新型冠状病毒肺炎潜伏期的研究进展

万时雨, 刘珏*, 刘民*

北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京 100191

* 联系人, E-mail: jueliu@bjmu.edu.cn; liumin@bjmu.edu.cn

2020-06-11 收稿, 2020-10-14 修回, 2020-10-15 接受, 2020-10-16 网络版发表

国家自然科学基金(71934002)和国家重点研发计划(2020YFC0846300)资助

摘要 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease, COVID-19)是由新型冠状病毒引起的一种新发传染病. 目前尚缺乏有效治疗方法. 潜伏期是传染病流行病学一个重要的参数, 深入研究COVID-19的潜伏期, 对了解疾病自然史、追溯传染源、确定接触者的留验、检疫和医学观察期限、确定免疫接种时间、制定防控措施等都具有重要意义. 本文主要综述了目前国内外COVID-19潜伏期的相关研究进展. 既往研究通常采用直接算法或参数估计法对潜伏期进行估计, 常用的分布有对数正态分布、Weibull分布、Gamma分布等. 由于研究对象、数据来源、估计方法的不同, 各研究对COVID-19的潜伏期估计结果存在一定差异. 既往研究所估计的COVID-19的中位潜伏期约为5.9 d (95%CI: 2.98~10.51), 平均潜伏期约为5.7 d (95%CI: 4.3~8.9). 直接算法的研究中所估计的COVID-19中位潜伏期约为5.2 d (95%CI: 3.0~11.9), 参数估计法的研究中对中位潜伏期的估计约为5.25 d (95%CI: 3.57~8.19). 由于COVID-19传播途径的多样性、可能多次暴露于同一传染源或不同传染源等, 常常难以明确患者的准确暴露时间, 给潜伏期的准确估计带来一定难度.

关键词 SARS-CoV-2, COVID-19, 潜伏期, 新发传染病

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease, COVID-19)是由新型冠状病毒引起的一种新发传染病, 以发热、干咳、乏力为主要表现, 少数患者伴有鼻塞、流涕、咽痛、肌痛和腹泻等症状, 重症患者可出现呼吸困难、低氧血症, 严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克及多器官功能衰竭等^[1]. 据世界卫生组织报道, 截至2020年9月30日, 全球累计报告确诊病例33563031例, 死亡病例1005227例^[2]. 目前尚缺乏有效治疗药物. 在传染病流行病学中, 潜伏期是重要的参数, 对传染病防控起着至关重要的作用. 深入研究COVID-19的潜伏期有助于有效追溯传染源、确定密切接触者的留验、检疫和医学观察期限, 并且制定针对性的COVID-19防控措施. 本文主要综述了国内外COVID-19潜伏期的相关研究进展, 旨在为该新发传

病的科学防控提供参考.

1 新型冠状病毒肺炎潜伏期的确定

新型冠状病毒肺炎的潜伏期(incubation period)是指在新型冠状病毒侵入机体到最早临床症状或体征出现的这段时间. 计算新型冠状病毒肺炎潜伏期, 需确定新型冠状病毒肺炎的暴露时间和发病时间. 对于暴露时间, 对传播链清晰且流行病学调查资料准确的个案病例进行疾病潜伏期估计最佳, 其暴露时间相对明确. 新型冠状病毒肺炎以经呼吸道飞沫和密切接触传播为主要传播途径, 在相对密闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶情况下也存在经气溶胶传播的可能^[1]. 由于其传播途径的多样性、可能多次暴露于同一传染源或不同传染源等原因, 常常难以明确患者的准确暴露

引用格式: 万时雨, 刘珏, 刘民. 新型冠状病毒肺炎潜伏期的研究进展. 科学通报, 2021, 66: 1802–1811

Wan S Y, Liu J, Liu M. Progress on the incubation period of COVID-19 (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 1802–1811, doi: [10.1360/TB-2020-0698](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0698)

时间,而仅能获得可能的暴露时间区间.对于发病时间,可根据新型冠状病毒肺炎疾病诊断标准进行判断,即为新型冠状病毒肺炎疾病患者首次出现症状的时间.

2 新型冠状病毒肺炎潜伏期估计方法

新型冠状病毒肺炎潜伏期的估计,通常是在对潜伏期分布特点了解和假设的基础上,根据确诊病例的流行病学资料,拟合适宜的参数分布,进而估计出新型冠状病毒肺炎的中位或平均潜伏期及其95%置信区间.常用的分布包括对数正态分布、Weibull分布、Gamma分布等.可同时拟合多种分布,根据赤池信息准则(Akaike Information Criterion, AIC)或极大似然法确定合适的参数分布,并依此计算中位或平均潜伏期.

(1) 对数正态分布: 设 x 是取值为正数的连续随机变量, $\ln x \sim N(\mu, \sigma^2)$, X 的概率密度为

$$f(x, \mu, \sigma) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(\ln x - \mu)^2\right], & x > 0, \\ 0, & x \leq 0, \end{cases}$$

(2) Gamma分布. 假设随机变量 X 为等到第 α 件事发生所需的等候时间, 密度函数为

$$f(x, \beta, \alpha) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\beta x}, x > 0,$$

其中 α 为形状参数(shape parameter), β 为逆尺度参数.

(3) Weibull分布. 设 X 是取值为非负数的连续随机变量, 其概率分布:

$$f(x, \lambda, k) = \begin{cases} \frac{k}{\lambda} \left(\frac{x}{\lambda}\right)^{k-1} e^{-\left(\frac{x}{\lambda}\right)^k}, & x \geq 0, \\ 0, & x < 0, \end{cases}$$

其中, x 为随机变量, $\lambda > 0$ 为比例参数(scale parameter), $k > 0$ 为形状参数(shape parameter).

在小样本研究中, 也有研究者不进行参数估计, 而直接根据流行病学调查资料, 直接计算描述确诊病例的平均潜伏期、中位潜伏期及其四分位数间距^[3]. 但由于COVID-19的潜伏期通常服从偏态分布, 直接描述可能形成有偏估计^[4].

3 不同研究中新型冠状病毒肺炎的潜伏期估计

我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中指出, COVID-19潜伏期为1~14 d, 多为3~7 d^[1].

自COVID-19疫情发生以来, 随着研究的深入, 越来越多的研究报道了COVID-19的潜伏期估计结果, 见表1. 由于研究对象、数据来源、估计方法的差异性, 不同研究对COVID-19的潜伏期估计结果存在一定差异(图1). 总体而言, 既往研究报道COVID-19的中位(或平均)潜伏期估计的范围为4.2~9.1 d, 多数在5.2~7.1 d.

3.1 参数估计法

Li等人^[5]使用武汉最先确诊的425名病例中有可获得流行病学数据病例的数据拟合对数正态分布, 计算平均潜伏期为5.2 d. Backer等人^[6]使用88位有武汉旅行史确诊病例的流行病学数据, 使用贝叶斯方法拟合Weibull、Gamma、对数正态分布, 发现Weibull拟合效果最佳, 据此计算中位潜伏期为6.4 d(95%CI: 5.6~7.7). 杜志成等人^[4]收集国家卫生健康委员会官方发布的具有明确流行病学数据的病例109例, 基于区间删失数据, 利用加速时间失效模型拟合对数正态、Gamma与Weibull分布, 并根据最大似然法确定使用Gamma分布, 计算中位潜伏期为5.1 d(IQR: 3.5~7.3). Sanche等人^[7]使用最初的24例(湖北以外), 但在发病前有武汉旅行史病例的流行病学数据, 通过最大似然法拟合Gamma分布, 计算平均潜伏期为4.2 d(95%CI: 3.5~5.1). Leung^[8]使用谷歌搜索获得的由媒体报道的、能获得详细暴露时间的175个病例, 根据是否有湖北旅行史进行分组, 并使用最大似然法分别拟合Weibull、对数正态和Gamma分布, 根据AIC确定Weibull分布具有最佳拟合效果, 据此计算出有湖北旅行史的病例平均潜伏期为1.8 d(95%CI: 1.0~2.7), 无湖北旅行史病例的平均潜伏期为7.2 d(95%CI: 6.1~8.4). Zhang等人^[9]收集湖北省以外30个省的8579个病例的流行病学数据, 使用49例无旅行史, 通过密切接触者追踪发现病例的流行病学数据拟合对数正态分布, 计算平均潜伏期为5.2 d(95%CI: 1.8~12.4).

3.2 直接计算法

Xu等人^[3]在浙江省7家医院中开展的多中心回顾性研究发现, 在62名确诊病例中, 有56名患者可以提供与COVID-19确诊或疑似患者的明确接触时间. 分析发现, 56名患者的中位潜伏期为4 d(IQR: 3~5), Jin等人^[10]回顾性收集浙江省651例病例的流行病学数据, 使用216例有详细暴露时间的病例, 并分有胃肠症状与无胃肠症状两亚组分别计算中位潜伏期, 发现有胃肠症状

表 1 不同研究对COVID-19潜伏期的估计^{a)}

Table 1 Estimates of the incubation period of COVID-19 in different studies

文献	发表期刊	研究日期	发表日期	研究地区	潜伏期估计资料	潜伏期估计方法	中位潜伏期(d)
[3]	<i>BMJ-British Medical Journal</i>	2020.1.10~1.26	2020.2.19	浙江省	对浙江省7所医院的56名有明确接触史的确诊病例的流行病学数据做回顾性研究	计算中位潜伏期	4(IQR: 3~5)
[4]	《中华流行病学杂志》	2020.1.3~1.29	2020.7.10	广东省、北京市、河南省、安徽省等16省市	收集各省市卫健委官方发布的具有明确流行病学数据的病例109例	基于区间删失数据,利用加速时间失效模型拟合对数正态、Gamma与Weibull分布	5.1(IQR: 3.5~7.3)
[5]	<i>The New England Journal of Medicine</i>	~2020.1.22 ^{e)}	2020.3.26	湖北省武汉市	使用武汉最先确诊的425名病例中可获得流行病学数据的病例数据	拟合对数正态分布	5.2 ^{b)} (95%CI: 4.1~7.0)
[6]	<i>Euro Surveillance</i>	2020.1.20~1.28	2020.2	广东省、上海市等21省市及法国、日本、尼泊尔、韩国、澳大利亚、越南、新加坡	使用88位有武汉旅行史的确诊病例的流行病学数据	使用贝叶斯方法拟合Weibull、Gamma、对数正态分布,发现Weibull拟合效果更好	6.4(95%CI: 5.6~7.7)
[7]	<i>Emerging Infectious Disease</i>	2020.1.15~1.30	2020.7	北京市、台湾、河南省等8省市及墨西哥	使用最初的24例湖北以外,但在发病前有武汉旅行史的病例的流行病学数据	拟合Gamma分布	4.2 ^{b)} (95%CI: 3.5~5.1)
[8]	<i>Infection Control and Hospital Epidemiology</i>	2020.1.20~2.12	2020.5	中国	使用谷歌搜索获得的由媒体报道的能获得详细暴露时间的175个病例,根据是否有湖北旅行史进行分组	使用最大似然法分别拟合Weibull、对数正态和Gamma分布,使用赤池信息统计量确定Weibull分布更符合现实数据	有湖北旅行史: 1.8 ^{b)} (95CI: 1.0~2.7) 无湖北旅行史: 7.2 ^{b)} (95CI: 6.1~8.4)
[9]	<i>Lancet Infectious Disease</i>	2020.1.19~2.17	2020.7	中国(除湖北省)	收集湖北省以外30个省份的8579个病例的流行病学数据,使用49例无旅行史,通过密切接触者追踪发现病例的流行病学数据	拟合对数正态分布	5.2 ^{b)} (95CI: 1.8~12.4)
[10]	<i>Gut</i>	2020.1.17~2.8	2020.6	浙江省	回顾性收集651例病例的流行病学数据,使用216例有详细暴露时间的病例,并分有胃肠症状与无胃肠症状两组计算中位潜伏期	计算中位潜伏期	有胃肠症状: 4(IQR: 3~7) 无胃肠症状: 5(IQR: 3~8)
[11]	<i>Journal of Medical Virology</i>	2020.1.31~2.16	2020.4.6	陕西省西安市	回顾性收集西安第八医院的32名确诊患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	儿童: 5 成人: 4
[12]	《中华结核和呼吸杂志》	2020.1.24~2.16	2020.6.12	河南省南阳市	采取回顾性研究,纳入1.24~2.16河南省南阳市各定点医院上报的患者病例资料	计算平均潜伏期	一代病例: 5.4 ^{b)} 二代病例: 6.7 ^{b)}
[13]	<i>Epidemiology and Health</i>	~2020.1.20 ^{e)}	2020.2.9	韩国	收集韩国早期确诊的28个病例的流行病学数据	计算中位数潜伏期	3.0
[14]	<i>Influenza and Other Respiratory Viruses</i>	~2020.1.23 ^{e)}	2020.8.7	中国(除湖北省)	提取中国公共卫生事件监测系统中1月23日之前的168名在湖北以外确诊的患者的流行病学数据	拟合对数正态分布	5.3 ^{b)} (95%CI: 4.6~6.0)
[15]	《中国呼吸与危重症监护杂志》	2020.1.21~1.27	2020.3.2	江西省	纳入1.21~1.27南昌大学第一附属医院首批收治的49例新冠肺炎患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	4.7
[16]	<i>The New England Journal of Medicine</i>	~2020.1.29 ^{e)}	2020.4.30	中国(除湖北省)	使用中国大陆30个省、自治区、直辖市的552所医院收集的1099名确诊者中有详细流行病学数据的291名患者数据	计算中位潜伏期	4 (IQR: 2~7)

(续表1)

文献	发表期刊	研究日期	发表日期	研究地区	潜伏期估计资料	潜伏期估计方法	中位潜伏期(d)
[17]	<i>Journal of Clinical Medicine</i>	~2020.1.31 ^{e)}	2020.2.17	湖北省、广东省、上海市等20省及日本、巴伐利亚	使用56名(不包含武汉居民)与158名(包含武汉居民)的流行病学数据	拟合对数正态分布	武汉以外: 4.3 ^{b)} (95CI: 3.5~5.1) 包括武汉: 5.0 ^{b)} (95CI: 4.4, 5.6)
[18]	<i>Transboundary and Emerging Diseases</i>	2020.1.22~2.6	2020.7.28	江苏省	回顾性收集56名确诊病例的流行病学数据	拟合对数正态分布	5.4(95%CI: 4.5~6.3)
[19]	<i>The Journal of Infectious Diseases</i>	2020.1.19~2.8	2020.6.16	中国(除湖北省)	收集7015例确诊患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	5(IQR: 2~8)
[20]	<i>Infectious Diseases</i>	2020.1.25~2.8	2020.7.31	浙江省杭州市	回顾性收集10例在萧山第一人民医院确诊的同一航班的患者	计算中位潜伏期	3(IQR: 2~7)
[21]	<i>European Respiratory Journal</i>	2020.1.19~2.9	2020.8.27	浙江省	回顾性收集浙江大学第一附属医院确诊的80名患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	5(IQR: 2~10)
[22]	<i>Journal of Infection</i>	2020.1.10~2.10	2020.4	北京市	对2月10日使用北京市急救服务的262个病例进行回顾性调查	计算中位潜伏期	6.7
[23]	<i>Quarterly Journal of Medicine</i>	2020.1.20~2.11	2020.7.1	浙江省	收集浙江省5所医院的88名实验室确诊病例与3名临床确诊病例的流行病学数据	计算中位潜伏期	6(IQR: 3~8)
[24]	<i>European Respiratory Journal</i>	2020.1.5~2.12	2020.6.4	湖北省武汉市	收集武汉35名确诊患者和2名高度疑似患者的流行病学数据	拟合对数正态分布	4.5 ^{b)} (95%CI: 3.0~6.4)
[25]	<i>International Journal of Infectious Diseases</i>	2020.1.21~2.14	2020.6	河南省	收集河南省1212名确诊病例的流行病学数据	拟合对数正态分布	7(IQR: 4~11)
[26]	<i>Science Advances</i>	~2020.2.15 ^{e)}	2020.8.14	中国(除湖北省)	使用湖北以外的12963名确诊患者的流行病学数据	新建立一种更新过程来估计潜伏期的分布	7.76(95%CI: 7.02~8.53)
[27]	<i>Annals of Translational Medicine</i>	~2020.2.15 ^{e)}	2020.5	上海市	使用上海21名确诊患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	17.6(IQR: 5~34)
[28]	<i>Journal of Infection and Public Health</i>	2020.1.16~2.17	2020.9	湖北省荆州市	回顾性收集荆州市136名住院患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	6(IQR: 4~11)
[29]	<i>Journal of Clinical Virology</i>	2020.1.23~2.18	2020.6	重庆市	收集重庆市确诊的10名患者的流行病学数据	计算平均潜伏期	7 ^{b)}
[30]	<i>Pediatric Pulmonology</i>	2020.1.8~2.19	2020.6	湖南省长沙市	收集长沙市公共卫生救治中心在1.8~2.19间所有住院儿童的流行病学数据并随访至2.26, 使用6例与感染者有明确的密切接触的儿童的数据	计算中位潜伏期	7.5
[31]	<i>Transboundary and Emerging Diseases</i>	~2020.2.19 ^{e)}	2020.7	上海市	回顾性收集333名上海市确诊患者的流行病学数据, 使用其中132例	拟合Gamma分布	7.2(95%CI: 6.4~7.9)
[32]	《中华流行病学杂志》	2020.1~2.20	2020.5.13	浙江省宁波市	收集宁波市15起聚集性疫情中患者的流行病学数据	拟合Gamma分布	6.11 ^{b)}
[33]	《中国感染控制杂志》	2020.1.23~2.20	2020.3.17	甘肃省	收集甘肃省的91例确诊患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	6
[34]	<i>Travel Medicine and Infectious Disease</i>	2020.1.25~2.20	2020.5.31	四川省	收集四川省511例确诊病例的流行病学数据	计算中位潜伏期	6
[35]	<i>Scientific Report</i>	2020.1.20~2.23	2020.8.13	北京市	收集解放军总医院第五医学中心的65名确诊病例的流行病学数据	计算中位潜伏期	6(IQR: 4~10)

(续表1)

文献	发表期刊	研究日期	发表日期	研究地区	潜伏期估计资料	潜伏期估计方法	中位潜伏期(d)
[36]	<i>Annals of Internal Medicine</i>	2020.1.4~2.24	2020.5.5	中国(除湖北省)	使用181名确诊的、湖北省以外的病例的流行病学数据	拟合对数正态分布	5.1(95%CI: 4.5~5.8)
[37]	<i>eLife</i>	2020.1.21~2.26	2020.6.22	天津 新加坡	使用新加坡93例确诊患者和天津135例确诊患者的流行病学数据	拟合Gamma分布	新加坡: 5.99 ^{b)} (95%CI: 4.97, 7.14) 天津: 8.68 ^{b)} (7.72, 9.7)
[38]	《山东大学学报(医学版)》	~2020.2.27 ^{c)}	2020.4.7	山东省济南市	下载截至2.27的新新冠肺炎传染病报告卡中相关内容, 结合确诊患者的个案流行病学调查报告	计算中位潜伏期	9
[39]	<i>Risk Management and Healthcare Policy</i>	2020.1.20~2.29	2020.8.11	湖北省十堰市	收集湖北省十堰市180名确诊患者的流行病学数据	拟合Weibull分布	5.8(95%CI: 5.4~6.7)
[40]	<i>Epidemiology and Infection</i>	2020.1.20~2.29	2020.6.19	湖北省十堰市	收集湖北省十堰市672名确诊患者的流行病学数据	拟合Weibull分布	5.8(95%CI: 4.8~6.0)
[41]	<i>Journal of Medical Virology</i>	~2020.2.29 ^{c)}	2020.6.15	浙江省	收集43例确诊儿童的流行病学数据	计算平均潜伏期	9.1 ^{b)}
[42]	<i>Lancet Infectious Diseases</i>	~2020.2 ^{c)}	2020.5	湖北省武汉市	使用多个发表的确诊数据集中的流行病学数据	拟合埃朗分布	5.2(95%CI: 4.1~7.0)
[43]	<i>International Journal of Epidemiology</i>	2020.1.18~3.2	2020.6.30	中国香港	收集香港确诊的最初100名患者的流行病学数据	拟合对数正态分布	4.2(95%CI: 4.0~4.5)
[44]	《中南大学学报(医学版)》	2020.1.19~3.3	2020.7.28	河南省郑州市	回顾性分析郑州市第六医院收治的71名患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	7
[45]	<i>BMC Medicine</i>	2020.1.15~3.15	2020.8.6	中国	使用85名有明确潜伏期的儿童的流行病学数据	计算中位潜伏期	9(IQR: 6~13)
[46]	<i>Journal of Korean Medical Science</i>	2020.2.22~3.26	2020.9.21	韩国	回顾性收集韩国蔚山大学医院的40名患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	5(IQR: 4~6)
[47]	<i>Biometrics</i>	~2020.3.31 ^{c)}	2020.7.6	中国	回顾性收集198例有明确症状出现时间的患者的流行病学数据	拟合Gamma分布	8.5(95%CI: 7.22~9.15)
[48]	<i>International Journal of Hygiene and Environmental Health</i>	~2020.3.31 ^{c)}	2020.7	中国(除湖北省)	回顾性收集14829名确诊患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	7(IQR: 4.5~10)
[49]	<i>International Journal of Infectious Disease</i>	2020.1.23~3.31	2020.8.6	韩国	从政府网站上获取韩国具有明确接触史的35位确诊患者的流行病学数据	拟合对数正态分布	2.87(95%CI: 2.33~3.5)
[50]	<i>BMC Infectious Diseases</i>	2020.1.1~4.3	2020.7.2	北京市	回顾性收集585名确诊病例和17名无症状感染者流行病学数据	使用蒙特卡洛过程计算潜伏期均值	6.3 ^{b)} (95%CI: 6.0~6.6)
[51]	<i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>	2020.3.9~4.5	2020.8.14	苏丹	回顾性收集82名有本地接触史的患者, 使用其中15例有明确暴露时间的患者的流行病学数据	计算中位潜伏期	5(IQR: 5)
[52]	<i>Ciencia & Saude Coletiva</i>	2020.3~5	2020.9	阿根廷	回顾性收集阿根廷布兰卡港18名二代感染者的流行病学数据	拟合对数正态分布	7.9(95%CI: 4.6, 11.1)

a) 不包括未经同行评议的预印本文献; b) 平均潜伏期; c) 波浪线代表文献中未具体提及从何时开始收集数据

图 1 (网络版彩色) 不同研究报道的新型冠状病毒肺炎潜伏期. 标记的为潜伏期(incubation period)的四分位数间距(IQR), 未作标记的为潜伏期的95%CI
Figure 1 (Color online) Incubation period of COVID-19 reported in different studies. Marked ones are shown as the IQR of incubation period and unmarked ones are shown as 95%CI

病例的中位潜伏期为4 d(IQR: 3~7), 而无胃肠症状的病例的中位潜伏期为5 d(IQR: 3~8). Han等人^[11]回顾性收集西安第八医院的32名确诊患者的流行病学数据, 分为儿童和成人两亚组计算中位潜伏期, 发现儿童的中位潜伏期为5 d, 成人的中位潜伏期为4 d, 且组间没有显著差异. 孙潺等人^[12]采取回顾性研究, 纳入1月24日~2月16日河南省南阳市各定点医院上报的患者病例资料, 计算一代病例的平均潜伏期为5.4 d, 二代病例的平均潜伏期为6.7 d. 各研究对潜伏期的估计见表1.

4 小结

由于研究对象、数据来源、估计方法的不同, 各研究对COVID-19的潜伏期估计结果存在一定差异. 既往研究报道COVID-19的中位(或平均)潜伏期估计的范围为4.2~9.1 d, 多数在5.2~7.1 d. 既往研究所估计的COVID-19的中位潜伏期约为5.9 d(95%CI: 2.98~10.51), 平均潜伏期约为5.7 d(95%CI: 4.3~8.9). 其中, 直接计算法研究中所估计的COVID-19中位潜伏期约为5.2 d(95%CI: 3.0~11.9), 参数估计法研究中对中位潜

伏期的估计约为5.25 d(95%CI: 3.57~8.19). 由于其传播途径的多样性、可能多次暴露于同一传染源或不同传染源等原因, 常常难以明确患者的准确暴露时间, 而仅能获得可能的暴露时间区间, 给潜伏期的准确估计带来一定难度. 直接使用确诊病例的流行病学数据计算中位潜伏期可能会因为收集数据的偏倚而产生有偏估计, 而对数正态分布、Weibull分布与Gamma都拥有比例参数与形状参数, 可以通过数据拟合合适的分布, 从而得出对潜伏期更精确的估计. 不同方法的选择取决于数据及应用场景. 例如疫情暴发初期, 在通过现场流行病学调查快速获得小样本的感染者潜伏期资料时, 根据边处置边应对的原则, 此时宜采用直接估计法进行快速估计, 以及时指导防控决策. 而随着疫情进展, 当获及更多流行病学调查资料时, 参数估计法则为更优的选择, 选择最优方法进行估计. 无论何种方法, 数据的准确性至关重要. 因此在调查时应尽量减少回忆偏倚, 以获得相对准确的各时间点数据; 同时可以以传播链清晰的传染者-被传染者对为研究对象, 获得更为准确的潜伏期估计.

参考文献

- Liu M, Liu X, Liang W N. Handbook of Basic Epidemiological Knowledge on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-110 Questions & Answers. Beijing: Peking University Medical Press, 2020 [刘民, 刘霞, 梁万年. 新型冠状病毒肺炎流行病学知识110问. 北京: 北京大学医学出版社, 2020]
- Levkovich I, Shinan-Altman S. Impact of the COVID-19 pandemic on stress and emotional reactions in Israel: A mixed-methods study. *Int Health*, 2020, doi: 10.1093/inthealth/ihaa081
- Xu X W, Wu X X, Jiang C G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ-Brit Med J*, 2020, 368: m606
- Du Z C, Gu J, Li J H, et al. Estimating the distribution of COVID-19 incubation period by interval-censored data estimation method (in Chinese). *Chin J Epidemiol*, 2020, 41: 1000-1003 [杜志成, 顾菁, 李菁华, 等. 基于区间删失数据估计方法的COVID-19潜伏期分布估计. 中华流行病学杂志, 2020, 41: 1000-1003]
- 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: 1199-1207
- 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: 2000062
- Sanche S, Lin Y T, Xu C, et al. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26: 1470-1477
- Leung C. The difference in the incubation period of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection between travelers to Hubei and nontravelers: The need for a longer quarantine period. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020, 41: 594-596
- Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei Province, China: A descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20: 793-802
- Jin X, Lian J S, Hu J H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 2020, 69: 1002-1009
- Han Y N, Feng Z W, Sun L N, et al. A comparative-descriptive analysis of clinical characteristics in 2019-coronavirus-infected children and adults. *J Med Virol*, 2020, 92: 1596-1602
- Sun C, Zhang X B, Dai Y, et al. Clinical analysis of 150 cases of 2019 novel coronavirus infection in Nanyang City, Henan Province (in Chinese).

- Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 6: 503–508 [孙潺, 张轩斌, 代岩, 等. 河南省南阳市150例2019新型冠状病毒感染患者临床特征分析. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 6: 503–508]
- 13 Ki M. Task force for 2019-nCoV. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health*, 2020, 42: e2020007
 - 14 Ren X, Li Y, Yang X, et al. Evidence for pre-symptomatic transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, doi: 10.1111/irv.12787
 - 15 Xiang T X, Liu J M, Xu F, et al. Analysis of clinical characteristics of 49 patients with coronavirus disease 2019 in Jiangxi (in Chinese). *Chin J Respir Crit Care Med*, 2020, 19: 154–160 [向天新, 刘家明, 许飞, 等. 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19: 154–160]
 - 16 Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1708–1720
 - 17 Linton N M, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med*, 2020, 9: 538
 - 18 Bao C J, Pan E C, Ai J, et al. COVID-19 outbreak following a single patient exposure at an entertainment site: An epidemiological study. *Transbound Emerg Dis*, 2020, doi: 10.1111/tbed.13742
 - 19 Nie X Q, Fan L Y, Mu G, et al. Epidemiological characteristics and incubation period of 7015 confirmed cases with coronavirus disease 2019 outside Hubei Province in China. *J Infect Dis*, 2020, 222: 26–33
 - 20 Yang N B, Shen Y F, Shi C W, et al. In-flight transmission cluster of COVID-19: A retrospective case series. *Infect Dis*, 2020, 52: 891–901
 - 21 Lou B, Li T D, Zheng S F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J*, 2020, 56: 2000763
 - 22 Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*, 2020, 80: 401–406
 - 23 Qian G Q, Yang N B, Ding F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM-An Int J Med*, 2020, 113: 474–481
 - 24 Wang X, Zhou Q, He Y, et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J*, 2020, 55: 2000544
 - 25 Wang P, Lu J A, Jin Y, et al. Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan, China. *Int J Infect Dis*, 2020, 95: 391–398
 - 26 Qin J, You C, Lin Q, et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv*, 2020, 6: eabc1202
 - 27 Xie S S, Zhang G L, Yu H, et al. The epidemiologic and clinical features of suspected and confirmed cases of imported 2019 novel coronavirus pneumonia in north Shanghai, China. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 637
 - 28 Zhao C, Xu Y, Zhang X, et al. Public health initiatives from hospitalized patients with COVID-19, China. *J Infect Public Health*, 2020, 13: 1229–1236
 - 29 Xia X Y, Wu J, Liu H L, et al. Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of COVID-19. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104360
 - 30 Shen Q, Guo W, Guo T, et al. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55: 1424–1429
 - 31 Yu X, Sun X D, Cui P, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 333 confirmed cases with coronavirus disease 2019 in Shanghai, China. *Transbound Emerg Dis*, 2020, 67: 1697–1707
 - 32 Pan X Q, Chen Y, Wang A H, et al. Study on transmission dynamic of 15 clusters of coronavirus disease 2019 cases in Ningbo (in Chinese). *Chin J Epidemiol*, 2020, 41: 700–704 [潘兴强, 陈奕, 王爱红, 等. 宁波市15起新型冠状病毒肺炎聚集性疫情的传播力研究. 中华流行病学杂志, 2020, 41: 700–704]
 - 33 Wang X J, Gao J, Wang X B, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19 in Gansu Province (in Chinese). *Chin J Infect Control*, 2020, 19: 223–226 [王小军, 高婧, 王小博, 等. 甘肃省新型冠状病毒肺炎病例的临床及流行病学特征. 中国感染控制杂志, 2020, 19: 223–226]
 - 34 Kong W, Wang Y, Hu J, et al. Comparison of clinical and epidemiological characteristics of asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection: A multi-center study in Sichuan Province, China. *Travel Med Infect Dis*, 2020, 37: 101754
 - 35 Liu F F, Ji C C, Luo J J, et al. Clinical characteristics and corticosteroids application of different clinical types in patients with corona virus disease 2019. *Sci Rep*, 2020, 10: 13689
 - 36 Lauer S A, Grantz K H, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*, 2020, 172: 577–582
 - 37 Tindale L C, Stockdale J E, Coombe M, et al. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. *eLife*, 2020, 9: e57149
 - 38 Li X R, Geng X Y, Zhao X D, et al. A comprehensive analysis of 47 COVID-19 cases in Jinan City (in Chinese). *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2020, 58: 23–27 [李新蕊, 耿兴义, 赵小冬, 等. 济南市47例新型冠状病毒肺炎疫情流行综合分析. 山东大学学报(医学版), 2020, 58: 23–27]
 - 39 Dai J Y, Yang L, Zhao J. Probable longer incubation period for elderly COVID-19 cases: Analysis of 180 contact tracing data in Hubei Province,

- China. Risk Manag Healthc Policy, 2020, 13: 1111–1117
- 40 Yang L, Dai J, Zhao J, et al. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: Analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei Province, China. *Epidemiol Infect*, 2020, 148: e117
- 41 Hua C Z, Miao Z P, Zheng J S, et al. Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*, 2020, 92: 2804–2812
- 42 Kucharski A J, Russell T W, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: A mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20: 553–558
- 43 Lai C K C, Ng R W Y, Wong M C S, et al. Epidemiological characteristics of the first 100 cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hong Kong Special Administrative Region, China, a city with a stringent containment policy. *Int J Epidemiol*, 2020, 49: 1096–1105
- 44 Xiao M M, Hou M J, Liu X H, et al. Clinical characteristics of 71 patients with coronavirus disease 2019 (in Chinese). *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2020, 45: 790–796 [肖苗苗, 侯明杰, 刘旭辉, 等. 71例2019冠状病毒病临床特征分析. 中南大学学报(医学版), 2020, 45: 790–796]
- 45 Guo C X, He L, Yin J Y, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med*, 2020, 18: 250
- 46 Jeong T H, Pak C, Ock M, et al. Real asymptomatic SARS-CoV-2 infection might be rare: The importance of careful interviews and follow-up. *J Korean Med Sci*, 2020, 35: e333
- 47 Deng Y, You C, Liu Y, et al. Estimation of incubation period and generation time based on observed length-biased epidemic cohort with censoring for COVID-19 outbreak in China. *Biometrics*, 2020, doi: 10.1111/biom.13325
- 48 You C, Deng Y, Hu W, et al. Estimation of the time-varying reproduction number of COVID-19 outbreak in China. *Int J Hyg Environ Health*, 2020, 228: 113555
- 49 Chun J Y, Baek G, Kim Y. Transmission onset distribution of COVID-19. *Int J Infect Dis*, 2020, 99: 403–407
- 50 Wang X, Pan Y, Zhang D, et al. Basic epidemiological parameter values from data of real-world in mega-cities: The characteristics of COVID-19 in Beijing, China. *BMC Infect Dis*, 2020, 20: 526
- 51 Wong J, Chaw L, Koh W C, et al. Epidemiological investigation of the first 135 COVID-19 cases in Brunei: Implications for surveillance, control, and travel restrictions. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 103: 1608–1613
- 52 Viego V, Geri M, Castiglia J, et al. Período de incubación e intervalo serial para COVID-19 en una cadena de transmisión en Bahía Blanca (Argentina). *Ciênc Saúde Coletiva*, 2020, 25: 3503–3510

Summary for “新型冠状病毒肺炎潜伏期的研究进展”

Progress on the incubation period of COVID-19

Shiyu Wan, Jue Liu^{*} & Min Liu^{*}

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

^{*} Corresponding authors, E-mail: jueliu@bjmu.edu.cn; liumin@bjmu.edu.cn

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an emerging infectious disease caused by SARS-CoV-2. Effective treatments are still lacking. The incubation period of COVID-19 is the period between the infection of an individual by a pathogen (SARS-CoV-2) and the manifestation of the illness or disease. The incubation period is one of the important epidemiological parameters of infectious diseases. The study of the incubation period of COVID-19 is of great significance for better understanding the natural history of the disease, tracing the source of infection, determining the detention, quarantine and isolation of contacts, determining the time of immunization, and making prevention and control measures. This study mainly reviews the progress of the incubation period of COVID-19. In previous studies, a direct calculation or parameter estimation method is usually used to estimate the incubation period, and the commonly used distributions are lognormal distribution, Weibull distribution, Gamma distribution, etc. Due to the differences in the study population, data sources and estimation methods, there are differences in the estimation results of the incubation period of COVID-19 in various studies. The estimated median incubation period for COVID-19 was about 5.9 d (95%CI: 2.98–10.51) and the average incubation period was about 5.7 d (95%CI: 4.3–8.9). The median incubation period for COVID-19 was estimated to be about 5.2 d (95%CI: 3.0–11.9) in studies using the direct calculation method, and about 5.25 d (95%CI: 3.57–8.19) in studies using the parameter estimation method. To calculate the incubation period of COVID-19, it is important to accurately collect the date of exposure and the date of symptoms onset. Due to the diversity of COVID-19 transmission routes and the possibility of multiple exposures to the same source of infection or to different sources of infection, it is often difficult to determine the exact exposure time for some patients, which brings the difficulty to the accurate estimation of the incubation period. The choice of methods depends on the epidemiological data of the study population and application scenarios. For example, in the early stage of an outbreak, when the incubation period data of small samples of infected persons are quickly obtained through field epidemiological investigation, it is advisable to adopt the direct calculation method for rapid estimation and timely guidance for prevention and control measures. As the epidemic progresses, when more epidemiological survey data are available, the parameter estimation method is a better choice. The optimal method can be selected for estimation. Either direct calculation or parameter estimation method, the accuracy of the data is crucial. Therefore, the recall bias should be minimized to obtain relatively accurate data at each key time point. At the same time, a more accurate estimate of the incubation period can be obtained by taking the infector-infected pairs with a clear transmission chain as the study population.

SARS-CoV-2, COVID-19, incubation period, emerging infectious diseases

doi: [10.1360/TB-2020-0698](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0698)