基于SEIAQR动力学模型的突发疫情预测

常瑜洋,郑梦凡,杜彦斌*

河南科技大学数学与统计学院,河南 洛阳

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

科学的预测传染病的发展规律对疫情防控至关重要。本文在经典的SEIR模型的基础上考虑到无症状感染者和隔离措施,提出SEIAQR动力学模型,且潜伏者和无症状感染者均具有传染性。基于第二代再生矩阵的方法计算基本再生数 R_0 的表达式,并进行了灵敏度分析。数据拟合结果表明,SEIAQR模型预测结果与真实数据比较吻合,可以较好地描述疫情的早期传播规律。最后,根据参数敏感性分析结果为突发疫情防控提出了合理建议。

关键词

SEIAQR模型,指数模型,基本再生数,灵敏度分析

Forecast of Sudden Epidemic Based on SEIAQR Dynamic Model

Yuyang Chang, Mengfan Zheng, Yanbin Du*

College of Mathematics and Statistics, Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Scientific prediction of the development trend of infectious diseases is essential for epidemic prevention and control. In this paper, we consider a SEIAQR dynamic model with asymptomatic infected persons and isolation chambers, and both the latent and asymptomatic infected persons are infectious. The expression of basic regeneration number is calculated based on the second generation regeneration matrix method, and the sensitivity analysis is carried out. The data fitting results showed that the prediction results of SEIAQR model are in good agreement with the real data

______ *通讯作者。

文章引用: 常瑜洋, 郑梦凡, 杜彦斌. 基于 SEIAQR 动力学模型的突发疫情预测[J]. 应用数学进展, 2023, 12(5): 2613-2621. DOI: 10.12677/aam.2023.125262

and can better describe the early transmission law of the epidemic. Finally, according to the results of parameter sensitivity analysis, some suggestions for epidemic prevention and control were put forward.

Keywords

SEIAQR Model, Exponential Model, Basic Regeneration Number, Sensitivity Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0). http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



Open Access

1. 背景介绍

回顾 COVID-19 疫情已经持续了两年多,给世界人民带来了沉重的灾难。特别是奥密克戎变异株传入我国以来,我国疫情呈现出点多、面广、频发的特点[1],轻症和无症状感染者比例比较高,多个地区发生局部性聚集性疫情,甚至发生学校聚集性疫情,比如杭州、吉林、上海、郑州等地相继出现的新冠疫情。COVID-19 爆发以来,各个领域研究者积极对新冠疫情数据进行研究分析,包括:流行病学方法、机器学习方法、建立传染病微分方程模型等。其中,传染病动力学模型由于能形象的揭示疫情的传播机制而深受大家喜欢,SIR,SEIR 以及改进的 SEIR 模型被广泛建立,其中以 SEIR 模型最为普遍[2] [3] [4] [5]。然而,模型却没有考虑到无症状感染者对疫情传播的影响[6]。

由于疫情错综复杂,导致很多模型预测不够准确,总结原因存在以下几点局限性: 1)模型简单;现有研究难以全面考虑疫情发展与防控中的部分重要因素,比如:核酸检测和隔离手段; 2)病毒的不断变异,存在大量的无症状感染者; 3)模型参数的不断变化;随着疫情发展和各种措施实行,模型参数在不断发生变化。上海疫情自3月初被发现到持续爆发就是因为存在大量的无症状感染者,隐藏了传播途径、导致未能及时发现,采取防控措施。因此,本文我们在SEIR模型的基础上考虑到存在大部分无症状感染者和核酸检测等隔离措施,建立一类参数服从指数分布的SEIAQR模型,且潜伏期和隐性感染者均具有传染性,并将模型应用到上海疫情的追踪预测中,为以后可能的突发疫情提供防控经验。

2. SEIAOR 动力学模型建立

我们将疫情期间总人口划分为六个不同的仓室: 易感者(S)、潜伏期患者(E)、无症状感染者(A)、显性感染者(I)、隔离确诊治疗者(Q)和移出者(R)。其中,移出者人数 = 恢复者人数 + 死亡人数 + 隔离的无症状人数。在建立模型之前,我们做出如下假设:

- 1) 人群种类均匀混合,不考虑人群的大规模迁入和迁出。且短期内,不考虑人口的自然出生和死亡率。
 - 2) 人群普遍具有易感性,且只考虑人传人的传播方式。
 - 3) 具有潜伏期, 且潜伏期具有一定的传染性。
 - 4) 具有比例为1-p的无症状感染者,且无症状感染者具有传染性。
 - 5) 感染者 I 和无症状感染者 A 一旦被发现隔离,视为无感染他人的能力。
 - 6) 恢复者短期内不再考虑成为易感人群。

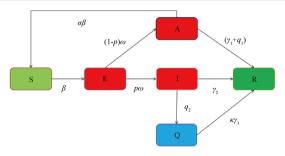


Figure 1. SEIAQR model with asymptomatic infected individuals and isolation compartments

图 1. 带无症状感染者和隔离仓室的 SEIAOR 模型

上述模型结构(图 1)用数学模型表示为:

$$\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} = \frac{-c\beta S \left[\sigma E + \eta A + I\right]}{N},$$

$$\frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}t} = \frac{c\beta S \left[\sigma E + \eta A + I\right]}{N} - \omega E,$$

$$\frac{\mathrm{d}A}{\mathrm{d}t} = (1 - p)\omega E - (\gamma_1 + q_1)A,$$

$$\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} = p\omega E - (\gamma_2 + q_2)I,$$

$$\frac{\mathrm{d}Q}{\mathrm{d}t} = q_2 I - \kappa \gamma_3 Q,$$

$$\frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = (\gamma_1 + q_1)A + \gamma_2 I + \kappa \gamma_3 Q,$$
(1)

其中,c 是潜伏者、无症状感染者、感染者每天接触易感者的平均人数, β 是感染者的传染概率, σ 是 潜伏期患者传染概率衰减因子、η是无症状感染者传染概率衰减因子、ω是潜伏者转化为感染者的速率, q_1 是无症状感染者被隔离的比例, q_2 是感染者被确诊隔离的比例,p是显性感染者所占的比例, γ_1 是无 症状感染者的恢复速率, γ_2 是显性感染者的恢复速率, γ_3 是确诊治疗者的移出速率。移出速率定义如下:

$$\kappa(t) = 1 - \frac{\kappa_m}{1 + a e^{b(t-1)}},\tag{2}$$

其中, κ_m 是当前条件下确诊患者的最大恢复率,a是指数增长系数,b是恢复指数递增速率。

3. 基本再生数表达式

系统(1)的前五个方程不依赖于第六个方程,因此我们只需要研究下列子系统[7]:

$$\begin{cases}
\frac{dS}{dt} = \frac{-c\beta S \left[\sigma E + \eta A + I\right]}{N}, \\
\frac{dE}{dt} = \frac{c\beta S \left[\sigma E + \eta A + I\right]}{N} - \omega E, \\
\frac{dA}{dt} = (1 - p)\omega E - (\gamma_1 + q_1)A, \\
\frac{dI}{dt} = p\omega E - (\gamma_2 + q_2)I, \\
\frac{dQ}{dt} = q_2 I - \kappa \gamma_3 Q,
\end{cases} \tag{3}$$

令 $x = (E, A, I, Q, S)^{T}$, 则模型(3)可以改写为:

$$\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = F(x) - V(x)$$

其中,

$$F(x) = \begin{pmatrix} \frac{c\beta S(\sigma E + \eta A + I)}{N} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, V(x) = \begin{pmatrix} \omega E \\ -(1 - P)\omega E + (\gamma_1 + q_1)A \\ -P\omega E + (\gamma_2 + q_2)I \\ -q_2 I + \kappa \gamma_3 Q \\ \frac{c\beta S(\sigma E + \eta A + I)}{N} \end{pmatrix}$$

分别计算 F(x),V(x) 关于 $x = (E,A,I,Q,S)^{T}$ 的全导数得:

$$F = \begin{pmatrix} \frac{c\beta\sigma S}{N} & \frac{c\beta\eta S}{N} & \frac{c\beta S}{N} & 0 & \frac{c\beta\left(\sigma E + \eta A + I\right)}{N} \\ & & 0 & \\ & & 0 & \\ & & 0 & \\ \end{pmatrix},$$

$$V = \begin{pmatrix} \omega & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -(1-P)\omega & \gamma_1 + q_1 & 0 & 0 & 0 \\ -P\omega & 0 & \gamma_2 + q_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -q_2 & \kappa\gamma_3 & 0 \\ \frac{c\beta\sigma S}{N} & \frac{c\beta\eta S}{N} & \frac{c\beta S}{N} & 0 & \frac{c\beta\left(\sigma E + \eta A + I\right)}{N} \end{pmatrix},$$

则由下一代再生矩阵可得基本再生数表达式:

$$R_{0} = \rho \left(FV^{-1} \Big|_{E_{0}} \right) = c\beta \left\{ \frac{\sigma}{\omega} + \frac{\eta (1 - p)}{\gamma_{1} + q_{1}} + \frac{p}{\gamma_{2} + q_{2}} \right\}. \tag{4}$$

4. 实例分析

4.1. 数据来源

疫情数据来自于国家卫健委、中国疾病控制预防中心发布的每日疫情信息,收集整理得到 2022 年 3 月 19 日至 4 月 18 日上海的新冠肺炎每日新增确诊患者人数、新增无症状感染者人数、现存感染人数、累积感染人数、累计治愈病例数及死亡病例数。人口学数据来自国家统计局公布的 2021 年年底上海市总人口数据。

4.2. 参数估计

首先,通过查阅大量文献资料获得一致的参数赋值: c, σ , η , ω , γ_1 , γ_2 , γ_3 。接着,基于 2022 年 3 月 19 日~4 月 18 日官网公布的每日治愈病人总数、累计死亡病例数和累计确诊人数,得到治愈率和死亡率数据。根据提出的指数型模型(2),进行数据拟合,利用最小二乘法求得模型中未知参数 a=18, b=-0.14。

因此得到确诊治疗病人移出率函数模型表达式: $\kappa(t)=1-\frac{0.93}{1+18e^{-0.14(t-1)}}$, 数据拟合结果见图 2。

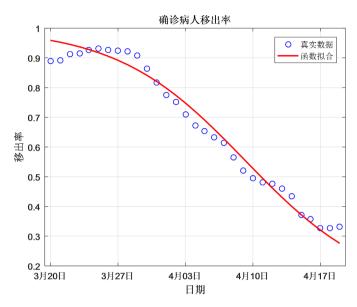


Figure 2. Fitting of the removal rate function of confirmed cases **图** 2. 确诊病例移除率函数拟合

未知参数 β,q_1 和 q_2 需要通过借助 Berkeley Madonna 和 Matlab 软件,采用最小二乘算法进行求解

$$\min_{c,\omega,\beta,q_1,q_2,\gamma} \left\lVert I\left(c,\omega,\beta,q_1,q_2,\gamma\right) - I_{\text{FF}} \right\rVert$$

另外,模型中含有 6 个初值变量,分别为易感者 S(0)、潜伏者 E(0)、无症状感染者 A(0)、显性感染者 I(0)、隔离确诊患者 Q(0)、移出者 R(0)。其中,初值 S(0),A(0),I(0),R(0)和 Q(0)可以由真实疫情数据得到,E(0)由后两天新增确诊病例数和新增无症状感染数据得到。具体参数估计结果见表 1。

Table 1. Meaning and estimated value of parameters in the model 表 1. 模型中参数含义以及估计值

参数	含义	估计值	来源
β	初始传染概率	0.04	数据拟合
ω	潜伏期到发病的速率	1/3.18	文献[8]
c	感染者平均日接触率	10	文献[9]
$\gamma_{_1}$	无症状患者恢复速率	1/7	文献[10]
γ_2	显性感染者恢复速率	1/12	文献[10]
γ_3	确诊治疗者恢复速率	1/10	文献[10]
σ	潜伏期传染性衰减因子	0.5	文献[11]
η	无症状感染者传染性衰减因子	0.7	文献[11]
p	显性感染者比例	0.3	数据计算
$q_{_1}$	无症状感染者隔离比例	0.25	数据拟合
$q_{\scriptscriptstyle 2}$	显性感染者隔离比例	0.8	数据拟合
K_m	当前条件下确诊患者恢复最大比例	0.93	数据计算

初值	含义	估计值	来源
N	上海市总人口数	2489.43 万	官方
<i>S</i> (0)	初始时刻易感者人数	N-E-I-A-Q-R	真实数据
E(0)	初始时刻潜伏者人数	1684	实际数据近似
I(0)	初始时刻新发确诊人数	22	真实数据
A(0)	初始时刻新发无症状感染者人数	494	真实数据
Q(0)	初始时刻确诊隔离人数	551	真实数据
R(0)	初始时刻移出者人数	4435	真实数据

4.3. 数据拟合结果

借助 MATLAB 软件数据拟合做出每日新增确诊人数、新增无症状感染人数、现存确诊人数和累计移出人数的模型预测值与真实数据对比效果图,见图 3。

其中,预测累计移出人数=恢复人数+死亡人数。从图 3 中可以看出,SEIAQR 模型预测结果与真实数据比较吻合,可以较好地描述上海疫情的早期传播规律。特别是,现存确诊人数与累计移出人数预测误差较小。

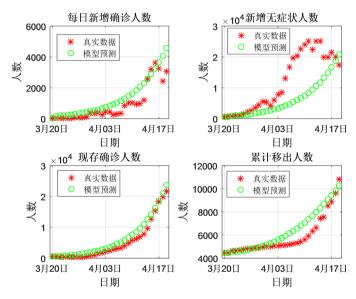


Figure 3. Fitting results of daily new confirmed cases, new asymptomatic infections, existing confirmed cases, and accumulated transfers in Shanghai from March 19 to April 18, 2022

图 3. 上海 2022 年 3 月 19 日~4 月 18 日每日新增确诊人数、新增无症状感染人数、现存确诊人数、累计移出人数数据拟合结果

此外,我们也做出了累计确诊病例数预测结果与实际数据对照图,见图 4。从图中可以看出,预测结果比真实数据稍微偏大,可能原因是真实数据报道的滞后性和有些病例未被及时发现统计。总体来说,模型可以较好的描述疫情的发展规律,可以有效进行疫情跟踪预测、预警,为科学防控提供指导。

那么,面对突发传染病我们应当如何采取有效的防控措施呢?下面我们进行疫情传播基本再生数敏感性分析。

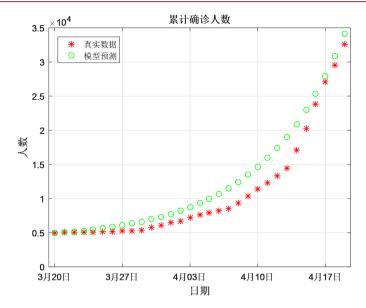


Figure 4. Fitting results of cumulative confirmed cases data 图 4. 累计确诊人数数据拟合结果

4.4. 敏感性分析

定义 1 函数 μ 关于变量 x 的标准化向前灵敏性指数为[12]: $\xi_x^u = \frac{x}{u} \times \frac{\partial u}{\partial x}$ 。

前面式(4)我们给出了基本再生数表达式:

$$R_0 = c\beta \left\{ \frac{\sigma}{\omega} + \frac{\eta(1-p)}{\gamma_1 + q_1} + \frac{p}{\gamma_2 + q_2} \right\},\,$$

带入模型获取的参数值,得到本次上海疫情基本再生数 $R_0 = 1.53$ 。

由表达式可得 R_0 受参数 $c,\beta,\sigma,\eta,\omega,p,\gamma_1,\gamma_2,q_1,q_2$ 共 10 个参数的影响,其中参数 p,ω 反映了传染病自身的特点,属于不可控变量,所以我们只需分析 R_0 关于 $c,\beta,\gamma_1,\gamma_2,\sigma,\eta,q_1,q_2$ 的灵敏度变化。

分别求 R_0 关于参数 $c, \beta, \gamma_1, \gamma_2, q_1, q_2$ 的偏导数, 计算如下:

$$\begin{split} \frac{\partial R_0}{\partial c} &= \beta \left[\frac{\sigma}{\omega} + \frac{\eta \left(1 - p \right)}{\gamma_1 + q_1} + \frac{p}{\gamma_2 + q_2} \right] > 0, \\ \frac{\partial R_c}{\partial \beta} &= c \left[\frac{\sigma}{\omega} + \frac{\eta \left(1 - p \right)}{\gamma_1 + q_1} + \frac{p}{\gamma_2 + q_2} \right] > 0, \\ \frac{\partial R_0}{\partial q_1} &= \frac{\partial R_0}{\partial \gamma_1} = -c \beta \frac{\eta \left(1 - p \right)}{\left(\gamma_1 + q_1 \right)^2} < 0, \\ \frac{\partial R_c}{\partial q_2} &= \frac{\partial R_c}{\partial \gamma_2} = -c \beta \frac{p}{\left(\gamma_2 + q_1 \right)^2} < 0, \\ \frac{\partial R_0}{\partial \sigma} &= \frac{c \beta}{\omega} > 0, \\ \frac{\partial R_0}{\partial \eta} &= \frac{c \beta \left(1 - p \right)}{\gamma_1 + q_1} > 0, \end{split}$$

由导数的含义可知, R_0 是关于 β ,c, σ 和 η 的增函数,随着 β ,c, σ 和 η 的增加而增加;是关于 γ_1 , γ_2 , q_1 , q_2 的减函数,随 γ_1 , γ_2 , q_1 , q_2 的增大而减少。

进一步,我们计算 R_0 关于 $c,\beta,\gamma_1,\gamma_2,\sigma,\eta,q_1,q_2$ 的灵敏性指数,得表达式如下:

$$\xi_{\beta}^{R_0} = \frac{\beta}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial \beta} = 1, \xi_c^{R_0} = \frac{c}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial c} = 1,$$

$$\begin{split} \xi_{q_1}^{R_0} &= \frac{q_1}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial q_1} = -c\beta q_1 \frac{\eta \left(1-p\right)}{R_0 \left(\gamma_1+q_1\right)^2}, \\ \xi_{q_2}^{R_0} &= \frac{q_2}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial q_2} = -\frac{c\beta q_2 p}{R_0 \left(\gamma_1+q_1\right)^2}, \\ \xi_{\sigma}^{R_0} &= \frac{\sigma}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial \sigma} = \frac{\sigma c\beta}{R_0 \omega}, \\ \xi_{\eta}^{R_0} &= \frac{\eta}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial \eta} = \frac{\eta c\beta \left(1-p\right)}{R_0 \left(\gamma_1+q_1\right)}, \\ \xi_{\gamma_1}^{R_c} &= \frac{\gamma_1}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial \gamma_1} = -c\beta \gamma_1 \frac{\eta \left(1-p\right)}{R_0 \left(\gamma_1+q_1\right)^2}, \\ \xi_{\gamma_2}^{R_c} &= \frac{\gamma_2}{R_0} \times \frac{\partial R_0}{\partial \gamma_2} = -c\beta \gamma_2 \frac{p}{R_0 \left(\gamma_2+q_1\right)^2}, \end{split}$$

带入表 1 中的参数值,得到 R_0 关于 $c,\beta,\gamma_1,\gamma_2,\sigma,\eta,q_1,q_2$ 的灵敏性指数大小,结果见表 2。

Table 2. Sensitivity index of parameters R_0 表 2. R_0 关于参数的灵敏性指数

参数	R_c 的灵敏性指数 $\xi_x^{R_c}$	
С	+1	
$oldsymbol{eta}$	+1	
σ	+0.582	
η	+0.326	
$q_{_1}$	-0.214	
$q_{\scriptscriptstyle 2}$	-0.271	
$\gamma_{_1}$	-0.118	
γ_2	-0.092	

由表 2 可以看出 R_0 对参数 β 和 c 最为敏感,接下来依次是 σ , η , q_1 , q_2 。且 R_0 与 β ,c, σ , η 呈正相关,与 q_1 , q_2 , γ_1 , γ_2 呈负相关。这 8 个参数可以划分为三类:第一、反映疫情传播能力的参数: β ,c, σ , η ;第二、人为隔离确诊病例和无症状感染者的参数: q_1 和 q_2 ;第三、反映确诊病例恢复速率的参数: γ_1 和 γ_2 。所以,理论上为了控制 COVID-19 的扩散,可以降低感染者的传染力 β 和日接触率 c;同时,增大确诊病例和无症状感染者隔离比例 q,提高无症状感染者和显性感染者的恢复速率 γ_1 和 γ_2 。

5. 结论与建议

本文构建了一类带有无症状感染者和隔离仓室的 SEIAQR 传染病动力学模型,与一般模型相比该模型有明显的几点长处: 1) 同时考虑了潜伏者、隐性感染者、显性感染者的存在性和传染性; 2) 考虑了无症状感染者和显性感染者被发现隔离的情况; 3) 用指数模型拟合模型系数; 然后,基于第二代再生矩阵的方法给出了基本再生数 R_0 的表达式,并进行了敏感性分析,数据拟合结果表明 SEIAQR 模型可以较好的跟踪预测疫情的发展规律。

结合参数的敏感性分析结果,我们为如何科学防控给出以下几点建议: 1) 降低病毒传染力 β : 公共场所按时进行通风消毒、公民出行严格佩戴口罩,并保持一米以上安全距离,不聚集。2) 降低日接触率 c: 加大核酸检测力度,加快病例确诊速率,并严格隔离感染者、密切接触者;同时,配合媒体宣传,提高人们的风险意识,减少不必要外出,避免接触。3) 增大隔离力度 q: 对于确诊感染者和无症状感染者、

密切接触者、疑似病例等都要积极进行集中隔离治疗或观察;同时,公民要积极配合,若出现发烧、干咳等疑似症状,要立马就医检查,配合诊断,不要到处乱跑。4)提高感染者的恢复速率 γ :积极接种新冠疫苗,增强抵抗病毒的能力。同时,积极完善医疗基础设施,研发治疗药物,给予病人充分的恢复治疗。

基金项目

河南省科技攻关项目(编号: 222102320461)。

参考文献

- [1] 薛明劲, 黄钊慰, 胡雨迪, 杜进林, 黄志刚. 传染病动力学模型研究进展[J]. 预防医学, 2022, 34(1): 53-57.
- [2] 尹楠. 基于 SIR 模型的有限区域内新冠肺炎疫情传播仿真模拟[J]. 统计与决策, 2020, 36(5): 15-20.
- [3] 邹彦琳, 梁进. SEIR 修正模型下的武汉地区 COVID-19 疫情研究与分析[J]. 运筹与模糊学, 2020, 10(3): 17.
- [4] Hou, C., Chen, J., Zhou, Y., Hua, L. and Jia, E. (2020) The Effectiveness of Quarantine of Wuhan City against the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Well-Mixed SEIR Model Analysis. *Journal of Medical Virology*, 92, 841-848. https://doi.org/10.1002/jmv.25827
- [5] Anand, N., Sabarinath, A., Geetha, S. and Somanath, S. (2020) Predicting the Spread of COVID-19 Using SEIR Model Augmented to Incorporate Quarantine and Testing. *Transactions of Indian National Academy of Engineering*, 5, 141-148. https://doi.org/10.1007/s41403-020-00151-5
- [6] 邵年, 钟敏, 程晋, 陈文斌. 基于 FUDAN-CCDC 模型对新冠肺炎的建模和确诊人数的预测[J]. 数学建模及其应用, 2020, 9(1): 29-32.
- [7] 马知恩,周义仓,王稳地,等.传染病动力学的数学建模与研究[M].北京:科学出版社,2004:10-35.
- [8] Hanai, T. (2022) Quantitative in Silico Analysis of SARS-CoV-2 S-RBD Omicron Mutant Transmissibility. Talanta, 240, 123206. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123206
- [9] 崔景安, 吕金隆, 郭松柏, 陈田木. 新发传染病动力学模型——应用于 2019 新冠肺炎传播分析[J]. 应用数学学报, 2020, 43(2): 147-155.
- [10] 丁中兴, 宋文煜, 方欣玉, 王凯, 鲍倡俊, 陈峰, 沈洪兵, 武鸣, 彭志行. 基于 SEIAQR 动力学模型预测湖北省武汉市新型冠状病毒肺炎疫情趋势[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(3): 327-330+334.
- [11] Shao, P. and Shan, Y.J. Beware of Asymptomatic Transmission: Study on 2019-nCoV Prevention and Control Measures Based on Extended SEIR Model. https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923169
- [12] Chitnis, N., Hyman, J.M. and Cushing, J.M. (2008) Determining Important Parameters in the Spread of Malaria through the Sensitivity Analysis of a Mathematical Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70, 1272-1296. https://doi.org/10.1007/s11538-008-9299-0