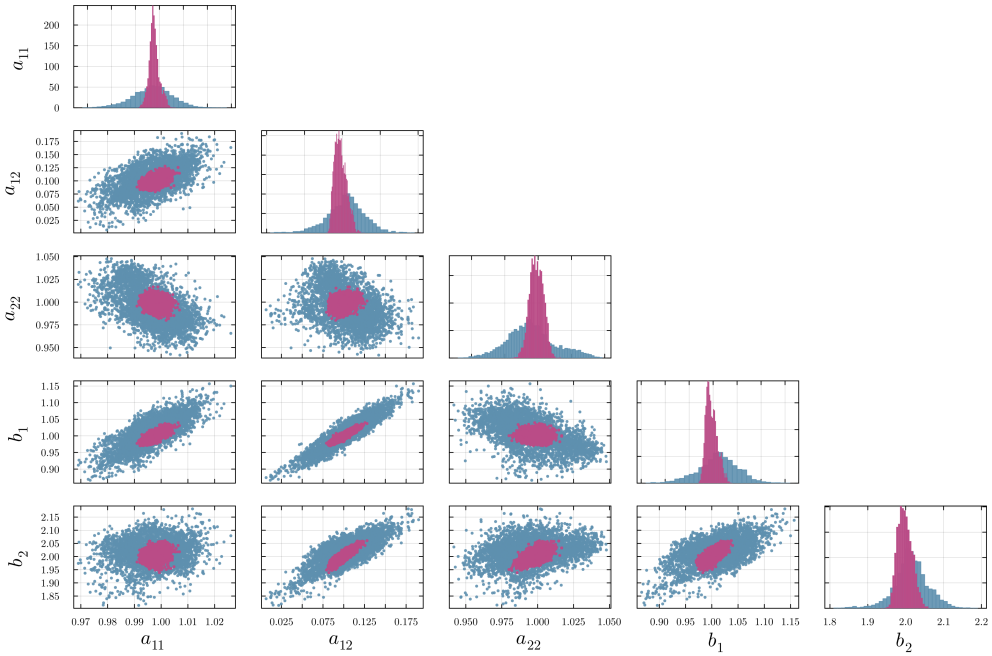
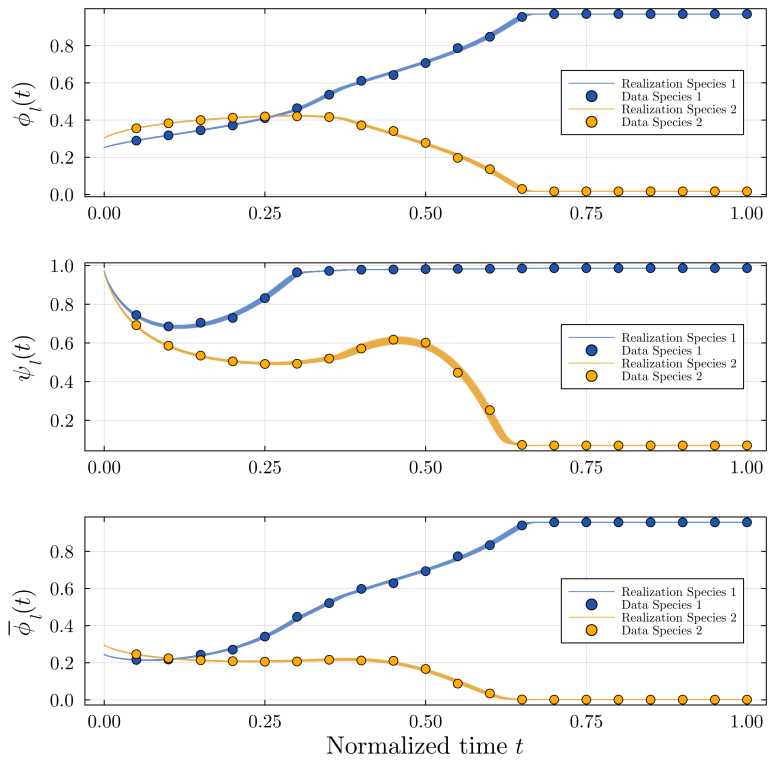
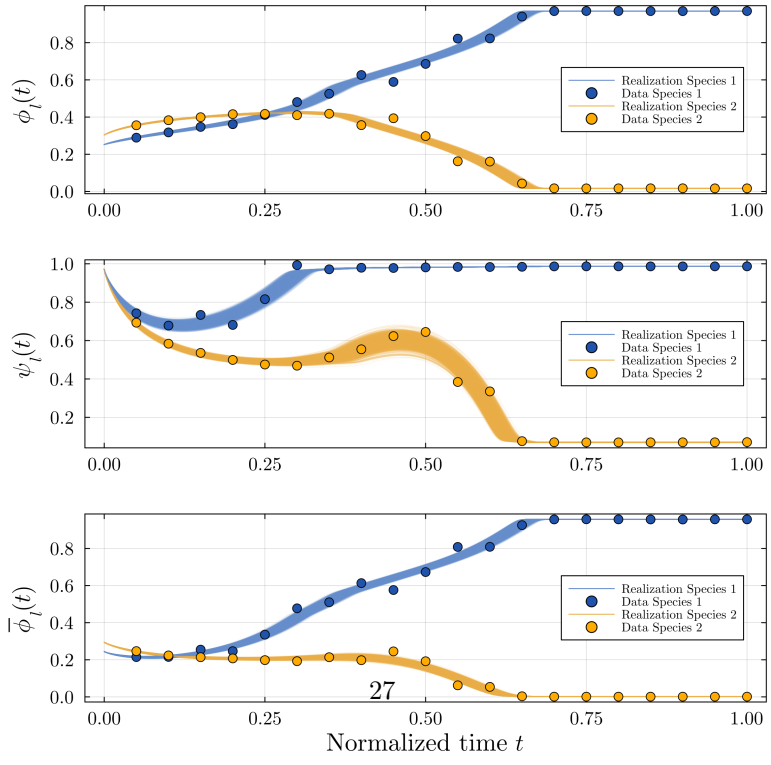


图 4：比较情形 I 中五个材料参数均值的后验样本 $\boldsymbol{\theta} = [a_{11},\ a_{12},\ a_{22},\ b_1,\ b_2]$，这些参数通过变异系数为 $^{a} = 0.5\%$（紫色）和变异系数为 $^{b} = 2\%$（蓝色）的模型进行校准。

图5a展示了与后验样本相对应的模型响应，以及用于更新的 $\boldsymbol{D}$ 数据，并比较了两种不同设置下得到的结果。图中展示了与 5000 个后验均值样本相对应的响应，并呈现了两个单独的量 $\boldsymbol{\phi}$ 和 $\boldsymbol{\psi}$ 以及组合度量 $\boldsymbol{\phi} = \boldsymbol{\phi}\boldsymbol{\psi}$对应的响应。需要指出的是，更新仅使用输出 $\boldsymbol{\phi}$ 及其对应数据进行。我们展示 $\boldsymbol{\phi}$和 $\boldsymbol{\psi}$ 及相应数据，以验证校准后的模型。总体而言，模型输出与数据吻合极佳：后验分布所支持的模拟能够再现与观测数据集相似的行为，同时恰当地处理随机实现和不同轨迹终止时间所带来的变异性。对于所有度量，这一结论均成立，也包括这两个



(a) 对应于变异系数^{a}的后验输出



(b) 对应于变异系数^{b}的后验输出

图 5：变异系数^a （图5a）和变异系数^b（图5b）对应的后验输出比较。

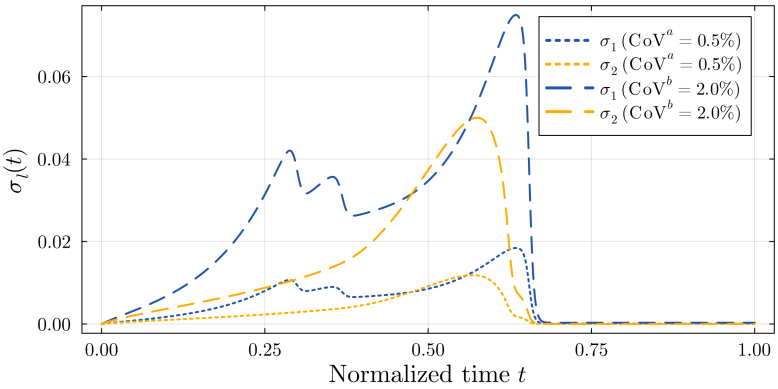


图 6：两种变异系数下，输出 ϕ_l 随时间 $\sigma_l(t)$变化的标准差对比。

用于验证的量，这凸显了参数估计的稳健性。

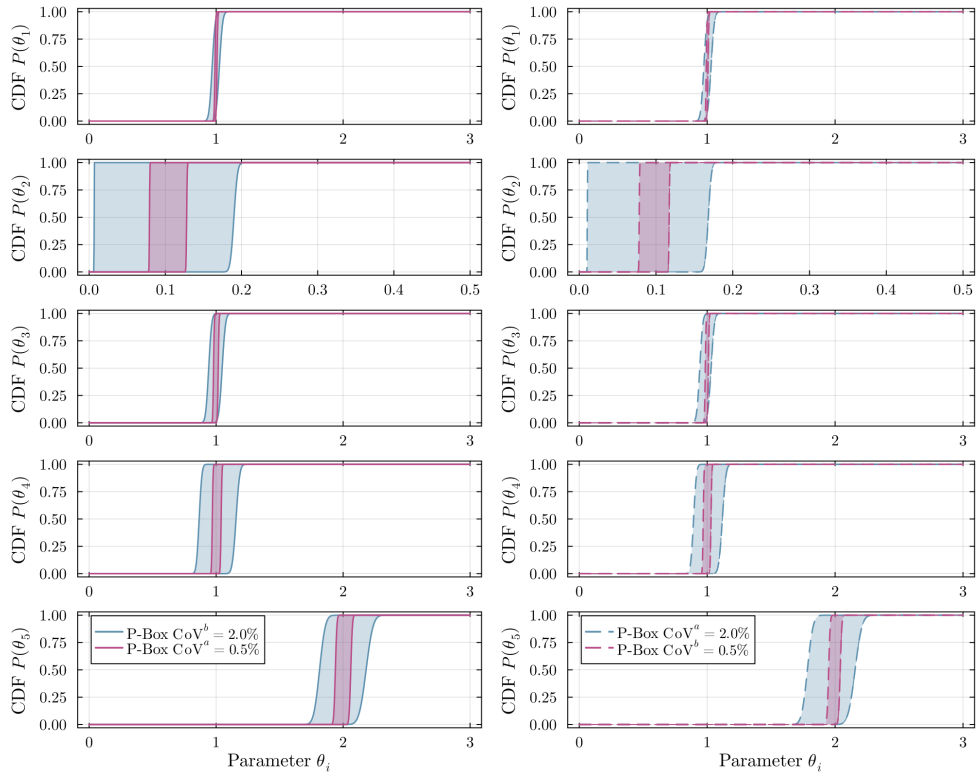
显然，随着输入变异增大，输出变异也会显著增大。此外，我们可以看到，输出变异远大于输入参数的变异，这很可能是模型非线性所致。为此，我们比较图 6 中两种物种的响应变量 ϕ_l 在不同输入变异系数下的标准差，这些结果由 获得。标准差根据 TSM 解计算，使用了 $N_{\text{samples}} = 1000$ 个样本和真实的参数均值 $\boldsymbol{\theta}^*$。从图5a的输出可视化中也可以清楚看到，标准差随时间变化。将标准差与均值联系起来，还可以计算响应的变异系数。对于输入变异系数为 $\mathrm{CoV}^a = 0.5\%$ 的设置，输出量的最大变异系数为 CoV $= 2.61\%$。对于 ϕ_2，我们观察到 CoV $= 54.40\%$，这可归因于 ϕ_2 在约 $t \geq 0.6$ 收敛至较小的（均值）值。对于输入变异系数为 $\mathrm{CoV}^b = 2\%$ 的情况，我们得到测量值 ϕ_1 和 ϕ_2 的最大输出变异分别为 CoV $= 10.48\%$ 和 CoV $= 167.01\%$。

图 5a 中观察到的输出预测区间很窄，这与图 2形成鲜明对比。与先验分布所涵盖的宽泛解范围不同，后验输出与数据高度吻合。

最后，为了说明仅使用估计协方差矩阵的对角元素不会降低更新的精度，图7 展示了得到的概率盒。该图比较了在两种不同不确定性水平下更新后得到的概率盒。图 7a 展示了仅使用对角元素时的结果，而图7b展示了使用全协方差得到的结果。两种结果彼此并未出现偏离，得到的区间也非常相似。因此，接下来我们将仅关注对角元素的使用。一般而言，采用较小偶然不确定性进行更新得到的概率盒，包含在采用较大不确定性得到的概率盒内。

4.1.1 方法的计算效率和精度

该模型及其更新过程使用开源编程语言*Julia*实现。对单次确定性模型预测和 TSM-ROM 实现的性能测试表明，双物种模型的一次模型运行约需 3 ms，而在相同硬件上求解完整的 TSM-ROM 约需 40 ms。TSM-ROM 总共需要在所有时间步上进行 6 次计算：一次模拟用于方程（26）中的零阶项，五次模拟用于所有一阶项，见方程（27）。构建完成后，TSM-ROM 可用几乎可以忽略的计算时间（约几µs）评估不同参数值下的生物膜模型。相比之下，蒙特卡洛模拟通常需要数百次单独的模型运行才能获得收敛结果。在 TSM-ROM 所需的同等时间内，只能完成 ≈ 13 次单独模拟，数量不足以获得收敛结果。为量化 TSM-ROM 的精度，我们针对 1000 组不同的参数值，将 TSM-ROM 的结果与双物种模型真实方程组的求解结果进行比较。我们计算



（a）对角协方差　　（b）全协方差

图7：比较在使用对角协方差（图7a）和全协方差（图7b）时，利用CoV^a （蓝色）和CoVa^b （紫色）获得的似然所对应的更新概率盒。

每个时间步的绝对误差，计算公式如下：

$$\epsilon_{\text{TSM-ROM, Time}}(k) = \sum_{i=1}^{N_{\text{samples}}} \sqrt{\left(\bar{\Phi}_1^k - \bar{\Phi}_1^k\right)^2 + \left(\bar{\Phi}_1^k - \bar{\Phi}_1^k\right)^2} \tag{30}$$

所有时间的总绝对误差结果为

$$\epsilon_{\text{TSM-ROM}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \epsilon_{\text{TSM-ROM, Time}}(i). \tag{31}$$

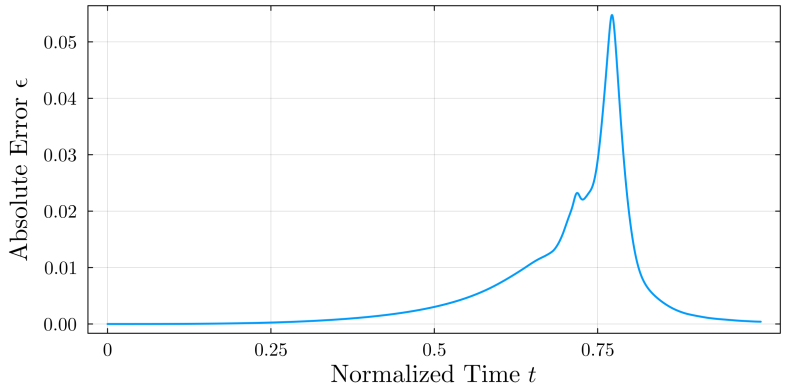


图 8：绝对误差 $\epsilon_{\text{TSM-ROM, Time}}$ 在变异系数为 2.0% 的情况下随时间的变化。

当变异系数为 2.0% 时，绝对误差为 $\epsilon_{\text{TSM-ROM}} = 5.1 \times 10^{-3}$；当变异系数为 0.5% 时，$\epsilon_{\text{TSM-ROM}} = 2.2 \times 10^{-4}$。$\bar{\Phi}$ 的总范围介于 0 和 1 之间。随时间变化的绝对误差 $\epsilon_{\text{TSM-ROM, Time}}$ 见图 8，对应变异系数为 2.0% 的情况。通常，当生物膜总体积为 1 时，误差最大。此时非线性程度较高，线性泰勒级数似乎不足以描述这种情况。尽管如此，即使在这些时间点，绝对误差也仅为 $\max(\epsilon_{\text{TSM-ROM, 时间}}) = 5.4 \times 10^{-2}$（变异系数为 2.0% 时）。

4.2 情况II：四物种生物膜模型

作为第二个案例研究，我们考虑一个包含 $n = 4$个相互作用物种、总计有14个未知参数的生物膜模型。为了使贝叶斯推断变得可行，我们采用分层（多级）更新策略 [53]，分三个阶段进行。这种交错式方法依次更新模型参数，而非一次性更新全部十四个参数。采用这一改进方案是为了提高TMCMC算法的效率和收敛性；随着维数（即未知参数的数量）增加，TMCMC算法的效率和收敛性会急剧下降。更多信息见

文献 [54], 中的研究，作者强调了参数维数对TMCMC算法性能的影响。模型的非线性特征进一步凸显了采用这种层次化方法的必要性。即使先验假设相同，非线性动力学也可能导致多个定性上不同的结果类别。例如，在图2所示的双物种示例中，先验样本可能产生这样的情形：其中一种物种的最终局部浓度高于另一种。因此，为了获得有意义的似然评估，先验样本生成的模型输出至少应与观测数据大致接近，这一点至关重要。依次更新参数有助于分阶段引导先验分布，使其逐步趋向参数空间中模型响应与数据相符的区域，从而支持更稳定、可靠的推断过程。在我们的方法中，首先将完整的四物种系统分解为两个较简单的双物种子模型： $\mathcal{M}^1$ 描述物种1和2之间的相互作用（五个参数），而 $\mathcal{M}^2$ 描述物种3和4之间的相互作用（五个参数）。这些子模型并行使用无信息先验 $\theta_i \sim \mathcal{U}$（0，3）进行校准，从而得到约化参数空间 $\mathcal{D}_\Theta^1 \subset \mathbb{R}^5$ 和 $\mathcal{D}_\Theta^2 \subset \mathbb{R}^5$上的后验分布。图9展示了这种多层级更新的示意图。请注意，在此示例中，物种的排列顺序并不重要。也可以采用不同于此处所列的参数组合来定义 $\mathcal{M}^1$ 和 $\mathcal{M}^2$ 。此外，还可以采用交错式方法：先使用双物种模型，再使用三物种模型，最后使用完整的四物种模型。

接下来，在模型 $\mathcal{M}^3$ 中，我们组装完整的四物种相互作用矩阵 $\boldsymbol{A}$， $\boldsymbol{B} \in \mathbb{R}^{4\times4}$，其中已在子模型中推断出的十个参数以高亮显示（ $\mathcal{M}^1$用蓝色表示， $\mathcal{M}^2$用红色表示）。现在，我们将相应的十个参数固定为步骤 1 和 2 中得到的各自最大后验概率（ MAP）估计值。因此，在 $\mathcal{M}^3$ 中，仅将剩余的四个跨区块相互作用参数 a_{13}， a_{14}， a_{23}， a_{24} 视为不确定参数，并为其赋予无信息均匀先验 $\mathcal{U}$(0，3)，从而得到

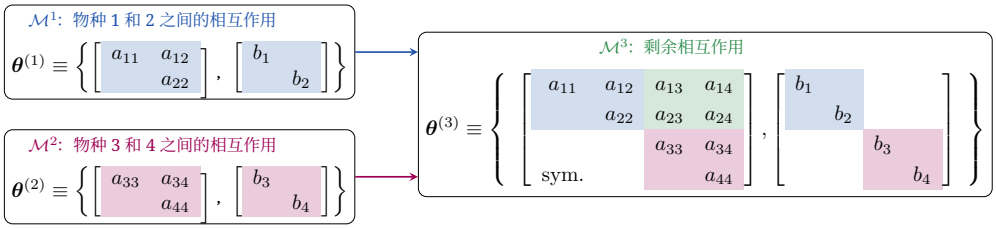


图 9：在两个不同层级上对分层更新过程的可视化：通过较简单的双物种模型更新两个模型 $\mathcal{M}^1$ 和 $\mathcal{M}^2$，随后使用 $\mathcal{M}^3$ 更新剩余相互作用。

一个降阶的推断子空间 $\mathcal{D}_\Theta^3 \subset \mathbb{R}^4$。随后，仅在这个四维子空间上执行最终的贝叶斯更新。

实际上，步骤 1 和步骤 2 遵循情形 I 中所述的相同双物种贝叶斯更新过程，从非信息先验开始。在步骤 3 中，我们不再重复使用完整的后验分布，而是仅从 $\mathcal{M}^1$ 和 $\mathcal{M}^2$ 中向前传递最大后验估计，从而使 $\mathcal{M}^3$ 中的推断完全聚焦于剩余的四个相互作用参数。这种层次结构降低了每个推断步骤的维数：总计 14 个参数被简化为两个五维问题，随后是一个四维问题。

随后，我们研究 $\mathcal{M}^3$ 的一种改进设置，以便在不同设置下使用新数据验证经校准的参数。为此，我们仅在$t = 0.5$ 之后施用抗生素，以检验经校准的模型参数是否能够适应设置中的这一变化。我们将其称为模型 $\mathcal{M}^3_{\text{val}}$。子模型所选的仿真参数总结于表 3中。

表中的数值3 在 $\mathcal{M}^1$、$\mathcal{M}^2$ 和 $\mathcal{M}^3$ 之间变化，因为不同物种对营养物质和抗生素具有不同的敏感性。在 $\mathcal{M}^2$ 中，抗生素的浓度被降低，以避免细菌浓度为零，因为这会导致数据无法提供有效信息。此外，$\mathcal{M}^2$ 的实验时长更长（5000 个时间步，而不是 2500 个时间步），这是由于微生物膜生长较慢。我们对 $\mathcal{M}^1$ 进行了较短时长的模拟，因为浓度几乎变得稳定，并未产生任何

表3：情况II子模型的仿真参数取值。

	变量	Unit	$\mathcal{M}^1$	$\mathcal{M}^2$	$\mathcal{M}^3$	$\mathcal{M}^3_{\text{val}}$
速率敏感性	η_1	$[\frac{\text{kg}}{\text{ms}}]$	1.0	-	1.0	1.0
速率敏感性	η_2	$[\frac{\text{kg}}{\text{ms}}]$	1.0	-	1.0	1.0
速率敏感性	η_3	$[\frac{\text{kg}}{\text{ms}}]$	-	1.0	1.0	1.0
速率敏感性	η_4	$[\frac{\text{kg}}{\text{ms}}]$	-	1.0	1.0	1.0
初始	ϕ_1	[-]	0.2	-	0.02	0.02
初始	ϕ_2	[-]	0.2	-	0.02	0.02
初始	ϕ_3	[-]	-	0.2	0.02	0.02
初始	ϕ_4	[-]	-	0.2	0.02	0.02
营养物质	c^*	$[\frac{\text{m}^2}{\text{s}^2}]$	100	100	25	25
抗生素	$\alpha^\star$	$[\frac{\text{m}^2}{\text{s}^2}]$	100	10	0	50 $\mathbb{I}[t > 500]$
时间步数	N	[-]	2500	5000	750	1500
时间步长	Δt	[s]	10^{-5}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-4}
数据点数量	N_{data}	[-]	20	20	20	20
偶然样本数量	N_{samples}	[-]	500	500	500	500
后验样本数量	$N_{\text{posterior}}$	[-]	5000	5000	5000	-
变异系数	CoV	[%]	0.5	0.5	0.5	0.5

进一步的信息增益。此外，我们将此示例限制为变异系数为 0.5%，因为双物种模型在 2% 变异系数下的不确定性界限已经相当大，而由于此示例中的参数数量增加，不确定性界限还会更大。

4.2.1 物种1与物种2的相互作用

首先，使用双物种模型推断参数集 $\boldsymbol{\theta}^{(1)}$ 。 $\mathcal{M}^1$对于这个子模型，抗生素参数设为 $\alpha^\star = 100$ m^2 s^2 。更新时，我们采用与情形 I 相同的似然和方法。得到的后验样本如图10所示。同样，可以观察到每个参数都呈现单峰，并有一定的分布范围。值得注意的是，我们观察到参数均值之间存在很强的相关性 a_{11} 和 a_{22}。

图 11 展示了与后验样本对应的模型输出，以及用于更新的数据点。可以观察到模型响应与数据高度吻合。

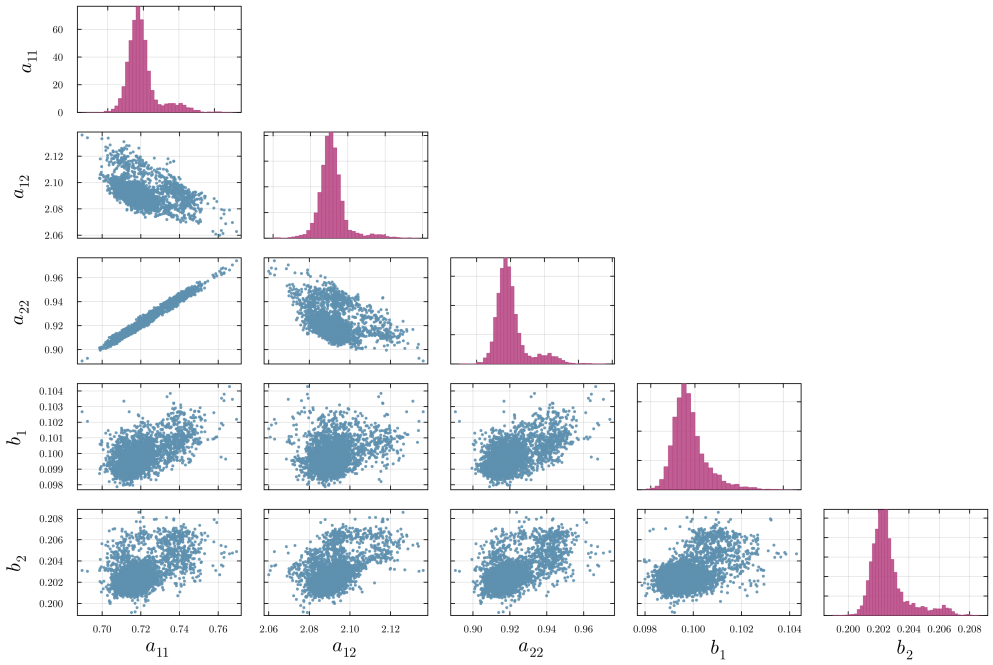


图10：使用双物种模型 $\mathcal{M}^1$ 更新后的参数集 $\boldsymbol{\theta}^{(1)}$ 中五个参数均值的后验样本。

4.2.2 物种3和4的相互作用

采用相同的方法，使用第二个双物种模型来推断参数集的均值 $\boldsymbol{\theta}^{(2)}$，$\mathcal{M}^2$模型校准结果如图12 和13所示，分别展示了后验样本和模型输出。此处采用抗生素浓度 $\alpha^\star = 10\ \mathrm{m}^2\ \mathrm{s}^2$ 构建数据集并进行更新。

—

可以观察到，与第一组参数集相比，峰值不那么尖锐。不过，除 b_4 外，所有参数的峰值周围分布仍然较窄；将后验样本的范围与先验范围进行比较即可看出这一点，即 $[0,\ 3]$。只有第四个物种对抗生素的敏感性 b_4 的后验样本范围相当大。

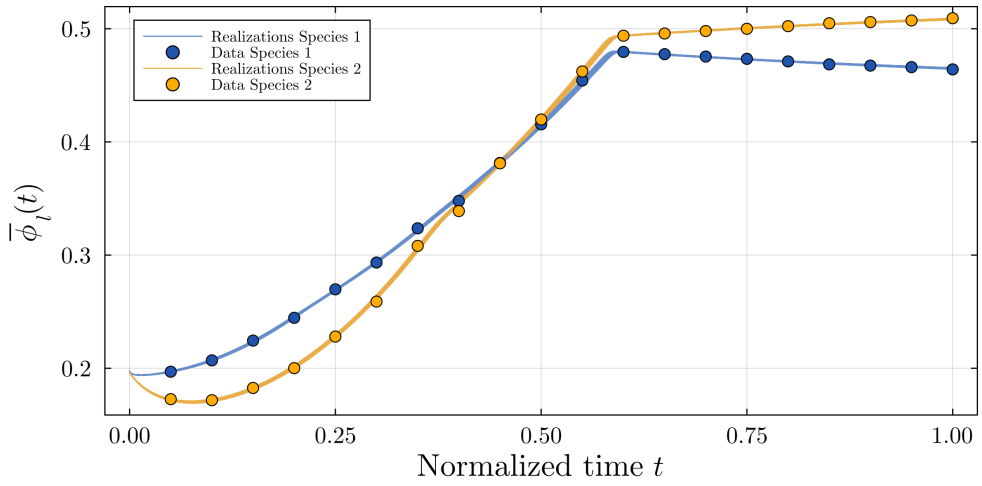


图11：模型 $\mathcal{M}^1$ 对应校准后的后验样本（阴影区域）与数据（散点）的模型输出比较。

不过，图 13中的模型输出与用于对第二组参数集进行贝叶斯更新的数据点非常吻合。

4.2.3 剩余相互作用

使用两个子模型 $\mathcal{M}^1$ 和 $\mathcal{M}^2$推断出前两个参数集后，即可通过最终的四物种模型 $\mathcal{M}^3$确定剩余的相互作用参数。在此设置中，我们将 $\boldsymbol{\theta}^{(1)}$ 和 $\boldsymbol{\theta}^{(2)}$ 中的参数固定为各自的最大后验估计。因此，仅推断剩下的四个相互作用参数，记为 $\boldsymbol{\theta}^{(3)}$。由于剩余的相互作用参数仅位于矩阵 $\boldsymbol{A}$中，即不依赖于抗生素浓度的项，我们将后者设为 $\alpha^\star = 0$。

第三次也是最后一次更新的结果如图所示 14 和 15。可以观察到，所有四个参数都呈现出尖锐且清晰的峰值，并具有较强的线性相关性。再次更新后，后验模型响应与数据吻合良好。

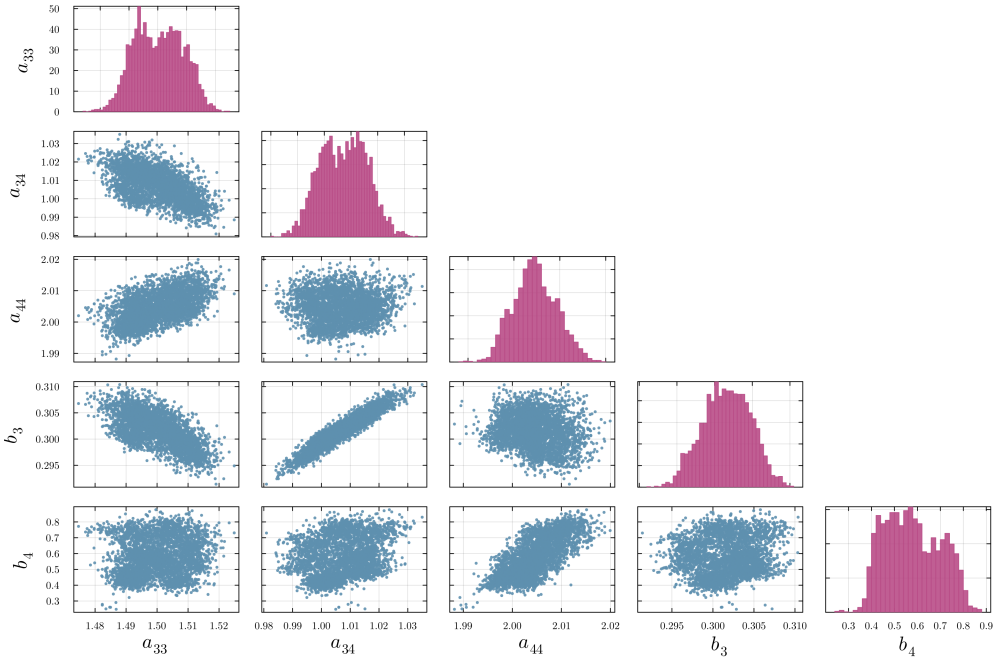


图 12：使用双物种模型 $\mathcal{M}^2$ 更新后的集合 $\boldsymbol{\theta}^{(2)}$ 中五个参数均值的后验样本。

4.2.4 识别出的后验分布均值与真实均值的比较

在图 16中，我们将识别出的材料参数与用于数据生成的真实参数值进行比较。此外，我们为后验均值添加了误差棒，以显示后验分布的标准差。对于几乎所有参数，两者的值都非常相近。最大差异出现在参数 b_4上，该参数与第四个生物膜对抗生素的敏感性相关。此外，后验结果的标准差相当大。这表明需要更多数据才能更好地识别参数。

图 17 展示了情况 II 中更新后的全部十四个参数的概率盒，以及各自的先验范围。显然，更新大幅缩小了参数值的范围。只有最后一个参数 $\theta_{14} = b_4$的概率盒仍然相当宽。

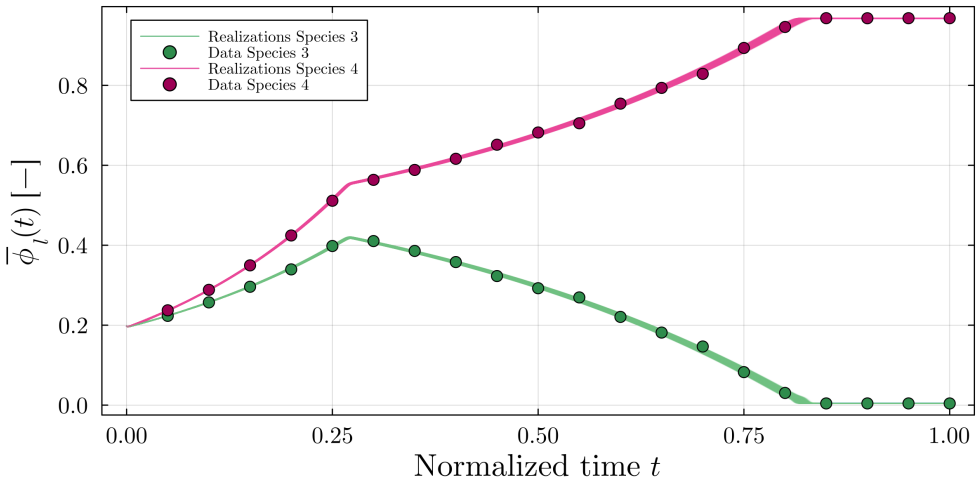


图13：模型 $\mathcal{M}^2$ 对应校准后的后验样本（阴影区域）与数据（散点）的模型输出对比。

4.2.5 时变抗生素验证

最后，考虑一种验证方案，以考察校准后的模型参数对设置变化的稳健性。具体而言，在验证情形中考虑抗生素的时间依赖性施用。如表 $\mathcal{M}^3_{\text{val}}$ 3所示，抗生素的施用方式为 $t = 0.5$。对于 $t < 0.5$，该设置与用于校准最终相互作用参数的模型 $\mathcal{M}^3$ 相同。

验证结果如图 18 所示。在抗生素施用之前，模型响应与 $\mathcal{M}^3$ 中相同。施用抗生素后，可以观察到抗生素浓度迅速变化。我们再次看到，数据与预测的模型响应吻合良好。此处，数据仅用于通过比较验证预测响应；未进行额外的模型校准。值得注意的是，对于同一组输入，施用抗生素会使模型响应的变异性增加。这项验证还表明，在将模型用于预测的场景中，校准物理模型是有用的。由于底层模型参数已更新，即使没有关于环境条件变化的数据，也可以对这种变化进行建模。

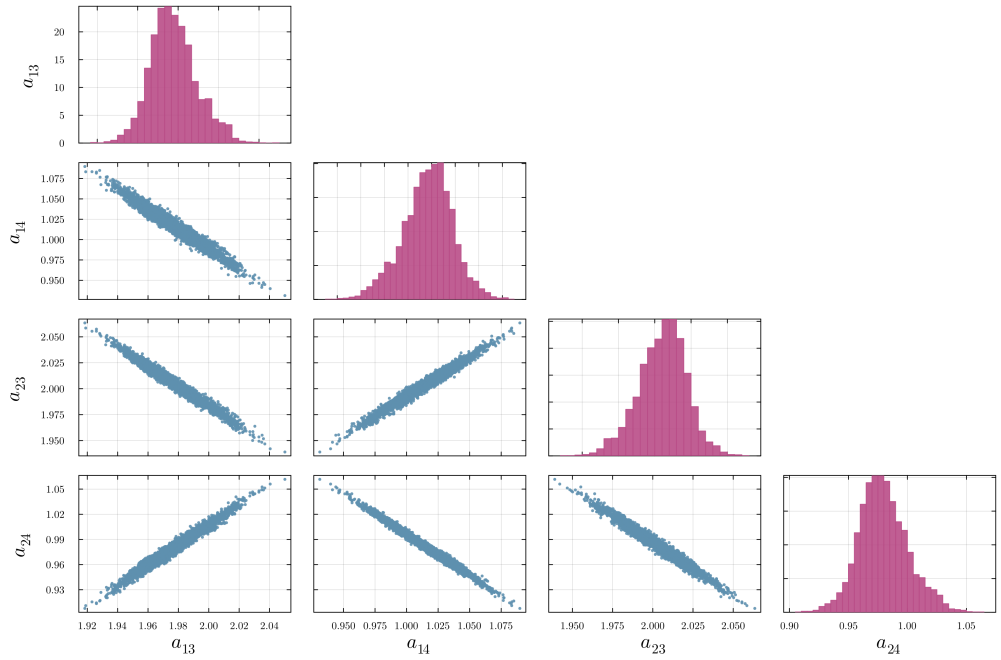


图 14：使用四物种模型 $\mathcal{M}^3$ 更新的参数集 $\boldsymbol{\theta}^{(3)}$ 均值的后验样本。

5 结论

本文提出了一种针对生物膜生长模型本构参数的贝叶斯更新方法，该方法通过概率表述纳入混合不确定性，同时考虑认知不确定性（未知参数）和偶然不确定性（生物变异性）。在此背景下，传统的双循环不确定性量化方法通常效率低下。为解决这一问题，我们采用了基于 TSM 的降阶模型，仅需进行一次模型评估即可传播偶然不确定性，从而无需嵌套模拟循环。通过对随机过程采用基于泰勒分解的表示，我们的方法可以直接计算输出的均值和方差，并将其用于高斯似然函数进行推断。这显著

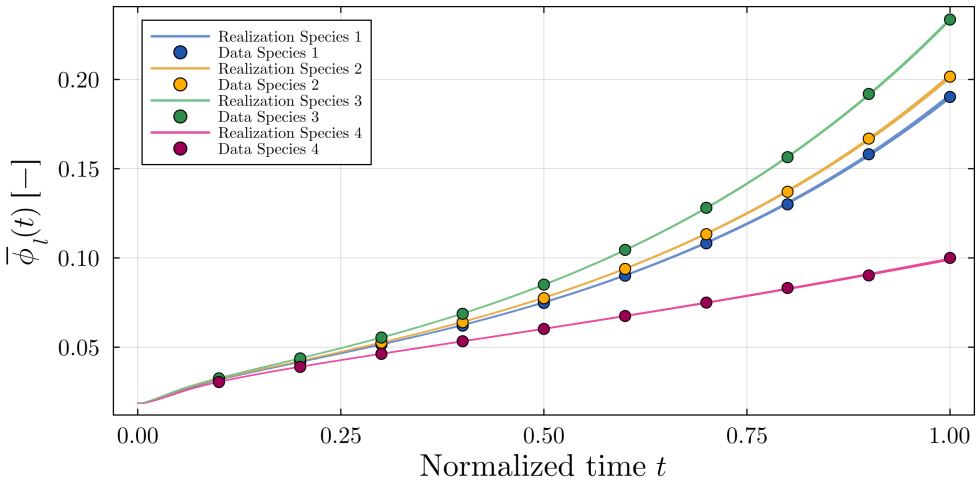


图 15：模型 $\mathcal{M}^3$ 对应的校准后验样本（阴影区域）与数据（散点）的模型输出对比。

与蒙特卡洛方法相比，该方法在保持精度、捕捉不确定性影响的同时降低了计算成本。

通过两个具有代表性的案例研究对所提出的方法进行了验证。第一个案例涉及一个包含五个参数的双物种生物膜模型，采用整体更新来推断控制生长、相互作用和抗生素敏感性的参数。第二个案例扩展到一个包含十四个参数的四物种系统，采用分层推断策略，将高维问题分解为易于处理的子任务。在这两个案例中，模型均成功恢复了真实参数，并揭示了参数间有意义的相互依赖关系，凸显了该方法捕捉复杂种间动力学的能力。此外，采用时变抗生素施用进行的验证研究证实，在实验条件变化时，推断出的参数仍具有预测能力。这证明了校准后模型的稳健性和普适性。

此外，我们的结果表明，采用 TSM-ROM 方法进行贝叶斯更新能够稳健地应对非线性，并适用于处理大量

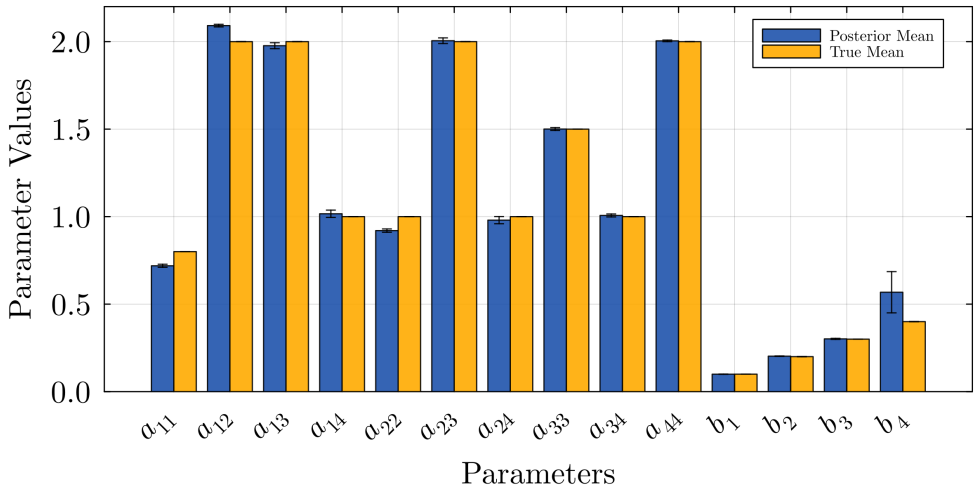


图 16：情形 II 中所识别参数的均值与用于生成数据的数据真实值的比较。误差棒表示相应参数后验样本的标准差。

不确定参数。此外，由于 TSM-ROM 直接捕捉输出的不确定性，因此无需进行昂贵的多查询模拟，更新过程在计算时间方面的要求也更低。因此，所提出的方法能够缩短推断模型参数所需的时间。由此，TSM-ROM 方法可用于加速所提出的生物膜模型与体外 生物膜数据的验证，例如 [55]所示。

总体而言，TSM-ROM 方法为复杂且充满不确定性的生物系统中的贝叶斯推断提供了一个计算高效且稳健的框架。未来的研究可以通过采用更高效的更新方案（如变分推断） [56] 或更高效的采样策略 [57]，进一步降低计算需求。

致谢

本研究获得德国研究基金会（DFG）的资助，资助框架为国际研究生培训组 IRTG 2657“计算

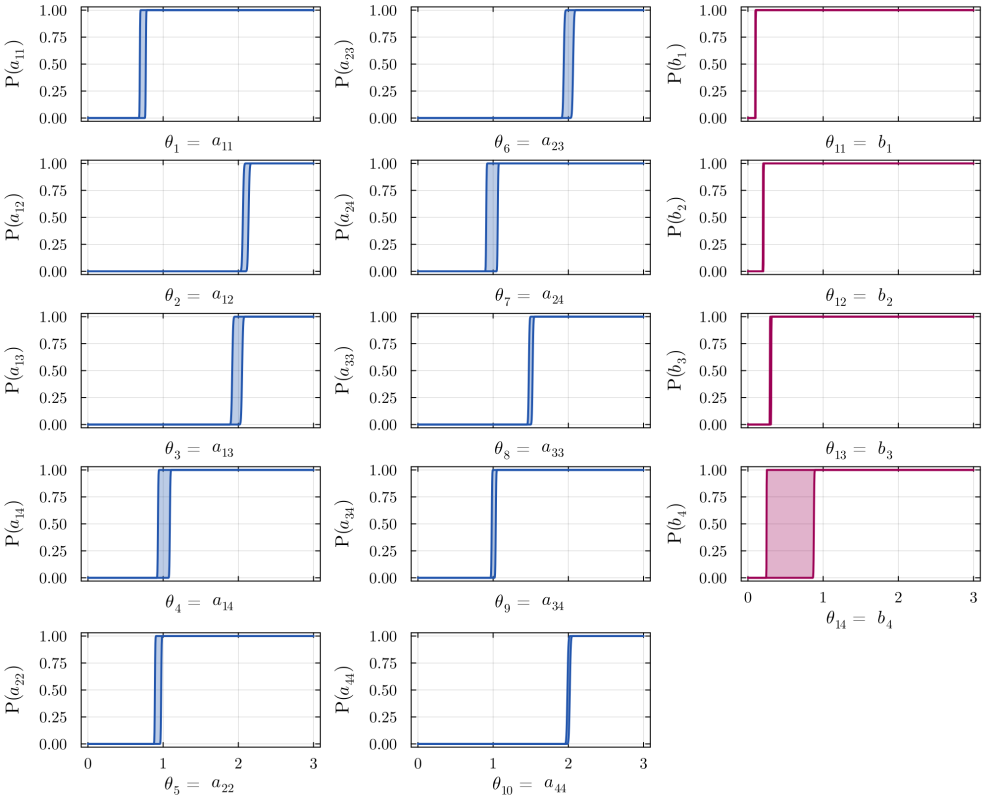


图17：情况II中更新的十四个参数的概率盒。蓝色表示矩阵 $\boldsymbol{A}$ 中参数的概率盒，紫色表示矩阵 $\boldsymbol{B}$ 中的参数。

高维力学技术”，资助编号433082294。本研究获得欧盟（欧洲研究委员会、Gen-TSM，项目编号101124463）的资助。本文所表达的观点和意见仅代表作者本人，并不一定反映欧盟或欧洲研究委员会执行局的观点。欧盟及其资助机构均不对此承担责任。本研究获得 dtec.bw——联邦国防军数字化与技术研究中心的资助。dtec.bw 由欧盟“下一代欧盟”计划资助。本研究获得德国研究基金会（Deutsche Forschungsgemeinschaft，DFG）通过项目 SFB/TRR-298-SIIRI（项目编号426335750）提供的资助。

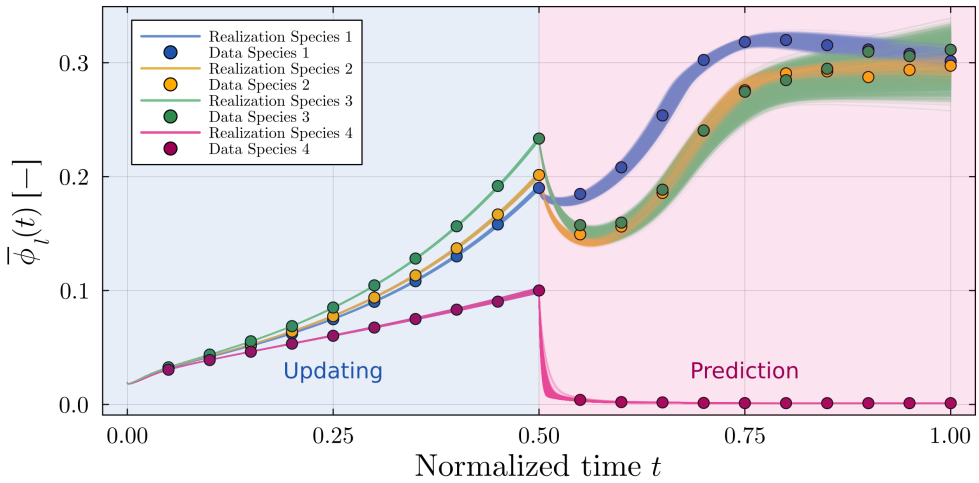


图18：模型 $\mathcal{M}^3_{\text{val}}$ 对应于校准后的后验样本（阴影部分）和数据（散点）的模型输出比较。对于 $t < 0.5$ 的输出对应于 $\mathcal{M}^3$，见图15。

附录A 混合不确定性下的似然构建

在标准贝叶斯更新框架中（例如，参见 [33, 41]），未知参数 $\boldsymbol{\theta}$ 通常被视为纯粹的认知量，不考虑参数中的偶然不确定性，也不考虑计算模型中的偶然不确定性。在这种情况下，模型输出是确定性的 [58], ，唯一的随机性来源被归因于测量误差 $\boldsymbol{\varepsilon}$，如式（1）所示。

存在混合不确定性时，例如图1中的 IV 类参数，这一假设便不再成立。模型本身会变为随机模型，这意味着不确定性不仅 $\boldsymbol{\varepsilon}$ 来自测量误差，也是模型的内在属性ˆ [58]。因此，我们将这类模型称为随机模型 $\mathcal{M}$，它们会生成 $\mathcal{Y}$ 式（5）中定义的输出序列。

这种转变对似然函数的构建有直接影响。正如我们在 2.2 节中此前所定义的，似然表示观测到以下内容的概率：

在参数 $\boldsymbol{\theta}$ 下观测到数据 $\boldsymbol{D}$ 。一般而言，数据可以由 N 个观测值组成；假设这些观测值相互独立，则似然为：

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\theta}) = p(\boldsymbol{D}|\boldsymbol{\theta}) = \prod_{k=1}^{N} p(\boldsymbol{D}^k|\boldsymbol{\theta}). \tag{A1}$$

在经典的纯认知不确定性情形下，概率密度函数（PDF）$p(D^k|\boldsymbol{\theta})$由测量误差 ε的假设给出。例如，在高斯假设下，该 PDF 是一个以模型预测给出的均值 $\boldsymbol{y} = \mathcal{M}(\boldsymbol{\theta})$ 为中心、协方差矩阵为 $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}$ 的高斯概率密度函数：

$$p(\boldsymbol{D}^k|\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^{N_{\text{out}}} \det \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}}} \exp\left[-\frac{1}{2}(\boldsymbol{D}^k - \boldsymbol{y})^\top \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\varepsilon}}^{-1}(\boldsymbol{D}^k - \boldsymbol{y})\right]. \tag{A2}$$

然而，对于混合不确定性，计算 PDF 时还必须考虑模型输出的变异性 $p(\boldsymbol{D}^k|\boldsymbol{\theta}$。实际上，这需要估计随机模型在认知参数 [32]固定条件下的随机输出分布。遗憾的是，对于复杂的工程模型，通常无法根据输入解析地预测这些输出分布，而必须对其进行估计。例如， [37, 59] 提出了对输出 PDF $p(\boldsymbol{D}^k|\boldsymbol{\theta}$进行核密度估计的方法，不过这种方法需要进行大量的正向模型评估。

为减轻这一计算负担，可以采用似然函数的数值近似 [60]。这类方法通常称为近似贝叶斯计算（ABC）； [45]中提供了概述。在 ABC 中，完整似然由基于核函数的近似替代，其中随机距离度量 d 用于量化观测数据 $\boldsymbol{D}$ 与模型输出分布 $\boldsymbol{y}$之间的差异。Kitahara [58] 将 ABC 似然普遍定义为

$$p(\boldsymbol{D}|\boldsymbol{\theta}) \propto \frac{1}{\varepsilon} K \left\{ \frac{d(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{D})}{\varepsilon} \right\}. \tag{A3}$$

这里， K 表示核函数， ε 是一个带有因子的函数。核函数的一种常见选择是平方指数函数 [32, 36, 60] ，由此得到的近似似然形状与高斯概率密度函数相似。 $d(\boldsymbol{y}, \boldsymbol{D})$ 是一个距离度量。文献中提出并讨论了 d 的多种形式；概述请参阅参考文献 [32, 36, 37, 61]。在本文的背景下， d 是一个简单的高斯函数，因为每个物种在每个时间步我们只观测到一个数据点。因此，可以直接计算在相应模型假设下观测到该数据的概率。

参考文献

[1] Donlan, R.：生物膜：表面上的微生物生命。新发传染病杂志 **8**(9), 881（2002年） https://doi.org/10.3201/eid0809.020063

[2] Kang, X., Yang, X., He, Y., Guo, C., Li, Y., Ji, H., Qin, Y., Wu, L.：预防和治疗生物膜的策略与材料。今日生物材料 **23**, 100827（2023年）
https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100827

[3] Chattopadhyay, I., J, R.B., Usman, T.M.M., Varjani, S.：探讨微生物生物膜在工业废水处理中的作用。生物工程 **13**(3), 6420– 6440（2022年）
https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2044250

[4] Klapper, I., Dockery, J.：《微生物生物膜的数学描述》。SIAM评论**52**(2), 221–265(2010)https://doi.org/10.1137/080739720

[5] Shree, P., Singh, C.K., Sodhi, K.K., Surya,J.N., Singh, D.K.：生物膜：了解其结构及其对抗生素细菌耐药性的影响。医学微生态学**16**, 100084
(2023)https://doi.org/10.1016/j.medmic.2023.100084

[6] Khatoon, Z., McTiernan, C.D., Suuronen, E.J., Mah, T.-F., Alarcon, E.I.：植入式器械上的细菌生物膜形成及其治疗与预防方法。Heliyon**4**(12),01067
(2018)https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067

[7] Melo, L.F., Bott, T.R.：水系统中的生物污损。Exp.Therm. FluidSci.**14**(4), 375–381（1997）https://doi.org/10.1016/S0894-1777(96)00139-2

[8] Paquette, D.W., Brodala, N., Williams, R.C.：《骨内牙种植体失败的风险因素》。北美牙科诊所 **50**(3), 361–374(2006) https://doi.org/

10.1016/j.cden.2006.05.002

[9] Kommerein, N.,Stumpp, S.N., M¨usken, M., Ehlert, N., Winkel, A., H¨a ussler, S., Behrens, P., Buettner, F.F.R., Stiesch, M.：用于高通量筛选的口腔多物种生物膜模型。PLOS ONE **12**(3), 0173973(2017) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173973

[10] Rath, H., Feng, D., Neuweiler, I., Stumpp, N.S., Nackenhorst, U., Stiesch, M.：口腔先驱定植菌戈登链球菌的生物膜形成：一项实验与数值研究。FEMS Microbiol. Ecol. **93**(3), 010 (2017) https://doi.org/10.1093/femsec/fix010

[11]Feng, D., Neuweiler, I., Nogueira, R., Nackenhorst, U.：以戈登链球菌—韦荣球菌系统为例的共生细菌生物膜生长建模。Bull. Math. Biol. **83**(5), 48 (2021) https://doi.org/10.1007/s11538-021-00888-2

[12]Moons, P., Michiels, C.W., Aertsen, A.：生物膜中的细菌相互作用。Crit. Rev. Microbiol.**35**(3), 157–168（2009年）https://doi.org/10.1080/10408410902809431

[13] Nadell, C.D., Xavier, J.B., Foster, K.R.：生物膜的社会生物学。FEMS Microbiol. Rev. **33**(1),206–224（2009年） https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00150.x

[14] Yang, L., Liu, Y., Wu, H., Høiby, N., Molin, S., Song, Z.-j.：多物种生物膜的现代理解。Int. J. Oral Sci. **3**(2), 74–81（2011年） https://doi.org/10.4248/IJOS11027

[15] James, G.A.、Beaudette, L.、Costerton, J.W.：生物膜中的种间细菌相互作用。J. Ind. Microbiol.**15**(4)，257–262（1995）https://doi.org/10.1007/

bf01569978

[16] Ouidir, T.、Gabriel, B.、Nait Chabane, Y.：不同生态系统中的多物种生物膜概述：废水处理、土壤和口腔。J. Biotechnol.**350**，67–74（2022年）
https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2022.03.014

[17]Marsh, P.D.：牙菌斑：生物膜及群落生活方式的生物学意义。J. Clin. Periodontol. **32**(s6), 7–15 (2005)
https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00790.x

[18] Klempt,F., Geisler, H., Soleimani, M., Junker,P.：一种具有新颖相互作用方案的连续多物种生物膜模型（2025年）。 https://arxiv.org/abs/2509.01274

[19]Read, M.N., Alden, K., Timmis, J., Andrews, P.S.：生物学模型校准策略。Brief. Bioinform.（2020年） https://doi.org/10.1093/bib/bby092

[20] G´abor, A., Banga, J.R.：生物系统动态模型中稳健且高效的参数估计。BMC Syst. Biol. **9**(1), 74（2015年） https://doi.org/10.1186/s12918-015-0219-2

[21] Mitra, E.D., Hlavacek, W.S.：系统生物学模型的参数估计与不确定性量化。Curr. Opin. Syst. Biol. **18**, 9–18 (2019年)
https://doi.org/10.1016/j.coisb.2019.10.006

[22]Mary-Huard, T., Robin, S.：复杂系统统计方法导论。载于：Stumpf, M.P.H., Balding, D., Girolami, M. (编)《系统生物学统计方法手册》，第1版，第15–38页。Wiley，奇切斯特，西萨塞克斯 (2011年)。
https://doi.org/10.1002/9781119970606.ch2

[23]Shewa, W.A., Sun, L., Bossy, K., Dagnew, M.：生物膜表征及

用于处理初级出水的先进绳状介质反应器的动态模拟。《水环境研究》**96**（11），11150（2024）https://doi.org/10.1002/wer.11150

[24] Robert, C.P., Marin, J.-M., Rousseau, J.：《贝叶斯推断与计算》。载于：Stumpf, M.P.H., Balding, D., Girolami, M.（编），《统计系统生物学手册》，第1版，第39–65页。Wiley，奇切斯特，西萨塞克斯（2011年）。https://doi.org/10.1002/9781119970606.ch3

[25]Wilkinson, D.J.：生物信息学与计算系统生物学中的贝叶斯方法。《Brief Bioinform》**8**（2），109–116（2007年）https://doi.org/10.1093/bib/bbm007

[26]Rittmann, B.E., Boltz, J.P., Brockmann, D., Daigger, G.T., Morgenroth, E.,Sørensen, K.H., Tak´acs,I., van Loosdrecht, M., Vanrolleghem, P.A.：良好生物膜反应器建模实践框架（GBRMP）。《水科学与技术》**77**（5），1149–1164（2018年）https://doi.org/10.2166/wst.2018.021

[27] Taghizadeh, L., Karimi, A., Presterl, E., Heitzinger, C.：针对生物膜模型（包含群体感应）的贝叶斯反演。《计算生物学与医学》**117**，103582（2020年）https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103582

[28]Nooranidoost, M., Cogan, N.G., Stoodley, P., Gloag, E.S., Hussaini, M.Y.：基于野生型、皱褶型和黏液型变体生物膜的蠕变响应，对铜绿假单胞菌黏弹性性质进行贝叶斯估计。《生物膜》**5**，100133（2023年）https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2023.100133

[29] Willmann, H.,Nitzler, J., Brandst¨ater, S., Wall, W.A.：基于界面变形对不确定性下耦合计算力学模型进行贝叶斯校准。《Adv. Model. Simul. Eng. Sci.》**9**(1), 24 (2022年) https://doi.org/10.

1186/s40323-022-00237-5

[30] Willmann, H., Wall, W.A.：耦合多物理场生物膜模型中材料参数的逆向分析。《Adv. Model. Simul.Eng. Sci.》**9**(1), 7(2022年)
https://doi.org/10.1186/s40323-022-00220-0

[31]Wollner, M.P., Rolf-Pissarczyk, M., Holzapfel, G.A.：用于简单材料不确定性估计与校准的重参数化不变贝叶斯框架。计算力学（2025年）
https://doi.org/10.1007/s00466-024-02573-2

[32] Bi, S., Beer, M., Cogan, S., Mottershead, J.：具有不确定性量化的随机模型更新：综述与教程。机械系统与信号处理**204**，110784（2023年）
https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2023.110784

[33]Beck, J.L., Katafygiotis, L.S.：模型及其不确定性的更新。I：贝叶斯统计框架。工程力学杂志**124**（4），455–461（1998）
https://doi.org/10.1061/(ASCE)0733-9399(1998)124:4(455)

[34] Kiureghian, A.D., Ditlevsen, O.：随机的还是认知的？这重要吗？结构安全 **31**(2), 105–112（2009）https://doi.org/10.1016/j.strusafe.2008.06.020

[35] Beer, M., Ferson, S., Kreinovich, V.：工程分析中的非精确概率。机械系统与信号处理 **37**(1-2), 4–29（2013）https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2013.01.024

[36] Bi, S., Broggi,M., Beer, M.：巴塔恰里亚距离在随机模型更新中的作用。机械系统与信号处理 **117**，437–452（2019）
https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2018.08.017

[37] Kitahara, M., Bi, S., Broggi, M., Beer, M.：采用混合不确定性的非参数贝叶斯随机模型更新。机械系统与信号处理 **163**,

108195（2022年）https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2021.108195

[38] Geisler, H., Junker, P.：用于模拟具有局部随机材料波动的黏弹性结构的时间分离随机力学。计算方法与应用力学工程**407**,115916（2023年）
https://doi.org/10.1016/j.cma.2023.115916

[39] Geisler, H., Erdogan, C., Nagel, J.,Junker,P.：在工程仿真中高效纳入随机性的新范式：时间分离随机力学。计算力学 **75**(1), 211–235 (2025年)
https://doi.org/10.1007/s00466-024-02500-5

[40] Stefanou, G.：随机有限元法：过去、现在与未来。Comput.Methods Appl.Mech. Eng. **198**(9-12), 1031–1051 (2009)
https://doi.org/10.1016/j.cma.2008.11.007

[41] Lye, A., Cicirello, A., Patelli, E.：用于求解贝叶斯模型更新问题的抽样方法：教程。机械系统与信号处理 **159**, 107760
(2021)https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2021.107760

[42] Chamoin, L.：《数据同化及其在计算力学模型中的集成》。载于：Diez, P.、Giacomini, M.（编），数学计算与多尺度建模，第39–76页。施普林格，Cham（2025年）。https://doi.org/10.1007/978-3-031-84897-1 2

[43] Faes, M.、Daub, M.、Marelli, S.、Patelli, E.、Beer, M.：《基于概率盒的工程分析：计算方法综述》。结构安全**93**，102092（2021年）
https://doi.org/10.1016/j.strusafe.2021.102092

[44] Dannert, M.M.：《非线性固体力学中不精确随机场的数值处理》。博士论文，汉诺威莱布尼茨大学（2023年）。https://doi.org/10.15488/13241

[45] Turner, B.M., Van Zandt, T.：《近似贝叶斯计算教程》。
J.Math.Psychol.**56**(2),69–85 (2012) https://doi.org/10.1016/j.jmp.2012.02.005

[46] Metropolis, N., Rosenbluth, A.W., Rosenbluth, M.N., Teller, A.H., Teller, E.：《快速计算机的状态方程计算》。化学物理杂志**21**(6),1087–1092（1953年）
https://doi.org/10.1063/1.1699114

[47] Hastings, W.K.：使用马尔可夫链的蒙特卡罗抽样方法及其应用。
Biometrika **57**(1), 97–109（1970年）https://doi.org/10.1093/biomet/57.1.97

[48]Ching, J., Chen, Y.-C.：用于贝叶斯模型更新、模型类别选择和模型平均的过渡马尔可夫链蒙特卡罗方法。工程力学杂志**133**(7), 816–832（2007年）
https://doi.org/10.1061/(ASCE)0733-9399(2007)133:7(816)

[49] Kirkpatrick, S., Gelatt, C.D., Vecchi, M.P.：通过模拟退火进行优化。《科学》
220(4598), 671–680 (1983) https://doi.org/10.1126/science.220.4598.671

[50] Reiser, P., Aguilar,J.E.,Guthke,A., B¨urkner, P.-C.：基于代理模型的贝叶斯推断中的不确定性量化与传播。统计计算 **35**(3), 66 (2025年)
https://doi.org/10.1007/s11222-025-10597-8

[51] Junker, P., Balzani, D.：扩展哈密顿原理：耦合问题与耗散微观结构演化的统一理论。《连续介质力学与热力学》**33**(4),1931–1956 (2021)
https://doi.org/10.1007/s00161-021-01017-z

[52] Behrensdorf, J., Gray, A., Perin, A., Grashorn, J., Luttmann, M., Broggi, M., Agarwal, G.,Fritsch, L., Mett, F., Knipper, L.：FriesischScott/UncertaintyQuantification.jl：V0.12.0。Zenodo（2025年）。
https://doi.org/10.5281/zenodo.14901342

[53]Behmanesh, I., Moaveni, B., Lombaert, G., Papadimitriou, C.：用于结构识别的分层贝叶斯模型更新。机械系统与信号处理**64–65**，360–376（2015年）https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2015.03.026

[54] Betz, W., Papaioannou, I., Straub, D.：过渡马尔可夫链蒙特卡洛：观察与改进。工程力学杂志 **142**(5), 04016016（2016年）https://doi.org/10.1061/(ASCE)EM.1943-7889.0001066

[55] Heine, N., Bittroff, K., Szafra´nski, S.P., Duitscher, M., Behrens, W., Vollmer, C., Mikolai, C., Kommerein, N., Debener, N., Frings, K., Heisterkamp, A., Scheper, T., Torres-Mapa, M.L., Bahnemann, J., Stiesch, M., Doll-Nikutta, K.：物种组成和培养条件对体外种植体周围生物膜失调的影响。《口腔健康前沿》**6** （2025年）https://doi.org/10.3389/froh.2025.1649419

[56] Rubio, P.-B., Chamoin, L., Louf, F.：实时贝叶斯数据同化，包含数据选择、模型偏差校正和在线不确定性传播。Comptes Rendus M´ecanique **347(11)**, 762–779（2019年）https://doi.org/10.1016/j.crme.2019.11.004

[57] Igea, F., Cicirello, A.：用于高效评估多模态后验分布的循环变分贝叶斯蒙特卡罗。机械系统与信号处理 **186**，109868（2023年）https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2022.109868

[58]Kitahara, M.：混合不确定性下模型更新的无分布假设随机模拟方法。博士论文，汉诺威莱布尼茨大学（2022年）。https://doi.org/10.15488/12223

[59] Patelli,E.,Alvarez, D.A.,Broggi,M., Angelis, M.D.：关键安全系统多学科设计中的不确定性管理。《航空航天信息系统杂志》**12**（1），140–169（2015年）https://doi.org/10.2514/1.I010273

[60] Rocchetta, R., Broggi,M., Huchet, Q., Patelli, E.：用于结构健康监测的在线贝叶斯模型更新。机械系统与信号处理**103**，174–195（2018年）
https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2017.10.015

[61]Lye, A., Ferson, S., Xiao, S.：有限数据条件下，采用近似贝叶斯计算执行随机模型更新和模型验证时距离函数的比较。ASCE-ASME 风险与不确定性工程系统杂志 A 部分：土木工程 **10**(2), 03124001 (2024)
https://doi.org/10.1061/AJRUA6.RUENG-1223