

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

中国新型冠状病毒肺炎疫情基本再生数评估

王莹¹ 尤心怡¹ 王奕婧^{1,2} 彭丽萍¹ 杜志成¹ Stuart Gilmour² Daisuke Yoneoka²
顾菁^{1,3} 郝春^{1,3} 郝元涛^{1,3} 李菁华^{1,3}

¹中山大学公共卫生学院,广州 510080; ²圣路加国际大学公共卫生学院,东京 104-0045,日本; ³中山大学全球卫生研究中心,广州 510275

王莹和尤心怡对本文有同等贡献

通信作者:郝元涛, Email: haoyt@mail.sysu.edu.cn; 李菁华, Email: lijinghua3@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 目前湖北省的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)确诊和疑似病例的数量仍在增加。国内外多个团队对疫情发展进行了模型预测,但结论并不统一。因此,开展本次疫情的预测模型研究、评估COVID-19的基本再生数(basic reproduction number, R_0),对于评估病毒的传播能力以及一系列控制措施的效果具有重要意义。方法 收集从湖北省2020年1月17日到2月8日期间每天报告的确诊病例数等数据,分别采用指数增长方法(exponential growth, EG)、极大似然法(maximum likelihood estimation, ML)、序贯贝叶斯方法(sequential Bayesian method, SB)和时间相关基本再生数(time dependent reproduction numbers, TD)估计 R_0 值。结果 由观测病例数和4种方法预测的病例数的拟合情况可知,EG方法拟合效果最优。EG方法估计COVID-19湖北省 R_0 的值为3.49(95%CI: 3.42~3.58)。采取封城控制手段期间,EG方法估算 R_0 值为2.95(95%CI: 2.86~3.03)。结论 在传染病流行初期,适合采用EG方法估算 R_0 。同时需要采取及时有效的控制措施,进一步降低COVID-19的传播速率。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 基本再生数; 传播速率

基金项目:国家自然科学基金(81803334, 71774178, 71974212, 81973150); 美国中华医学基金会(18-301); 国家科技重大专项(2018ZX10715004); 广东省省级科技计划(2017A020212006); 广州市科学(技术)研究专项(201607010331, 20160701368)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200210-00086

Estimating the basic reproduction number of COVID-19 in Wuhan, China

Wang Ying¹, You Xinyi¹, Wang Yijing^{1,2}, Peng Liping¹, Du Zhicheng¹, Stuart Gilmour², Daisuke Yoneoka², Gu Jing^{1,3}, Hao Chun^{1,3}, Hao Yuantao^{1,3}, Li Jinghua^{1,3}

¹School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Graduate School of Public Health, St. Luke's International University, Tokyo 104-0045, Japan; ³Sun Yat-sen Global Health Institute, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Wang Ying and You Xinyi contributed equally to the article

Corresponding authors: Hao Yuantao, Email: haoyt@mail.sysu.edu.cn; Li Jinghua, Email: lijinghua3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective The number of confirmed and suspected cases of the COVID-19 in Hubei province is still increasing. However, the estimations of the basic reproduction number of COVID-19 varied greatly across studies. The objectives of this study are 1) to estimate the basic reproduction number (R_0) of COVID-19 reflecting the infectiousness of the virus and 2) to assess the effectiveness of a range of controlling intervention. **Methods** The reported number of daily confirmed cases from January 17 to February 8, 2020 in Hubei province were collected and used for model fit. Four methods, the exponential growth (EG), maximum likelihood estimation (ML), sequential Bayesian method (SB) and time dependent reproduction numbers (TD), were applied to estimate the R_0 . **Results** Among the four methods, the EG method fitted the data best. The estimated R_0 was 3.49 (95%CI: 3.42-3.58) by using EG method. The R_0 was estimated to be 2.95 (95%CI: 2.86-3.03) after taking control measures. **Conclusions** In the early stage of the epidemic, it is appropriate to estimate R_0 using the EG method. Meanwhile, timely and effective control measures were warranted to further reduce the spread of COVID-19.

【Key words】 COVID-19; Basic reproduction number; Transmission rate

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81803334, 71774178, 71974212, 81973150); Chinese Medical Board of USA (18-301); National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10715004); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (2017A020212006); Science and Technology Research Project of Guangzhou (201607010332, 201607010368)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200210-00086

2019年12月,湖北省武汉市发生不明原因肺炎疫情,流行病学调查发现,大部分病例与华南海鲜批发市场有关联^[1],该市场存在出售野生动物的非法行为^[2]。经检测,国家卫生健康委表示,收治的患者对常见的呼吸道病毒和细菌检测呈阴性,但对一种新型冠状病毒检测呈阳性^[3]。患者常见体征有呼吸道症状、发热、咳嗽、气促和呼吸困难等,重症患者中,病毒感染可导致肺炎、严重急性呼吸综合征、肾衰竭,甚至死亡。病毒分离后,研究者们对其进行了基因组测序,WHO初步将新型冠状病毒所致肺炎命名为COVID-19^[4]。

在“不明原因的病毒性肺炎”病原体初步判定为新型冠状病毒后,国家、省市专家组立即对COVID-19诊疗、监测等方案进行了修订和完善,于1月10日确认,武汉市已有累计41例病例被确诊为新型冠状病毒感染,截至2月8日24:00,全国31个省份累计确诊病例已上升至37 198例^[5],累计死亡病例811例,确诊人数远超2003年SARS感染病例数。

目前,全国范围内确诊和疑似病例的数量仍在增加。基本再生数(basic reproduction number, R_0)是决定传染病内在传播率的最重要参数,是指没有干预的情况下,全部是易感人群的环境中,平均一个患者可以传染的人数^[6]。及时准确评估COVID-19的 R_0 对于评估病毒的传播能力、预测未来流行趋势以及调整一系列控制措施具有重要意义。但目前相关 R_0 的研究均基于发病早期的疫情通报数据计算得出,早期报告的病例数据可能存在较大波动,由此计算得出的数值也可能存在不稳定性,同时自1月23日武汉市政府宣布城市各类交通工具出行限制后,COVID-19的传播率可能发生了一定变化。因此,本研究旨在利用疫情通报相对稳定后的病例数据计算COVID-19的 R_0 值,并且对政府控制措施实施前后 R_0 值的变化进行评估,将所得结果与已有相关研究的结果进行比较分析。

资料与方法

本研究收集2020年1月17日到2月8日24:00国家卫生健康委员会报告的湖北省每天确诊COVID-19

病例数等数据(表1)。根据Li等^[1]对COVID-19潜伏期的分析显示潜伏期均值为5.2(95%CI:4.1~7.0)。分别采用指数增长方法(exponential growth, EG)、极大似然法(maximum likelihood estimation, ML)、序贯贝叶斯方法(sequential Bayesian method, SB)和时间相关基本再生数(time dependent reproduction numbers, TD)计算得 R_0 ^[7]。此外,湖北省各个城市分别于1月23—24日开始实施封城措施,本研究也计算了封城控制期间 R_0 的估计值。

EG方法通过暴发早期的发病人数指数增长率与时间分布来估算 R_0 值^[8]。计算公式: $R_0 = \frac{1}{M(-r)}$,其中 M 表示生成离散时间分布的矩量母函数, r 表示新病例数的指数增长率。

ML方法通过各个时间点报告的发病数以及时间来估算 R_0 值^[9]。计算公式: $LL(R) = \sum_{i=1}^T \log\left(\frac{e^{-R\mu_i} R^{\mu_i}}{\mu_i!}\right)$, $\mu_i = R \sum_{t=1}^T N_t - iw_i$,其中 N_t 表示各时间点的发病例数, w 表示世代时间分布, i 表示不同的时间点。

SB方法通过感染期的平均持续时间来估算 R_0 值,并且每一时点 R_0 的先验分布都是上一时点的后验分布^[10],在 $t+1$ 时刻的发病数 N_{t+1} 近似于 $N_t e^{(\gamma(R-1))}$ 均值的泊松分布,其中 $\frac{1}{\gamma}$ 表示感染期的平均持续时长,计算公式: $P(R | N_0, \dots, N_{t+1}) = \frac{P(N_{t+1} | R, N_0, \dots, N_t) P(R | N_0, \dots, N_t)}{P(N_0, \dots, N_{t+1})}$ 。

TD方法通过计算所有符合观察实际的传播网络的平均传播情况来估算 R_0 值^[11]。在 t_i 时发病的病例 i 是由在 t_j 时发病的病例 j 传染的概率为 P_{ij} , $P_{ij} = \frac{N_i w(t_i - t_j)}{\sum_{i \neq k} N_i w(t_i - t_k)}$,病例 j 的有效再生数为 $R_j = \sum_i i P_{ij}$,所以同一日期发病的所有病例的平均再生数为 $R_t = \frac{1}{N_t} \sum_{|t_i=t|} R_j$ 。其中SB及TD两个方法,

本研究均采用疫情爆发初期所有时间点的有效再生数的平均值来估计 R_0 。此处理方法也曾应用于其他

传染性疾病,例如 SARS、H1N1 流感^[11-12]。

结 果

根据湖北省 1 月 17 日到 2 月 8 日每天确诊的 COVID-19 病例数(表 1),EG 计算得 $R_0=3.49$ (95%CI: 3.42 ~ 3.58);ML 计算得 $R_0=2.99$ (95%CI: 2.93 ~ 3.06);SB 和 TD 方法计算得 $R_0=2.80$ (95%CI: 2.42 ~ 3.15)和 4.48(95%CI: 4.26 ~ 4.71)。由观测到的病例数和 4 种方法预测病例数的拟合情况(图 1)可知,EG 方法的拟合效果最优。

湖北省的各个城市分别于 2020 年 1 月 23—24 日开始实施封城措施,收集 1 月 24 日开始到 2 月 8 日期间每天确诊的 COVID-19 病例数,计算有效控制阶段 R_0 的估计值。EG 计算得 $R_0=2.95$ (95%CI: 2.86 ~ 3.03);ML 计算得 $R_0=3.16$ (95%CI: 3.09 ~ 3.23);SB 和 TD 方法计算得 $R_0=2.65$ (95%CI: 2.45 ~ 2.85)和 3.61(95%CI: 3.52 ~ 3.70)。由观测病例数和 4 种方法预测病例数的拟合情况(图 2)可知,EG 方法的拟合效果最优。

讨 论

全国范围内 COVID-19 的病例数在持续增加,本研究收集 1 月 17 日到 2 月 8 日期间国家卫生健康委报告的湖北省每天确诊病例数等数据,采用 EG、ML、SB 和 TD 方法评估 COVID-19 的 R_0 值,评估 COVID-19 的传播速率,为疾病的预防和控制提供科学依据。

R_0 是判断传染病是否流行的重要参量, R_0 值越大,代表该类传染病传播速度越快。由观测病例数和 4 种方法预测的病例数的拟合情况可知,EG 方法的拟合效果最好,估算的 R_0 值为 3.49(95%CI: 3.42 ~ 3.58)。在 COVID-19 流行初期,确诊人数呈现指数增长,采用 EG 方法通过疫情暴发初期的发病人数指数增长率与时间分布来估算的 R_0 最为准确。目前,国内外多个团队对 COVID-19 的 R_0 进行了模型预测,周涛等^[13]利用截至 1 月 26 日凌晨确诊和疑似病例数等数据,采用 SEIR 仓室模型预测 COVID-19 早期的 R_0 值在 2.8 ~ 3.3 之间。基于 2019 年 12 月到 2020 年 1 月期间 425 例确诊患者数据^[1],参考 SARS 的一些参数,估计 COVID-19 的 R_0 值为 2.2(95%CI: 1.4 ~ 3.9)。还有一些研究估算的 R_0 值在 2.1 ~ 3.6 之间^[14-18]。本研究估算的 R_0 值高于之前的研究,可能因为随着纳入确诊病例数等数据的时间范围变长,在传染病流行初期处于潜伏期和疑似病人被确诊,病例数处于稳定增长的阶段,此时得到 R_0 值更为准确。

湖北省多个城市分别于 1 月 23—24 日开始实施封城措施,在封城控制期间,EG 方法估算 COVID-19 的 R_0 值为 2.95(95%CI: 2.86 ~ 3.03),相较整体有明显的降低,同时也低于 Wallinga 等^[11]估算重症急性呼吸综合征 SARS 的 R_0 值 (3.1 ~ 4.2)。尽管在湖北省采取封城措施之前,有一部分人已经离开了湖北,使封城的有效性降低,但是该措施仍在一定程度上有效减少了湖北省内各市区之间的感染以

表 1 1 月 20 日至 2 月 7 日 24 时全国 COVID-19 疫情情况

日期	湖北省				非湖北省				全国			
	确诊病例		死亡病例		确诊病例		死亡病例		确诊病例		死亡病例	
	新增	累计	新增	累计	新增	累计	新增	累计	新增	累计	新增	累计
1月20日	72	270	3	6	5	21	0	0	77	291	3	6
1月21日	105	375	3	9	44	65	0	0	149	440	3	9
1月22日	69	444	8	17	62	127	0	0	131	571	8	17
1月23日	105	549	7	24	154	281	1	1	259	830	8	25
1月24日	180	729	15	39	264	558	1	2	444	1 287	16	41
1月25日	323	1 052	13	52	365	923	2	4	688	1 975	15	56
1月26日	371	1 423	24	76	398	1 321	0	4	769	2 744	24	80
1月27日	1 291	2 714	24	100	480	1 801	2	6	1 771	4 515	26	106
1月28日	840	3 554	25	125	619	2 420	1	7	1 459	5 974	26	132
1月29日	1 032	4 586	37	162	705	3 125	1	8	1 737	7 711	38	170
1月30日	1 220	5 806	42	204	762	3 886	1	9	1 982	9 692	43	213
1月31日	1 347	7 153	45	249	755	4 638	1	10	2 102	11 791	46	259
2月1日	1 921	9 074	45	294	669	5 306	0	10	2 590	14 380	45	304
2月2日	2 103	11 177	56	350	726	6 028	1	11	2 829	17 205	57	361
2月3日	2 345	13 522	64	414	890	6 916	0	11	3 235	20 438	64	425
2月4日	3 156	16 678	65	479	731	7 646	0	11	3 887	24 324	65	490
2月5日	2 987	19 665	70	549	707	8 353	3	14	3 694	28 018	73	563
2月6日	2 447	22 112	69	618	696	9 049	4	18	3 143	31 161	73	636
2月7日	2 841	24 953	81	699	558	9 593	5	23	3 399	34 546	86	722
2月8日	2 147	27 100	81	780	509	10 098	8	31	2 656	37 198	89	811

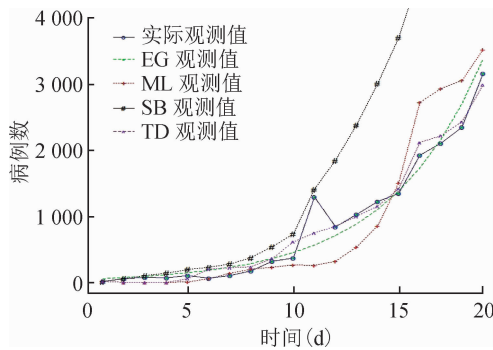


图1 观测病例数和4种方法预测的病例数的拟合情况

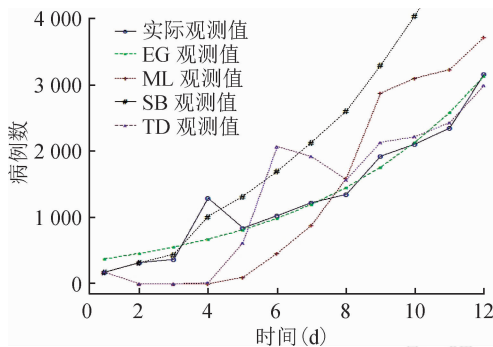


图2 控制阶段观测病例数和4种方法预测的病例数的拟合情况

及省外的新增感染。在封城控制期间,公众的综行为发生改变,开始佩戴口罩,减少外出等等。同时各专业技术机构、宣传系统和媒体大力开展科普宣传,提高了公众健康意识和自我防护能力,相关部门对疑似患者采取隔离措施及患者做好隔离治疗,进一步降低了 COVID-19 的传播速度。

本研究采用不同方法计算得到湖北省 COVID-19 的 R_0 值,评估了 COVID-19 的传播能力,且对封城控制措施实施前后的 R_0 值进行了对比。在传染病流行初期,适合采用 EG 方法估算的 R_0 ,采用封城措施后, R_0 值相较之前有明显的降低,说明封城的控制手段有效降低了病毒传播速率。该研究为进一步的疫情分析提供了重要参数,包括疫情控制措施的实施效果的评价、未来疫情流行趋势的预测等,同时也为控制措施的调整提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Li Q, Guan XH, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. N Engl J Med, available online 2020 Jan 29. DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
 [2] Hui DS, Azhar EIA, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. Int J Infect Dis, 2020, 91: 264-266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
 [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 武汉市

卫生健康委关于不明原因的病毒性肺炎情况通报 [EB/OL]. (2020-01-11) [2020-02-09]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202001/1beb46f061704372b7ca41ef3e682229.shtml>.
 Health Emergency Office, National Health Commission of the People's Republic of China. Emergency notification of unknown pneumonia reported by Wuhan Municipal Health Commission [EB/OL]. (2020-01-11) [2020-02-08]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202001/1beb46f061704372b7ca41ef3e682229.shtml>.
 [4] World Health Organization. WHO, Disease outbreak news, 2020. Novel Coronavirus-China: Disease outbreak news [EB/OL]. (2020-01-12) [2020-02-09]. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
 [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会卫生应急办公室. 新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-08]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/xxgzbd/gzbd_index.shtml.
 Health Emergency Office, National Health Commission of the People's Republic of China. The latest situation of new coronavirus pneumonia [EB/OL]. (2020-02-08) [2020-02-08]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/xxgzbd/gzbd_index.shtml.
 [6] Roy M, Anderson RM, Robert M, et al. Infectious diseases of humans; dynamics and control [M]. OxfordUS: Oxford University Press, 1992.
 [7] Obadia T, Haneef R, Boëlle PY. The R_0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks [J]. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2012, 12 (1): 147. DOI: 10.1186/1472-6947-12-147.
 [8] Wallinga J, Lipsitch M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers [J]. Proc Biol Sci, 2007, 274 (1609): 599-604. DOI: 10.1098/rspb.2006.3754.
 [9] White LF, Pagano M. A likelihood-based method for real-time estimation of the serial interval and reproductive number of an epidemic [J]. Stat Med, 2008, 27 (16): 2999-3016. DOI: 10.1002/sim.3136.
 [10] Bettencourt LM, Ribeiro RM. Real time bayesian estimation of the epidemic potential of emerging infectious diseases [J]. PLoS One, 2008, 3 (5): e2185. DOI: 10.1371/journal.pone.0002185.
 [11] Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures [J]. Am J Epidemiol, 2004, 160 (6): 509-516. DOI: 10.1093/aje/kwh255.
 [12] Nikbakht R, Baneshi MR, Bahrapour A, al. Comparison of methods to Estimate Basic Reproduction Number (R_0) of influenza, Using Canada 2009 and 2017-18 A (H1N1) Data [J]. J Res Med Sci, 2019, 24: 67. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_888_18.
 [13] Zhou T, Liu QH, Yang ZM, et al. Preliminary prediction of the basic reproduction number of the Wuhan novel coronavirus 2019-nCoV [EB/OL]. (2020-01-30) [2020-02-08]. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2001/2001.10530.pdf>.
 [14] Read JM, Bridgen JRE, Cummings DA, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions [EB/OL]. (2020-01-24) [2020-02-08]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.01.23.20018549v1.full.pdf>.
 [15] Zhao S, Ran JY, Ran JJMusa S, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak [J]. Int J Infect Dis., bioRxiv 2020, 92: 214-217. 01. 23. 916395. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
 [16] Zhao S, Musa SS, Lin QY, et al. Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-nCoV) cases in china in the first half of January 2020; a data-driven modelling analysis of the early outbreak [J]. J Clin Med, 2020, 9 (2): 388. DOI: 10.3390/jcm9020388.
 [17] Imai N, Cori A, Dorigatti I, et al. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV [EB/OL]. (2020-01-24) [2020-02-08]. <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-2019-nCoV-transmissibility.pdf>.
 [18] Wu Joseph T, Leung K, Leung G M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study [J]. Lancet, available online 31 Jan 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.

(收稿日期:2010-02-10)
(本文编辑:李银鸽)