

SARS 流行病传染动力学研究

李 铮 陈 曦 滕 虎 修志龙*

孙丽华 冯恩民

(大连理工大学环境与生命学院生物科学与工程系, 大连 116024)

(大连理工大学应用数学系, 大连 116024)

摘要 Logistic 确定型增长模型可被用来描述严重急性呼吸道综合症 (SARS) 的流行规律, 通过对部分国家、地区及中国内地部分省市的数据进行拟合, 及其对拟合结果的分析, 揭示了各个地区 SARS 传染力不均匀的现象, 以及在控制措施上的差异所带来的不同效果. 同时, 还对超级传播现象 (SSEs) 等问题进行了讨论.

关键词 严重急性呼吸道综合症, Logistic 模型, 传染动力学, 超级传播现象

学科分类号 R181.2+2

2002 年 11 月在我国广东省发现了一种急性呼吸道传染病, 主要症状为发热 ($>38^{\circ}\text{C}$)、干咳、呼吸急促或呼吸困难, 胸部 X 光检查可发现肺部病变. 这种临床表现为肺炎的疾病, 不同于由细菌引起的所谓典型肺炎, 国内医学界称之为“非典型性肺炎”. 由于之前人们对这种新型疾病的病因、传播规律、诊断和治疗方法知之甚少, 在很短时间内就扩散到香港、北京、加拿大、新加坡、泰国、越南等很多国家和地区, 引起了世界各国的高度重视. 2003 年 3 月 15 日世界卫生组织 (WHO) 将这种疾病命名为严重急性呼吸道综合症 (severe acute respiratory syndrome, SARS). 经各国研究人员紧张的工作, 目前初步认定 SARS 病原体是一种新型的冠状病毒 (coronaviruse)^[1]. 这种病毒不同于以往发现的任何病毒, 也不是以往发现的冠状病毒的变体. 这种病毒具有比较强的传染能力, 可以通过近距离接触以飞沫等方式传播. 截止到 2003 年 6 月 27 日, 全世界已经有 32 个国家和地区发现了非典型性肺炎共 8 450 例, 死亡 810 例, 病愈出院 7 410 例, 死亡率已达 9.59%. 在我国, 报告有疫情的省份为 26 个, 累计报告非典型性肺炎临床诊断病例 5 327 例, 累计治愈出院 4 921 例, 死亡 348 例, 死亡率 6.53%. 我国 SARS 病例占世界总数的 63%. 尽管目前疫情已经得到了一定控制, 但由于对 SARS 病毒流行规律的认识以及临床诊断和治疗措施等方面还有许多不足, 因此有必要进一步加强上述研究工作, 以便更好地预防和控制该病的扩散和复发. 目前, 针对 SARS 的流行规律, 已有 Riley 和 Lipsitch 等^[2,3] 分别就香港和新加坡的疫情进行了比较详细的描述和数据分析. 但是, 作为疫情严重的中国大陆等地区还缺乏相应的疫情数据

分析. 本文将根据以往流行病研究的成果, 应用比较简单的数学模型分析几个典型国家和地区的 SARS 患者数据, 求得模型参数, 着重探讨 SARS 的流行规律.

1 数学模型

目前对流行病传染动力学的数学模型主要有确定性模型和随机模型^[4], 其中 Logistic 模型是最简单的确定性模型. 根据 SARS 流行特点, 运用 Logistic 模型对 SARS 流行病动力学特征加以描述.

假设 N 代表染病总人数, μ 为染病者比增长率, λ 为传染抑制常数, 那么 Logistic 方程可以用下式表示:

$$\frac{dN}{dt} = N(\mu - \lambda N) \quad (1)$$

方程中参数 t 的初值为 1, 即为官方统计数据公布的第一天. 在 $t=1$ 时的 N 值为第一天公布的患病人数.

方程第一项表示在不存在人为干预情况下传染病的自然流行趋势, 第二项表示对传染病的人为控制产生的效果. 在传染病流行初期, 方程第一项占主导地位, 病人数目呈多代指数级增长, 类似于微生物生长的对数生长期. 在传染病爆发期, 第二项的作用就开始逐渐占据主导地位, dN/dt 逐渐趋近于 0, 发病人数基本不再上升, 传染病得到控制.

对方程 (1) 积分可以得到发病人数与时间的关系式:

$$N = \frac{\mu}{\lambda + \frac{\mu - \lambda \cdot X_0}{X_0} \cdot e^{\mu(t-1)}} \quad (2)$$

* 通讯联系人.

Tel/Fax: 0411-4706369, E-mail: zlxu@mail.dlptt.ln.cn

收稿日期: 2003-07-10, 接受日期: 2003-08-28

其中 X_0 为某个地区在疾病流行初期的初始患者数, 通常情况下在疾病的原发地区 $X_0 = 1$, 但是对于输入型疫区, X_0 的值可能大于 1; τ 为出现第一例患者到有数据公布的日期之间的时间间隔. 由于 SARS 疫情早在 2002 年底即出现, 而 WHO 的数据直到 3 月 17 日才开始公布, 我国卫生部则于 4 月 21 日公布了比较准确的数据, 因此数据记录的起始时间 $t = 0$ 并不是第一个病例出现的时间 t_0 , 二者之间的时间差用 τ 表示.

Logistic 模型适于表达 S 型增加的统计规律, 因此根据方程 (1), 当 $dN/dt = 0$ 时, 即可得到染病人数的最大值:

$$N_{\max} = \mu/\lambda$$

(3)

在疫情发生的早期, 由于缺乏有力的控制措施, 疫情的发展规律主要受病毒本身的传染特性控制, 因此方程 (1) 可以简化为:

$$dN/dt = N \cdot \mu$$

(4)

由方程 (4) 可以得到 SARS 病毒的倍增周期为:

$$T = \ln 2/\mu$$

(5)

2 数据及数学方法

本文采用的数据均来自世界卫生组织 (WHO) (<http://www.who.int>) 和中国卫生部官方网站 (<http://www.moh.gov.cn>). 数据的起始日期分别为 WHO 和中国卫生部公布 SARS 病况的起始日期, 即 3 月 17 日和 4 月 21 日, 截止日期为 6 月 27 日. 方程拟合采用的是求解多变量函数极小化的 Nelder-Mead 单纯形算法.

3 数据的拟合结果及其分析

本文首先对世界上 SARS 疫情比较严重的国家、地区以及中国内地部分省份染病总人数进行了拟合, 图 1~图 3 分别是北京、香港和山西的拟合结果, 表 1 列出了 7 个国家和地区或省份的模型参数. 从图 1~图 3 中可以直观地看出模拟结果和实际感染人数之间非常吻合, 其平均相对误差分别为 0.95%, 4.59% 和 1.74%, 其他 4 个国家和省份的平均相对误差在 5.07% 和 10.39% 之间 (表 1), 也是相当准确的.

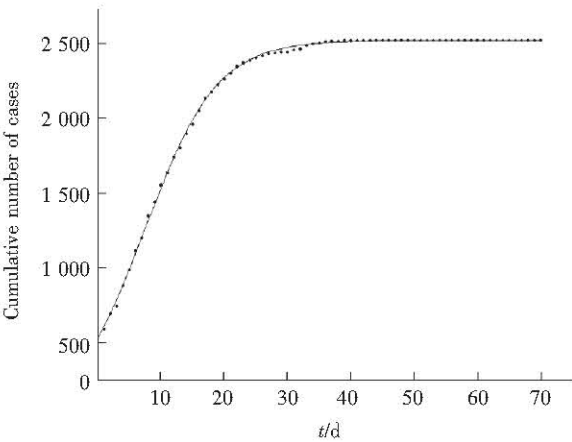


Fig. 1 Simulation results of SARS in Beijing since 2003-04-21

—: commutative number; ····: real cases number.

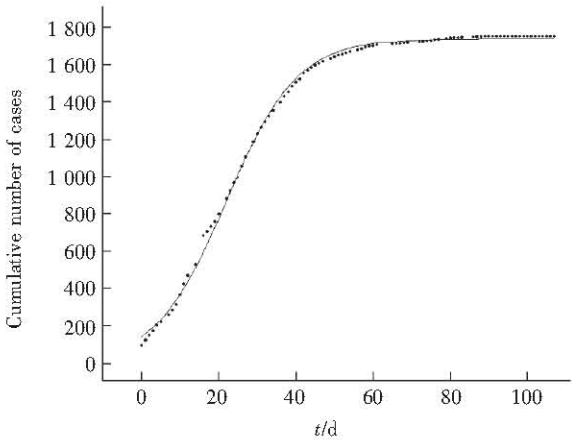


Fig. 2 Simulation results of SARS in HongKong since 2003-03-17

—: commutative number; ····: real cases number.

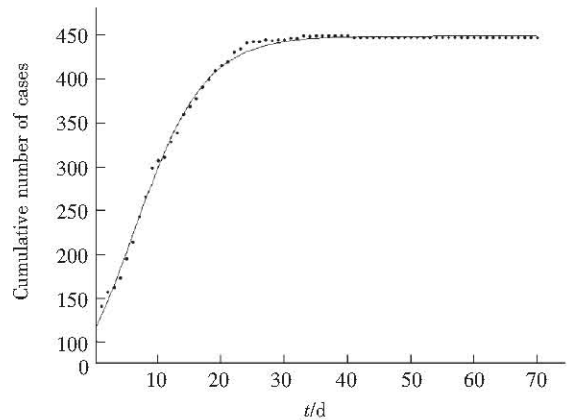


Fig. 3 Simulation results of SARS in Shanxi since 2003-04-21

—: commutative number; ····: real cases number.

Table 1 Simulation result of model parameters

Regions	τ/d	T/d	$N_{\max}/\text{cases}$	Real cases	Average relative error/%
Canada	11.9	4.6	153	140	9.34
Singapore	35.4	7.1	213	206	6.75
HongKong, China	43.5	6.1	1 713	1 750	4.59
Beijing, China	35.0	3.9	2 506	2 522	0.95
Hebei, China	10.2	3.0	226	215	10.39
Shanxi, China	28.9	4.1	456	448	1.74
Nei Monggol, China	10.2	2.5	293	283	5.07

3.1 染病者比增长率

图 4 对染病者的比增长率 μ 进行了比较, 从中可以看出, 中国大陆地区的 μ 值比新加坡、中国香港和加拿大的高. 染病者的比增长率大小可以反映 SARS 病毒自然传染的情况, 它主要受人口密

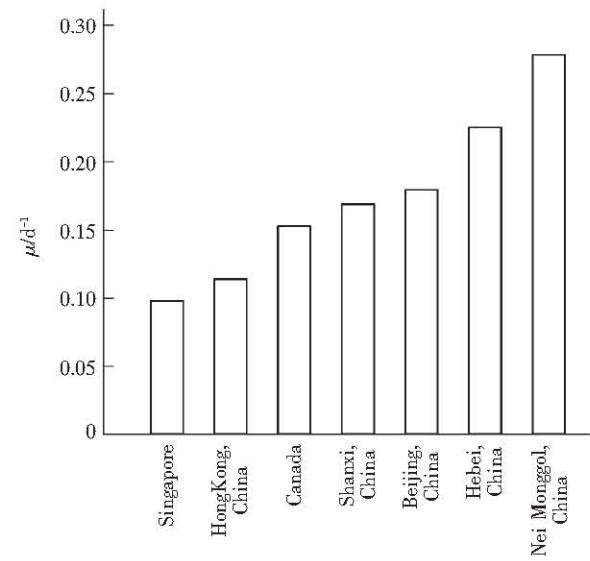


Fig. 4 Comparison of μ among different regions

度、人口流动规模、民众的身体素质和健康状况、卫生习惯等因素的影响. 身体素质越好, 人口密度越低, 卫生习惯越好, μ 值越低, 发病趋势越缓和. 相对于新加坡、中国香港和加拿大而言, 中国内陆几个省份的人口密度较高, 公共卫生条件较差, 生活习惯相对落后, 因此 μ 值偏高, SARS 病毒蔓延较快. 另外, 从 μ 值的大小来看, 虽然各个地区有所差异, 但是都在同一个数量级内, 最大值与最小值之间相差不到 3 倍, 这是因为 μ 值主要取决于 SARS 病毒本身的传染性强弱, 其次才受接触率、身体素质等因素影响. 由 μ 值还可以根据 (5) 式计算出 SARS 病毒的倍增时间 T , 从表 1 中

可以看出, T 值在 2.5 ~ 7.1 天之间, 最短的是内蒙古, 最长的是新加坡, 这与 SARS 病毒的培养周期为 2 ~ 7 天^[1]是吻合的, 从某种程度上也反映出该疾病的早期潜伏期为 2.5 ~ 7.1 天.

3.2 传染病抑制常数

从图 5 可以看出, 与染病者比增长率 μ 不同, 各地区的传染病抑制常数 λ 相差很大, 最高值是最低值的 15 倍. 染病抑制常数 λ 与一些人为干预因素有关, 如对患者的诊断治疗及时程度、对接触者的隔离、对疾病流行区的清洁消毒以及疫苗的使用等, 这些因素与疫情发生后当地政府、医疗机构所采取的措施有密切关系, 如果采取的措施比较及时、得力, λ 值会比较大, 疫情就更容易在短时间内被控制.

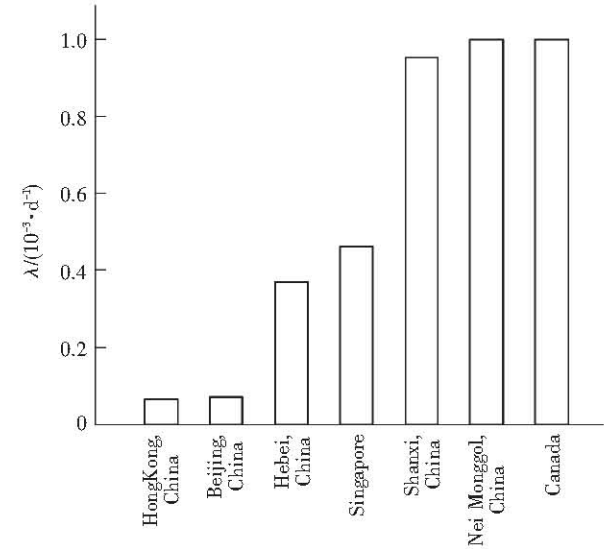


Fig. 5 Comparison of λ among different regions

在疫情比较严重的几个国家和地区中, 加拿大政府早期对此病非常重视, 对感染者和疑似病人都采取了比较严厉的隔离措施, 加之该国有比较完备

的公共卫生机构和设施, 因此疫情得到了比较好的控制, 其传染抑制常数比较大, 遗憾的是 SARS 疫情得到控制后, 加拿大民众有松懈情绪, 结果导致再次小范围的 SARS 感染. 这里只对加拿大前期的疫情进行了分析, 不包括后期的数据. 中国香港和北京是出现 SARS 患者较早的地区, 香港从发现 SARS 到了解其传染途径、再到采取相应的控制措施经历了相当长的一段时间, 而北京在很长一段时间内没有引起有关政府部门的足够重视, 因此两地的防控能力总体上是相对薄弱的, 传染抑制常数也相对较低. 4 月 20 日中央政府采取了强有力的措施后, 情况有了明显的变化, 这从山西和内蒙古的参数值上能够体现出来.

对比图 4、图 5 和表 1 中的实际染病总人数可以看出一个基本规律: 传染病抑制常数较大的地区, 疫情就相对较轻. 这说明 SARS 疫情流行程度的大小主要是由人为控制措施是否得力及时决定的, 上海和北京的鲜明对比再次印证了上述观点. 上海早在 2003 年 2 月广东公开报道 SARS 疫情以后就开始采取积极的应对措施, 而北京直至 2003 年 4 月中下旬当 SARS 已经开始大规模流行时才开始采取应对措施, 其直接后果是截止 6 月 6 日上海的 SARS 患者总数为 8 人, 北京为 2 521 人.

3.3 最大染病人数和染病初始日期

表 1 还对各地区的实际染病人数与模型计算的 $N_{\max}$ 值进行了比较. 目前 SARS 疫情在多数国家和地区已经趋于稳定, 实际的 SARS 感染者数量基本不再发生大的变化. 通过表 1 的数据对比可以看出, 根据 Logistic 模型计算得到的最大感染人数同目前的实际感染人数很接近. 需要说明的是, Logistic 模型不适于描述疫情出现反复的情况. 加拿大现在染病人数为 219 人, 但是新增人数是复发性质的, 是疾病在加拿大的再次流行, 表 1 中所列出的实际染病人数是加拿大第一次稳定的染病人数, 它和计算的结果还是比较吻合的.

通过参数 τ 可以基本推算特定地区第一例感染 SARS 患者染病日期. 根据模型推算得到的第一例 SARS 患者出现时间与实际事件有一定出入, 主要原因是一些地区早期数据不全 (如北京), 一些地区早期患者是输入型病例, 比如山西最早是 8 位患者, 河北是 6 位患者. 由于模型采用的数据样本的采集时间都是在疫情发生相当长时间之后, 因此模型参数难以对很早的首例发病时间做出准确预测, 它比较适于描述数据样本记录时间内及其临近时间

内的疫情状况. 即便如此, 模型仍然对个别地区的首发日期进行了比较准确的推测, 如中国香港的实例首例患者发现时间为 2 月 22 日, 模型推测时间为 2 月 1 日; 河北的实际日期为 4 月 15 日, 推测日期为 4 月 11 日.

4 讨 论

通过对 SARS 疫情的描述、总结与分析, 可以得到一些基本的传染规律. 但是由于 Logistic 模型的解释能力有限, 在 SARS 流行过程中还有很多问题用它无法解释, 需要做进一步的改进.

首先是 SARS 传染的区域性. 广东省是 SARS 最早发病的地区, 但是疫情主要发生在广东的部分地区. 同样, 对于山西、内蒙、河北、天津等几个疫情相对比较严重的地区, 通过追踪 SARS 输入源头, 可以发现都与北京有着密切的联系. 从地理位置上看, 这几个省市都是距离北京很近的地区. 由此可以看出, SARS 流行还具有很强的地理区域性特点. 这种流行的区域性特点, 使得政府采取的限制旅游、限制人员跨区域流动的措施起到了良好的效果, 从 4 月下旬开始 SARS 从北京的输出得到了有效遏止, 防止了 SARS 向其他地区的进一步蔓延. 这种区域性的特点, 是 SARS 病毒本身的传播特性之一. 因此, 模型中反映自然传播能力的比增长率 μ 值就不是常数, 即: $\mu = \mu(d)$, 其中 d 为考虑地理条件的参数. 从理论上说, 距离疫区越远的地区输入病例的概率越低.

其次是 SARS 传播的不均匀性. 在疫情严重的几个地区, 都存在着超级传播现象 (Super-spread events, SSEs), 即一个 SARS 患者感染了大量其他人的情况. 例如广州某 SARS 患者在住院 50 天内传染了 130 余人. 超级传播现象的存在, 说明了 SARS 传播的不均匀性, 即每个患者所产生第二代感染者的数量存在着巨大差异. 这种现象的存在为 SARS 传染规律的研究带来了很大的困难. Riley^[2] 就将这些 SSE 视为特例来处理, 在他的分析中只考虑了 SARS 传染的一般情况. 认识 SSE 的规律与本质, 对 SARS 的控制无疑是至关重要的, 因为它很有可能导致高传染率带来的局部 SARS 爆发^[5]. 通过对 SSE 的调查可以发现, 这种现象主要发生在疫情早期. 此时对 SARS 的诊断还缺乏统一的标准, 更缺乏有效的控制措施. 大陆地区的 SSE 都发生在 4 月下旬之前, 此后再也没有出现这种现象. 目前从病源上还不清楚 SSE 传染源的传染性是否

强于一般传染源, 但 SSE 感染者中医务人员的比例非常高, 导致医院成为 SARS 流行前期的一个主要传染源. 这说明, 染病人数是时间和空间的偏微分方程, 即:

$$dN = \frac{\partial N}{\partial t} \cdot dt + \frac{\partial N}{\partial S} \cdot dS$$

其中 S 为在传染区内考虑 SARS 传播空间因素的变量. 对于发生 SSE 现象的地区, 其 $\partial N / \partial S$ 值应该明显高于其他地区.

再者是 SARS 流行的季节性. SARS 流行恰逢春季, 本是春暖花开, 万物复苏的季节, 得到控制则是气温渐高的夏季, 那么天气凉爽的秋季 SARS 是否会卷土重来呢? 另外, 随着 SARS 疫情逐步获得控制, 当人口流动限制逐步取消之后, 人们是否还会保持对 SARS 的高度重视呢? 因此, μ 、 λ 都应该是时间 t 的函数. 人们应该根据这些疫情随时间的变化情况对控制措施进行适当的调整.

虽然目前 SARS 在国内外都基本得到了控制, 但人们对 SARS 病毒的认识还非常肤浅, 例如人们至今还不清楚 SARS 的传染源, 还没有掌握 SARS 的流行规律, 还需要更加便捷准确的诊断方法, 更需要研究开发出有效的治疗药物或疫苗, 等等. 因此对 SARS 的认识和研究还需要相当长的时间, 人们对 SARS 的再次流行还需要做好充分的准备, 防

患于未然.

5 结 论

本文根据 SARS 流行的特点, 利用 Logistic 增长模型对 SARS 传染动力学加以描述, 对方程中的参数进行了拟合, 模拟结果与实际统计数据基本吻合. 对各个参数及其影响因素的分析表明, 染病者比增长速率 μ 决定了 SARS 的前期流行程度, 而 SARS 能否得到快速控制则取决于传染病抑制常数 λ , 这与各地的疫情发展以及是否采取严厉的控制措施是相符的.

参 考 文 献

- 1 Rota P A, Oberste M S, Monroe S S, *et al.* Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*, 2003, **300** (5624): 1394 ~ 1399
- 2 Riley S, Fraser C, Donnelly C A, *et al.* Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in HongKong: impact of public health interventions. *Science*, 2003, **300** (5627): 1961 ~ 1966
- 3 Lipsitch M, Cohen B, Robins J M, *et al.* Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*, 2003, **300** (5627): 1966 ~ 1970
- 4 陈兰荪, 陈 键. 非线性生物动力系统. 北京: 科学出版社, 1993. 120 ~ 137
Chen L S, Chen J. *Nonlinear Biology Dynamical System*. Beijing: Science Press, 1993. 120 ~ 137
- 5 Dye C, Gay N. Modeling the SARS Epidemic. *Science*, 2003, **300** (5627): 1884 ~ 1885

Infectious Kinetics of SARS Epidemic

LI Zheng, CHEN Xi, TENG Hu, XIU Zhi-Long*

(Department of Bioscience and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

SUN Li-Hua, FENG En-Min

(Department of Applied Mathematics, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract The Logistic model is improved for the description of severe acute respiratory syndrome (SARS), which is infecting all over the world especially in China. The model simulates the situations of SARS in different countries and in different provinces of China. The results reveal the asymmetrical phenomenon of the infection of SARS. The conditions that cause the infectious disease in natural circumstance and the factors that added by human for the control of SARS are considered in the model. The different measures, which are used to control the disease, can lead to different results. The phenomenon of super-spread events (SSEs) is also discussed.

Key words severe acute respiratory syndroml (SARS), logistic model, kinetics of infection, super-spread events (SSEs)

* Corresponding author. Tel/Fax: 86-411-4706369, E-mail: zlxu@mail.dlptt.ln.cn