

新型冠状病毒感染的肺炎在中国武汉的早期传播动态

CDC 中国疾病预防控制中心作者列表 略

原文<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>

摘要

背景

新的冠状病毒（2019-nCoV）感染的肺炎（NCIP）的最初病例发生在中国湖北省武汉市，于2019年12月和2020年1月发生。我们分析了武汉市前425例确诊病例的数据，以确定其流行病学特征。

方法

我们收集了截至2020年1月22日已报告的实验室确诊NCIP病例的人口统计学特征，接触史和疾病时间表的信息。我们描述了病例的特征并估计了主要的流行病学时

延分布。在指数增长的早期，我们估计了疫情的倍增时间和基本再生数。

结果

在前425名确诊NCIP的患者中，中位年龄为59岁，男性为56%。到2020年1月1日之前发病的大多数病例

（55%）与华南海产品批发市场有关，而随后的病例为8.6%。平均潜伏期为5.2天（95%置信区间[CI]为4.1至7.0），分布的第95个百分位数为12.5天。在早期阶段，该流行病每7.4天增加一倍。平均连续间隔为7.5天

（95%CI，5.3至19），基本再生数估计为2.2（95%CI，1.4至3.9）。

结论

根据这些信息，有证据表明，自2019年12月中以来，亲密接触者之间已经发生了人与人之间的传播。如果在其他地方采用类似的动态，则将需要做出很大的努力来减少传播，以控制暴发。应在有危险的人群中采取预防或减少传播的措施。（由中国科学技术部等资助）

自2019年12月以来，在中国中部一个拥有1100万人口的大城市武汉，已经发现了越来越多的新型冠状病毒

(2019-nCoV) 感染性肺炎 (NCIP) 病例.1-3 2019年12月29日, 当地医院使用2003年 发生的严重急性呼吸系统综合症 (SARS) 后建立的“病因不明肺炎” 监测机制, 确定了报告的前4例病例, 这些病例均与华南 (中国南方) 海鲜批发市场有关。爆发旨在及时识别新的病原体, 例如2019-nCoV.4最近几天, 在中国其他城市和世界上十几个国家中也发现了感染.5在这里, 我们提供数据分析在武汉市首批425例实验室确诊病例中, 描述了 NCIP的流行病学特征和传播动态。

方法

数据来源

最早的病例是通过“病因不明的肺炎“监测机制”。[4](#) 病因不明的肺炎被定义为没有识别出致病病原体并满足以下条件的疾病: 发热 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), 肺炎的放射学证据, 低或正常白细胞计数或低淋巴细胞计数, 并且按照标准临床指南进行抗菌治疗3至5天后, 症状无改善。为了识别肺炎病例, 并努力提高早期发现的敏感性, 我们制定了量身定制的监测方案, 以使用以下病例定义在2020年1月3日识别出潜在病例。[1](#)一旦发现可疑病例,

由中国疾病预防控制中心（CDC）成员，省，地方市级CDC和县CDC组成的联合现场流行病学团队将被告知开展详细的现场调查并收集呼吸道标本，以便在中国疾病预防控制中心、国家病毒性疾病预防控制研究所进行集中测试。由中国疾控中心和地方疾控中心工作人员组成的联合团队对所有疑似和确诊的2019-nCoV病例进行了详细的现场调查。

通过采访受感染者，亲戚，密切接触人和医护人员，将数据收集到标准化表格中。我们收集了有关疾病发作日期，就诊日期，住院日期和临床结果的信息。通过访谈和现场报告收集了流行病学数据。研究人员在必要时与每位感染者及其亲属进行了访谈，以确定发病前两周的接触史，包括接触野生动物的日期，时间，频率和方式，尤其是华南地区据称可获得的野生动物。武汉的海鲜批发市场，或暴露于任何相关环境下，例如特定市场或其他生鲜市场。还包括有关与具有类似症状的其他人接触的信息。在现场调查中收集的所有流行病学信息，包括接触史，事件时间表和紧密联系者身份，均与来自多个来源的信息进行了交叉核对。还调查了患者在疾病

发作前两周去过的已知住户和地方，以评估可能的动物和环境暴露。数据一式两份输入中央数据库，并通过EpiData软件（EpiData Association）进行验证。

病例定义

根据世界卫生组织（WHO）在2003年和2012年的建议，针对可疑NCIP的初始工作病例定义是基于SARS和中东呼吸综合征（MERS）病例定义的。[6-8](#)疑似NCIP病例被定义为肺炎，要么满足所有以下四个标准- 发热，有或没有记录的温度；肺炎的放射学证据；白细胞计数低或正常或淋巴细胞计数低；并按照标准临床指南进行抗菌治疗3天后症状没有减轻- 或满足上述前三个标准，并且与华南海鲜批发市场具有流行病学联系，或者与其他症状相似的患者接触。一旦获得了有关已确诊病例的新信息，便于2020年1月18日更新了定义可疑病例的流行病学标准。标准如下：发病前14天内到武汉旅行的经历或与武汉发烧或呼吸道症状的患者直接接触。[9](#)确诊病例定义为呼吸道标本通过以下三种方法至少一种检测呈阳性的：分离2019-nCoV、通过实时逆转录- 聚合酶链反应

(RT-PCR) 检测至少两个阳性结果、与2019-nCoV匹配的基因序列。

实验室测试

2019-nCoV实验室测试方法基于世卫组织先前的建议。从患者获得10个上呼吸道和下呼吸道标本。使用2019-nCoV – 特异性引物和探针提取RNA并通过实时RT-PCR进行测试。测试是在湖北省疾控中心的生物安全2级设施中进行的，然后在中国疾控中心的国家病毒疾病控制研究所进行。如果两个靶标（可读框1a或1b，核酸蛋白）通过特定的实时RT-PCR检测为阳性，则认为该病例已在实验室确认。将小于37的循环阈值（Ct值）定义为阳性，将大于等于40的Ct值定义为阴性。Ct值定义为37到小于40的中性，需要通过重新测试进行确认。如果重复的Ct值小于40，并且观察到明显的峰值，或者如果重复的Ct值小于37，则重新检测为阳性。从患者的支气管肺泡灌洗液样本通过三种方法之一鉴定出基因组：Sanger测序，Illumina测序或纳米孔测序。在中国疾病预防控制中心的增强生物安全实验室3设施中，将呼吸道标本接种到细胞中进行病毒分离。3

统计分析

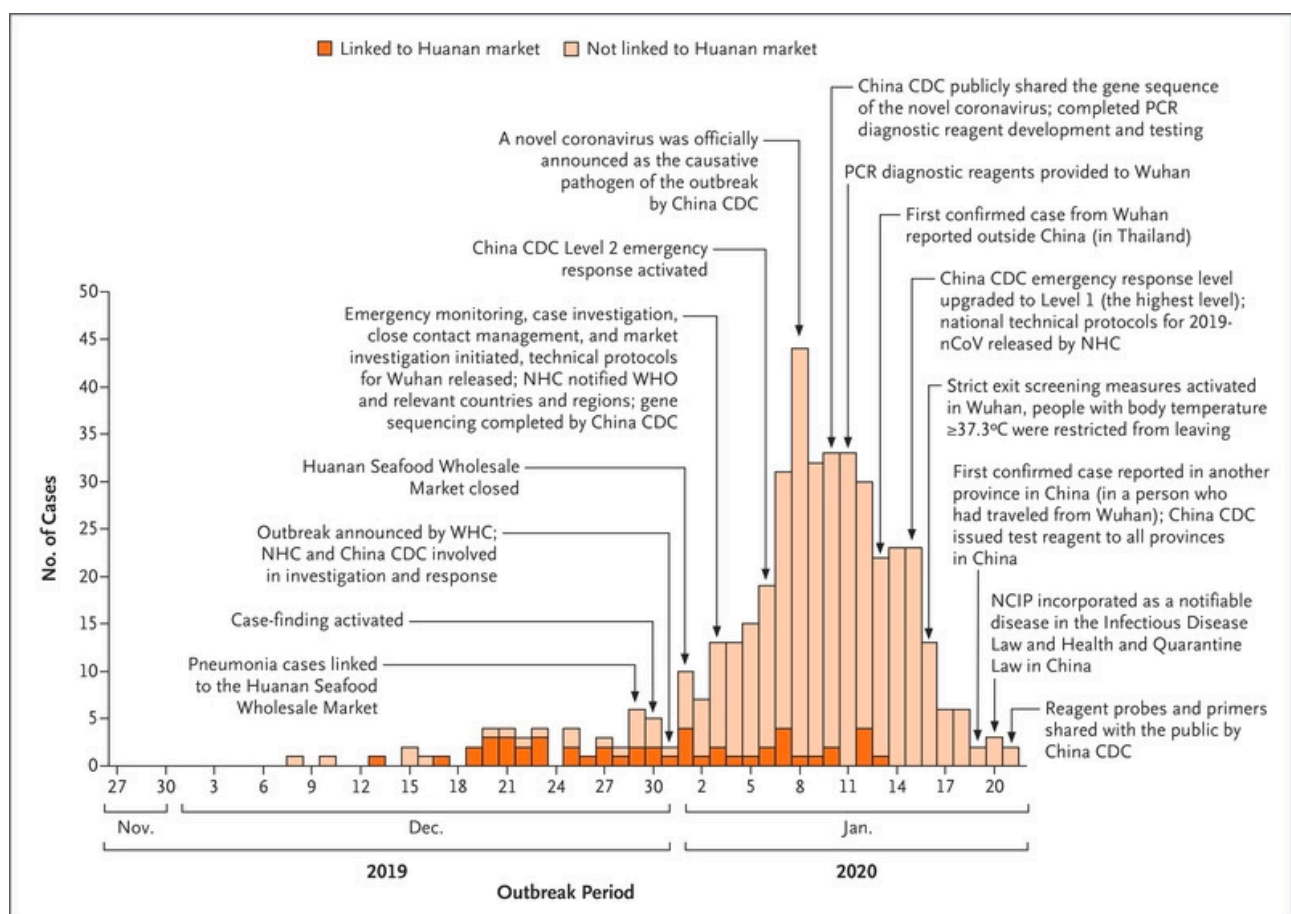
根据发病日期绘制流行曲线，并覆盖与流行病识别和控制措施有关的关键日期以帮助解释。描述了病例特征，包括人口统计学特征，暴露和卫生保健工作者的状况。潜伏期分布（即从感染到发病的时间延迟）是通过正态分布拟合接触史和发病日期的数据（在一部分病例中具有可用的详细信息）来估计的。通过对一部分病例的疾病发作，首次就诊和入院日期的数据进行韦伯分布拟合，估算出首次就诊和确诊的分布，并提供详细信息。我们对来自聚类调查的数据拟合了伽马分布，以估计序列间隔分布，定义为传播链中连续病例中疾病发作日期之间的延迟。

我们通过分析12月10日至1月4日期间发病病例的数据来估算疫情的增长速度，因为我们预计在12月31日武汉疫情正式宣布之后，发现的感染比例将很快增加。带有人畜共患病感染的模型（使用更新方程式来计算）来确定与华南海产品批发市场没有联系的发病日期，并且我们使用此模型来得出流行病的增长率，流行病的倍增时间和基本再生数（ R_0 ），其定义为在没有感染的人群

中，一个病例在其传染期间平均会产生的额外病例的预期数量。我们基于SARS的序列间隔使用了信息性的先验分布作为序列间隔，平均值为8.4，标准偏差为3.8。[11](#) 使用MATLAB软件（MathWorks）进行潜伏期，连续间隔，增长速率和R₀的分析。使用SAS软件（SAS Institute）和R软件（R Foundation for Statistics Computing）进行了其他分析。

道德批准

中华人民共和国国家卫生委员会决定对病例和亲密接触者进行数据收集和分析，这是持续进行的公共卫生暴发



调查的一部分，因此被认为无需机构审查委员会的批准。

结果

图1

中国武汉市首批425例确诊的新型冠状病毒（2019-nCoV）感染性肺炎（NCIP）病例的发作。

流行病的发展随着病例的呈指数增长，最近几天的下降很可能是由于对近期发病，查明和报告延迟的病例的不确定性而不是发病率的真正拐点。具体而言，曲线的后半部分并不表示事件病例数量的减少，而是由于截止日期之前确定病例的时间延迟。考虑到随着时间的推移，检测试剂盒的可用性和使用量会增加，因此在解释1月份病例增长速度时应格外小心。大多数最早的病例包括据报告曾接触过华南海鲜批发市场，但从12月下旬开始，非关联病例的数量呈指数增长。

表格1。

新型冠状病毒感染性肺炎患者的特点 在武汉市在2020年1月22日。

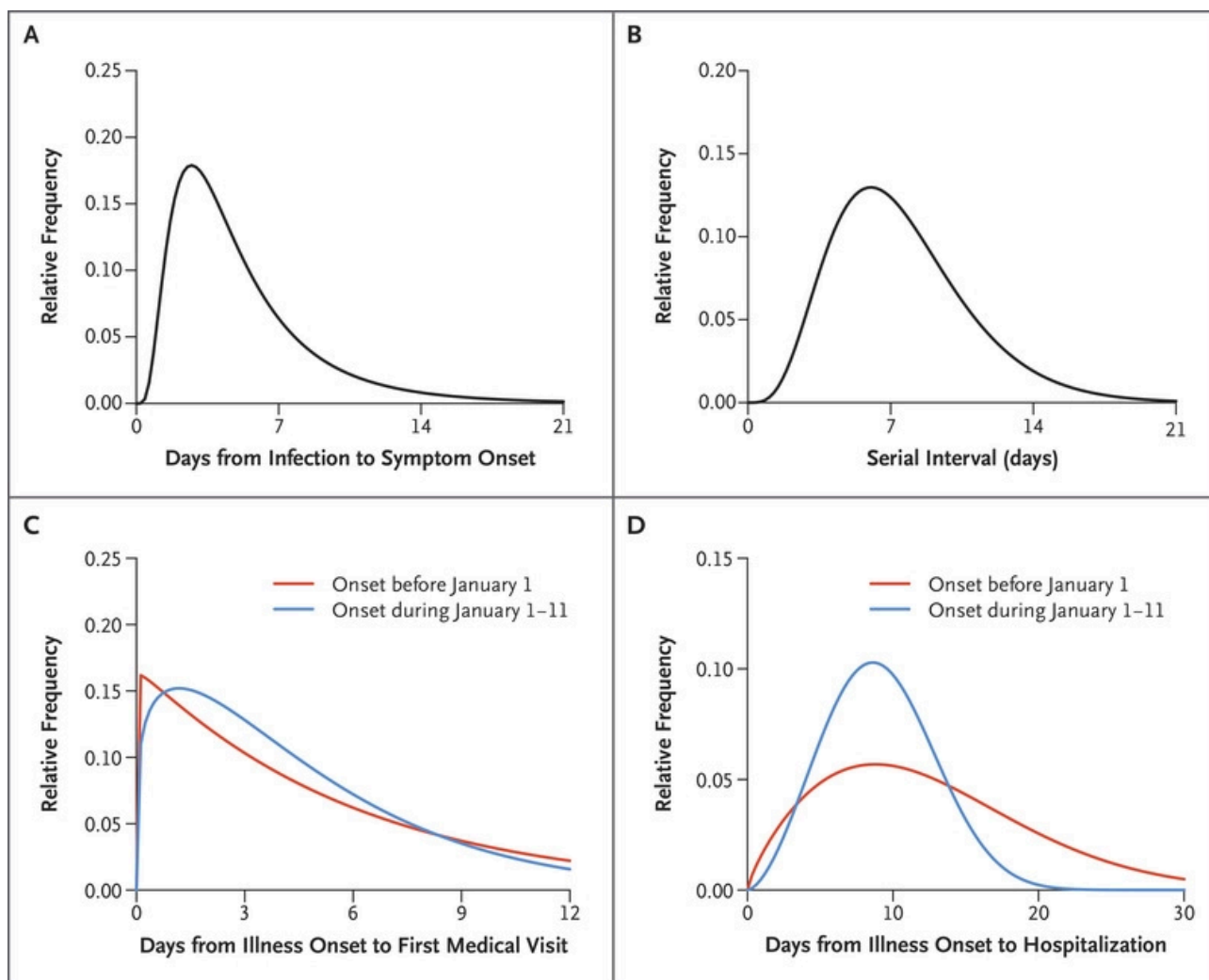
Table 1. Characteristics of Patients with Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan as of January 22, 2020.*

Characteristic	Before January 1 (N=47)	January 1 –January 11 (N=248)	January 12 –January 22 (N=130)
Median age (range) — yr	56 (26–82)	60 (21–89)	61 (15–89)
Age group — no./total no. (%)			
<15 yr	0/47	0/248	0/130
15–44 yr	12/47 (26)	39/248 (16)	33/130 (25)
45–64 yr	24/47 (51)	106/248 (43)	49/130 (38)
≥65 yr	11/47 (23)	103/248 (42)	48/130 (37)
Male sex — no./total no. (%)	31/47 (66)	147/248 (59)	62/130 (48)
Exposure history — no./total no. (%)			
Wet market exposure	30/47 (64)	32/196 (16)	5/81 (6)
Huanan Seafood Wholesale Market	26/47 (55)	19/196 (10)	5/81 (6)
Other wet market but not Huanan Seafood Wholesale Market	4/47 (9)	13/196 (7)	0/81
Contact with another person with respiratory symptoms	14/47 (30)	30/196 (15)	21/83 (25)
No exposure to either market or person with respiratory symptoms	12/27 (26)	141/196 (72)	59/81 (73)
Health care worker — no./total no. (%)	0/47	7/248 (3)	8/122 (7)

* Reduced denominators indicate missing data. Percentages may not total 100 because of rounding.

患者的中位年龄为59岁（范围为15至89），在425位患者中，有240位（56%）是男性。15岁以下的儿童没有病例。我们研究了三个时期的病例特征：第一个时期是针对1月1日之前（即华南海鲜批发市场关闭之日）发病的患者；第二阶段是发病时间为1月1日至1月11日的患者，这是向武汉提供RT-PCR试剂的日期。第三阶段是那些在1月12日或之后发病的人（[表1](#)）。发病较早的患者年龄稍大一些，男性较多，而且更有可能报告有华南海鲜批发市场。在这三个时期中，医护人员中的病例比例逐渐增加（[表1](#)）。

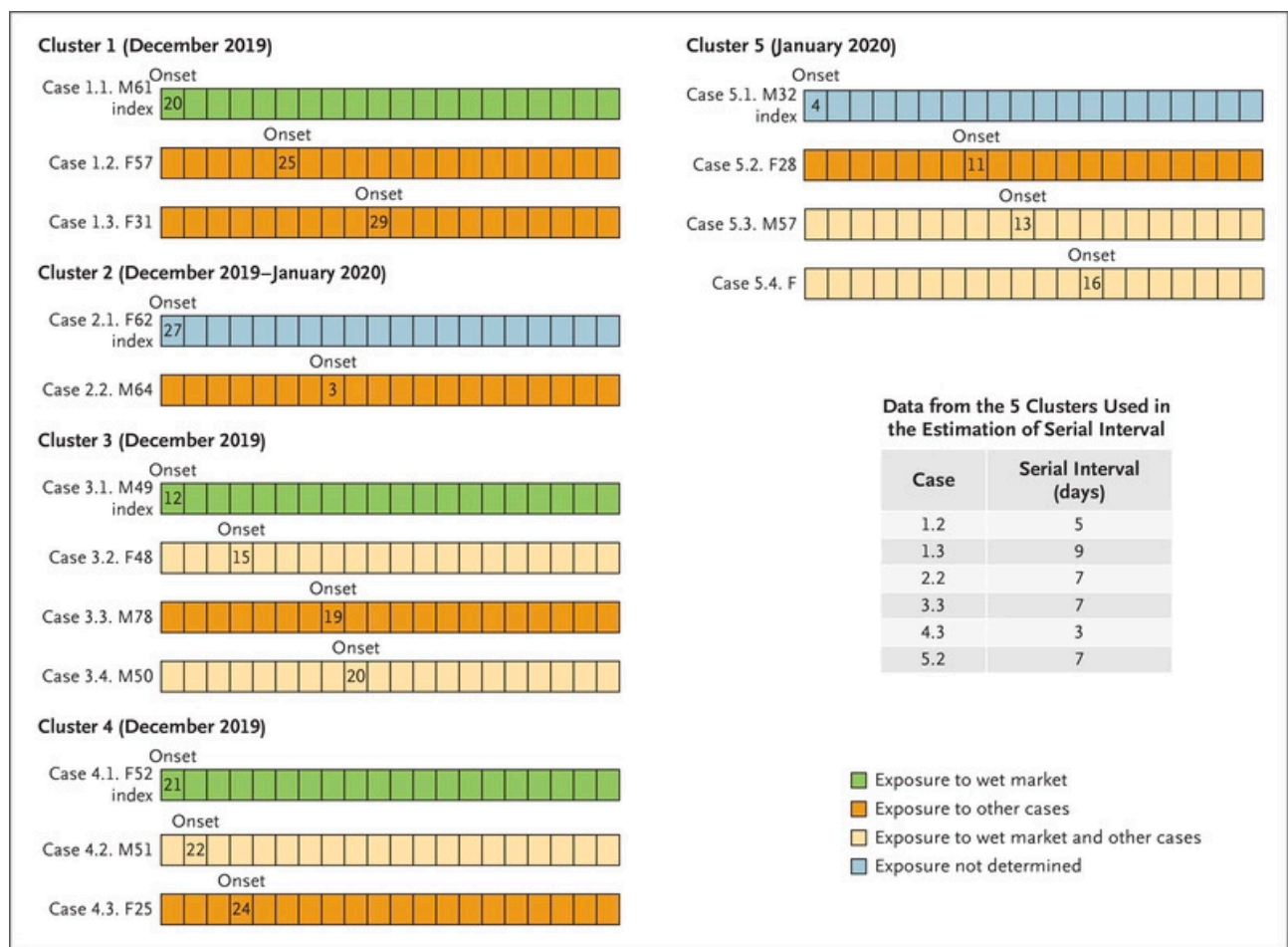
图2。



关键时间事件分布。

图3。

在五个类别中包括16例病例的疾病暴露和发病日期的详细信息。



我们检查了10例确诊病例中的暴露数据，估计平均潜伏期为5.2天（95%置信区间[CI]为4.1至7.0）。分布的第95个百分位数为12.5天（95%CI，9.2至18）（[图2A](#)）。我们获得了有关5个病例集群的信息，[如图3](#)所示。根据这些集群中6对病例的发病日期，我们估计连续时间间隔分布的平均值为（ \pm SD）的 7.5 ± 3.4 天（95%CI，5.3至19）（[图2B](#)）。在截至2020年1月4日的流行曲线中，流行增长率为每天0.10（95%CI，0.050至0.16），而倍增时间为7.4天

(95%CI, 4.2-14) 。使用上面的序列间隔分布，我们估计 R_0 为2.2 (95%CI, 1.4至3.9) 。

1月1日之前发病的45名患者从发病到首次就诊的持续时间估计平均为5.8天 (95%CI, 4.3至7.5) ，与 1月1日和 1月11日之间的207名发病的患者相似，平均为4.6天

(95%CI, 4.1至5.1) ([图2C](#)) 。在1月1日之前发病的44例患者中，从发病到入院的平均持续时间估计为12.5天 (95%CI, 10.3至14.8) ，比1月1日至11日之间的189例发病的平均时间更长 (平均9.1天； 95%CI为8.6至9.7) ([图2D](#)) 。我们没有为1月12日或之后发病的患者绘制这些分布图，因为尚未发现那些近期发病且病程较长的患者。

讨论

在这里，我们提供了NCIP传播动力学和流行病学特征的初步评估。尽管大多数最早的病例与华南海鲜批发市场有关，并且这些患者可能是通过人畜共患病或环境暴露而感染的，但现在很明显，人与人之间的传染已在发生，并且这种流行病最近几周正在逐步蔓延。我们的发

现为进一步分析提供了重要参数，包括评估控制措施的影响以及对未来感染传播的预测。

我们估计 R_0 约为2.2，这意味着平均每个患者将感染传播给2.2个其他人。通常，只要 R_0 大于1，流行病就会增加，控制措施的目标是将再生数量减少到1以下。SARS的 R_0 估计为3左右(参考[引用链接12](#))，并且通过隔离成功控制了SARS的爆发。[13](#)就NCIP而言，控制方面的挑战包括许多轻度感染的明显存在[14](#)以及隔离病例和隔离其亲密接触者的资源有限。我们对 R_0 的估计仅限于1月4日，因为人们对爆发的意识增强以及最近几周来检查的可用性和使用情况的增加将增加所确定的感染比例。武汉市以及后来全国其他地区以及海外的后续控制措施可能降低了传播能力，但在国内其他地方和世界范围内发现的病例数量不断增加，表明该流行病仍在继续蔓延。尽管自1月23日以来武汉及周边城市的人口隔离将减少向全国其他地方和海外的病例输出，但现在需要优先确定在其他地方是否正在发生类似强度的本地传播。值得注意的是，早期病例很少发生于儿童，而425例病例中几乎有一半发生在60岁以上的成年人中，尽管我们的

病例定义指定了足够严重的疾病，需要医疗救助，但可能会根据并存疾病的存在而有所不同。此外，儿童可能不太可能被感染，或者如果被感染，则可能表现出较轻的症状，并且在确定的病例数中，这两种情况均会导致代表性不足。在第一波流行病之后的血清学调查将澄清这个问题。尽管已检测到卫生保健工作者中的感染，但这一比例没有SARS和MERS爆发时高。[15](#) SARS和MERS暴发的特征之一是传播的异质性，尤其是超级传播事件的发生，尤其是在医院。尚未为NCIP确定[16种](#)超级传播事件，但随着流行病的发展，它们可能成为一个特征。尽管发病和寻求医疗救助之间的延迟通常很短，在发病后2天内有27%的患者寻求救治，但住院延迟要长得多，其中89%的患者至少要到发病5天才住院（[图2](#)）。这表明在疾病的早期阶段难以识别和隔离病例。可能有必要投入大量资源在门诊诊所和急诊科进行检测，以主动发现病例，这是在没有局部扩散的地区进行遏制策略的一部分，并且可以尽早进行病例的临床管理。这种方法还将提供有关亚临床感染的重要信息，以更好地评估严重程度。

我们对潜伏期分布的初步估计提供了重要的证据，可以支持对暴露者进行14天的医学观察期或隔离的措施。我们的估算是基于10个病例的信息，因此有些不准确；重要的是，进一步研究以提供有关此分布的更多信息。当可以获得更多有关NCIP流行病学特征的数据时，将其与SARS和MERS的相应特征以及人类中四种流行的冠状病毒进行详细比较将是有益的。

我们的研究受到对新出现的新型病原体感染的初步调查通常存在的局限性，尤其是在早期阶段，当时对疫情的任何方面知之甚少，并且缺乏诊断试剂。为了提高早期检测和诊断的敏感性，在病例识别中考虑了流行病学历史，一旦获得更多信息，就不断对其进行修改。在1月11日向武汉提供PCR诊断试剂后，可以更轻松地确定已确诊的病例，这有助于我们缩短病例确认的时间。此外，病例检测的最初重点是肺炎患者，但我们现在了解到一些患者可能会出现胃肠道症状，并且还报告了儿童无症状感染。[17](#)可能已漏诊了具有非典型症状的早期感染，并且很可能轻度临床症状没有被确诊。[18](#)我们没有关于疾病严重程度的详细信息，无法纳入此分析。

总之，我们发现在此阶段，武汉市大约每7.4天NCIP病例的数量就增加一倍。自12月中旬以来，人与人之间的人与人之间就已经发生传播，并在随后的一个月内逐渐传播开来。紧迫的下一步措施包括确定最有效的控制措施，以减少社区内的传播。随着更多地了解流行病学特征和暴发动态，可能需要完善工作病例的定义。应当继续监测病例的特征，以发现流行病学的任何变化，例如，年龄较小的人群或医护人员中感染的增加。未来的研究可能包括对流行趋势的预测以及对家庭或其他地方人与人之间传播的特殊研究，而进行血清学调查以确定亚临床感染的发生率将是有价值的。[14](#)这些初步推断是在“病例清单”上做出的，其中包括有关每个确诊病例的详细个人信息，但可能很快就会有太多病例无法维持这种监视方法，因此可能需要其他方法。[19](#)