

· 新型冠状病毒肺炎疫情防控 ·

SEIR 动力学模型辅助北京市新发地新型冠状病毒肺炎疫情传播起始时间溯源和防控效果评价

魏永越 官锦兴 赵杨 沈思鹏 陈峰

南京医科大学公共卫生学院, 全球健康中心 211166

通信作者: 陈峰, Email: fengchen@njmu.edu.cn

【摘要】 目的 推测 2020 年 6 月北京市新发地新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情首例感染的传播时间起点, 辅助传染病溯源, 评价当前综合防控效果。方法 根据北京市卫生健康委员会官方报告统计每日发病人数, 建立 SEIR 传染病动力学模型, 基于每日发病人数拟合动力学模型, 并搜寻本次疫情的传播时间起点; 考虑不同的防控效果而拟合 6 月 12 日至 7 月 1 日的累计发病人数, 以评估当前综合防控措施效果。结果 北京市新发地疫情传播首例感染应起始于 5 月 22 日至 5 月 28 日之间(累计概率为 95%), 起始于 5 月 25 日的概率最大(23%)。本次疫情 R_0 为 4.22 (95%CI: 2.88 ~ 7.02)。模型拟合结果提示, 截至 6 月 11 日, 累计发病为 99 例(95%CI: 77 ~ 121), 符合实际情况。若不加控制, 则截至 7 月 1 日累计发病估计将达到 65 090 例(95%CI: 39 068 ~ 105 037)。截至 7 月 1 日, 较之无防控措施的理论情况, 实际感染人数减少了 99%。自 6 月 12 日起, 北京市采取了强有力的综合防控措施, 疫情实际走势接近于传播率降低 95% 的推演结果, 敏感性分析支持这一结果。结论 针对突发性疫情, 传染病动力学模型可用来辅助推演传染病传播起始时间, 辅助疫情溯源。北京市针对本次突发疫情所及时采取的综合防控措施迅速控制了 95% 以上的传播途径, 减少了 99% 的感染人数, 快速遏制了疫情, 对于未来疫情防控具有重要的指导意义。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 传染病动力学模型; 传染病溯源

基金项目: 国家自然科学基金“新型冠状病毒溯源、致病及防治的基础研究”专项(82041024)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200706-00927

Inference of start time of resurgent COVID-19 epidemic in Beijing with SEIR dynamics model and evaluation of control measure effect

Wei Yongyue, Guan Jinxing, Zhao Yang, Shen Sipeng, Chen Feng

School of Public Health, Center for Global Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: Chen Feng, Email: fengchen@njmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To infer the start time of the resurgent COVID-19 epidemic in Xinfadi wholesale market in Beijing in June 2020 and evaluate the effect of comprehensive prevention and control measures in this epidemic. **Methods** SEIR dynamics model was used to fit daily onset infections to search the start date of this resurgent COVID-19 epidemic in Beijing. The number of cumulative infections from June 12 to July 1 in Beijing were fitted considering different levels of control strength. **Results** The current reemerged COVID-19 epidemic in Beijing probably started between May 22 and May 28 (cumulative probability: 95%), with the highest probability on May 25 (23%). The R_0 of the current reemerged COVID-19 epidemic was 4.22 (95%CI: 2.88-7.02). Dynamic model fitting suggested that by June 11, the cumulative number of COVID-19 cases would reach 99 (95%CI: 77-121), which was in line with the actual situation, and without control, by July 1, the cumulative number of COVID-19 cases would reach 65 090 (95%CI: 39 068-105 037). Since June 12, comprehensive prevention and control measures have been implemented in Beijing, as of July 1, compared with uncontrolled situation, the number of infections had been reduced by 99%, similar to the fitting result of a 95% reduction of the transmission rate. The sensitivity analysis showed consistent results. **Conclusions** For the emergent outbreak of COVID-19, the dynamics model can be used to infer the start time of the transmission and help tracing the source of epidemic. The comprehensive prevention and control measures taken in Beijing have quickly blocked over 95% of the transmission

routes and reduced 99% of the infections, containing the sudden epidemic timely and effectively, which have value in guiding the prevention and control of the epidemic in the future.

【Key words】 COVID-19; Transmission dynamics model; Epidemic tracing

Fund program: Special Program on Virus Tracing, Pathogenesis, Prevention and Treatment for COVID-19 of National Natural Science Foundation of China (82041024)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200706-00927

自2019年12月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情以来,各级政府陆续实施严格的防控措施^[1]。全国人民戮力抗疫,疫情得以控制。于2020年4月24日首次实现本土“零”新增,全国逐渐转向常态化防控阶段^[2]。但是,北京市在持续56 d“零”报告后,于6月11日确诊1例本地病例;11—15日连续5 d,北京市累计确诊106例COVID-19病例。因此,6月16日,北京市突发公共卫生事件应急响应级别由三级提升至二级^[3]。经流行病学溯源发现,绝大多数病例与新发地农产品批发市场高度相关。新发地批发市场物流广泛、人员密集、疫情扩散风险巨大。根据现有资料,患者最早出现症状的日期是6月4日,可以推测更早之前新发地批发市场的隐匿社区传播或已发生,但具体时间点尚未知。截至7月1日,次轮疫情已累计报告329例,新发病例已显著减少,但当前疫

情处于哪一阶段,有待分析。因此,本研究拟基于传染病动力学模型推断本次疫情的传播时间起点,辅助传染病溯源,在不同防控效果的假设前提下,估计疫情走势和累计发病人数,以评估现阶段北京市综合防控措施效果。

资料与方法

1. 数据来源:截至7月1日,确诊的329例病例详情摘录自北京市卫生健康委员会官方网站(<http://wjw.beijing.gov.cn/>)(表1)。病例的首次症状出现时间即为发病时间,据此获得每日新增发病人数。截至7月1日,累计128例受试者的发病时间缺失。本研究根据具有明确发病时间的病例,估计发病至确诊的延迟时间,构建延迟时间的经验分布,并以此为依据,填补发病时间缺失病例的发病时间分

表1 2020年6月份北京市新型冠状病毒肺炎疫情数据

日期(月-日)	每日新增确诊数	累计确诊数	每日新增发病人数 ^a	缺乏发病时间的确诊病例数 ^b	填补的发病数 ^c	累计发病数 ^d
06-04			2		0	2
06-05			1		1	4
06-06			2		0	6
06-07			6		1	13
06-08			7		4	24
06-09			14		6	44
06-10			15		9	68
06-11	1	1	9	0	14	91
06-12	6	7	11	0	12	114
06-13	36	43	18	14	11	142
06-14	36	79	16	11	13	171
06-15	27	106	11	6	8	190
06-16	31	137	7	31	3	200
06-17	21	158	15	21	2	217
06-18	25	183	18	0	3	238
06-19	22	205	11	0	3	252
06-20	22	227	6	1	5	263
06-21	9	236	10	3	5	277
06-22	13	249	4	5	6	287
06-23	7	256	3	3	5	294
06-24	13	269	5	6	4	303
06-25	11	280	3	2	4	310
06-26	17	297	8	12	3	321
06-27	14	311	2	3	2	325
06-28	7	318		4	2	327
06-29	7	325		3	2	329
06-30	3	328		2	0	329
07-01	1	329		1	0	329

注:^a根据具有发病时间信息的患者进行汇总;^b确诊病例溯源信息中缺乏发病时间;^c根据提供发病时间的病例发病至确诊延迟时间的经验分布,对缺乏发病时间的确诊病例填补其发病时间分布;^d含填补的发病时间分布数值

布(表 1),进而获得完整的逐日累计发病数。

2. 模型构建:将研究人群划分成 4 个仓室:易感者(Susceptible, S)、潜伏者(Exposed, E)、感染者(Infections, I)、移除者(Removed, R),构建 Susceptible-Exposed-Infections-Removed(SEIR)动力学模型^[4]。微分方程组公式:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \omega\beta(\varepsilon E + I)S/N \\ \frac{dE}{dt} = \omega\beta(\varepsilon E + I)S/N - \alpha E \\ \frac{dI}{dt} = \alpha E - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \\ N = S + E + I + R \end{cases} \quad (1)$$

考虑暴露人群(E)和发病人群(I)具有传染性。 β 为传染系数,表示单位时间(d)内,一个暴露者和发病人群的平均传播人数; ε 为暴露人群较之发病人群的传染力折扣系数; α 为潜伏期的倒数,表示暴露者转变为发病人群的速率; γ 为单位时间内,发病人群移出的速率; ω 为防控措施的效果系数^[5-6]。参数设置: β 为搜索范围:0.20~5.00,从均匀分布中抽样; ε 为搜索范围:0~1,从均匀分布中抽样; α 为 1/5.8^[7],固定值; γ 为搜索范围:1~7 d,从均匀分布中抽样;假设北京市的本次疫情起始于 1 名携带病毒的暴露者,将其开始传染扩散的时间点定义为本次疫情传播的起始时间,起始时间搜寻范围为 2020 年 5 月 20 日至 6 月 4 日。

3. 模型拟合:设每日新增发病人数服从时依 Poisson 分布(以当日实际新增发病人数为 Poisson 分布的参数);基于时依 Poisson 分布随机数和当前候选参数,采用 4 阶 Runge-Kutta(RK4)方法进行数值求解,拟合 6 月 4—11 日连续 8 d($n=8$)的每日新增发病人数(T_i)^[8]。较之实际值(A_i),计算均方根偏差(root mean square error, RMSE),评价拟合效果:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (T_i - A_i)^2}{n}} \quad (2)$$

根据拟合结果计算基本再生数(basic productive number, R_0):

$$R_0 = \left(\frac{\varepsilon}{\alpha} + \frac{1}{\gamma} \right) \beta \quad (3)$$

每次拟合,产生 10 000 组参数组合,根据 RMSE 最小原则筛选出最佳参数组合;重复 1 000 次拟合,以获得疫情起始时间、模型参数、估计发病人数的分布,并获得中位数和 95%CI。

另外,考虑 6 月 12 日起北京市加强了防控措施,

理应降低了病毒的传播效率。本研究考虑自 6 月 12 日起北京市的综合防控措施使得疫情传播率下降 10%~100%等不同情况下,即 $\omega=0.9$ (略有效果)至 0(完全阻断),估计 6 月 12 日至 7 月 1 日的疫情趋势。

4. 统计学处理:采用 R Software Version 3.6.1(The R Foundation for Statistical Computing)软件和 deSolve 软件包进行分析和建模。

结 果

结果显示,新发地疫情传播潜在起始时间为 5 月 22—28 日(累计概率为 95%),起始于 5 月 25 日的概率最高(23%)(图 1)。

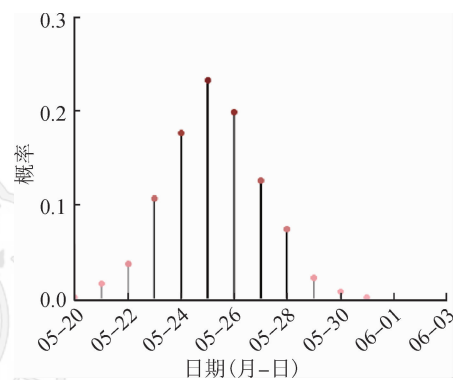


图 1 北京市 6 月 COVID-19 疫情传播起始时间分析

模型的参数估计结果见表 2。拟合结果提示,截至 6 月 11 日,累计发病人数达 99 例(95%CI: 77~121)(图 2)。若不加控制,则截至 6 月 20 日,累计发病估计将达到 1 866 例(95%CI: 1 322~2 444);截至 7 月 1 日,累计发病估计将达到 65 090 例(95%CI: 39 068~105 037)。若以 5 月 25 日为疫情传播起始时间, R_0 的估计结果为 4.17(95%CI: 3.10~6.54)。考虑其他传播起始时间情况进行综合分析, R_0 的估计结果 4.22(95%CI: 2.88~7.02)。

假设北京市新发地疫情传播起始于 5 月 25 日。自 6 月 12 日起,若北京市的综合防控措施使得本次疫情传播率降低 50%($\omega=0.5$),则截至 7 月 1 日,估计累计发病人数为 2 583 例;若传播率降低 90%($\omega=0.1$),则截至 7 月 1 日,估计累计发病人数为 383 例;若传播率降低 95%($\omega=0.05$),则截至 7 月 1 日,估计累计发病人数为 330 例;若完全阻断了传播途径,则截至 7 月 1 日,估计累计发病人数为 285 例。实际上,截至 7 月 1 日,累计确诊 329 例,接近于综合防控措施使得传播率降低 95%的理论推演情况(图 3A)。考虑其他潜在的传播起始时间的敏感性分析支持这一结论(图 3B~G)。

表2 动力学模型参数估计

可能的疫情传播起始时间 (月-日)	β (95%CI)	ϵ (95%CI)	γ (95%CI)	R_0 (95%CI)
05-28	0.68(0.47 ~ 0.97)	0.61(0.33 ~ 0.94)	0.30(0.15 ~ 0.81)	4.57(3.48 ~ 7.33)
05-27	0.67(0.44 ~ 0.99)	0.56(0.27 ~ 0.96)	0.29(0.15 ~ 0.86)	4.46(3.29 ~ 7.09)
05-26	0.62(0.42 ~ 0.98)	0.56(0.24 ~ 0.97)	0.28(0.15 ~ 0.90)	4.28(3.10 ~ 7.11)
05-25	0.65(0.39 ~ 0.97)	0.50(0.21 ~ 0.94)	0.26(0.15 ~ 0.83)	4.17(3.10 ~ 6.54)
05-24	0.67(0.38 ~ 0.97)	0.42(0.17 ~ 0.94)	0.27(0.15 ~ 0.89)	4.00(2.86 ~ 6.63)
05-23	0.69(0.37 ~ 0.99)	0.38(0.12 ~ 0.88)	0.24(0.15 ~ 0.77)	4.02(2.76 ~ 6.77)
05-22	0.76(0.41 ~ 0.99)	0.23(0.13 ~ 0.76)	0.22(0.16 ~ 0.92)	4.26(2.63 ~ 5.79)
综合估计	0.66(0.39 ~ 0.98)	0.50(0.16 ~ 0.95)	0.27(0.15 ~ 0.87)	4.22(2.88 ~ 7.02)

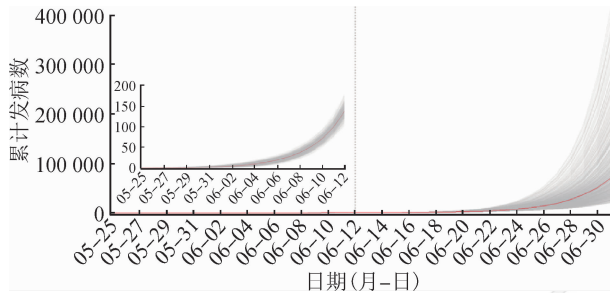


图2 北京市6月COVID-19疫情拟合

讨论

本研究基于SEIR传染病动力学模型,推演北京市新发地农产品批发市场相关的疫情传播起始时间分布于5月22-28日,起始于5月25日的可能性最高,该结果可为精准传染病传播起始时间溯源提供依据。与2019年12月初在武汉市暴发的

COVID-19相比,本次突发疫情的 R_0 为4.22,高于以往研究结果^[9-10]。北京市本次疫情相关的SARS-CoV-2病毒基因序列发生了突变,传染性增强^[11]。此外,新发地批发市场是全国最大的农产品批发市场之一,人口更为密集,流动性更大,传染源的有效接触人数更高,这可能是 R_0 较高的原因之一。

本研究在假设不同防控效果情况下,推演疫情发展趋势,估计发病和潜伏期人数,作为当前疫情溯源效果评价依据。北京市自6月12日起针对本次突发疫情所采取的一系列迅疾、广泛、强效的综合防控措施,成效显著,迅速阻断了95%以上的传播途径,并使得有效再生数快速降至0.21,使得感染人数减少了99%,疫情迅速得到遏制。模型推演提示,虽仍可能存在少量处于潜伏期的感染者,北京市的本轮疫情已近尾声。

本研究存在局限性。首先,研究假设北京市地

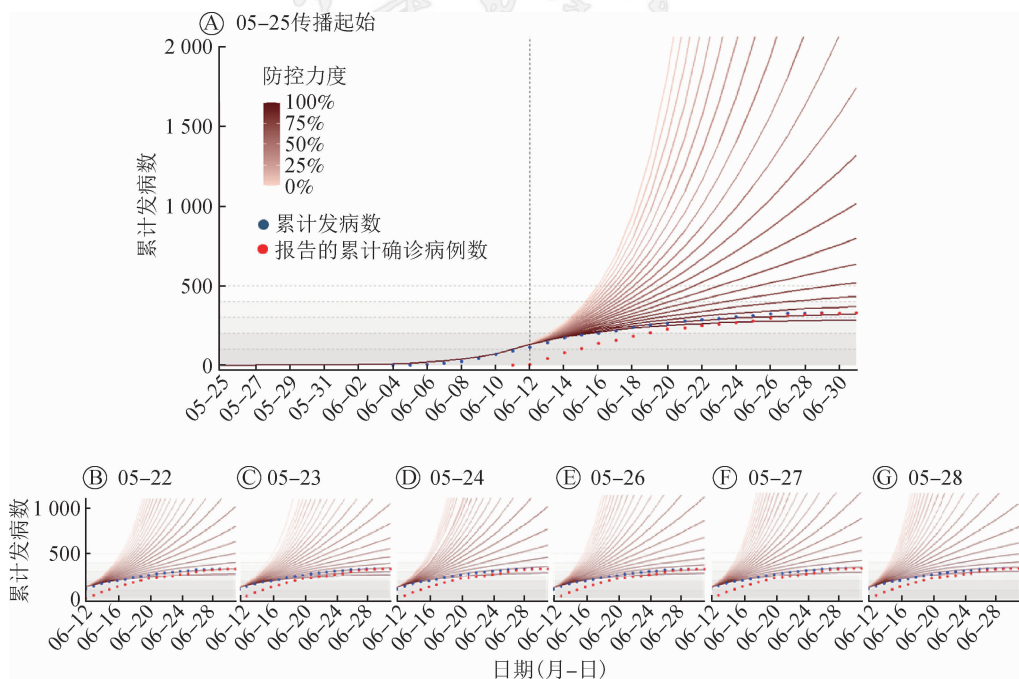


图3 假设不同综合防控措施效果情况下2020年6月北京市COVID-19疫情趋势分析

区疫情起始于 1 名潜伏期感染者,实际亦有可能起始于食品、物品或环境暴露。其次,由于从发病到报告具有一定的延滞,后几天的发病人数有所缺失,本研究采用统计学“填补”后的发病数进行拟合,可能会导致一定的填补偏倚;敏感性分析显示,对延滞时间进行拟合,其较好地服从 $\text{lognormal}(1.34, 0.55^2)$ 分布,基于拟合的分布对缺失的发病频数进行填补,结果基本一致。另外,未纳入北京市本次疫情有关联的北京市外的病例,可能使得模型估计结果偏低。模型亦未考虑“无症状感染者”对疫情的影响;据官方公布的信息,本次溯源仅发现 5 例“无症状感染者”(其中 1 例后续转为确诊病例),而筛查中所发现的无症状的核酸阳性人群,大多数应为尚未出现症状的潜伏期人群。

综上所述,针对突发性疫情,传染病动力学模型可用来辅助推演传染病传播起始时间,辅助疫情溯源,并及时评估防控措施的效果^[4,12]。北京市针对本次突发疫情所采取的综合防控措施迅速遏制了疫情,对于未来疫情防控具有重要的指导意义。在国内疫情基本稳定的局势下,我们不仅要严格控制国外输入风险,还需要密切监测国内情况,提高疫情监测效率和预测精度,避免 COVID-19 在国内卷土重来。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen XC, Ding JF, Xu DH, et al. Preventive and Control Measures for the Coronavirus Pandemic in Clinical Dentistry[J]. Chin J Dent Res, 2020, 23 (2) : 99-104. DOI: 10.3290/j.cjdr.a44745.
- [2] 国家卫生健康委员会. 截至 4 月 24 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. (2020-4-24) [2020-7-1]. <http://www.nhc.gov.cn/yjwb/s7860/202004/8ca7171cf72b4920a9b37ff5d47fd607.shtml>. National Health Commission. Latest developments of COVID-19 up to 24:00, April 24, 2020 [EB/OL]. (2020-04-24) [2020-07-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yjwb/s7860/202004/8ca7171cf72b4920a9b37ff5d47fd607.shtml>.
- [3] Owen J. COVID-19: WHO raises concerns about new cases in Beijing [J]. BMJ, 2020; m2415. DOI: 10.1136/bmj.m2415.
- [4] 魏永越, 赵杨, 陈峰, 等. 传染病动力学模型的理论基础及在疫情防控中的应用价值 [J]. 中华预防医学杂志, 2020 (06) : E32. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200315-00340.
- [5] Wei YY, Zhao Y, Chen F, et al. Principles of dynamics model and its application in forecasting the epidemics and evaluation the efforts of prevention and control interventions [J]. Chin J Prev Med, 2020 (06) : E32. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200315-00340.
- [6] 魏永越, 卢珍珍, 杜志成, 等. 基于改进的 SEIR^{+CAQ} 传染病动力学模型进行新型冠状病毒肺炎疫情趋势分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41 (4) : 470-475. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200216-00106.
- [7] Wei YY, Lu ZZ, Du ZC, et al. Fitting and forecasting the trend of COVID-19 by SEIR^{+CAQ} dynamic model [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41 (4) : 470-475. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200216-00106.
- [8] Wei Y, Wei L, Liu Y, et al. A systematic review and Meta-analysis reveals long and dispersive incubation period of COVID-19 [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.06.20.20134387.
- [9] Zhang Z, Chen L, Bao X. A fourth-order Runge-Kutta in the interaction picture method for numerically solving the coupled nonlinear Schrödinger equation [J]. Optics Express, 2010, 18 (8) : 8261. DOI: 10.1364/OE.18.008261.
- [10] Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China [J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6130.
- [11] Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. Science, 2020, 368 (6490) : 489-493. DOI: 10.1126/science.abb3221.
- [12] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus [J]. Cell, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
- [13] Zhao Y, Wei Y, Shen S, et al. Appealing for efficient, well organized clinical trials on COVID-19 [J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (10) : 632. DOI: 10.21037/atm-20-2429.

(收稿日期: 2020-07-06)

(本文编辑: 万玉立)