

不同隔离措施对中国武汉市早期阶段的 新型冠状病毒传播影响的机理建模研究^{*}

Musa Salihu S.

(香港理工大学应用数学系, 香港 999077, 中国)

(卡诺科技大学数学系, 乌迪尔, 尼日利亚)

高道舟[†]

(上海师范大学数学系, 上海 200234, 中国)

([†]E-mail: dzgao@shnu.edu.cn)

赵 时

(香港中文大学赛马会公共卫生及基层医疗学院, 香港 999077, 中国)

杨 琳

(香港理工大学护理学院, 香港 999077, 中国)

楼一均 何岱海[†]

(香港理工大学应用数学系, 香港 999077, 中国)

([†]E-mail: daihai.he@polyu.edu.hk)

摘 要 2019 年年底新型冠状病毒肺炎 (COVID-19, 简称新冠肺炎) 在中国湖北省武汉市暴发并迅速蔓延至全国各地及海外, 成为人类历史上首次由冠状病毒引起的全球大流行疫情. 截止 2020 年 3 月 18 日, 在做出巨大努力和付出沉重代价的前提下, 中国的疫情已基本受到控制. 在世界其他地区, 例如欧洲和中东正处于极端困难中. 湖北武汉的经验对于其他地区的抗疫工作有非常重要的参考价值. 本文通过建立仓室模型来研究新冠肺炎的传播动力学, 尤其探讨针对轻度和重度病例的不同隔离措施对疫情发展的影响, 并且通过拟合 2020 年 1 月份武汉的累积确诊病例数来估计部分参数. 结果表明, 如果严格的措施不到位, 新冠肺炎感染人数在短期内可能指数增长. 基本再生数为 2.80, 受人口的易感性和传染性的影响其可在 0.97 至 3.24 之间

本文 2020 年 3 月 22 日收到, 2020 年 4 月 5 日收到修改稿.

^{*} 香港研究资助局普通研究基金 (15205119) 及阿里巴巴 (中国)- 香港理工大学合作研究计划和国家自然科学基金 (11601336) 资助项目.

[†] 通讯作者.

变化. 仿真结果表明, 降低接触率是有效控制暴发的关键举措. 在疫区对确诊和疑似病例进行及时隔离或住院, 以及对密切接触者的隔离观察对减缓新冠肺炎的传播至关重要.

关键词 新型冠状病毒肺炎; 数学建模; 基本再生数; 隔离; 敏感性分析

MR(2000) 主题分类 93D20; 70K99; 34A99

中图分类 O21; O22; O29; R-1

1 引言

自 20 世纪以来的历次传染病大流行疫情都是由甲型流感病毒引起的. 然而, 新冠肺炎大流行是首次发现由冠状病毒引起的全球大流行. 新冠肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2) 引起, 这种病毒属于冠状病毒科, 它与严重急性呼吸道综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 同源^[1-5]. 冠状病毒包括 SARS-CoV 以及中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV, 沙特阿拉伯骆驼中的一种地方病, 偶尔会传染给人和在医院内暴发). 新冠肺炎通过空气或直接接触在人与人之间传播^[6]. 新冠肺炎于 2019 年年底在中国中部的交通枢纽湖北武汉市被发现, 并在几个月内迅速地传播到国内其他省市以及海外^[7-9], 严重威胁人民群众的生命安全和身体健康, 冲击了全球公共卫生系统, 并导致严重经济损失, 长期影响尚难预料.

SARS-CoV-2 的自然宿主可能是蝙蝠^[3-4,9-10], 而从蝙蝠传播到人的机制, 即是否需要中间宿主或中间宿主是什么, 尚不清楚^[1-2,10-14]. 新冠肺炎的初期症状与普通感冒相似, 包括发烧、咳嗽、喉咙痛和偶尔腹泻. 但是严重或危重病例会出现包括呼吸困难和肺炎等症状, 需要重症监护^[1-2,15]. 由于医疗设施匮乏或治疗延误可导致较高的病死率, 如在疫情初期的武汉和目前的意大利. 国内疫情初期的感染人数快速增加和影响范围迅速扩大的部分原因在于春运人口流动加速了疫情暴发^[4,16]. 疫情中心的武汉及周边城市, 自 2020 年 1 月 23 日起陆续进入封城状态, 湖北各城市的公共交通暂停运营以抑制病毒的传播^[15]. 目前尚无针对新冠肺炎的许可疫苗或完全有效治疗方法^[17-19]. 中国政府在武汉快速建立了两座临时专门医院收治病人, 短时间内数万名省外的医务人员增援武汉. 多数病例和死亡发生在武汉和湖北省其他城市, 湖北省以外地区的情况相对轻微. 中国政府和公众采取有效措施遏制国内的疫情发展, 以 2020 年 3 月 18 日为例, 当日新增确诊病例仅 34 例. 国内疫情已基本得到控制, 而国外的疫情仍呈上升趋势. 武汉的抗疫经验值得详细研究, 并在其他地区的抗疫工作中加以考虑 (见 [1-4, 7-8, 10, 20-27]). 截止 2020 年 3 月 18 日, 全球累计确诊病例数为 191,127 (见 [28]), 当前的病例为 124,527, 其中轻症为 117,712 例 (95%), 重症或危重症为 6,815 例 (5%). 结束病程的病例为 94,712 例, 其中 85,745 例 (91%) 康复或出院, 8,967 例 (9%) 死亡^[17-18,29-31].

最近, 一些流行病学建模研究 (见 [13, 26, 33-34]) 估计了新冠肺炎的基本再生数, 并分析了流行初期的传播趋势. 结果显示相对于 SARS, 新冠肺炎的基本再生数可能更大并且其代间隔 (一代病例发病时间与二代病例发病时间的间隔) 较短, 这两个因素导致新冠肺炎在短期内迅速传播难以控制. 代间隔短导致染病者在潜伏期后段已经具有

传染性. 相当数量的无症状和症状轻微的病例, 以及症状出前的传播, 增加了防控的难度. 与发生 SARS 疫情的 2003 年相比, 当前的人员流动更加快速和频繁, 这便利了新冠肺炎的快速传播. 武汉和韩国的经验表明, 迅速而严格的控制措施会减缓并控制疫情的进一步蔓延. 针对这些地区的数据和建模分析具有重要现实意义. 在疫情初期, 胡子琪等人^[34]使用 SEIR 集合种群模型估计和预测了新冠肺炎在国内和国际上传播的趋势. 他们认为, 如果不加控制, 病例会在武汉之外的多个主要城市中成倍增加, 并且到达峰值的时间会晚武汉 1 到 14 天.

受近期研究^[13,26,34]的启发, 本文我们建立了一个数学模型, 考虑了疾病的严重程度(轻症和重症)以及不同的住院或隔离条件, 并拟合武汉新冠肺炎累积病例数来估计部分参数, 验证该模型的可靠性.

2 数据和方法

2.1 病例数据

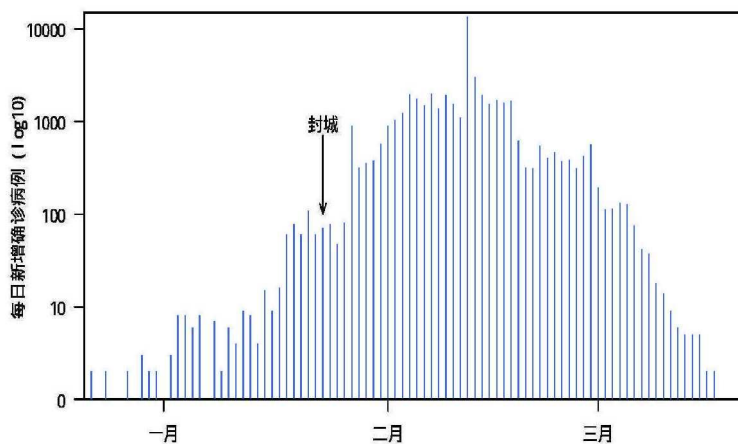


图 1 2019 年 12 月 22 日至 2020 年 3 月 15 日武汉每日新增病例
确诊标准的变化导致 2 月 12 日及随后 5 天新增病例出现高峰

病例数据来自两个渠道. 2020 年 1 月 18 日以前的数据来自李群等的回溯工作^[35]中每日新增病发数据(基于症状出现的日期). 考虑到病例确诊的延迟, 把每日新增病发数据后推 14 天做为确诊数据. 2020 年 1 月 18 日以后的每日新增确诊病例数据来自国家卫健委的报告^[9]. 结合两部分数据得到自 2019 年 12 月 22 日至 2020 年 3 月 15 日的每日确诊数据(见图 1). 因为 2020 年 1 月的每日确诊病例数按指数增长明显^[8,9,35], 我们仅拟合 2020 年 1 月这一段时间的数据, 并且检验了拟合到 2 月 11 日的情况. 根据世界卫生组织疫情报告对病例的定义和中国国家卫健委的《新冠肺炎诊疗指南》, 2020 年 2 月 12 日之前的病例是实验室确诊病例. 而 2020 年 2 月 12 日之后的一段时间内, 临床诊断可单独做为确诊病例的标准^[8]. 这样快速收治隔离了大量等待实验室确诊的病例, 也导致 2 月 12 日新增确诊人数达到一个高峰.

2.2 传染病模型

基于经典的 SEIR(Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered) 流行病数学模型, 我们提出一个改进模型, 区分了不同类型的隔离, 包括从轻症到重症的进展^[4,15,32,36]. 轻症在初期会居家或在相对宽松的环境下隔离, 其中一部分会发展成重症, 他们被转移到专门医院接受护理和严格的隔离. 此前的一些建模研究工作考虑了隔离检疫不完善的情况下隔离中的个体间(轻症与医护或易感的疑似病例)的传播, 这会对疾病的传播和控制产生重要影响. 例如在埃博拉病毒病暴发和拉萨热暴发中发生过类似的情况^[32,36-37]. 将 t 时刻的总人口 $N(t)$ 分为易感者 $S(t)$, 暴露者 $E(t)$, 隐性患者 $A(t)$, 轻症患者 $I_m(t)$, 重症患者 $I_s(t)$, 被隔离的轻症患者 $H_m(t)$, 被隔离的重症患者 $H_s(t)$ 和康复者 $R(t)$. 因此我们有 $N(t) = S(t) + E(t) + A(t) + I_m(t) + I_s(t) + H_m(t) + H_s(t) + R(t)$. 鉴于疫情暴发至今时间较短, 我们忽略人口出生和自然死亡的影响. 环境传播对早期疫情的发生和发展发挥了一定的作用. 然而自 2020 年 1 月 1 日华南海鲜市场关闭后, 野生动物的买卖被暂时禁止以及公众风险意识的提高, 未见环境传播病例的报道. 因此模型仅考虑人与人之间的传播, 忽略环境传播. 为简单起见, 我们也忽略武汉封城前的人口流出, 这对武汉市内疫情的影响有限. 但流出人口对周边城市和其他省份及国外影响很大. 模型流程图如图 2 所示, 状态变量和模型参数(均为正)总结见表 1.

表 1 模型 (1) 中各状态变量与参数含义

变量	含义
N	总人口数量
S	易感人群数量
E	暴露人群数量
A	无症状感染人群数量
I_m	未收治和隔离的轻症数量
I_s	未收治和隔离的重症数量
H_m	收治和隔离的轻症数量
H_s	收治和隔离的重症数量
R	康复人群数量
参数	含义
β	基础传播系数
$\alpha_i (i = 1, 2, 3, 4, 5)$	相对传播系数
$\sigma_i (i = 1, 2, 3)$	潜伏者转为无症状、轻症、重症的速度
θ	轻症转为重症的速度
ϕ	轻症被收治和隔离的速度
ω	重症被收治和隔离的速度
$\delta_i (i = 1, 2)$	重症在收治前后的死亡率
$\tau_i (i = 1, 2, 3, 4, 5)$	无症状、轻重症在收治前后的康复速度

$$\begin{cases} S' = -\lambda(t)S, \\ E' = \lambda(t)S - (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)E, \\ A' = \sigma_1 E - \tau_1 A, \\ I'_m = \sigma_2 E - (\tau_2 + \phi + \theta)I_m, \\ I'_s = \sigma_3 E + \theta I_m - (\tau_3 + \omega + \delta_1)I_s, \\ H'_m = \phi I_m - (\tau_4 + \psi)H_m, \\ H'_s = \omega I_s + \psi H_m - (\tau_5 + \delta_2)H_s, \\ R' = \tau_1 A + \tau_2 I_m + \tau_3 I_s + \tau_4 H_m + \tau_5 H_s, \end{cases} \quad (1)$$

其中

$$\lambda(t) = \beta \frac{\alpha_1 A + \alpha_2 I_m + \alpha_3 I_s + \alpha_4 H_m + \alpha_5 H_s}{N} S.$$

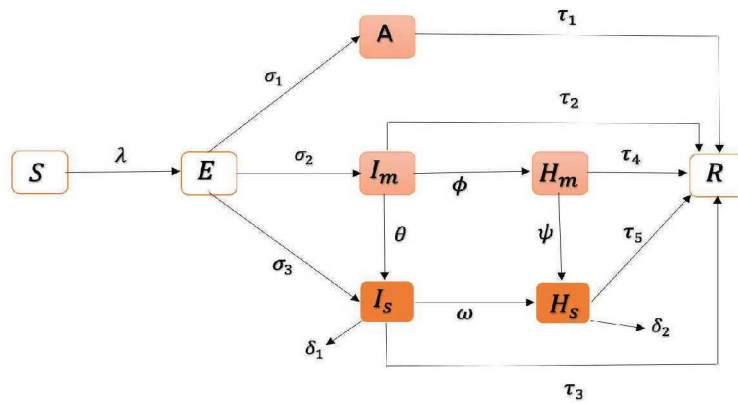


图 2 新冠肺炎传播模型流程图

3 结果

3.1 基本再生数

基本再生数 \mathcal{R}_0 定义为在完全易感人群中由一个典型原发病例在其传染期内引发的平均继发病例数^[18,38-40]. 易知模型 (1) 有无病平衡点 $E_0 = (N(0), 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, 使用 van den Driessche 和 Watmough^[40] 给出的下一代矩阵方法, 我们有

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \frac{\beta(\alpha_1 A + \alpha_2 I_m + \alpha_3 I_s + \alpha_4 H_m + \alpha_5 H_s)S}{N} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{和} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} q_1 E \\ -\sigma E + \tau_1 A \\ -\sigma_2 E + q_2 I_m \\ -\sigma_3 E - \theta I_m + q_3 I_s \\ -\phi I_m + q_4 H_m \\ -\omega I_s - \psi H_m + q_5 H_s \end{bmatrix}.$$

这里 $q_1 = \sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3$, $q_2 = \tau_2 + \phi + \theta$, $q_3 = \tau_3 + \omega + \delta_1$, $q_4 = \tau_4 + \psi$, $q_5 = \tau_5 + \delta_2$. 在无病平衡点 E_0 处计算 \mathcal{F} 和 \mathcal{V} 的雅克比矩阵得到

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta\alpha_1 & \beta\alpha_2 & \beta\alpha_3 & \beta\alpha_4 & \beta\alpha_5 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{和} \quad V = \begin{bmatrix} q_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_1 & \tau_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_2 & 0 & q_2 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_3 & 0 & -\theta & q_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\phi & 0 & q_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega & -\psi & q_5 \end{bmatrix}.$$

直接计算可得

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} q_1^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma_1}{q_1 \tau_1} & \tau_1^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{q_1 q_2}{\theta \sigma_2 + q_2 \sigma_3} & 0 & q_2^{-1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{q_1 q_2 q_3}{\phi \sigma_2} & 0 & \frac{\theta}{q_2 q_3} & q_3^{-1} & 0 & 0 \\ \frac{q_1 q_2 q_4}{\omega \theta q_4 \sigma_2 + \omega q_2 q_4 \sigma_3 + \phi \psi q_3 \sigma_2} & 0 & \frac{\phi}{q_2 q_4} & 0 & q_4^{-1} & 0 \\ \frac{q_1 q_2 q_3 q_4 q_5}{\omega \theta q_4 + \phi \psi q_3} & 0 & \frac{\omega}{q_2 q_3 q_4 q_5} & \frac{\psi}{q_3 q_5} & \frac{\psi}{q_4 q_5} & q_5^{-1} \end{bmatrix}.$$

从而模型 (1) 的基本再生数为 $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \mathcal{R}_A + \mathcal{R}_{I_m} + \mathcal{R}_{I_s} + \mathcal{R}_{H_m} + \mathcal{R}_{H_s}$, 其中

$$\mathcal{R}_A = \frac{\beta\alpha_1\sigma_1}{\tau_1 q_1}, \quad \mathcal{R}_{I_m} = \frac{\beta\alpha_2\sigma_2}{q_1 q_2}, \quad \mathcal{R}_{I_s} = \frac{\beta\alpha_3(\theta\sigma_2 + \sigma_3 + q_2)}{q_1 q_2 q_3},$$

$$\mathcal{R}_{H_m} = \frac{\beta\alpha_4\phi\sigma_2}{q_1 q_2 q_4}, \quad \mathcal{R}_{H_s} = \frac{\beta\alpha_5(\omega q_4(\theta\sigma_2 + \sigma_3 q_2) + \phi\psi\sigma_2 q_3)}{q_1 q_2 q_3 q_4 q_5},$$

其中 ρ 表示矩阵的谱半径. \mathcal{R}_0 可理解为: 分别由与无症状感染, 有症状感染但未隔离的人, 以及住院或隔离的感染者接触造成的感染, 即 $\mathcal{R}_A, \mathcal{R}_I = \mathcal{R}_{I_m} + \mathcal{R}_{I_s}$, $\mathcal{R}_H = \mathcal{R}_{H_m} + \mathcal{R}_{H_s}$.

根据 [40], 关于模型 (1) 的无病平衡点的稳定性, 我们有以下结果.

定理 3.1 如果 $\mathcal{R}_0 < 1$, 则模型 (1) 的无病平衡点局部渐近稳定, 反之 $\mathcal{R}_0 > 1$, 则其不稳定.

3.2 数据拟合

我们通过使用 Pearson 的卡方和最小二乘法并使用 R 统计软件^[8-9,35]对 [19, 42-43] 中获得的数据进行了拟合, 即 H_m 和 H_s 拟合实际报告的累积. 在数值模拟中, 将 2020 年 1 月的新冠肺炎病例的累积数据用于拟合模型. 模型很好地拟合了实际报告的新冠肺炎病例的累积数据 (见图 3). 理论上, 这类病例时间序列的拟合应避免拟合累积数的时间序列, 虽然对均值估计影响小, 但置信区间会偏窄 [45]. 我们基于两个原因选择拟合累积病例数据, 第一在 2020 年 1 月检测能力提高很大, 波动也很大, 第二时间短, 每日报告数中的系统误差不会累积太大. 为简单起见, 将模型结果拟合每日实际报告的累积数可以接受的. 图 3 表明, 从 2020 年 1 月的前 10 天和最后 10 天的累积新冠肺炎病例数得出的模型的拟合结果显示出最佳拟合. 2020 年 1 月中旬, 结果显示出一些波动. 我们的拟合结果表明, 在 2020 年 1 月的前十天和最后十天, 新冠肺炎的累积病例迅速增加. 1 月后期的检测能力大幅提高, 这在拟合上显示, 1 月中旬的偏差可能主要是检测能力不足导致的. 表 2 给出了用于拟合模型的参数值, 其中 $N(0) = 1100$ 万^[44,46], $S(0) = 0.95 \times N(0)$ (见 [44]).

表 2 模型 (1) 中各参数的取值

变量	取值 (范围)	单位	来源
β	0.745 (0.25-0.82)	每天	[44]
α_1	0.1 (0.1-0.3)	-	假设
α_2	1 (0-1)	-	假设
α_3	1 (0-1)	-	假设
α_4	0.3 (0-1)	-	假设
α_5	0.1 (0-1)	-	假设
σ_1	0.0425 (0.05-0.275)	每天	[25,41]
σ_2	0.166 (0.05-0.3)	每天	[25]
σ_3	0.0415 (0.04-0.5)	每天	[25]
θ	0.045 (0.01-0.6)	每天	假设
ϕ	0.1259 (0.09-0.51)	每天	[41]
ω	0.13266 (0.001-0.5)	每天	[41]
ψ	0.0341 (0.001-0.5)	每天	假设
δ_1	0.0275 (0.01-0.05)	每天	假设
δ_2	0.03 (0.01-0.05)	每天	假设
τ_1	0.13978 (0-1)	每天	[41]
τ_2	0.133 (0-1)	每天	假设
τ_3	0.134 (0-1)	每天	假设
τ_4	0.11624 (0-1)	每天	[41]
τ_5	0.155 (0-1)	每天	[41]

3.3 报告率估计

报告率是实际报告病例数除以同一时期的模型估计的感染总数得出的商^[29]. 在模型 (1) 中, 每天新病例的数量对应于 $(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) \cdot E \cdot dt$, 离开暴露人群 E 的单位时间

为 $dt = 1$ 天. 因此, 使用表 2 中的参数, 1 月 1 日至 10 日, 1 月 11 日至 20 日和 1 月 21 日至 31 日的报告率大约分别为 2%, 5% 和 50% 以上, 这些结果基本符合实际情况和其他团队的研究结果^[47].

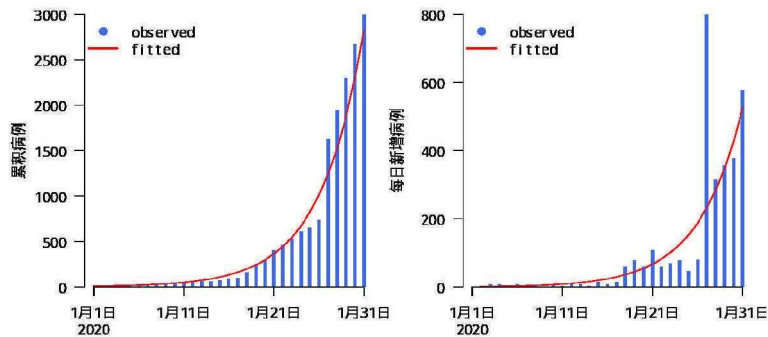


图 3 基于模型 (1), 拟合 2020 年 1 月武汉市新冠肺炎累积感染人数数据, 蓝柱是实际报告的病例数, 红色曲线是拟合结果, 累积病例 (左图); 每日新增报告病例 (右图)

3.4 基本再生数敏感性分析

对模型的一些参数做出合理假设, 另一些通过拟合得出, 我们得到 \mathcal{R}_0 的估计值为 2.80. 为了更清楚地了解各相关成分对基本再生数的贡献, 我们计算了无症状感染者的、未隔离的有症状感染者的、住院或隔离的有症状感染者的分别为 $\mathcal{R}_A = 0.1$ (占 \mathcal{R}_0 的 3.57%), $\mathcal{R}_I = 2.30$ (占 \mathcal{R}_0 的 82.14%) 和 $\mathcal{R}_H = 0.41$ (占 \mathcal{R}_0 的 14.64%). 这些结果与 Wu 和 McGoogan 的研究结果相符^[45], 他们发现卫生保健人员占感染病例的百分比为 3.8% (1716: 44672). 我们发现 $\mathcal{R}_A + \mathcal{R}_H$ 的值小于 \mathcal{R}_0 的 20%, 而 \mathcal{R}_I 所占比重高表明它是传播中最重要的部分. 反映出及时住院或隔离感染个体、限制人口流动和取消大型聚集性活动是对抗疫情的强力举措. 有症状而没有及时隔离的情况可导致病毒迅速传播. 但是, 在无症状期间, 也可以在传播病毒方面发挥不可忽略的作用. 因此, 我们建议应通过严格维持一些当前措施来控制新冠肺炎的传播, 例如迅速隔离有症状病例、疑似和密切接触者, 以及在疫区使用口罩、注意个人卫生、减少外出聚会等方式来降低感染风险.

4 数值分析

4.1 参数对基本再生数的影响

图 4 展示了基本再生数 \mathcal{R}_0 关于表 1 中传染病学参数的等高线图. 图 4(a)–(f) 表明参数 $\beta, \theta, \phi, \omega$ 和 ψ 是控制新冠肺炎传播的重要参数. 图 4(a) 显示了基本再生数 \mathcal{R}_0 随传播率 β 和转换率 θ (I_m 到 I_s) 的增加而增加. 在图 4(b) 中, β 和 ϕ 的增加使 \mathcal{R}_0 增加. 在图 4(c) 中, β 和 ω 的增加引起 \mathcal{R}_0 的增加. 类似地, 在图 4(d) 中, β 和 ψ 的增加引起 \mathcal{R}_0 的增加. 如图 4(e) 和 (f) 所示, θ 和 ψ 的增加, 或者 ϕ 和 ω 的增加反而会

引起 \mathcal{R}_0 的减少.

4.2 敏感性分析

在流行病建模研究中, 基本再生数 \mathcal{R}_0 被认为是决定疾病能否在某区域中传播的关键流行病学参数. \mathcal{R}_0 的敏感性分析可以借助于计算模型各参数的偏序相关系数 (Partial Rank Correlation Coefficient, PRCC) 得到, 以此找到控制传染病时应优先考虑最敏感的流行病学参数 (见 [43, 49–55]). 模型的基本再生数 \mathcal{R}_0 和罹患率 (attack rate) 关于模型参数的相关系数如图 5 所示. 敏感性分析表明, 对于基本再生数 \mathcal{R}_0 来说, β (传播系数) 和 τ_1 (无症状感染者康复率) 是模型中最敏感的参数, 而对于罹患率来说, 模型中最敏感的参数是 β (传播系数) 和 $S(0)$ (易感人群初始数量).

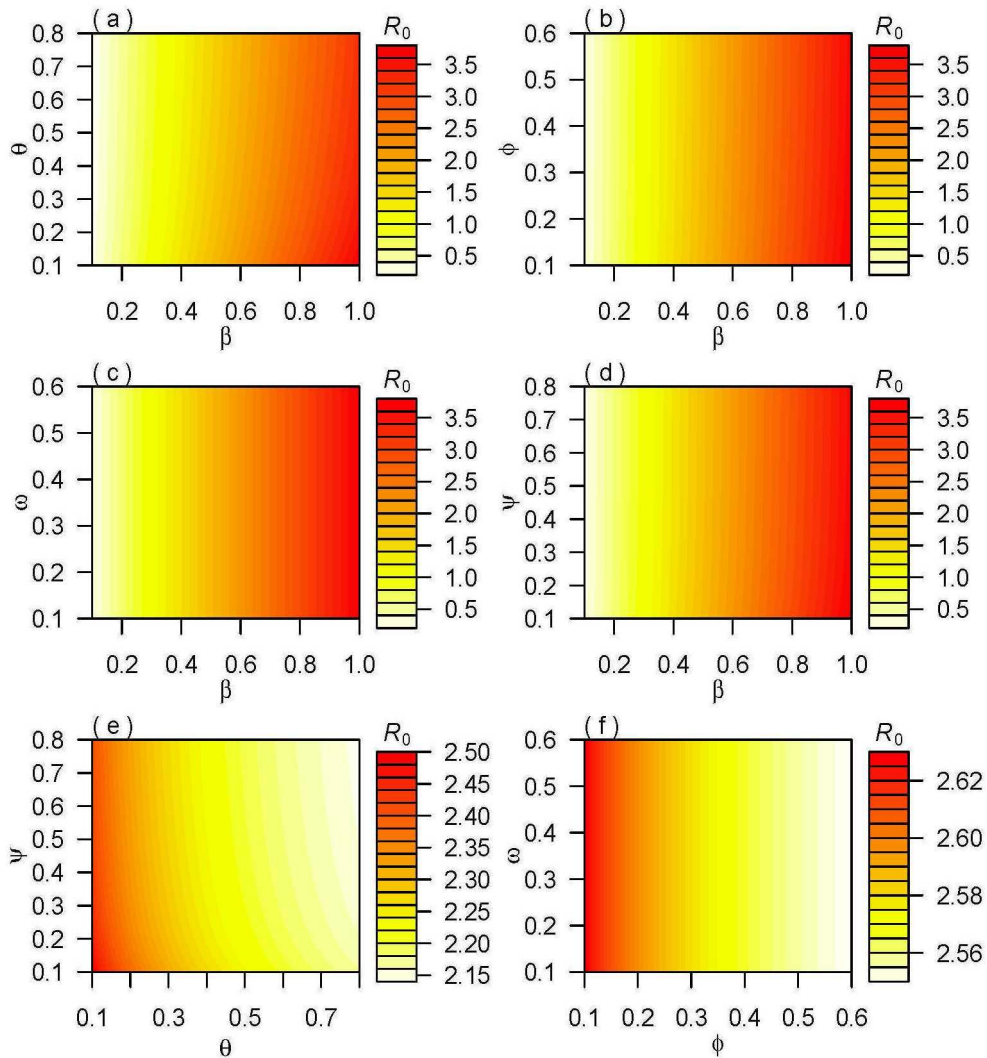


图 4 基本再生数 \mathcal{R}_0 与模型各参数之间的关系图

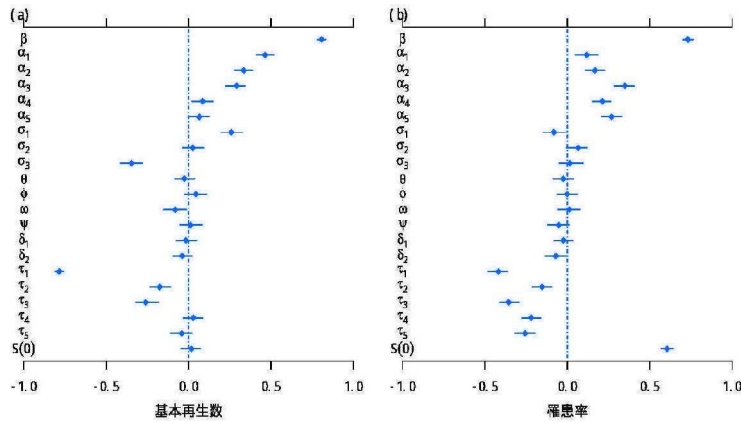


图 5 基本再生数和罹患率关于模型参数的相关系数图. 各参数如表 2 所示

5 结论

自 2019 年 12 月以来, 新型冠状病毒肺炎成为目前全球最重要的公共卫生问题^[23]. 由于新冠肺炎病例数迅猛增加, 世界卫生组织于 2020 年 3 月 11 日宣布此次疫情发展为全球大流行, 这是自 1900 年以来首次由冠状病毒引起的全球大流行疫情. 在本文中, 我们建立数学模型来揭示新冠肺炎传播的动力学特征. 结果显示, 在采取严格措施之前, 新冠肺炎呈指数级蔓延, 及时隔离和收治疑似和确诊病例以及密切接触者至关重要^[31].

本文得出基本再生数 R_0 值为 2.80. 受人群的易感性和传染性比重的影响, 它的值可在 0.97 到 3.24 之间变动. 对基本再生数的贡献方面, 无症状感染者 (R_A), 有症状感染者 (R_I) 和收治和隔离的感染者 (R_H) 的部分基本再生数满足关系式 $R_I > R_H > R_A$. 这意味着 R_I 和 R_H 在新冠肺炎传播中起着至关重要的作用. 此外, 我们的结果与近期的其他研究结论相吻合. 采取严格的防控措施对于避免病毒进一步快速传播至关重要 (参见 [33, 56]). 建议相关部门应采取积极的病例调查措施^[30], 包括加强居民出入社区和公共场所的体温检测, 尤其是在新冠肺炎的重点疫区, 这将有助于增加病例报告率和降低病毒传播率. 数值模拟也表明, 参数 β , θ , ϕ , ω 和 ψ 是影响新冠肺炎传播的关键参数. 此外, 我们的敏感性分析表明, 减少新发感染, 尤其是减少来自未隔离的感染个体的感染, 并做到及时收治, 可以显著减少新冠肺炎的传播. 考虑不同的干预策略以及动态评估防控措施的效果将成为我们下一步工作的重心.

参 考 文 献

- [1] Chan J F, Yuan S, Kok K, To K K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020, 395: 15–21
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019

- novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497–506
- [3] Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross species transmission from snake to human. *Journal of Medical Virology*, 2020
- [4] World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases, <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratorydiagnostics-for-novel-coronavirus>. [Accessed Jan. 2020]
- [5] World Health Organization, the collection of the disease outbreak news (DONs) <https://www.who.int/csr/don/en/>. [Accessed Jan. 2020]
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. How 2019-nCoV spreads. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> [Assessed Jan. 2020]
- [7] Wuhan Municipal Health Commission, China. News press and situation reports of the pneumonia caused by novel coronavirus, from December 31, 2019 to January 21, 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/list2nd/no/710>
- [8] World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> [Assessed Jan. 2020]
- [9] National Health Commission of the People's Republic of China. Situation report of the pneumonia cases caused by the novel coronavirus, released on January 22, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3578/202001/a3c8b5144067417889d8760254b1a7ca.shtml>
- [10] Lui S, Saif L. Emerging viruses without borders: the wuhan coronavirus. *Viruses*, 2020, 12(130)
- [11] New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Available online: http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm [Accessed on 21 January 2020]
- [12] New Virus Discovered by Chinese Scientists Investigating Pneumonia Outbreak. Available online: <https://www.wsj.com/articles/new-virus-discovered-by-chinese-scientists-investigating-pneumonia-outbreak-11578485668>. [Accessed on 21 Jan. 2020]
- [13] Read J M, Bridgen J R, Cummings D A T, Ho A, Jewell C P. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. medRxiv, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>
- [14] World Health Organization, twitter post on 21 Jan 2020. <https://twitter.com/WHOWPRO/status/1219478547644813312?s=20> [Assessed Jan. 2020]
- [15] World Health Organization, Pneumonia of unknown cause-China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>. [Assessed Jan 2020]
- [16] World Health Organization, Novel Coronavirus -China. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> [Assessed Jan. 2020]
- [17] Backer J A, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *EuroSurveillance*, 2020, 25(5): pii=2000062
- [18] Diekmann O, Heesterbeek J, Metz J. On the definition and the computation of the basic reproduction

- ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 1990, 28: 365–382
- [19] Luo D, Zheng R, Wang D, Zhang X, Yin Y, Wang K, Wang W. Effect of sexual transmission on the West Africa Ebola outbreak in 2014: a mathematical modelling study. *Scientific Reports*, 2019, 9: 1653
- [20] Science News, How the new coronavirus stacks up against SARS and MERS. <https://www.sciencenews.org/article/how-new-wuhan-coronavirus-stacks-up-against-sars-mers> [Assessed Jan. 2020]
- [21] Imai N, Dorigatti I, Cori A, Riley S, Ferguson N M. Estimating the potential total number of novel Coronavirus (2019-nCoV) cases in Wuhan City, China. Preprint, 2020. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news-wuhancoronavirus/>
- [22] Nishiura H, Linton N M, Akhmetzhanov A R. Initial cluster of novel coronavirus (2019-CoV) infections in Wuhan, China is consistent with substantial human-to-human transmission. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9: 488
- [23] World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [Accessed Jan. 2020]
- [24] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. [Accessed Feb 2020]
- [25] Wu P, Hao X, Lau E H Y, Wong J Y, Leung K S M, Wu, J T, et al. Real time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *EuroSurveillance*, 2020, 25(3): 2000044
- [26] Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa S S, Yan G, Wang W, 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. *International Journal of Infectious Disease*, 2020, 92: 214–217
- [27] Zhao S, Musa S S, Lin Q, Ran J, Yang G, 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. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(2): 388
- [28] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-58. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200318-sitrep-58-covid-19.pdf?sfvrsn=208767>
- [29] Dixon B E, Zhang Z, Lai P T S, Kirbiyik U, Williams J, Hills R. Completeness and timeliness of notifiable disease reporting: a comparison of laboratory and provider reports submitted to a large county health department. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2017, 17: 87
- [30] Ghosh I, Tiwari P K, Chattopadhyay J. Effect of active case finding on dengue control: implications from a mathematical model. *Journal of Theoretical Biology*, 2019, 464: 50–62
- [31] Hermanowicz S W. Forecasting the Wuhan coronavirus (2019-nCoV) epidemics using a simple (simple) model. medRxiv, 2020

- [32] Safi M A, Gumel A B. Dynamics of a model with quarantine-adjusted incidence and quarantine of susceptible individuals. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2013, 399: 565–575
- [33] Zhao S, Zhuang Z, Ran J, Lin J, Yang G, et al. The association between domestic train transportation and novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak in China from 2019 to 2020: A data-driven correlational report. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020
- [34] Wu J 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. *Lancet*, 2020, 395: 689–697
- [35] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382: 1199–1207
- [36] Safi M A, Gumel A B. Qualitative study of a quarantine/isolation model with multiple disease stages. *Applied Mathematics and Computation*, 2011, 218: 1941–1961
- [37] Denes A, Gumel A B. Modeling the impact of quarantine during an outbreak of Ebola virus disease. *Infectious Disease Modelling*, 2019, 4: 12–27
- [38] Agosto F B, Teboh-Ewungkem M I, Gumel A B. Mathematical assessment of the effect of traditional beliefs and customs on the transmission dynamics of the 2014 Ebola outbreaks. *BMC Medicine*, 2015, 13: 96
- [39] Musa S S, Zhao S, Chan H S, Jin Z, He D. A mathematical model to study the 2014-2015 large-scale dengue epidemics in Kaohsiung and Tainan cities in Taiwan, China. *Mathematical Bioscience and Engineering*, 2019, 16: 3841–3863
- [40] van den Driessche P, Watmough J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 2002, 180: 29–48
- [41] Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi N L, Tang S, Xiao Y, Wu J. Estimation of the transmission risk of the 2019-CoV and its implication for public health interventions. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9: 462
- [42] Hussaini N, Okuneye K, Gumel A B. Mathematical analysis of a model for zoonotic visceral leishmaniasis. *Infectious Disease Modelling*, 2017, 2: 455–474
- [43] Gao D, Lou Y, He D, Porco T C, Kuang Y, Chowell G, Ruan S. Prevention and control of Zika as a mosquito-borne and sexually transmitted disease: a mathematical modeling analysis. *Scientific Reports*, 2016, 6: 28070
- [44] Lin Q, Zhao S, Gao D, Lou Y, et al. A conceptual model for the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *International Journal of Infectious Disease*, 2020, 93: 211–216
- [45] King A A, Domenech de Cellès M, Magpantay FMG, Rohani P. Avoidable errors in the modelling of outbreaks of emerging pathogens, with special reference to Ebola. *Proc. R. Soc. B*, 2015,(282): 20150347.
- [46] News release in South China Morning Post on 26 January 2020. <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3047676/number-coronavirus-cases-china-doubles-spread-rate-accelerates>

- [47] Tuite A R, Fisman D N. Reporting, epidemic growth, and reproduction numbers for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) epidemic. *Annals of Internal Medicine*, 2020
- [48] Wu Z, McGoogan J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020
- [49] Musa S S, Zhao S, Hussaini N, Habib A G, He D. Mathematical modeling and analysis of Meningococcal Meningitis transmission dynamics. *International Journal of Biomathematics*, 2020,13(01): 2050006, <https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/S1793524520500060>
- [50] Musa S S, Zhao S, Gao D, Lin Q, Chowell G, He D. Mechanistic modelling of the large-scale Lassa fever epidemics in Nigeria from 2016 to 2019. *Journal of Theoretical Biology*, 2020, 493: 110209
- [51] Trotter C L, Gay N J, Edmunds W J. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *American Journal of Epidemiology*, 2005, 162(1): 89–100
- [52] Xie Z. Data fitting and scenario analysis of vaccination in the 2014 Ebola outbreak in Liberia. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 2019, 10(3): 187–201
- [53] Xiao Y, Tang S, Wu J. Media impact switching surface during an infectious disease outbreak. *Scientific Reports*, 2015, 5: 7838
- [54] Zhao S, Lou Y, Chiu A P, He D. Modelling the skip-and-resurgence of Japanese encephalitis epidemics in Hong Kong. *Journal of Theoretical Biology*, 2018, 454: 1–10
- [55] Zhao S, Stone L, Gao D, He D. Modelling the large-scale yellow fever outbreak in Luanda, Angola, and the impact of vaccination. *PLoS Neglected Tropical Disease*, 2018, 12(1): e0006158
- [56] Ma J. Estimating epidemic exponential growth rate and basic reproduction number. *Infectious Disease Modelling*, 2020, 5: 129–141

Mechanistic Modeling of the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in the Early Phase in Wuhan

MUSA SALIHU S.

(*Department of Applied Mathematics, Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong 999077, China*)

(*Department of Mathematics, Kano University of Science and Technology, Wudil, Nigeria*)

GAO DAOZHOU[†]

(*Department of Mathematics, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China*)

([†]*E-mail: dzgao@shnu.edu.cn*)

ZHAO SHI

(*JC School of Public Health and Primary Care,*

Chinese University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China)

YANG LIN

*(School of Nursing, Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong 999077, China)*LOU YIJUN HE DAIHAI[†]*(Department of Applied Mathematics, Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong 999077, China)**([†]E-mail: daihai.he@polyu.edu.hk)*

Abstract The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak started in Wuhan, Hubei province, China in the end of 2019 and swiftly spread to the whole country and overseas, and became the first pandemic caused by a coronavirus in human history. By March, 2020, the outbreak in China has largely been under control with tremendous efforts and losses, while other regions, e.g., Europe and Middle East, are in extreme difficulty. The lesson learnt in Wuhan, Hubei shall be very valuable for battles in other regions. In this paper we propose a compartmental model to study the transmission dynamics of COVID-19. Our model incorporates different isolation strategies for mild and severe cases and is fitted to the cumulative number of confirmed cases in Wuhan from January 1 to 31, 2020, for COVID-19 epidemic to estimate some parameters. We find that the COVID-19 could have increased exponentially if strict measures were not properly implemented. We estimate the basic reproduction number to be 2.80, which could vary from 0.97 to 3.24 depending on human host susceptibility and transmissibility. Numerical simulations indicate that reducing transmission rate is the key factor for effective use simple word control of the outbreak. These results suggest that timely hospitalization/isolation of suspected and confirmed cases as well as quarantine of people who had close contact with infected cases in epidemic areas are vital to mitigate the spread of COVID-19.

Key words Coronavirus disease 2019; mathematical modelling;
basic reproduction number; isolation; sensitivity analysis

MR(2000) Subject Classification 93D20; 70K99; 34A99

Chinese Library Classification O21; O22; O29; R-1