

联合运用数学模型对输血传播丙型肝炎病毒残留风险评估的分析

王迅 贾尧 谢云峰 励修楮 刘晓颖 伍晓菲

【导读】 构建数学模型对输血残留风险评估是当前实用且有效的方法。根据重复献血者经常参加献血的特点,可运用“重复献血者献血间隔期转阳”模型计算重复献血者的发病率;根据疾病在人群中的流行特点,可运用“现患率随年龄增加”模型计算初次献血者的发病率;根据血液筛查检测窗口期的特点,可运用“残留风险与发病率和窗口期长度相关”模型计算残留风险。本研究联合运用上述3种数学模型,对输血传播丙型肝炎病毒(HCV)的残留风险进行探讨,并以上海地区献血者资料为实例,在对所有筛查不合格样本进行确认的情况下,评估得出上海地区2007年1月1日至2008年12月31日期间输血传播HCV的残留风险为1:101 000。利用数学模型的方法评估输血传播HCV的残留风险具有参考价值,上海地区输血传播HCV的残留风险处于较安全的水平。

【关键词】 丙型肝炎病毒;输血传染病;残留风险;数学模型

Joint application of mathematic models in assessing the residual risk of hepatitis C virus transmitted through blood transfusion WANG Xun, JIA Yao, XIE Yun-zheng, LI Xiu-mei, LIU Xiao-ying, WU Xiao-fei. Shanghai Blood Center, Shanghai 200051, China
Corresponding author: WANG Xun, Email: wangxun_11@hotmail.com
This work was supported by a grant from the Shanghai Municipal Natural Science Foundation (No. 10ZR1428400).

【Introduction】 The practicable and effective methods for residual risk assessment on transfusion-transmitted disease was to establish the mathematic models. Based on the characteristics of the repeat donors which donated their blood on a regular base, a model of sero-conversion during the interval of donations was established to assess the incidence of the repeat donors. Based on the characteristics of the prevalence in the population, a model of 'prevalence increased with the age of the donor' was established to assess the incidence of those first-time donors. And based on the impact of the windows period through blood screening program, a model of residual risk associated with the incidence and the length of the windows period was established to assess the residual risk of blood transfusion. In this paper, above said 3 kinds of mathematic models were jointly applied to assess the residual risk of hepatitis C virus (HCV) which was transmitted through blood transfusion in Shanghai, based on data from the routine blood collection and screening program. All the anti-HCV unqualified blood donations were confirmed before assessment. Results showed that the residual risk of HCV transmitted through blood transfusion during Jan. 1st, 2007 to Dec. 31st, 2008 in Shanghai was 1 : 101 000. Data showed that the results of residual risk assessment with mathematic models was valuable. The residual risk of transfusion-transmitted HCV in Shanghai was at a safe level, according to the results in this paper.

【Key words】 Hepatitis C virus; Transfusion-transmitted disease; Residual risk; Mathematic models

输血传播感染性疾病的残留风险评估是输血传染病预防和控制领域的研究热点。据报道,发达国家中输血传播疾病的残留风险已降到1/10万至

1/100万以下^[1-4]。残留的风险主要来自酶免疫(EIA)检测窗口期漏检、病毒变异、试剂的低敏感度、免疫静默感染(immunosilent infection)以及人工操作失误^[5]。利用传统流行病学调查方法试图捕捉到如此低概率发生事件其难度较大,通过构建数学模型对输血残留风险进行评估是目前比较有效的方法。WHO于2000年向全球输血服务机构推荐了澳

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.020

基金项目:上海市自然科学基金(10ZR1428400)

作者单位:200051 上海市血液中心

通信作者:王迅, Email: wangxun_11@hotmail.com

大利亚国家参比实验室(NRL)^[6]和美国红十字会^[7]提出的数学模型。然而 10 多年来,该两种数学模型仅在发达国家成功运用,较少见发展中国家的报道。主要是因为这些国家中以初次献血者为主、相关病毒感染率较高的特点与这些模型的假设条件不符^[8]。随着近年来一些新的数学模型,特别是“现患率随年龄增加模型”的提出^[9],使得对初次献血者的残留风险进行评估成为可能。为了解上海地区输血传播丙型肝炎病毒(HCV)的残留风险,本研究在对献血人群进行分类和流行病学研究的基础上,探讨联合运用 3 个数学模型评估输血传播 HCV 的残留风险。

基本原理

1. 发病率的计算:血液筛查的化验指标为现患率,无法直接用来计算人群的发病率。然而根据献血人群特点以及传染病流行特征,可将献血者根据献血次数进行分类,按下述两个模型分别计算重复献血者和初次献血者的发病率。

(1)重复献血者献血间隔期转阳模型^[10,11]:该模型为美国献血者反转录病毒流行病学研究小组(REDs)最先报道,对 1991—1993 年美国 5 个血液中心 586 507 名重复献血者的研究表明,当时美国输血传播 HBV、HCV 和 HIV 的残留风险分别为 1:63 000、1:125 000 和 1:676 000。随后该模型在发达国家中得到广泛运用^[12]。该模型仅需利用献血者血液筛查常规资料,其基本原理:由于重复献血者定期参加献血,前一次献血合格的献血者,再次来献血时,有传染病指标转阳,推测其可能是在两次献血间隔期内的新感染者,因此统计所有重复献血者的平均献血间隔、献血人次以及转阳人数,即可根据公式(1)计算重复献血者的发病率及其 95%CI。

$$I = \frac{S}{N \cdot I_n} \quad (1)$$

式中 I 为重复献血者的发病率, S 为转阳人数, N 为观察期内的重复献血者献血人次数, I_n 为重复献血者的献血间隔(以年为单位)。使用该模型的假设前提为:①所有的重复献血者均定期来参加献血;②EIA 指标转阳者只有可能是在献血间隔期内的新感染者。

(2)初次献血者现患率随年龄增加模型^[9]:针对初次献血者发病率较难统计的问题,美国学者 Zou 提出该模型并用以评估美国 2001—2006 年每隔两年初次献血者的残留风险。该模型的假设条件为:①疾病感染后,检测的传染病标记物在感染者体内长期存在,不会消失;②血液筛查方法和检测试剂未

发生明显改变;③献血人群来源的社会普通人群在过去 5~10 年内基本保持稳定;④疾病的流行状况在过去 5~10 年内未发生明显变化。在该假设基础上,人群现患率将随年龄增长而升高,高年龄组与低年龄组现患率之差可看作是随年龄增长新感染者的贡献,由此根据公式(2)计算初次献血者的发病率,并据现患率的 95%CI 计算发病率的 95%CI。

$$I = \frac{P_2 - P_1}{D_2 - D_1} \quad (2)$$

式中 I 为初次献血者的发病率, P_2 为高年龄组流行率, P_1 为低年龄组流行率, D_2 为高年龄组平均年龄, D_1 为低年龄组平均年龄。理论上,高年龄组和低年龄组中的人数越多,统计结果越稳定,但两个年龄组的人群不可以出现交叉。

2. 残留风险的计算:血液筛查的残留风险与发病率和窗口期长度相关的模型^[11],也由 REDs 提出,其假设条件为:①窗口期漏检是最主要的输血残留风险;②献血者的发病率在人群中随时间平均分布。在此基础上,处于检测窗口期内的新发病者可能无法被筛出而构成血液安全威胁。据此,按照公式(3)分别计算重复献血者与初次献血者血液残留风险。

$$RR = WP \cdot I \quad (3)$$

式中 RR 为残留风险, WP 为窗口期长度(以年为单位), I 为发病率。第 3 代抗-HCV 酶免疫试剂的检测窗口期为 66 d 或 0.18 年(66/365)^[13]。

根据重复献血者和初次献血者在所有献血人群中的构成比,以该构成比作为加权系数,计算所有献血人群捐献全部血液的总残留风险,即公式(4)。不同人群的残留风险汇总时,也可利用该公式根据不同人群的构成比进行加权统计。

$$RR_T = W_p\% \cdot RR_p + W_n\% \cdot RR_n \quad (4)$$

式中 RR_T 为全部血液的总残留风险, $W_p\%$ 为重复献血者的构成比, RR_p 为重复献血者血液的残留风险, $W_n\%$ 为初次献血者的构成比, RR_n 为初次献血者血液的残留风险。

实例分析

1. 基本资料:来源于上海市血液中心采供血信息系统。以 2007—2008 年所有在上海市区捐献全血的献血者为研究对象。在研究期间献过 2 次或以上全血的献血者称为重复献血者,只捐献过 1 次的献血者为初次献血者。

(1)献血者一般情况:研究期间共有 565 321 名

献血者捐献621 721单位全血。其中重复献血者48 335人(8.55%),捐献血液单位数为104 735(16.85%);初次献血者516 986人(91.45%),捐献的血液占总单位数的83.15%。重复献血者平均年龄32岁,平均献血间隔时间为337 d,男女性别比为1:0.69;初次献血者平均年龄27岁,男女性别比为1:0.60。

(2)血液筛查资料:本研究选用Ortho和Murex两种进口试剂对血液进行抗-HCV筛查,结果有2784袋为不合格血液,不合格率为0.45%,其中重复献血者有19袋(0.018%)不合格,其余为初次献血者捐献的血液,不合格率为0.53%。

(3)抗-HCV筛查结果的确认:由于EIA检测存在假阳性,需要对献血者抗-HCV筛查结果确认^[14]。所有抗-HCV筛查不合格样本,均先使用Ortho和Murex两种抗-HCV EIA试剂进行复检,如结果全部为反应性样本,直接判断为真阳性;对其中一种试剂复检为反应性样本,则使用免疫印迹(WB)确认试验(HCV Blot 3.0 Western Blot Assay, GENELABS® DIAGNOSTICS,新加坡)进行确认,如为可疑,则对该样本继续进行HCV RNA检测(深圳匹基HCV RNA荧光定量检测试剂盒),RNA检测为阴性的样本假设其无传染性,不将其定为真阳性。本研究中只有确认为真阳性的血液才用以计算HCV的现患率。结果2784例不合格样本中,仅有1367例为真阳性,确认率为49.10%,献血者中HCV现患率为0.22%。重复献血者中仅有2例真阳性,确认率为10.53%,HCV现患率为0.0019%;初次献血者确认率为49.37%,HCV现患率为0.26%。

(4)初次献血者的人群结构及丙型肝炎流行情况:初次献血者以18~31岁人群为主(75%),男性占62.34%,女性为37.66%,而女性献血者多集中在21岁以下年龄组。从图1可见初次献血者HCV现患率有随年龄增长而增加的趋势,且女性平均现患率较男性高。

2. 发病率的建模及残留风险评估:

(1)重复献血者的发病率及其血液的残留风险:重复献血者的平均献血间隔为337 d(0.92年),经确认有2份抗-HCV转阳。根据公式(1)计算的发病率

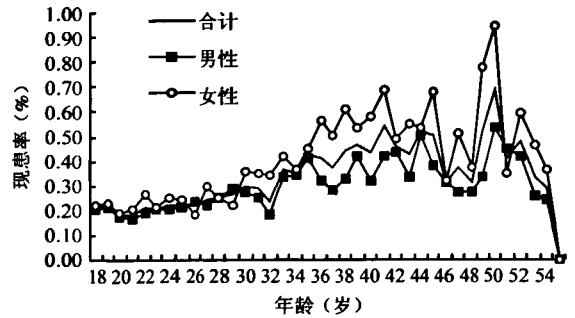


图1 2007-2008年上海市不同年龄、性别初次献血者HCV现患率

为2.07/10万(95%CI: 1.78/10万~2.36/10万),以及根据公式(3)计算的残留风险为1:270 000(95%CI: 1:240 000~1:310 000)。

(2)初次献血者的发病率及其血液的残留风险:鉴于献血人群性别分布及其抗-HCV阳性率的差异,本研究分别使用数学模型计算发病率。

男性初次献血者中,18~20岁(低年龄组)和24~29岁(高年龄组)人群的构成比分别为24.42%和24.13%,两年龄组构成比相似。女性初次献血者中,18~20岁(低年龄组)和22~32岁(高年龄组)人群的构成比分别为32.59%和32.77%,两年龄组构成比也相似。男性初次献血者的发病率为5.24/10万,女性初次献血者的发病率为7.88/10万,男女性别发病率有差异。据此发病率资料,按照公式(3)分别计算男女性初次献血者的血液传播HCV的残留风险,其残留风险分别为1:106 000和1:70 000(表1)。女性初次献血者的残留风险高于男性。

将男性和女性初次献血者的残留风险根据两性献血者的比例按公式(4)加权汇总,得所有初次献血者血液传播HCV的残留风险为1:89 000(95%CI: 1:78 000~1:104 000)。初次献血者的血液传播HCV的残留风险高于重复献血者。

(3)输血传播HCV的残留风险:根据公式(4)将重复献血者和初次献血者的残留风险分别加权汇总,得到上海地区所有献血者捐献血液传播HCV的残留风险为1:101 000(95%CI: 1:88 000~1:120 000)。

讨 论

数学模型的人群适应性、模型的验证以及校正

表1 2007-2008年上海市不同性别初次献血者发病率及残留风险

性别	高年龄组		低年龄组		发病率(/10万)	残留风险(/10万)	残留风险(1:~)
	现患率(/10万)	平均年龄(岁)	现患率(/10万)	平均年龄(岁)			
男	230.51(227.55~233.47)	26.01	195.09(192.32~197.86)	19.25	5.24(4.39~6.09)	0.94(0.79~1.10)	106 000(91 000~130 000)
女	260.07(256.67~263.47)	25.65	209.38(206.21~212.55)	19.21	7.88(6.85~8.89)	1.42(1.23~1.60)	70 000(62 000~81 000)

注:括号内数据为95%CI;发病率依据公式(2)计算

工作是数学模型在人群中应用的前提,也是应用数学模型方法评估输血残留风险的研究重点。针对数学模型的人群适应性问题,国外学者提出在以中国为代表的发展中国家,应根据不同病毒的流行规律和不同的人群特点分别建模分析^[9]。本研究根据上海地区献血人群的特点以及 HCV 流行特点,将人群分成重复献血者和初次献血者,在初次献血者中还对男女性分开评估,使得各人群均能满足模型的假设条件。在重复献血者献血间隔期转阳的模型中,本研究特别设定了重复献血者的定义,即在研究期间内参加献血 ≥ 2 次的人群,这一定义与采供血日常工作的定义有明显的不同。根据该定义,本研究中的重复献血者几乎每年均参加一次献血,这样的频度与欧美国家的重复献血者相当,也保证了重复献血者平均献血间隔期不会太长,使得该人群满足抗体指标转阳者只可能是在献血间隔期内感染的假设。对于初次献血者的现患率随年龄增加的模型,本研究选择 HCV 作为研究对象。由于我国多数地区 HCV 在人群中的流行趋于稳定,过去 5~10 年内献血人群的变化也不大,献血人群抗-HCV 指标筛查结果在过去 5~10 年内也处于稳定水平,分年龄的初次献血者现患率结果也表明, HCV 感染现患率也有随年龄增长而升高的趋势(图 1)。因此,本研究中的初次献血人群符合该模型的假设,可以借鉴该模型评估初次献血者的血液传播 HCV 的残留风险。

本研究使用的重复献血者献血间隔期转阳模型、初次献血者现患率随年龄增加模型以及血液筛查的残留风险与发病率和窗口期长度相关的模型,在欧美国家用以评估残留风险已被更灵敏的核酸检测结果所验证^[2-4,6,9]。本研究应用这些模型,评估出上海地区输血传播 HCV 的残留风险为 1:101 000,该数据与 2002—2003 年上海地区核酸检测(NAT)结果相符^[15]。

虽然美国最新的数学模型评估结果表明,输血传播 HBV、HCV 和 HIV 的风险已经分别降到 1:280 000、1:1 149 000 和 1:1 467 000^[4],但这一风险是 NAT 血液筛查后的结果。众所周知, NAT 能有效降低 EIA,特别是抗-HCV 血液筛查的窗口期^[16],对比美国在 90 年代末开展 NAT 血液筛查之前的残留风险^[11,10], NAT 确实能显著降低该残留风险。本研究评估得出上海地区输血传播 HCV 的残留风险为 1:101 000,证实血液处于较安全的水平。

本研究结果还表明,根据特别设定的人群分类,占有献血人群 16.85% 的献血频率较高的重复献血人群,其捐献的血液传播 HCV 的残留风险为

1:270 000,而 83.15% 的其他人群捐献血液的残留风险则高达 1:89 000。重复献血者由于定期参加献血,定期接受传染病标记物的筛查检测,经过反复淘汰,该人群的抗-HCV 阳性率一定会低于普通人群,这是该人群发病率和残留风险均较普通人群低的主要原因。提示应改变当前献血招募策略,鼓励重复献血者多献血,提高重复献血者在所有献血人群中的比例,能进一步提高血液安全。

参 考 文 献

- [1] Holland PV. Post-transfusion hepatitis: current risks and causes. *Vox Sang*, 1998, 74 Suppl 2: S135-141.
- [2] Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*, 2002, 42(8): 975-979.
- [3] Soldan K, Barbara JAJ, Ramsay ME, et al. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. *Vox Sang*, 2003, 84(4): 274-286.
- [4] Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*, 2010, 50(7): 1495-1504.
- [5] Gallarda JL, Dragon E. Blood screening by nucleic acid amplification technology: current issues, future challenges. *Mol Diag*, 2000, 5(1): 11-22.
- [6] Seed CR, Cheng A, Ismay SL, et al. Assessing the accuracy of three viral risk models in predicting the outcome of implementing HIV and HCV NAT donor screening in Australia and the implications for future HBV NAT. *Transfusion*, 2002, 42(10): 1365-1372.
- [7] AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP. Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. *Ann Intern Med*, 1997, 127(10): 904-909.
- [8] Zou S, Fang CT, Dodd RY. On residual risk assessment for first-time donations. *Transfusion*, 2007, 47(12): 2348-2349.
- [9] Zou S, Fang CT, Dodd RY. A method for estimating incidence rate of infectious diseases among first-time blood donors. *Transfusion*, 2008, 48(9): 1827-1832.
- [10] Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *The Serovirus Epidemiology Donor Study*. *N Engl J Med*, 1996, 334(26): 1685-1690.
- [11] Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med*, 1995, 333(26): 1721-1725.
- [12] Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, et al. International application of the Incidence Rate/Window Period model. *Transfusion*, 2002, 42(8): 966-972.
- [13] Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang*, 1995, 68(1): 15-18.
- [14] Wang X, Liu YN, Jia Y, et al. The study on the confirmatory protocol for the reactive results of hepatitis C viral antibody blood screening test. *Chin J Blood Transfus*, 2008, 21(4): 255-258. (in Chinese)
王迅,刘宇宁,贾尧,等.丙型肝炎病毒抗体筛查阳性结果确证方案的探讨. *中国输血杂志*, 2008, 21(4): 255-258.
- [15] Wang X, Zheng L, Zhang X, et al. Preliminary experiences of nucleic acid testing in blood screening in Shanghai. *Chin J Blood Transfus*, 2003, 16(5): 157-160. (in Chinese)
王迅,郑岚,张晰,等.核酸扩增技术在上海血液筛检中的初步应用. *中国输血杂志*, 2003, 16(5): 157-160.
- [16] Wang X. Nucleic acid testing (NAT) and its application in blood screening. *Chin J Blood Transfus*, 2004, 17(6): 465-468. (in Chinese)
王迅.核酸检测技术(NAT)及其在血液筛检中的应用. *中国输血杂志*, 2004, 17(6): 465-468.

(收稿日期: 2011-05-08)

(本文编辑:张林东)