

在新冠肺炎疫情造成的全球公共卫生危机中，流行病学建模发挥了前所未有的作用——无论是对疫情进行风险分析、评估防控策略的有效性和时效性还是指导复工复产复学等等。然而，在决策者和公众的过高期待下，只为得到一个精确而肯定的预测答案，却忽略了模型框架、机制、参数、假设条件，模型预测就会面临“失效”。

在大流行病暴发时，哪些是模型能做的，哪些是它做不到的？如何审视模型作为研究工具的局限性？怎样弥合科学家与决策者、公众对模型研究的认知差异？本报记者就此采访了国内从事流行病学建模研究的科学家，并节选了国外科学家关于建模在未来的作用，如怎样优化疫苗分发的文章，以此提升对流行病学模型的理解。

## 被误解的流行病学模型

■本报记者 胡珉琦

在逐渐升温的初春，国内新冠肺炎疫情形势再次恢复平稳。但对流行病学建模研究专家而言，他们的工作远没有结束。

不久前，陕西师范大学数学与信息科学学院院长唐三一和西安交通大学数学与统计学院副院长肖燕妮对去年下半年以来疫情反复波动的动力学机制进行模型分析，融合干预措施和疫苗接种以及民众行为改变的动态过程，研究避免疫情再次暴发的关键因素。

如果不是因为这场疫情，很少有普通人会主动关心什么是传染病的基本再生数( $R_0$ )，也很难想象，数学模型会在病毒传播机制的刻画、风险分析、预测预警以及干预措施的制定等诸多公共卫生和传染病防控的关键问题中发挥重要作用。

可是，当它跟人们预测未来并希望得到一个精确而肯定的答案这一强烈愿望牢牢绑定在一起时，误解、失望随之而来。



图片来源:视觉中国

### 数学模型真的失效了？

伊利诺伊大学厄本纳—香槟分校的两位物理学家 Nigel Goldenfeld 和 Sergei Maslov 在去年3月份加入到了 COVID-19 的建模工作中。当时，公众迫切希望数学模型给出精确的答案：这场大流行病到底会多么严重、发展得会有多快，以及他们应该做些什么来抵御灾难……

在最初几个月里，他们的模型促使其在大学在春天迅速关闭了校园并过渡到在线教育，这一工作也获得了媒体的积极评价。后来，研究团队又建立了一个新的模型来指导校园重新开放的过程。

Goldenfeld 和 Maslov 在设计模型时尽可能考虑了各种因素。学生在不同地点的各种互动方式——学习、吃饭、放松、聚会等；估计了校园内检测和隔离服务的效果能有多好；估算了学生人群中无症状但是能传播病毒的人数百分比；他们甚至细致到在模型里额外考虑了气溶胶传播这一物理过程。他们的模型能分析出当一个戴口罩的学生在教室里说话或者在室内娱乐场所压过音乐大喊大叫时，可能会释放出多少带病毒的气溶胶粒子。

在这个模型的指引下，伊利诺伊大学还制订了一项计划，每周对所有学生进行两次新冠病毒检测，要求学生戴口罩，并实施其他后勤方面的措施和控制，包括使用有效的接触追踪系统和“一旦自身与阳性患者有密切接触就提醒通知”的手机应用程序。

模型计算结果显示，采取了这套组合政策就能恢复面对面的线下学习，而不会让病毒的传播失控。

可到了9月3日，秋季学期开始仅一个星期，伊利诺伊大学就有将近800名学生被检测出新冠病毒呈阳性，这一人数比模型预估的到感恩节时感染的人数还要多。于是，学校不得不立即宣布在整个校园内暂停非必要的活动。

舆论很快开始严厉抨击 Goldenfeld 和 Maslov。面对媒体和公众的质疑，他们既委屈，却又无力反驳。

在 Quanta Magazine 读到这两位同行的故事时，唐三一有一种惺惺相惜的感觉。

回想1月26日，唐三一所带领的团队联合肖燕妮团队、加拿大吴建宏团队发表在 *Journal of Clinical Medicine* 上的研究结果显示，COVID-19 传播早期的基本再生数( $R_0$ )为6.47，传播力远大于2003年的 SARS( $R_0$ 为3.6)。这是世界上较早建立新冠传播动力学模型并发表预测结果的几项研究之一。可是，这个估值比当时包括 WHO 在内的组织或团队公布的2.2要高出许多。

“错了怎么办？引起舆论怎么办？”新冠疫情期间，唐三一和合作者每投出一篇敏感性的模型预测文章，都如履薄冰。

直到1月29日24点，模型预测报告病例数为7723例，实际全国报告病例数7711；2月7日，WHO 通过分析中国约1.7万例患者数据后指出，新冠传染性远高于 SARS……唐三一一开始确信，模型预测结果与实际情况比较一致。

但只有真正从事流行病学模型研究的科学家知道，例如预估  $R_0$  值究竟是5还是6，要得到精准的计算是非常困难的。“重要的是，新冠病毒的传染性真的很强，科学家已经把一

重大的风险预警摆在面前了，我们该采取什么样的应对措施。”唐三一告诉《中国科学报》。

试图得到一个精确的数据结论，模型是会令人失望的。期望和失望，在新冠疫情模型预测工作中，一直在“打架”。在肖燕妮看来，原因并非模型真的失效，而是模型预测所能起到的作用经常被误解。

### 难以抵挡的不确定性

“所有的模型都是错误的，但有一些是有用的。”著名统计学家乔治·博克斯对数学模型的阐释，很容易让人不知所措。

唐三一解释，数学模型的本质是对一个系统问题抽象而又简洁的刻画。正因如此，它势必会忽略一些因素。有时候，这些因素并不会导致模型计算结果与真实世界偏离太远，可有时候，一个小小的参数变化，可能会引发“蝴蝶效应”。

数学模型在预测新冠肺炎疫情的传播风险时，主要体现在确定传播风险(基本再生数或有效再生数)、达峰时间、峰值等与疫情相关的技术指标，后期则是评估“封城”、密切跟踪隔离、检测和检出、复工等重大防控策略的有效性、时效性和二次暴发的风险等。

“从理论上来说，模型确实具有对疾病发展过程的解释功能和对未来趋势的预估功能，但结果的不确定性却很大。”肖燕妮表示，不确定性主要受两类因素的影响。

首先是流行病学的因素。“烈性传染病暴发早期，我们对疾病机理严重缺乏了解，连最基本的病毒潜伏期有多长、潜伏期有没有感染期都不知道。而且，由于检出率、确诊率低，早期数据信息也十分匮乏。因此，这些跟疾病特征相关的基本参数都需要基于假设。”

肖燕妮说，随着对疾病机理了解的深入，以及数据信息的不断获取，对传播动力学的估计会趋向准确。此后疫情发展的走向很大程度上取决于控制措施，以及控制措施下人们行为的依从性和行为的变化力度。因为防疫部门的执行力以及社区与个体的依从性是围绕与缓解疫情策略发挥有效作用的重要保障。

“然而，对人的行为进行量化和分析从而纳入模型，是更为困难的一件事。”肖燕妮坦言，在模型假设框架下，目前对所有的传染病而言都是一样的。“因为人总是在理性和非理性之间摇摆，又受到政策、文化的影响，在时间和空间层面，表现出不断变化的特点。”总而言之，人的行为本身具有难以预测性。

就如同 Goldenfeld 和 Maslov，他们考虑了学生如何行事的诸多可能性，但偏偏没有预料到有人会在测试结果为阳性并被告知自我隔离的情况时，仍然不管不顾地参加聚会。少数学生违规行为为无物的非理性行为足以让一个精心设计的模型一败涂地。

“但我们又不能寄希望于建模专家把所有可能的情况都纳入模型，这会使得模型过分臃肿，不堪重负。”

肖燕妮想要强调的是，所有的模型预测都是在有限条件下做出的，给出“如果……就会……”的结果。条件一旦发生变化，结果也就随之改变。

“当绝大部分公众甚至决策者忽略模型框架、机制、参数、假设条件，一味看重那个输出的数字是非常准确的，这大大超越了模型所应承担的期待。”

### 数学模型能做什么

可以说，模型预测通常是附有假设条件的推演预测，而为之努力的科学家仿佛是一群戴着镣铐工作的人。即便如此，他们仍然可以发挥很大的作用。

2020年3月中旬，伦敦帝国理工学院的一个研究小组宣布，他们基于个体的随机模型预估新冠将导致英国的死亡人数达到50万人，美国的死亡人数达到220万人。

可在早期，英国的病死率统计数据并不像帝国理工学院模型预估的那么悲观，二者的差异导致他们被指控发表耸人听闻的结果，招致公众在某种程度上不信任。

“要了解 COVID-19 模型的价值，关键是要知道它们是如何建立的，以及它们是在哪些假设之上的。”英国流行病学家 Neil Ferguson 解释。

事实上，这个估计结果的前提是全社会不采取任何行动。因此，模型预估的是最坏的情形。而英国和美国也立即采取了相应的措施。

“模型的微妙之处在于，预测结果会影响人群和决策者的行为，反过来就会影响疫情的发展，最终使得预测结果出现‘偏差’。”唐三一认为，这种“偏差”未必是负面的，反而证明数学模型在早期新冠疫情的预警和风险分析中具有非常重要的作用。

再比如，去年春节国内通过近20天各地市的严格防控，全国的新报告病例数呈现下降趋势。于是，春节后的复工和复学提上了日程。传染病预防控制与决策部门高度关注的核心问题是：武汉及周边疫情严重的地区复工的最佳时间是什么？早复工对疫情特别是武汉及周边主要城市疫情的影响是什么？

为了回答这些问题，唐三一和肖燕妮等团队收集了湖北省卫健委和国家卫健委官网上报道的全国以及湖北各地市的疫情数据、百度还能网站人口流动数据，以及春运期间武汉人口迁入和迁出趋势和流入到湖北其他地市的人口分布情况。基于新冠疫情传播与控制模型框架，发展以武汉为中心的复杂网络模型，通过统计计算与参数估计确定网络模型未知参数，分析武汉及周边15个疫情严重地区复工的最佳时间，从而评估了早复工对这些地区疫情发展特别是二次暴发风险的影响。

当时的结论显示，3月2日以后复工再加上较强的防控措施将不会引起疫情的二次暴发，但如果早于这个时间，二次暴发的风险较大。最终，湖北省是从3月10日开始逐步解封的。

回溯去年疫情期间中外科学家就新冠模型研究的种种实践，唐三一坦言，国内科学家预测成功的可能性更高。但这个有个重要的前提。

“国内在进入严格的疫情管控期后，产生的数据质量非常高，例如病例输入、症状出现、首次就诊、隔离和确诊的精确时间，以及精确到个人的生活轨迹跟踪等等，这为详细、精准分析疫情和防控策略的有效性提供了可能。”唐三一尤其强调，精准详实的数据对增强模型的预测评估能力至关重要。

然而，国外科学家就没有那么幸运了。“在检测率和确诊率都无法精确计算的情况下，这些基础数据需要被人放大，仅‘放大多少倍’，就足够缠住科学家一阵子了。”肖燕妮表示。

## 模型如何优化

### 疫苗分发策略

■乔达纳·塞佩列维奇

自去年年底开始，新冠疫苗接种在许多国家铺开，全球疫情防控有望迎来关键性的转折。而流行病学模型也将继续在疫情大暴发的后期阶段发挥至关重要的作用，比如如何优先分发疫苗的问题。以流感为例，一种常见的方法是先针对儿童接种疫苗，这样做会间接保护人群中的其他人，因为儿童是流感传播网络的主要节点。

科罗拉多大学博尔德分校计算生物学家丹尼尔·拉雷莫尔和研究生凯特·布巴持续参与了对 COVID-19 疫苗的分发策略进行的建模工作。早在有疫苗可用之前，他们就考虑了一系列的不确定性因素：疾病的动力学、疫苗是否能阻止疾病的传播、免疫力可能持续多长时间，等等。其中一大问题是疫苗的效果要多好才行，以及疫苗有效的表现方式是什么：如果疫苗的有效率为50%，这是否意味着它只对10人中的5人起效，或者意味着它将每个人的感染概率减少了一半？

他们很快发现，在制定 COVID-19 疫苗接种策略时，有必要在减少死亡人数和减缓病毒传播的不同目标间作出选择。如果想将病死率降到最低，那么优先选项应该是直接让老年人接种疫苗，先不论疫苗的有效性和其他假设性的种种顾虑。但如果目标是减缓传播，那么那些20至50岁之间，必须外出工作而无法在家隔离的成年人就应该优先接种疫苗，因为他们的行为和互动成为了病毒传播的关键。在这种情况下，根据不同疫苗的有效性、人口统计和人群的接触模式，疫苗在分配方面应该会有差异。“我们对巴西、比利时、津巴布韦和美国进行建模得到的结果是不同的。”拉雷莫尔说道。

鉴于世界多个国家已经批准了多种疫苗，研究人员已经能够对这些模型进行改进。不过，他们还须对模型进行扩展以应对新的变化。一是出现了 SARS-CoV-2 的新变种，导致许多地区的病毒传染率增加；二是疫苗的交付和接种进展比预期的要慢得多。

然而，对拉雷莫尔来说，基本问题是不可变的。“这是一场与病毒展开的竞赛，如果疫苗交付接种的速度越来越慢，就不得不改变策略。”

在疫苗的交付接种速度远低于病毒传播速度的国家，模型表明首先为老年人和其他高危人群接种疫苗，从而降低病死率，是后续应该采取的最佳途径。但拉雷莫尔说，“如果是韩国、新西兰或其他对病毒传播控制更好的国家，会有一套完全不同的选项”。因为不同国家与病毒赛跑的情形很不一样。

目前，关于疫苗接种的争论不仅涉及给哪些人接种疫苗，还涉及如何和何时接种疫苗。在美国批准的两剂疫苗，每剂都需要打两剂(先后注射两剂)才能充分达到95%的效力。但鉴于目前这些疫苗分发迟缓，研究人员已经开始模拟其他情形，包括给尽可能多的人打第一剂疫苗，而不是留出一半的可用疫苗剂量以确保打了第一剂的人能按时打第二剂。

这一策略的优点是尽可能提升对人群的基础保护。打第一剂的保护效力只有约52%，以通常的标准看并不令人满意，但却足以减缓病毒的传播，从长远看能防止出现更多的病例和死亡。但这也是在押注一种可能性，即第二剂在需要的时候是够用的。晚于预定时间打第二剂的人可能永远不能获得充分的免疫保护，而且一些研究人员还担心，如果有大量人群延迟产生充分的免疫力，可能会给病毒更多的机会变异和“逃脱”疫苗的控制。

SEIR 模型已被用来对这种“押注”策略进行量化。假设一定的注射接种效力、疫苗的效力在两剂之间下降等因素，模型计算表明：在8周的时间跨度内，与留出一半的可用剂量给第二剂相比，部署尽可能多的人接种第一剂疫苗可以避免约25%的 COVID-19 新发病例(也可能更高)。事实上，研究人员还发现，除非是在第一剂疫苗效力很低，或者疫苗供应链崩溃的情况下，为以后留出一半的剂量会是更好的选择。

宾夕法尼亚州立大学流行病学学家马修·法拉利指出，这种权衡并不是什么新鲜事。他在自己的麻疹和脑膜炎暴发的建模工作中看到过，在同事的霍乱、黄热病、小儿麻疹和其他疾病的建模工作中也都看到过。他说道，数学模型的结果很直接，在疫情暴发的中期，重点始终应该是给尽

可能多的人快速接种疫苗，即使牺牲疫苗接种的部分效力。

这种模型研究在引导英国、美国采纳这一计划方面发挥了重要作用。如果病毒不像拉雷莫尔所说的快速扩散，或者疫苗的分发一开始就更有效，他们也许不会这么做。这也是为什么模型必须考虑到如此多的可能性和不确定性的原因。

现在还有其他一些悬而未决的问题，比如免疫力能维持多长时间，以及 COVID-19 只是一次性的危机，还是像流感一样的季节性疾病。这些因素都将影响未来会继续购买多少疫苗以及疫苗如何优先使用的决定。

“数学很简单。”法拉利说，“数学与现实世界相遇的地方就是复杂性加入的地方。”

展望未来，仍有一些关于人类行为的问题需要考虑。由于残疾、贫困或其他障碍，有些人可能无法到达疫苗分发接种中心，或者他们可能还在犹豫到底要不要接种疫苗。“当疫苗保护了那些对 COVID-19 最易感的人群后，我们会观察到致死率下降，政府官员将面临重新开放公共场所的压力。”拉雷莫尔说。人们会表现出不同的行为，比如人们在接种了第一或第二剂疫苗，以及看到越来越多的人接种疫苗后，可能变得不再那么小心谨慎，这又将如何影响病毒的传播和随后的疫苗接种及干预策略呢？

就像许多事关 COVID-19 流行病的决策一样，尽管一种策略可能对整个社会的影响更大，但它对某些个体而言并没有助益，比如要延迟很久才能打第二剂的那些人。“这就带来了两种视角间的矛盾，即面对病人的医生视角和公共卫生建模研究者的视角。”拉雷莫尔说。

“仅仅把模型看作是一种程序编码式的模拟，看上去非常客观，且与我个人无关。但当我们打开电视看新闻时，看到现实中每天死亡的人数，显然是非常令人震惊的。”布巴表示。

这也是为什么她和拉雷莫尔试着把公平和道德等相关问题纳入到他们的疫苗优先分发模型中。模型中包括了一种结合疫苗分发措施和抗体测试结果的策略，这样的考虑尤其适用于病毒肆虐最严重的地区。

(本文节选自《建模新冠病毒肺炎大流行：惨痛而深刻的教训》，甘阳译)



图片来源:人民视觉