

· 疾病诊断与流行病学评估模型 ·

## 新冠肺炎的流行病学、传播动力学、疫苗和非药物性干预措施评价的研究进展

张娟娟 吴谦惠 余宏杰\*

复旦大学公共卫生学院/公共卫生安全教育部重点实验室,上海 200030

**[摘要]** 在全球新冠肺炎持续流行、病毒变异频发的背景下,我国长期面临境外输入和本土反弹的双重压力。自新冠肺炎疫情初始,在国家自然科学基金委员会的支持下,复旦大学余宏杰研究团队运用经典流行病学、传染病学、统计学、地理信息学和生态学等多学科交叉技术,通过临床评价、构建基于群体和个体水平的传播动力学模型等,在疫情的各个阶段针对新冠肺炎的流行病学、传播动力学、疫苗和非药物性干预措施评价等领域开展了深入、系统的研究,为建立新冠肺炎流行病学特征的认识奠定了科学基础,为疫情防控、推进复工复产、制定疫苗免疫策略等提供了直接科学证据。

**[关键词]** 新冠肺炎;流行病学;传播动力学;疫苗免疫;非药物性干预措施

新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19;以下简称“新冠肺炎”)是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒2型(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染所致的新发、急性呼吸道传染病。新冠肺炎引起全球大流行两年多以来,截至2022年6月5日,累计报告确诊病例数超5.2亿,约600万人死亡<sup>[1]</sup>,对人类生命健康造成巨大损失,对全球经济、就业、教育和社会生活造成了严重冲击<sup>[2]</sup>。新冠病毒具有高变异性特点,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将阿尔法(Alpha)、贝塔(Beta)、伽马(Gamma)、德尔塔(Delta)和奥密克戎(Omicron)列为需要关切的变异株(Variants of Concern, VOC)。目前,Omicron因其较强的传播和免疫逃逸能力成为全球的主要毒株。

新冠肺炎疫情暴发以来,在国家自然科学基金委员会的大力支持下,复旦大学余宏杰研究团队(以下简称“研究团队”)在疫情进展的不同阶段围绕其流行病学、传播动力学、疫苗和非药物性干预措施评价等领域开展了深入、系统的研究。疫情暴发初期,准确估计了其流行病学特征与传播动力学参数,明



**余宏杰** 复旦大学公共卫生学院教授、博士生导师,公共卫生安全教育部重点实验室主任。国家杰出青年科学基金获得者,教育部长江学者奖励计划特聘教授。主要研究领域是针对严重威胁全球公共卫生安全和我国人民健康的新发、重大传染病,研究其传播动力学、流行病学参数、疾病负担、干预措施和临床管理的评价、病原体感染机制和宿主免疫应答机制,以及疫苗的效力、效果、安全性和卫生经济学评价等。在国际期刊上共发表SCI论文200余篇,Google Scholar总引用3万余次,h-index 73,入选科睿唯安“2020年度全球高被引科学家”。



**张娟娟** 复旦大学公共卫生学院青年研究员,上海市青年科技启明星(2022)。主要从事新发传染病的流行病学特征、传播动力学参数、干预措施效果等研究,以第一作者(含共同第一作者)在*Science*、*Lancet Infectious Diseases*、*Science Advances*、*Nature Communications*等杂志发表多篇文章,累计被引用1600余次。

确了非药物性干预措施的有效性;随着疫苗问世,评估了疫苗安全性、免疫原性和保护效果;最后,利用传播动力学模型预测了不同的非药物性干预措施和疫苗免疫策略对疫情的影响。以上研究为建立新冠肺炎流行病学特征的认识奠定了科学基础,为全球

收稿日期:2022-06-16;修回日期:2022-07-23

\* 通信作者,Email:yhj@fudan.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(82130093)的资助。

疫情防控、推进复工复产、制定疫苗免疫策略等提供了直接科学证据。本文就研究团队在新冠肺炎研究领域的工作做简单梳理及总结。

## 1 新冠肺炎的流行病学特征与传播动力学参数

新冠肺炎疫情暴发早期,研究团队建立了对其流行病学特征和传播动力学参数的基本认识;随着疫情进展,准确测算了 COVID-19 的疾病负担、临床严重性以及血清学证实的感染水平;随后,在病毒不断变异的背景下,定量评估了全球 SARS-CoV-2 基因监测的异质性。

### 1.1 基本流行病学特征和传播动力学参数

2020 年初,新冠肺炎疫情从湖北武汉快速蔓延至其他各省,与湖北省内的本地社区传播不同,湖北省外呈现出有湖北旅居史的输入病例与本土传播相混合的模式。尽管早期有少量研究评估武汉新冠肺炎疫情的流行病学特征<sup>[3]</sup>,但少有研究报道湖北省外病例的流行病学特征和传播动力学变化。研究团队基于 2020 年 1 月 19 日至 2 月 17 日湖北省外报告的病例个案估算了潜伏期和代际间隔<sup>[4]</sup>,研究发现的代际间隔(5.1 天)短于已有研究中武汉早期病例的代际间隔估计值(7.5 天)<sup>[3]</sup>,且平均代际间隔短于平均潜伏期(5.2 天),表明症状前可能具有传染性。研究团队利用贝叶斯算法,准确估算了各省有效再生数( $R_t$ )的时间序列趋势。截至 2020 年 1 月 30 日,平均有效再生数均下降至流行阈值 1 以下( $R_t < 1$  表示平均每例病例传播少于一个新病例,不能维持病毒的持续传播),这意味着 2020 年 1 月底湖北省外疫情已得到有效控制。

上述研究发现症状前可能具有传染性,但无症状传播与症状前传播对新冠肺炎疫情传播的贡献各有多少? 新冠肺炎疫情传播中,儿童的易感性如何? 这些科学问题尚未得到解答。研究团队进一步利用 2020 年 1 月 13 日至 4 月 2 日湖南省 SARS-CoV-2 感染者及其密切接触者的调查与追踪数据开展了一项流行病学模型研究<sup>[5]</sup>。结果表明,新冠肺炎的平均潜伏期和代际间隔分别为 6.4 天和 5.7 天,平均系列间隔为 5.5 天,其传染性在症状出现前 1.8 天达到峰值。新冠病毒易感性存在年龄差异,相对于 15~64 岁,0~14 岁人群的易感性更低(优势比, Odds Ratio, 以下简称 OR, 为 0.58; 可信区间, Confidence Interval, 以下简称 CI, 95% CI 为 0.34~0.98), 65 岁及以上人群的易感性更高(OR 为 1.65, 95% CI 为

1.03~2.64)。研究揭示了无症状传播和症状前传播在新冠肺炎传播和防控中的重要作用,证实了不同年龄人群的易感性存在较大差异。

随着新冠病毒的不断变异,其基本流行病学特征和传播动力学参数也随之发生了变化。早期研究显示新冠病毒原型株的基本再生数( $R_0$ )在 2.24~3.58 之间<sup>[6]</sup>。Alpha 的传播能力较原型株提高 29%~89%<sup>[7,8]</sup>, Beta 较原型株提高 25%~60%<sup>[9,10]</sup>, Gamma 较原型株提高 38%~60%<sup>[9,10]</sup>, Delta 较 Alpha 又提高了 55%~120%<sup>[10,11]</sup>。目前肆虐全球的 Omicron 具备更强的免疫逃逸能力,传播能力相比 Delta 提高了 36.5%<sup>[12]</sup>。Omicron 在流行过程中仍在发生变异,相关研究显示其传播能力可能进一步增强。

新冠病毒变异株的结构、人群免疫水平和病毒载量等因素会影响病毒传播过程中关键事件发生的时间间隔,如潜伏期、系列间隔和代际间隔。研究表明不同变异株更迭中,潜伏期呈现缩短的趋势。早期研究显示原型株的平均潜伏期在 5.2 至 6.4 天之间<sup>[3-5]</sup>,而 Alpha 缩短为 4.9~5 天<sup>[13-15]</sup>, Delta 为 3.53~5.8 天<sup>[13,16-20]</sup>, Omicron 为 3.03~4.2 天<sup>[15,19,20]</sup>。新冠病毒的系列间隔和代际间隔也呈现缩短趋势。既往研究发现原型株平均系列间隔为 5.1~7.5 天<sup>[3-5,21,22]</sup>,平均代际间隔为 5.7~6.7 天<sup>[19,23,24]</sup>; Alpha 平均系列间隔为 2.4~3.2 天<sup>[14,25]</sup>,平均代际间隔为 5.5~5.95 天<sup>[14,26]</sup>; Delta 平均系列间隔为 3~4.1 天<sup>[19,23,24]</sup>,平均代际间隔为 3.8~4.7 天<sup>[20,26]</sup>; Omicron 平均系列间隔为 2.75~3.78 天<sup>[19,24,27]</sup>,平均代际间隔为 2.36~3.59 天<sup>[28,29]</sup>。

### 1.2 疾病负担和临床严重性

2020 年,武汉作为中国人民抗击新冠肺炎疫情伟大斗争的主战场和“样板”,其为定量研究新冠肺炎的疾病负担和临床严重性提供了良好契机。研究团队利用公开的多种来源的数据,包括被动监测报告和主动筛查的发病、死亡数等,系统校正了疫情期间就医行为改变和疫情不同阶段实验室检测漏诊对结果产生的偏倚<sup>[30]</sup>;定量测量了 2019 年 12 月至 2020 年 3 月武汉市不同年龄组人群新冠肺炎的发病率、就诊率、住院率和死亡率,估计了其临床严重性,并发现:(1) 新冠肺炎疫情期间的住院率是 2009 年流感大流行的 3.1 倍,是季节性流感的 1.8~2.6 倍,并且死亡率比 2009 年流感大流行和季节性流感都高;(2) 新冠肺炎导致的病死率为 4.54%,与

1918年西班牙流感大流行相当,显著高于2009年流感大流行;(3)与流感的年龄模式不同,新冠肺炎的疾病负担和临床严重性在老年人中最高,而在儿童中较低;(4)新冠肺炎导致的住院负担超过了往年同期的严重急性呼吸道感染住院负担的3~6倍,超过了往年同期的肺炎住院负担的25~132倍<sup>[31]</sup>。此外,进一步估计了全国新冠肺炎导致的病死率为5.65%(95%CI为5.50%~5.81%)。各地区存在显著差异,武汉最高(7.71%),湖北省外最低(0.86%)<sup>[32]</sup>。

相较于原型株,既往研究发现不同变异株的临床严重性存在较大异质性。例如,与非VOCs病例相比,Delta病例的住院风险增加了108%,ICU入住风险增加了235%,死亡风险增加了133%<sup>[33]</sup>。相比于Delta病例,Omicron病例的住院风险降低了60%~70%,ICU入住风险降低了49%~66%,死亡风险降低了80%~86%<sup>[34-36]</sup>。Omicron各亚型之间的临床严重性尚没有发现显著差异。目前已有真实世界证据表明,相比于BA.1,BA.2病例的住院率(1.26%~3.6%)、ICU入住率(0.05%~0.3%)和病死率(0.1%~0.4%)均没有显著差异<sup>[35, 37, 38]</sup>。此外,近期南非的研究发现BA.4/5病例发生重症住院和死亡的风险也与BA.1没有显著差异<sup>[39]</sup>。

### 1.3 SARS-CoV-2 血清流行病学

大流行持续一年后,人群中的自然感染水平如何?全球范围内开展的SARS-CoV-2血清学研究受限于研究样本代表性、血清学实验检测方法等因素,血清阳性率的异质性较大,也鲜有研究关注血清感染者与确诊病例的比值这一衡量监测系统敏感性的重要指标。研究团队采用系统文献综述和荟萃分析的方法,评估了截至2020年12月22日人感染SARS-CoV-2的血清学研究的质量,从全球视角研究了不同暴露风险人群感染SARS-CoV-2的血清阳性率水平,探究了不同年龄、性别和人种的血清阳性率的差异,估算了不同WHO区域的感染者一病例比值<sup>[40]</sup>。结果发现,不同WHO区域的血清阳性率存在差异,东南亚区的社区一般人群的血清阳性率最高(19.6%),西太平洋区的最低(1.7%)。全球范围内感染者-病例的比值为11.1(95%CI为8.3~14.9),提示每个确诊病例背后至少有10个感染者未被监测系统识别。该研究提示在绝大多数地区,社区一般人群通过自然感染而获得的SARS-CoV-2特异性抗体阳性率低,距离群体免疫的阈值较远。

WHO的研究团队进一步评估了截至2021年8月人群中的SARS-CoV-2血清阳性率。结果发现,

由自然感染和疫苗接种诱导的血清阳性率在美洲区中高收入国家升至95%,东南亚区升至75%,欧洲区中高收入国家升至72%;非洲区由自然感染诱导的血清阳性率达到70%。研究显示,全球血清阳性率随时间显著提高,但地域间仍存在差异<sup>[41]</sup>。

### 1.4 SARS-CoV-2 的基因监测

在病毒不断变异的背景下,基因监测可以及时捕获SARS-CoV-2的突变和进化,为疫苗毒株的评估和重新选择提供科学依据。SARS-CoV-2的基因监测策略受限于监测目标、资源可及性和测序平台等因素在全球各国间存在较大差异,全球基因监测网络及其异质性的程度尚未阐明。研究团队通过收集全球各国的基因监测方案、官方报道的变异株数据及公共平台上的基因测序数据,构建了一系列评价指标,分析了SARS-CoV-2基因监测的异质性、基因测序数据的特性和质量、基因数据的共享程度,以及VOC的全球传播<sup>[42]</sup>。结果显示,截至2021年10月31日,38.1%、14.4%、21.2%的国家分别开展了高、中、低水平的SARS-CoV-2常规基因监测,另有26.3%的国家进行了有限的基因监测。有限的基因监测主要集中在中东和非洲地区。该研究系统评估了各国VOC序列的共享程度,发现有37%的国家共享了<50%的基因测序数据。总体而言,高收入国家的基因数据共享程度高于非高收入国家。该研究为完善全球基因监测网络提供了科学依据。

## 2 非药物性干预措施的有效性

新冠肺炎疫情初期,我国采取了以非药物性干预措施(Non-pharmaceutical Interventions, NPIs)为核心的围堵策略,成功控制了第一波疫情。研究团队在建立了对其流行病学特征和传播动力学参数的基本认识后,分别在群体水平和个体水平上阐明了严格的NPIs对新冠肺炎疫情的控制效果。

### 2.1 群体水平的接触模式与干预措施的效果

在武汉因疫情封锁期间,严格的NPIs下人与人的接触模式的改变及其对新冠病毒传播的影响尚不明确。为此,研究团队于2020年2月1~10日在上海和武汉开展了首项疫情期间的社会接触研究<sup>[43]</sup>,定量测量了疫情封锁期间接触行为的变化。研究团队构建了基于年龄的接触矩阵,发现疫情期间日平均接触人数相对于疫情前减少7~9倍,多数发生在家庭内,且年龄同配性(同龄人之间相互接触的概率)降低(图1)。研究团队通过构建传播动力学模型阐明了疫情封锁期间接触行为的改变足以阻

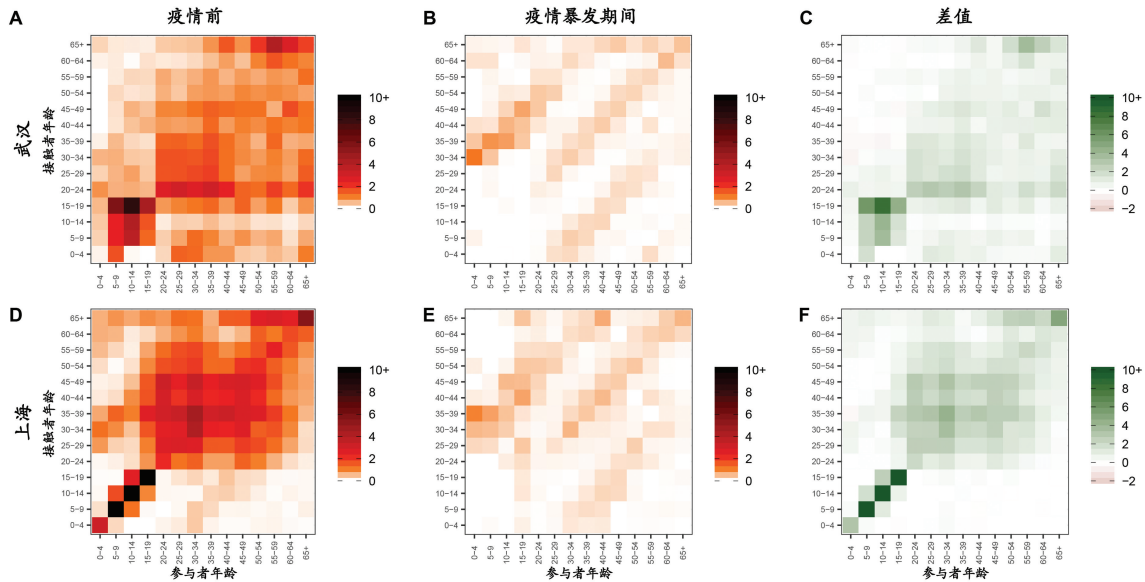


图 1 基于年龄的接触矩阵: A. 武汉新冠肺炎暴发前, B. 武汉疫情暴发期间, C. A 与 B 的差值, D~F. 上海的接触矩阵。图中 X 轴为调查对象的年龄, Y 轴为接触者的年龄, 红色图例表示平均接触人数, 绿色图例表示暴发前与暴发期间平均接触人数的差值<sup>[43]</sup>。

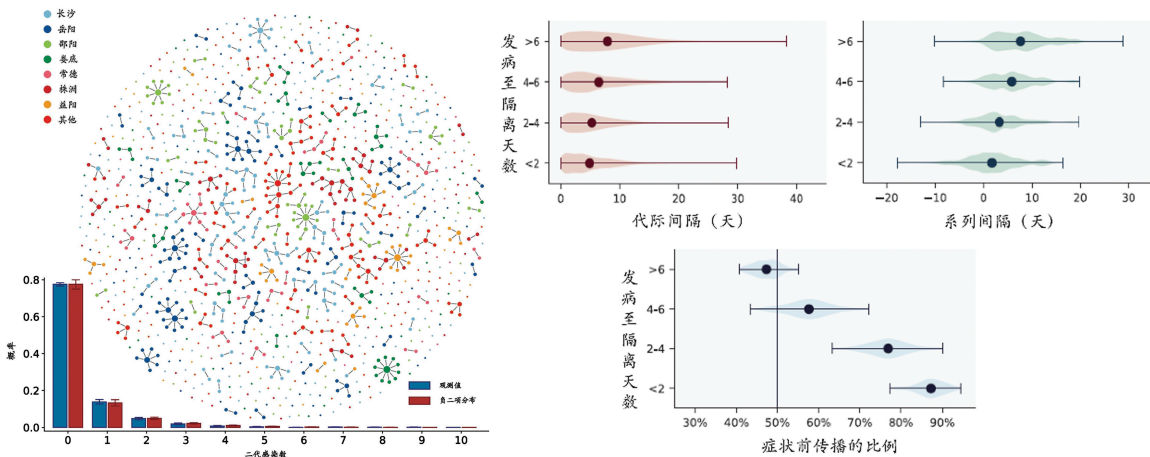


图 2 新冠肺炎的传播动力学参数估计: 左图为重构的传播链, X 轴为二代感染者的数量, Y 轴为概率; 右图为发病到隔离不同的时间间隔 (Y 轴) 下, 系列间隔、代际间隔和症状前传播比例 (X 轴) 的估计<sup>[45]</sup>。

断 SARS-CoV-2 的传播, 证明了我国疫情早期采取的干预措施的有效性。

2020 年 3 月我国本土疫情已基本阻断, 开始逐步放松各类干预措施, 此时人群接触模式有无再次发生改变? 对新冠病毒的传播有何影响? 为回答上述问题, 研究团队在中国 4 座城市(武汉、上海、深圳和长沙)疫情前、疫情暴发期间(2020 年 2 月)和解封后(2020 年 3 月至 5 月)开展了一系列社会接触研究<sup>[44]</sup>, 结合校正的传播动力学模型定量测量了人群接触模式的变化, 发现放松干预措施期间, 人群接触数量仅恢复 5% 至 17%, 不足以引起新冠肺炎疫情反弹。

### 2.2 个体水平干预措施的效果

上述研究在群体水平上证明了干预措施对接触

模式以及 SARS-CoV-2 传播的影响。但针对个体与群体的干预措施如何调控新冠肺炎的传播、如何组合个体与群体的干预措施能获得最佳效果? 基于 2020 年 1 月 21 日至 4 月 2 日期间湖南省确诊的 SARS-CoV-2 感染者的个案及其密切接触者的追踪数据, 研究团队开展了一项流行病学模型研究<sup>[45]</sup>, 旨在阐述个体水平上新冠病毒传播的异质性、NPIs 实施后新冠肺炎的传播动力学特征以及针对个体与群体的干预措施对新冠肺炎传播的影响。结果表明, 及时快速的隔离措施能够提前阻断潜在感染者和易感者的接触, 将疾病传播事件限制在感染的早期阶段, 病例隔离时间越早, 症状前传播的比例越高, 其对应的系列间隔与代际间隔越短(图 2)。此

外,该研究还发现,隔离措施实施的速度越快、病例隔离的比例越高,基本再生数降低的比例越大,即NPIs的有效性越好,但需要将个体水平和群体水平的干预措施相结合,才能达到控制疫情的最佳效果。

### 3 新冠疫苗的免疫策略、安全性、免疫原性和有效性

新冠肺炎疫情前期,我国通过强有力的NPIs,迅速、有效地控制了新冠肺炎的流行,研究团队也定量评估了我国NPIs对控制新冠肺炎传播的有效性<sup>[43]</sup>。截至2020年底,全球一般人群SARS-CoV-2的血清学感染水平仅为8.0%<sup>[40]</sup>,全球大多数人群仍对新冠病毒易感,有效的新冠疫苗被视为控制新冠肺炎大流行的长效解决方案。随着新冠疫苗问世,研究团队围绕疫苗接种目标人群及规模、疫苗安全性及免疫原性以及疫苗保护效果等领域开展了系列研究。

#### 3.1 疫苗接种目标人群及规模

2020年底,全球有15款新冠疫苗进入III期临床试验阶段,疫苗产能、运输、保存与使用过程中存在疫苗消耗与浪费等问题,而针对新冠疫苗更大的挑战在于其早期产能无法满足实际需求。如何在产能有限的情况下,在全球不同地理区域间(例如WHO各区域与国家)针对各类优先接种人群公平、合理地分配新冠疫苗,成为疫苗上市前亟需解决的科学问题。研究团队基于全球194个国家的人口结构(职业与年龄分布)、人群接触模式、慢性基础性疾病患病情况等数据,阐明了由新冠疫苗接种的三个重要目标(维持社会基本运转、减少新冠肺炎造成的重症与死亡、减少新冠肺炎有症状感染并控制其传播)决定的新冠疫苗的各类优先接种人群,深入分析了全球、WHO区域与国家尺度上针对新冠疫苗的实际需求,并定量测算了其规模<sup>[46]</sup>。

在上述研究基础上<sup>[46]</sup>,研究团队基于功利(即健康和经济效应最大化)和平等(即保护最弱势群体)原则,结合我国特异的基础数据,包括人口结构、慢性基础性疾病患病情况、人群基础免疫水平、疫苗有效性、接种服务能力以及武汉应对新冠肺炎疫情的经验等,提出了我国新冠疫苗接种项目总体框架,并依据逐步扩大的防控目标,确定了由人口结构、既往基础性疾病病史和人群基础免疫水平等因素共同决定的各类目标人群规模<sup>[47]</sup>。

#### 3.2 疫苗安全性及免疫原性

疫苗上市前,研究团队利用快速文献综述和荟

萃分析的方法,评估了进入临床试验阶段的不同平台新冠疫苗的安全性<sup>[48]</sup>。基于两个单中心、双盲、随机、安慰剂对照的二期临床试验,评估了科兴新冠灭活疫苗的免疫原性、安全性及免疫持久性<sup>[49, 50]</sup>。结果显示,对于第二、第三剂次间隔8个月的18~59岁人群,两剂次基础免疫诱导的中和抗体水平在6个月后下降至接近或低于阳性检测阈值。接种加强针后,中和抗体水平迅速增加,相较于接种第二剂28天后,第三针后的中和抗体水平增加了3~5倍;对于获批剂量组,18~59岁的成年人基础免疫后6个月内、加强免疫后6个月内的中和抗体水平分别下降了6.8倍和4.1倍,差异有统计学意义。对于第二、第三剂次间隔8个月的60岁及以上人群,基础免疫后6个月内抗体水平下降了10.7倍,衰减速度显著大于18~59岁人群;第三剂次显著提高了中和抗体水平,加强免疫后6个月内抗体水平下降了2.5倍,衰减速度较基础免疫后显著减缓。接种第三剂次疫苗的耐受性良好,与前两剂次相比无差异。虽然中和抗体滴度在第二剂6个月后接近或低于阳性检测阈值,但两剂次基础免疫后8个月接种第三剂次能有效诱导针对新冠病毒的特异性免疫反应,促使中和抗体水平显著回升,且接种加强针后抗体衰减速度较基础免疫后明显减缓。与接种两剂次基础免疫相比,加强免疫可提供更持久的免疫力。第三剂次疫苗在所有年龄段的成年人中诱导出的高滴度中和抗体表明,灭活疫苗能够产生良好的免疫记忆。

在18岁以上医务人员中开展的一项单中心、开放、随机对照的临床试验结果显示<sup>[51]</sup>,在完成两剂次科兴灭活疫苗基础免疫4~8个月后,接种第三剂次科兴灭活疫苗或智飞蛋白重组疫苗可以迅速诱导体液免疫反应。在科兴灭活疫苗组中,接种第三剂次14天后针对原型株、Beta、Gamma和Delta的中和抗体水平相较于第三剂次接种前分别升高了23.3倍、18.6倍、23.8倍和18.4倍;同样,在智飞疫苗组中,接种第三剂次14天后针对原型株、Beta、Gamma和Delta的中和抗体水平分别升高了33.9倍、44.5倍、32.7倍和39.1倍。

#### 3.3 预测疫苗对变异株的保护效力

随着SARS-CoV-2在全球的持续流行,变异株的出现在全球引起了高度警惕。与原型株相比,变异株的传播能力更强,且可不同程度地逃逸宿主的免疫反应。为全面评估不同变异株逃逸疫苗和自然感染所诱导的免疫应答的能力,研究团队采用系统

文献综述和个案荟萃分析的方法,全面评估了通过自然感染和接种疫苗所诱导的血清中和抗体对不同新冠变异株的体外交叉免疫水平<sup>[52]</sup>。结果表明,在活病毒中和实验中,与原型株相比,既往感染原型株个体的血清针对四种变异株(Alpha、Beta、Gamma和Delta)的中和抗体水平分别下降1.4倍、4.1倍、1.8倍和3.2倍;针对不同研发平台新冠疫苗所诱导的免疫应答,Beta变异株的免疫逃逸最为显著。当前,Omicron株展示出更强的免疫逃逸能力。

COVID-19疫苗提供的保护水平会随时间的推移和变异株的逃逸而下降。尽管III期临床试验是评估疫苗保护效力的金标准,但实施起来耗费大量的人力、物力,且时效性不佳。不同疫苗针对于快速变异的毒株的保护效力尚不完全清楚,并且同源接种加强针后针对变异株的保护效力如何也亟需研究。研究团队系统收集了不同技术研发路线的COVID-19疫苗的免疫原性数据,运用经验证的统计模型,基于中和抗体和疫苗保护效力的相关性,预测了疫苗针对Delta变异株对于病毒感染、有症状和重症疾病三种临床终点随时间变化(基础免疫和加强免疫)的保护效力<sup>[53]</sup>。

## 4 防控策略的模型研究

借助模型对特定假设条件的情景进行推演预判,在疫情进展的不同阶段,通过模拟NPIs和疫苗免疫策略的不同组合形式并评估其有效性,可为未来防控策略的制定提供依据。疫情早期,研究团队评估了基于周期性筛查的学校关闭策略;随着疫苗问世,研究团队再次评估了大规模疫苗接种与干预措施的相互作用;在病毒不断变异的背景下,分别评估了针对Delta变异株的群体免疫策略以及针对Omicron的最佳防控策略。

### 4.1 学校关闭

2020年秋季,多个国家采取基于症状监测的学校关闭措施(即一旦发现1名学生出现症状,PCR检测为阳性,则对学生所在班级停课两周,其他班级照常上课),以缓解病毒在学校和社区的传播,但其对疫情的控制效果仍不清楚,未来应如何设计疫情下的线下复学至关重要。

为此,研究团队以意大利为例,采用数据驱动方式,搭建了家庭、学校及社区的全社会接触网络,基于此构建了个体水平的新冠肺炎传播模型,模拟了意大利自2020年秋季以来学校关闭对新冠病毒传播的影响。结果发现,基于症状的学校关闭仅减少

约10%的感染人数,这与学校关闭对季节性流感的控制效果不同<sup>[54]</sup>。为此,研究团队提出了一种结合周期性快速抗原筛查的学校关闭新策略(每周对学生进行一次快速抗原筛查),该策略至少能减少65%~83%的感染人数<sup>[55]</sup>,为线下复学提供了新的方案。

### 4.2 大规模疫苗接种与干预措施的相互作用

非药物性干预措施在阻断SARS-CoV-2传播方面显示出强大作用的同时,给社会经济、公众生活和心理带来了不可忽视的影响。因其无法改变人群的免疫水平,一旦放松相关措施,新冠肺炎卷土重来的风险仍然很高。疫苗被视为有望终结新冠肺炎大流行的重要武器,但在人群大规模接种新冠疫苗过程中,能否、何时、可多大程度地放松NPIs,是亟需回答的关键科学问题。

研究团队基于我国人口学特征、人群接触模式、人群免疫水平等关键参数,构建了群体水平的传播动力学模型,结合我国新冠疫苗的效力、产能、接种服务能力等参数,定量测算了单纯依靠疫苗接种,或结合不同程度的NPIs,可否阻断新冠肺炎疫情在中国再次暴发、流行<sup>[56]</sup>。结果表明,在不采取NPIs时,单纯依靠疫苗接种无法阻断SARS-CoV-2的快速传播,仅可使新冠肺炎病例数降低3.3%,死亡数降低6.7%。如果采取中等强度的NPIs将 $R_t$ 控制到1.3,结合疫苗接种可使疾病负担下降约99%,死亡人数降低至7.7万(95%CI为0.8~16.6),与季节性流感所致年均呼吸系统疾病超额死亡人数相当。研究结果支持我国在疫苗接种率达到群体免疫水平前,采取“大规模疫苗接种结合非药物干预措施”是防止疫情反弹的最有效策略。

### 4.3 针对Delta变异株的群体免疫

随着新冠病毒的不断变异,疫苗保护效果遇到了新的挑战。Delta变异株于2020年10月在印度被发现。相较于原型株,Delta有更强的传播力和毒力,且免疫逃逸能力增强<sup>[10, 57]</sup>。在新冠病毒不断变异的背景下,接种针对新冠病毒原型株研发的疫苗,能否建立针对变异株的群体免疫?

疫苗免疫诱导的群体免疫是指通过大规模接种疫苗提高人群免疫水平,使得病毒在人群中的传播不会持续( $R_t < 1$ )<sup>[58]</sup>。经典的群体免疫阈值可通过公式计算而得,但公式过于简化了复杂的疾病传播模式,忽略了真实世界人群的异质性<sup>[59, 60]</sup>。研究团队基于早期工作搭建的真实世界的人群接触网络<sup>[61]</sup>构建传播动力学模型,发现在针对预防感染的

保护效果(Vaccine Effectiveness, VE)为 54.3%的情况下,我国的基础免疫策略(接种 3 岁以上人群)无法建立针对 Delta 变异株的群体免疫。利用二代矩阵方法估计了新冠疫苗不同 VE 下的群体免疫阈值,结果发现,若 VE 小于 85%,即使疫苗覆盖率达到 100%,也无法建立针对 Delta 变异株的群体免疫<sup>[62]</sup>。

研究进一步模拟了提高 VE 以及采取 NPIs 对疾病负担的影响。疫苗预防 Delta 变异株感染的保护效果越好,将疾病负担控制在较低水平所需采取的 NPIs 的强度将越低,越有利于恢复正常的社会生活秩序。当保护效果超过 88%时,即使不采取任何 NPIs,也可将 Delta 变异株流行所致死亡人数控制在低于我国季节性流感流行每年所致超额呼吸系统疾病死亡的水平(88 100 人)<sup>[63]</sup>。

#### 4.4 针对 Omicron 的防控策略

既 Delta 变异株之后,Omicron 最早于 2021 年 11 月在南非报告,并很快取代 Delta 成为全球优势毒株。相较于 Delta,Omicron 的致病力和毒力减弱,但传染性更强,而且针对既往自然感染和疫苗诱导的中和抗体免疫逃逸能力增强<sup>[64-66]</sup>。我国在面临境外疫情输入和境内反弹的双重压力下,坚持“动态清零”的防控策略。探索可行的新冠肺炎疫情控制策略,如何以最小的疾病负担将我国的防控从大流行遏制阶段过渡到常态阶段,是当前亟待解决的科学问题。

为此,研究团队构建了新冠肺炎的传播动力学模型,模拟了 Omicron 株输入我国引起流行后半年内所导致的疾病负担及其对医疗资源的需求,探索了可将疾病负担和医疗资源需求控制在特定阈值下的“疫苗免疫+抗病毒药物+NPIs”的干预措施组合。结果表明,采取任何单一类别的干预措施均不足以将死亡人数降低至季节性流感水平。所有三类干预措施的组合可使非 ICU 床位需求峰值低于我国呼吸系统感染相关的床位总数,但避免 ICU 床位超负荷以及将死亡人数降至与季节性流感相当的水平,则需要综合采取不同类别干预措施。协同干预策略的关键在于提高老年人的疫苗接种率,并广泛使用抗病毒药物。否则,就需要采取严格的 NPIs 将有效再生数  $R_t$  降低 2 或者更低,才能避免医疗资源超负荷(图 3)<sup>[67]</sup>。

## 5 未来研究方向

针对以新冠肺炎为例的新发突发传染病,仍需

采用多学科交叉技术在更精细的时间、地理和个体尺度上评估其输入风险和干预措施效果,开展基于人群的新发突发传染病体液和细胞免疫纵向队列血清流行病学研究,以及新发突发传染病暴发/大流行背景下疫苗在真实世界的保护效果研究,为新发突发传染病的预测、预警,制定精准的防控措施和疫苗免疫策略提供重要的科学证据。

### 5.1 基于国际航空网络的新发突发传染病输入风险评估

新冠病毒在自然选择和疫苗免疫的压力下,将持续变异且长期存在。目前,Omicron 变异株的新亚型 BA. 2. 12. 1 已经导致了美国部分地区疫情反复,BA. 4 和 BA. 5 亚型则导致了南非病例数激增。此外,英国、美国、葡萄牙、西班牙等国近期报告了多起人感染猴痘病毒的确诊和疑似病例,未来或形成较大规模的社区传播。综合来看,我国所面临的新发突发传染病的输入风险持续存在。

未来需关注新冠肺炎、猴痘等新发突发传染病,系统整合传染病监测数据、高精度的国际航空旅行数据等,分析传染病输入我国的时空异质性。结合疾病自然史、传播动力学等参数,建立新发突发传染病的国际航空传播网络,定量评估不同来源地和不同目的地的输入风险,为防控决策提供科学依据。

### 5.2 高精度时空尺度下人群移动和人群接触模式与新发突发传染病传播的相互作用机制

新发突发传染病发生、发展和演化的驱动因素复杂多样,人类活动是传染病在人群中暴发和流行的重要驱动因素之一。理解常态下的人群移动和人群接触模式及其在疫情期间的变化,有助于理解新发突发传染病的发生、发展和演化规律,为制定公共卫生政策提供科学依据。

围绕高精度的人类活动与疾病传播的相互作用,可聚焦以下关键科学问题,包括:(1) 定量测量高精度时空尺度下的人群移动和人群接触模式,为模拟传染病传播过程提供丰富的、基于真实世界的模型参数;(2) 在最小时间和地理尺度上,构建传染病传播动力学模型,模拟其发生、发展和流行的全过程;(3) 构建基于复杂网络的传染病传播模型,在人群或个体水平上评估限制人群移动、保持社交距离等非药物性干预措施对控制新发突发传染病传播的效果,从而为决策者制订精准的防控措施提供科学依据。

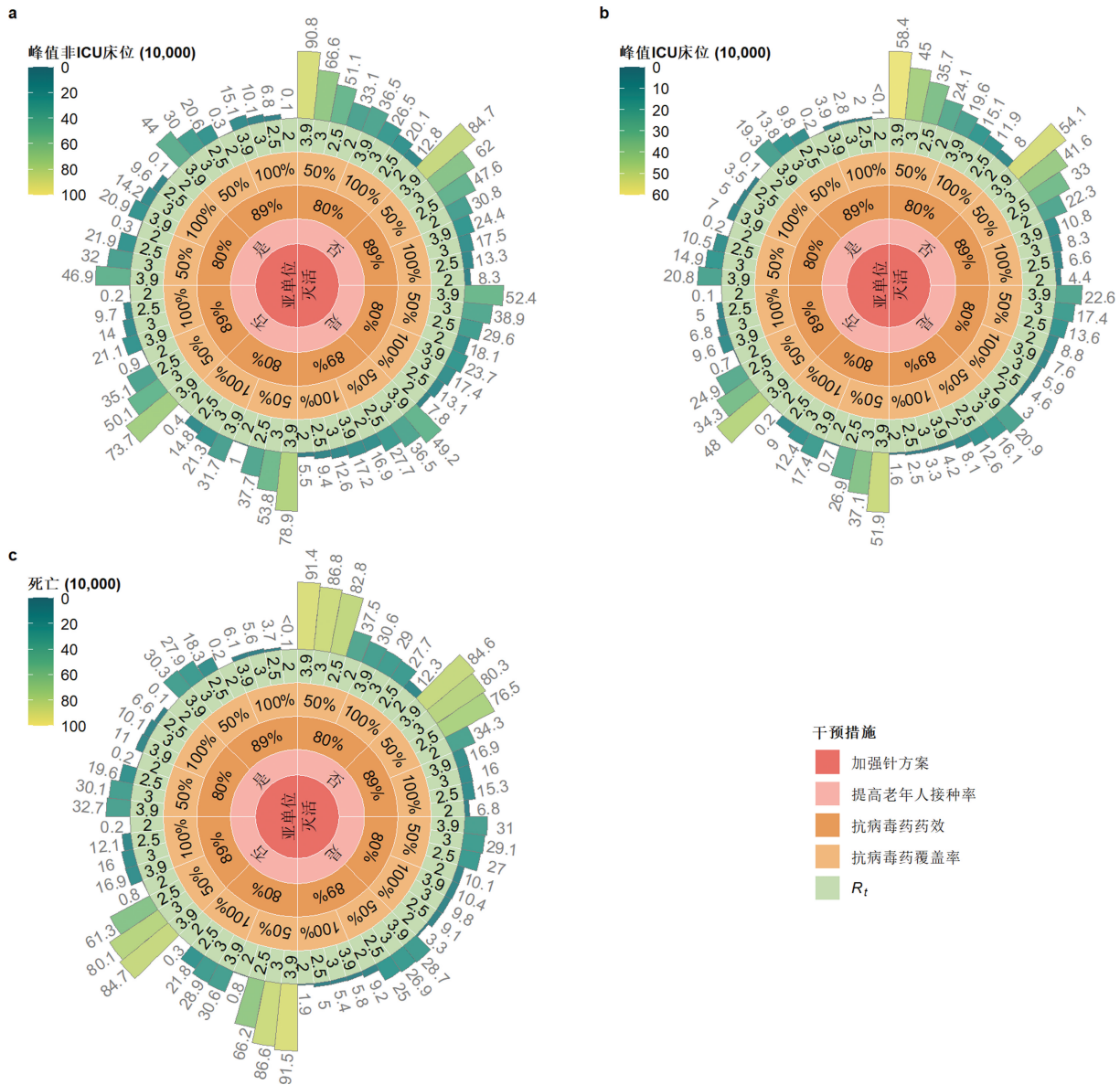


图 3 模拟综合采取疫苗接种、使用抗病毒药物和非药物干预三类措施,Omicron 株在我国流行半年所致医院床位需求和死亡人数:A. 非 ICU 住院床位需求峰值,红色数字表示非 ICU 住院需求峰值低于我国呼吸系统感染相关的床位总数(310 万), B. ICU 床位需求峰值,红色数字表示 ICU 床位需求峰值低于我国 ICU 床位总数(64 000),C. 累计死亡数<sup>[67]</sup>。(每个子图的中间罗盘由内至外表示不同干预措施的组合,包括不同加强免疫方案、是否对截至 2022 年 3 月 18 日大约 5 200 万仍未完成全程接种的 60 岁及以上老年人接种疫苗、不同治疗效果的抗新冠病毒药物、不同比例的有症状病例使用抗新冠病毒药物,以及不同强度的 NPIs。 $R_t=3.9$  指不采取严格 NPIs)

### 5.3 新发突发传染病个体水平时空传播和动态干预模型的构建及应用

应对未来可能出现的传播力和/或致病力更高以及免疫逃逸能力更强的新冠病毒变异株,我国现阶段所采取的“动态清零”策略是否依然有效?若有效,需要采取何种程度的特异性干预措施可控制疫情?下一阶段需如何调整医疗资源配置以最大限度降低疾病负担?

未来可建立个体水平的时空传播和动态干预模

型,定量评价不同的航空旅客入境策略、特异性非药物干预措施、疫苗接种策略和抗病毒药物干预组合对新冠肺炎疫情控制的效果,以及对疾病负担、医疗资源和社会成本的影响。

### 5.4 基于人群的新发突发传染病体液和细胞免疫纵向队列血清流行病学研究

血清流行病学研究可以识别轻症和无症状感染者,了解病原体传播的广度和深度,评估群体免疫水平和干预措施的效果,为科学制定防控政策提供



依据。

未来可基于固定随访对象的纵向队列研究设计,回答以下关键的科学问题:(1) 定量测量人群的真实感染水平;(2) 确定感染者、患者和疫苗接种者的抗体、记忆 B 细胞和记忆 T 细胞的动态变化;(3) 确定既往感染或疫苗诱导的免疫应答对未来出现的变异株系的交叉免疫保护。

### 5.5 新发突发传染病暴发/大流行背景下疫苗在真实世界的保护效果研究

疫苗的三期临床试验受样本量少、随访时间短、评估的临床结局有限、结果外推性不强等限制,亟需在疫苗获批上市后开展真实世界的保护效果研究,尤其是针对高危人群。以新冠疫苗为例,在新冠肺炎疫情全球大流行、病毒快速变异、疫苗对变异株的免疫逃逸能力增强、疫苗诱导的抗体随时间衰减的情形中,需要持续研究疫苗在真实世界的保护效果,以及时制定、调整相应的免疫策略。

### 参 考 文 献

- [1] World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. [2022-08-04]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] The World Bank. Global Economic Prospects. (2021-01)/[2022-08-05]. <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/34710/9781464816123.pdf>.
- [3] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1199—1207.
- [4] Zhang JJ, Litvinova M, Wang W, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei Province, China: a descriptive and modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(7): 793—802.
- [5] Hu SX, Wang W, Wang Y, et al. Infectivity, susceptibility, and risk factors associated with SARS-CoV-2 transmission under intensive contact tracing in Hunan, China. *Nature Communications*, 2021, 12: 1533.
- [6] Zhao S, Lin QY, Ran JJ, 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 Diseases*, 2020, 92: 214—217.
- [7] Bhatia S, Wardle J, Nash RK, et al. A generic method and software to estimate the transmission advantage of pathogen variants in real-time: SARS-CoV-2 as a case-study. *medRxiv*, 2021, DOI:10.1101/2021.11.26.21266899.
- [8] Volz E, Mishra S, Chand M, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 2021, 593(7858): 266—269.
- [9] Brown KA, Tibebe S, Daneman N, et al. Comparative household secondary attack rates associated with B.1.1.7, B.1.351, and P.1 SARS-CoV-2 variants. *medRxiv*, 2021, DOI:10.1101/2021.06.03.21258302.
- [10] Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance*, 2021, 26(24): 2100509.
- [11] Earnest R, Uddin R, Matluk N, et al. Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants delta and alpha in new England, USA. *Cell Reports Medicine*, 2022, 3(4): 100583.
- [12] Yang W, Shaman J. COVID-19 pandemic dynamics in South Africa and epidemiological characteristics of three variants of concern (Beta, Delta, and omicron). *medRxiv*, 2022, DOI:10.1101/2021.12.19.21268073.
- [13] Grant R, Charmet T, Schaeffer L, et al. Impact of SARS-CoV-2 Delta variant on incubation, transmission settings and vaccine effectiveness: results from a nationwide case-control study in France. *The Lancet Regional Health Europe*, 2022, 13: 100278.
- [14] Manica M, Litvinova M, Bellis AD, et al. Estimation of the incubation period and generation time of SARS-CoV-2 Alpha and Delta variants from contact tracing data. *arXiv*, 2022, DOI:doi.org/10.48550/arXiv.2203.07063.
- [15] Tanaka H, Ogata T, Shibata T, et al. Shorter incubation period among COVID-19 cases with the BA.1 omicron variant. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(10): 6330.
- [16] Wang YP, Chen RC, Hu FY, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*, 2021, 40: 101129.
- [17] Homma Y, Katsuta T, Oka H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant is shorter than that of other strains. *The Journal of Infection*, 2021, 83(2): e15—e17.
- [18] Kang M, Xin HL, Yuan J, et al. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 Delta variant infections in Guangdong, China, May to June 2021. *Eurosurveillance*, 2022, 27(10): 2100815.
- [19] Backer JA, Eggink D, Andeweg SP, et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021. *Eurosurveillance*, 2022, 27(6): 2200042.

- [20] Park SW, Sun KY, Abbott S, et al. Inferring the differences in incubation-period and generation-interval distributions of the Delta and omicron variants of SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2022, DOI: 10. 1101/2022. 07. 02.22277186.
- [21] Bi QF, Wu YS, Mei SJ, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20 (8): 911—919.
- [22] Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of vo'. *Nature*, 2020, 584(7821): 425—429.
- [23] Ryu S, Kim D, Lim JS, et al. Serial interval and transmission dynamics during SARS-CoV-2 delta variant predominance, south Korea. *Emerging Infectious Diseases*, 2022, 28(2): 407—410.
- [24] Kremer C, Braeye T, Proesmans K, et al. Observed serial intervals of SARS-CoV-2 for the omicron and Delta variants in Belgium based on contact tracing data, 19 November to 31 December 2021. *medRxiv*, 2022, DOI:10. 1101/2022. 01. 28.22269756.
- [25] Geismar C, Fragaszy E, Nguyen V, et al. Household serial interval of COVID-19 and the effect of Variant B. 1. 1. 7: analyses from prospective community cohort study (Virus Watch). *Wellcome Open Research*, 2021, 6: 224.
- [26] Hart WS, Miller E, Andrews NJ, et al. Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22 (5): 603—610.
- [27] Kim D, Ali ST, Kim S, et al. Estimation of serial interval and reproduction number to quantify the transmissibility of SARS-CoV-2 omicron variant in south Korea. *Viruses*, 2022, 14(3): 533.
- [28] Manica M, de Bellis A, Guzzetta G, et al. Intrinsic generation time of the SARS-CoV-2 omicron variant: an observational study of household transmission. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2022, 19: 100446.
- [29] Mefsin YM, Chen D, Bond HS, et al. Epidemiology of infections with SARS-CoV-2 omicron BA. 2 variant in Hong Kong, January-March 2022. *medRxiv*, 2022, DOI: 10. 3201/eid2809.220613.
- [30] Yang J, Gong H, Chen XH, et al. Health-seeking behaviors of patients with acute respiratory infections during the outbreak of novel coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2021, 15 (2): 188—194.
- [31] Yang J, Chen XH, Deng XW, et al. Disease burden and clinical severity of the first pandemic wave of COVID-19 in Wuhan, China. *Nature Communications*, 2020, 11: 5411.
- [32] Deng XW, Yang J, Wang W, et al. Case fatality risk of the first pandemic wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 73 (1): e79—e85.
- [33] Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Canadian Medical Association Journal*, 2021, 193(42): E1619—E1625.
- [34] Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1. 1. 529) and delta (B. 1. 617. 2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*, 2022, 399(10332): 1303—1312.
- [35] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, et al. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1. 1. 529) variant and BA. 1/BA. 1. 1 or BA. 2 subvariant infection in southern California. *Nature Medicine*, 2022, DOI:10. 1038/s41591-022-01887-z.
- [36] Veneti L, Bøås H, Bråthen Kristoffersen A, et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 omicron BA. 1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Euro Surveillance*, 2022, 27(4): 2200077.
- [37] Wolter N, Jassat W, Group DGA, et al. Clinical severity of omicron sub-lineage BA. 2 compared to BA. 1 in South Africa. *medRxiv*, 2022, DOI: 10. 1101/2022. 02. 17.22271030.
- [38] Sievers C, Zacher B, Ullrich A, et al. SARS-CoV-2 omicron variants BA. 1 and BA. 2 both show similarly reduced disease severity of COVID-19 compared to Delta, Germany, 2021 to 2022. *Eurosurveillance*, 2022, 27(22): 2200396.
- [39] Davies MA, Morden E, Rosseau P, et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by omicron lineages BA. 4 and BA. 5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv*, 2022, DOI:10. 1101/2022.06.28.22276983.
- [40] Chen XH, Chen ZY, Azman AS, et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2021, 9(5): e598—e609.
- [41] Bergeri I, Whelan M, Ware H, et al. Global epidemiology of SARS-CoV-2 infection; a systematic review and meta-analysis of standardized population-based seroprevalence studies, Jan 2020-Dec 2021. *medRxiv*, 2022, DOI: 10. 1101/2021.12.14.21267791.
- [42] Chen ZY, Azman AS, Chen XH, et al. Global landscape of SARS-CoV-2 genomic surveillance and data sharing. *Nature Genetics*, 2022, 54(4): 499—507.

- [43] Zhang JJ, Litvinova M, Liang YX, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*, 2020, 368(6498): 1481—1486.
- [44] Zhang JJ, Litvinova M, Liang YX, et al. The impact of relaxing interventions on human contact patterns and SARS-CoV-2 transmission in China. *Science Advances*, 2021, 7(19): eabe2584.
- [45] Sun KY, Wang W, Gao LD, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science*, 2021, 371(6526): eabe2424.
- [46] Wang W, Wu Q, Yang J, et al. Global, regional, and national estimates of target population sizes for covid-19 vaccination: descriptive study. *BMJ*, 2020, 371: m4704.
- [47] Yang J, Zheng W, Shi HL, et al. Who should be prioritized for COVID-19 vaccination in China? A descriptive study. *BMC Medicine*, 2021, 19(1): 45.
- [48] Wu QH, Dudley MZ, Chen XH, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Medicine*, 2021, 19(1): 173.
- [49] Zeng G, Wu QH, Pan HX, et al. Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(4): 483—495.
- [50] Xin QQ, Wu QH, Chen XH, et al. Six-month follow-up of a booster dose of CoronaVac in two single-centre phase 2 clinical trials. *Nature Communications*, 2022, 13: 3100.
- [51] Cao YL, Hao XH, Wang X, et al. Humoral immunogenicity and reactogenicity of CoronaVac or ZF2001 booster after two doses of inactivated vaccine. *Cell Research*, 2022, 32(1): 107—109.
- [52] Chen XH, Chen ZY, Azman AS, et al. Neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants induced by natural infection or vaccination: a systematic review and pooled analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 74(4): 734—742.
- [53] Chen XH, Wang W, Chen XH, et al. Prediction of long-term kinetics of vaccine-elicited neutralizing antibody and time-varying vaccine-specific efficacy against the SARS-CoV-2 Delta variant by clinical endpoint. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 36.
- [54] Litvinova M, Liu QH, Kulikov ES, et al. Reactive school closure weakens the network of social interactions and reduces the spread of influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(27): 13174—13181.
- [55] Liu QH, Zhang JJ, Peng C, et al. Model-based evaluation of alternative reactive class closure strategies against COVID-19. *Nature Communications*, 2022, 13: 322.
- [56] Yang J, Marziano V, Deng XW, et al. Despite vaccination, China needs non-pharmaceutical interventions to prevent widespread outbreaks of COVID-19 in 2021. *Nature Human Behaviour*, 2021, 5(8): 1009—1020.
- [57] Kang M, Yi Y, Li Y, et al. Effectiveness of inactivated COVID-19 vaccines against illness caused by the B. 1. 617. 2 (delta) variant during an outbreak in Guangdong, China: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 2022, 175(4): 533—540.
- [58] Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature*, 1985, 318(6044): 323—329.
- [59] Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369(6505): 846—849.
- [60] May RM, Anderson RM. Spatial heterogeneity and the design of immunization programs. *Mathematical Biosciences*, 1984, 72(1): 83—111.
- [61] Zhang JJ, Klepac P, Read JM, et al. Patterns of human social contact and contact with animals in Shanghai, China. *Scientific Reports*, 2019, 9: 15141.
- [62] Liu HC, Zhang JJ, Cai J, et al. Investigating vaccine-induced immunity and its effect in mitigating SARS-CoV-2 epidemics in China. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 37.
- [63] Cai J, Yang J, Deng XW, et al. Assessing the transition of COVID-19 burden towards the young population while vaccines are rolled out in China. *Emerging Microbes & Infections*, 2022, 11(1): 1205—1214.
- [64] Lu L, Mok BW, Chen LL, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 omicron variant by sera from BNT162b2 or Coronavac vaccine recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 2021: ciab1041.
- [65] Viana R, Moyo S, Amoako DG, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 omicron variant in southern Africa. *Nature*, 2022, 603(7902): 679—686.
- [66] Zhang L, Li QQ, Liang ZT, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant omicron. *Emerging Microbes & Infections*, 2022, 11(1): 1—5.
- [67] Cai J, Deng XW, Yang J, et al. Modeling transmission of SARS-CoV-2 omicron in China. *Nature Medicine*, 2022, 28(7): 1468—1475.

## Research Progress on Epidemiology, Transmission Dynamics, Vaccination, and Non-pharmaceutical Intervention Evaluation of COVID-19

Juanjuan Zhang    Qianhui Wu    Hongjie Yu\*

*School of Public Health/Key Laboratory of Public Health Safety (Ministry of Education), Fudan University, Shanghai 200030*

**Abstract** In the context of ongoing global pandemic of coronavirus disease 2019(COVID-19) and frequent mutations of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2), China faces pressures of both international imported COVID-19 cases and local outbreaks for a long time. Since the beginning of COVID-19 pandemic, with the support of the National Natural Science Foundation of China (NSFC), Yu Hongjie team from Fudan University have conducted systematic studies on the epidemiology, transmission dynamics, vaccine, and non-pharmaceutical intervention evaluation of COVID-19, using interdisciplinary technologies, including Epidemiology, Infectious Disease, Statistics, Geographic Informatics and Ecology. These researches were conducted using clinical evaluation and both population-level and individual-level mechanistic transmission model techniques, which established reliable foundations for the understanding of COVID-19 and provided scientific evidence for the prevention and control of epidemic, the resumption of work and production, and the formulation of vaccine immunization strategies.

**Keywords** coronavirus disease 2019 (COVID-19); epidemiology; transmission dynamics; vaccination; non-pharmaceutical interventions

(责任编辑 魏鹏飞 张强)

---

\* Corresponding Author, Email: yhj@fudan.edu.cn