

法国冠状病毒流行的数学模型

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
复杂系统的数学和计算机建模单位

, 法国

巴黎莱斯科德利耶尔 nicolas.bacaer@ird.fr

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

总结

我们将SEIR类型的流行模型拟合到2020年法国冠状病毒的流行数据。如果从接近流行开始的某个日期开始将接触减少为零，则该流行的最终规模将接近用当日的累计病例数乘以可重复性得出的结果 \mathcal{R}_0 流行病。根据我们的估计， $\mathcal{R}_0 \simeq 2,3$ 在法国。

型号

图1^a显示了2020年2月25日至3月15日期间在法国检测到的冠状病毒病例的累计数量。在这两个日期之间，累计数量从13增至5427。我们观察到呈指数级增长。图1^b显示了回归线如何调整对数坐标。我们发现曲线随着 $e^{\lambda t}$ 增长速度 $\lambda \simeq 0,31$ 每天（右红色）。倍增时间是 $\log(2)/\lambda \simeq 2,2$ 天。另一方面，如果我们将自己限制在最后9天（在对数刻度上特别好地对齐），则可以得出 $\lambda \simeq 0,225$ 每天加倍的时间 3,1 天（蓝色右侧）。由于流行开始时的数据受到大量新病例的输入的干扰，因此可能是第二种估计更为可靠；这是我们将在下面使用的那个。

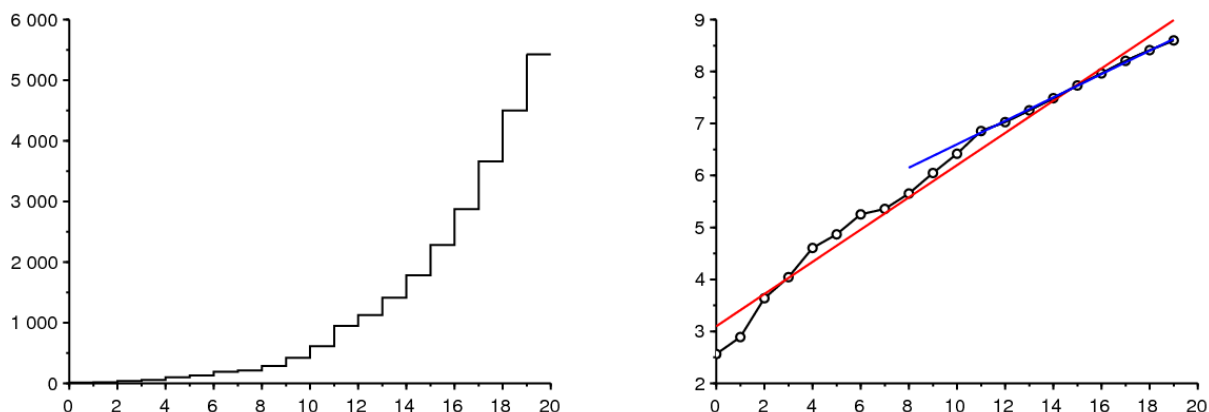


图1. a) 根据法国公共公报，在2020年2月25日至3月15日期间，法国共发现病例数。b) 病例数和线性回归线的自然对数。

让我们为这种流行病提出一个数学模型。让我们根据经典的SEIR模型将法国人口分为四个部分（例如，参见[2, p. 61]）：可能被感染了 (S)，已感染但未传染 (E)，没有保护的传染性 (I)，并且不太可能传播感染（即具有传染性，但仍在密闭，治愈或死亡， R ）。显然，我们可以无限地细化该模型以使其更现实（例如，参见许多其他参考文献[3,7]），但是我们尝试尽可能地限制未知参数的数量；我们的目标还在于获得比实际更具理论性的结果。

注意事项 N 总人口 a 有效接触率 b 感染者的传染率和 c 传染病隔离率：

$$\frac{dS}{dt} = -a S \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = a S \frac{I}{N} - b E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I, \quad (4)$$

与 $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ 。为了与数据建立链接，我们可以认为 $R(t)$ 对应于目前已知的累计病例数 t 。

流行开始时，病例数与总人数相比仍然很小，因此 $S(t) \simeq N$ ，导致线性化

$$\frac{dE}{dt} \simeq aI - bE, \quad \frac{dI}{dt} \simeq bE - cI.$$

因此，这种流行趋势随着 $e^{\lambda t}$ ，在哪里 λ 是矩阵的最大特征值

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

特征多项式为

$$\lambda^2 + (b+c)\lambda + b(c-a) = 0. \quad (6)$$

所以

$$\lambda = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b+c)^2 - 4b(c-a)}}{2} = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

车厢中的平均时长 E ，这值得 $1/b$ 我们将其吸收到潜伏期的时间约为4天[4]。因此拿 $b = 0,25$ 每天。车厢中的平均时长 I 隔离之前，这值得 $1/c$ 这种病毒很难估计，因为它不仅取决于病毒的生物学特性，还取决于分离病例的及时性，因国家而异。假设距法国流行病大约1天，当时居民已经充分意识到该流行病存在；患者不久就被孤立了。所以 $c = 1$ 每天。我们从公式 (7) 推导出

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right). \quad (8)$$

这将允许通过数字计算有效接触率 a 从观察到的增长率 λ 。

想象一下，公共卫生措施可以将有效接触率除以数字 k 大于1。至少必须值多少钱 k 制止流行病？这个值 k ，传统上 \mathcal{R}_0 跟随洛特卡并被她称为“可复制性” [8, p. 102]，只需注意 a 被替换为 $a' = a/\mathcal{R}_0$ ，该流行病的新增长率 λ' 必须为零，根据等式 (6) 得出 $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$ 和

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \simeq 2,33$$

如果我们使用数值 ($\lambda \simeq 0,225$ 每天) 由图1的流行曲线建议。查看参数的不确定性 b 和 c ，这只能是一个近似值。

以一种更技术性的方式 (例如参见[9])，人们可能已经注意到 \mathcal{R}_0 也是矩阵的光谱半径

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

让我们回到SEIR模型 (1) - (4)。让我们记住在完全没有干预的情况下如何确定流行病的最终规模；这是对SIR模型所用方法的简单修改 (例如，参见[6, 第76页])。式 (1) 表明

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

所以通过整合 $t = 0$ 在 $t = +\infty$ ：

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^{\infty} I(t) dt. \quad (9)$$

流行开始时，没人在隔间里 R ，因此 $R(0) = 0$ 。等式 (4) 表明

$$R(\infty) = c \int_0^{\infty} I(t) dt, \quad (10)$$

在哪里 $R(\infty)$ 指定极限时 $t \rightarrow +\infty$ 功能的 $R(t)$ ，并以 N 。此外，我们一直都有 $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ 。什么时候 $t \rightarrow +\infty$ ，这种流行病最终停止了， $E(t)$ 和 $I(t)$ 趋向于0。因此，在极限处，只有那些逃脱了流行病的人和那些被感染但经过车厢的人 R ：

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

通过组合 (9), (10) 和 (11), 我们看到

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

流行开始时, 人口中只有少数感染者, 因此 $S(0) \simeq N$. 流行的最终规模方程可以写成

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

碰巧具有与SIR模型相同的形状[6]. 用 $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, 我们找到了数字 $R(\infty)/N \simeq 87\%$.

第二阶段的激烈干预

想象一下在某个日期 τ , 采取了严厉的措施, 以使新的有效接触率在有 $R(\tau)$ 累积案例。例如, 截至3月15日, 有关学校和公共场所的措施生效之日[5], 累计发生了5427起案件。我们能否预测该流行病的新的最终规模是多少?

在指数阶段结束时 $t \leq \tau$ 而案件总数仍只占总人口的一小部分,

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

在哪里 (u, v) 是与最大特征值相关的特征向量 λ (5) 的矩阵。所以 $-bu + av = \lambda u$. 通过公式 (8), 我们发现

$$u = \frac{av}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

作为 $dR/dt \simeq \lambda R$ 为 $t < \tau$ 什么时候 t 不太接近0, 我们有

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

但是 $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$, 因此

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b}\right) R(\tau).$$

联系人应该减少到零, 我们有 $t > \tau$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \tag{12}$$

$$\frac{dE}{dt} = -bE \tag{13}$$

$$\frac{dI}{dt} = bE - cI \tag{14}$$

$$\frac{dR}{dt} = cI. \tag{15}$$

无需解决此系统, 很明显, 该流行病的最终规模将是 $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$, 因为有 $E(\tau) + I(\tau)$ 尚未在车厢中的感染者 R 当时 τ . 所以

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c}\right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

因此, 如果从接近流行病开始的某个日期开始将接触减少为零 (足够接近以使线性逼近仍然有效, 但对于接近线性化系统并没有足够时间有时间收敛) 朝向与第一个特征值相关的特征向量, 那么该流行病的最终规模就接近于该日的病例累计数量乘以可再现性所获得的最终规模 \mathcal{R}_0 流行病。对于SIR模型, 以相同的方式很容易获得相似的结果。但是这种观察的普遍程度尚待确定。

让我们通过人口统计学中人口“增长潜力”的概念进行类比[10, p. 1]。176]。如果生育率在此瞬间突然除以可复制性, 则它是最终固定人口与某一瞬间人口之间的比率 \mathcal{R}_0 , 因此人口的零增长率渐近线。在我们的计算中, 通过假设初始种群在Lotka的意义上是“稳定的” (也就是说, 由第一个特征向量给出的), Keyfitz获得了一个相对简单的公式来计算增加, 这个公式也涉及 \mathcal{R}_0 尽管比我们的SEIR模型更复杂的方式[10, p. 1]。179]。

另请注意, $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ 从数据 $R(\tau)$ 只有一个类似于在艾滋病流行初期就出现的问题, 即从报告的艾滋病病例数中估算艾滋病阳性人数。

用 $R(\tau) = 5427$ 和 $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, 它给 $R(\infty) \simeq 12\,600$ 。再次强调参数周围的不确定性 b 和 c , 这体现在 $R(\infty)$ 。

图2^a说明了此两阶段模型。我们拿了 $N = 65 \times 10^6$, $S(0) = N - 1$, $E(0) = 1$, $I(0) = 0$ 和 $R(0) = 0$ 。参数 a 由公式 (8) 给出 $\lambda = 0,225$ 每天。我们拿了 $\tau = 40,1$ 天 $R(\tau) \simeq 5415$ 非常接近3月15日的数据5427。通过继续进行比图中更长的模拟, 我们在数值上发现 $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$ 。

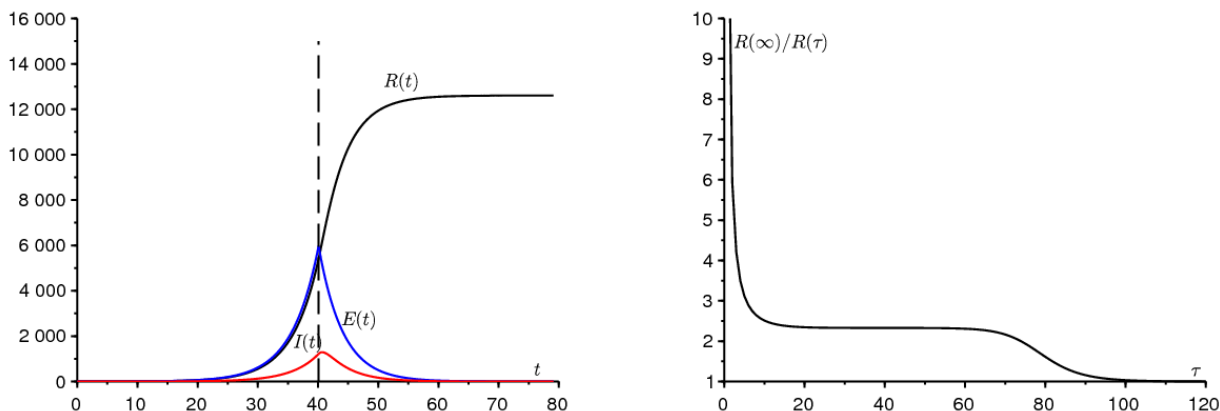


图2. a) 两相模型的仿真示例。b) 报告 $R(\infty)/R(\tau)$ 取决于 τ 。

图2^b 显示报告如何 $R(\infty)/R(\tau)$ 因时间而异 τ 接触率降低到零。我们可以清楚地观察到这个比率接近 \mathcal{R}_0 。什么时候 $\tau \rightarrow 0$, 我们有 $R(\tau) \rightarrow 0$ 和 $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$, 因此报告 $R(\infty)/R(\tau)$ 趋于无穷大。该报告越来越接近 \mathcal{R}_0 什么时候 τ 是矩阵 (5) 的两个特征值之差的倒数。相反 $\tau \rightarrow \infty$, 那么干预来不及了; 流行病已经过去, $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$ 。预计架子的宽度 $R(\infty)/R(\tau)$ 接近 \mathcal{R}_0 增长为常数乘以 $\log(N)$ 什么时候 $N \rightarrow +\infty$, 因为这是例如具有恒定系数的SIR模型中直到流行病高峰的时间行为。

实际上, 有效接触率肯定不会完全为零 $t > \tau$ 。获得的价值 $R(\infty)$ 但是可以将其视为实际值的下限, 因为可以肯定的是, 对于非零接触, 流行的最终规模将大于零接触的流行。 $t > \tau$ 。关于这一主题, 应该记住, 接触率可变的SIR或SEIR类型的流行病模型不是“单调的”, 从某种意义上说, 接触率的降低有时会导致更大的最终流行病规模。 [1]。

如果我们想知道何时会出现新病例高峰, 这可能对医院的交通拥挤问题很重要, 那么我们必须解决系统 (12) - (15)。我们发现 $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$ 和

$$I(t) = I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds$$

$$= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + bE(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c - b} .$$

用图2的数值^a, 我们有 $E(\tau) \simeq 5\,970$, $I(\tau) \simeq 1\,218$ 和 $I(t)$ 在联系率降低到0后0.6天取消。对于非零联系率, 延迟显然会更长。

总之, 我们探索了最有利的方案, 即从特定日期开始将联系率降低为零。我们基于减少时发现的病例数找到了该流行病最终规模的简单近似公式。但是, 仍有待更严格地陈述和证明这一结果, 这无疑是通过增加总人口来实现的。 N 朝 $+\infty$ 。

致谢

我们感谢稻叶久志和阿里·穆萨维对手稿的评论。

参考文献

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull. Math. Biol.* 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020) A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *New England Journal of Medicine*, doi : 10.1056/NEJMoa2002032

5. Hecketsweiler C. , Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. Le Monde, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) Les Théories mathématiques des populations. Presses Universitaires de France, Paris.
7. Lin Q. Y. , Zhao S. , Gao D. Z. , et coll. (2020)
A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. Int. J. Infect. Dis. 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) Théorie analytique des associations biologiques, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012)
Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à; infectivité et susceptibilité différentielle. Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) Éléments de démographie mathématique. AIDELF, Paris.