

· 疾病控制 ·

杭州市无偿献血者乙型肝炎病毒感染 及其传播残余风险分析

祝宏^{1,2}, 董杰^{1,2}, 凌霞^{1,2}, 励晓涛^{1,2}, 吴丹青^{1,2}, 朱发明^{1,2}

1.浙江省血液中心, 浙江 杭州 310052; 2.浙江省血液安全研究重点实验室, 浙江 杭州 310052

摘要: **目的** 了解杭州市无偿献血者乙型肝炎病毒(HBV)感染情况, 评估输注其血液传播HBV的残余风险。**方法** 通过献血者信息管理数据库收集2016—2019年杭州市无偿献血者资料, 采用酶联免疫吸附法测定乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和核酸检测技术测定HBV DNA。采用发病率-窗口期模型评估无偿献血者血液传播HBV的残余风险。**结果** 2016—2019年杭州市共筛查初次献血者320 755人, HBV阳性率为0.56%; 重复献血者279 816人, HBV阳性率为0.13%。初次献血者HBV阳性率高于重复献血者($P<0.05$)。初次献血者和重复献血者检测HBsAg后, 输血传播HBV的残余风险分别为296.38/100万人次[95%CI: (277.57~315.19)/100万人次]和98.79/100万人次[95%CI: (87.15~110.43)/100万人次]; 检测HBV DNA后, 输血传播HBV的残余风险分别为86.79/100万人次[95%CI: (76.60~96.98)/100万人次]和28.93/100万人次[95%CI: (22.63~35.23)/100万人次]。**结论** 经检验合格的杭州市无偿献血者血液仍然存在输血传播HBV的风险, 献血人群中开展核酸检测可明显降低输血传播HBV的残余风险。

关键词: 无偿献血者; 乙型肝炎病毒; 残余风险; 核酸检测

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2022) 01-0063-04

Prevalence of hepatitis B virus infection and residual transmission risk among volunteer blood donors in Hangzhou City

ZHU Hong^{1,2}, DONG Jie^{1,2}, LING Xia^{1,2}, LI Xiaotao^{1,2}, WU Danxiao^{1,2}, ZHU Faming^{1,2}

1.Blood Center of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310052, China; 2.Key Laboratory of Blood Safety Research of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310052, China

Abstract: Objective To investigate the prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection among volunteer blood donors in Hangzhou City, and to evaluate the residual risk of transfusion-transmitted HBV infections. **Methods** Data pertaining to volunteer blood donors in Hangzhou City from 2016 to 2019 were retrieved from the blood donor management system. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and HBV DNA was detected using nucleic acid testing. The incidence/window period model was employed to assess the residual risk of HBV transmitted through transfusion from donors. **Results** The prevalence of HBV infections was 0.56% among the 320 755 first-time donors and 0.13% among the 279 816 repeat donors in Hangzhou City from 2016 to 2019, and a higher prevalence of HBV infection was detected among first-time donors than among repeat donors ($P<0.05$). The residual risks of transfusion-transmitted HBV infection were 296.38 per million person-times (95%CI: 277.57 to 315.19 per million person-times) and 98.79 per million person-times (95%CI: 87.15 to 110.43 per million person-times) among first-time and repeat donors with positive HBsAg, and were 86.79 per million person-times (95%CI: 76.60 to 96.98 per million person-times) and 28.93 per million person-times (95%CI: 22.63 to 35.23 per million person-times) among first-time and repeat donors tested positive for HBV DNA, respectively. **Conclusions** There is still a residual risk of HBV infection transmitted through transfusion from blood donors in Hangzhou City. Nucleic acid testing may remarkably reduce the residual risk of transfusion-transmitted HBV infection in blood donors.

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.01.013

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LGF20H260008)

作者简介: 祝宏, 硕士, 主任技师, 主要从事血液检测工作

通信作者: 董杰, E-mail: dongj@126.com

Keywords: volunteer blood donor; hepatitis B virus; residual risk; nucleic acid testing

输血是临床救治患者的重要手段,但存在疾病传播风险,明确输血传播性疾病残余风险,对于制定血液安全策略和保证血液质量具有重要意义^[1-2]。输血(血制品)是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的主要传播途径之一,2017年LI等^[3]报道合肥、大连和福州等地区输血传播HBV残余风险为(200.4~1 583.5)/100万人次。输血传播HBV残余风险与献血者HBV感染率、重复献血比例、检测HBV方法和阻断传播措施等有关,常采用数学模型评估^[4-6]。发病率-窗口期模型是20世纪90年代美国开展受血者流行病学和献血者评估研究项目时建立的,是目前公认的输血传染性残余风险评估方法^[7]。本研究采用发病率-窗口期模型评估杭州市无偿献血者血液传播HBV的残余风险,为防控HBV经输血传播提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2016—2019年杭州市无偿献血者资料来源于献血者信息管理数据库。初次献血指在杭州市第1次无偿献血;重复献血指在杭州市无偿献血2次及以上。无偿献血者招募、血液采集、检测均符合GB 18467—2011《献血者健康检查要求》《血站技术操作规程(2019版)》,献血者具有完整的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和HBV DNA检测结果可查。

1.2 HBV检测 采用2种诊断试剂盒[美国Bio-Rad公司、英科新创(厦门)科技有限公司;酶联免疫吸附法],全自动加样仪(STAR 8CH,瑞士哈曼顿公司)和全自动酶联免疫分析系统(FAME 24/30,瑞士哈曼顿公司)检测HBsAg。采用Procleix Ultrio Elite血液核酸联合检测试剂(单人份检测模式)及配套设备Panther(西班牙Grifols公司),或TaqScreen MPX 2.0核酸联合检测试剂(6人份混合检测模式)及配套设备Cobas 201系统(美国罗氏诊断产品有限公司)检测HBV DNA。实验操作均符合设备和试剂说明书要求。检测方法及其结果判读参照《血站技术操作规程(2019版)》,HBsAg和HBV DNA检测结果均阴性,判定献血者为HBV阴性;HBsAg阳性和(或)HBV DNA阳性,判定献血者为HBV阳性。

1.3 无偿献血者传播HBV残余风险评估 采用发病率-窗口期模型计算残余风险。

1.3.1 重复献血者HBV发病率计算 按照校正输血传播病原体残余风险计算方法^[4-7],重复献血者HBV

发病率=研究期间HBsAg和(或)HBV DNA阳性的重复献血者例数/(重复献血者总人数×平均献血间隔期)。发病率指新感染HBV献血者占总献血者的比例,单位为1/10万人次。平均献血间隔期=365/重复献血者的平均献血次数,单位为d。

1.3.2 重复献血者HBV发病率校准 通常约5% HBV感染者成为慢性携带者,能长期表达HBsAg和HBV DNA,一旦经过窗口期,就可以通过血清学和核酸检测检出;有25%的HBV感染者可以通过血清学检测到抗体反应,但不表达HBsAg;有70%的HBV感染者为短暂性抗原血症,存在漏检风险^[4-6]。因此,需对重复献血者HBV发病率进行校准才能更准确地反映实际情况。可通过HBsAg(HBV DNA)检测期和平均献血间隔期估计检出概率(P)。P(HBsAg)=70%×(HBsAg检测期/平均献血间隔期)+5%;P(HBV DNA)=95%×(HBV DNA检测期/平均献血间隔期)+5%。根据世界卫生组织(WHO)建议,HBsAg检测期为60 d,HBV DNA检测期为90 d^[8]。HBV发病率校准因子=100%/P。

1.3.3 无偿献血者传播HBV残余风险计算 重复献血者传播HBV残余风险=校准后HBV发病率×窗口期/365。WHO建议,酶联免疫吸附法检测HBsAg的窗口期为42 d,核酸检测HBV DNA的窗口期为22 d^[7]。HBV阳性的初次献血者可来源于新感染或既往已感染HBV的个体,因此难以判定实际的新发病率,参照文献^[4-7],初次献血者的传播HBV残余风险为重复献血者的3倍。无偿献血者传播HBV总残余风险=(初次献血者残余风险×初次献血者人数/总献血者人数)+(重复献血者残余风险×重复献血者人数/总献血者人数)。

1.4 统计分析 采用SPSS 22.0软件统计分析。定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验,趋势分析采用趋势 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 无偿献血者HBV阳性率 2016—2019年共检测无偿献血者600 571人,HBV阳性率分别为0.39%、0.43%、0.33%和0.29%,呈下降趋势($\chi^2_{趋势}=30.615$, $P<0.001$)。初次献血者320 755人,占53.41%,其中HBV阳性1 793例,阳性率为0.56%。重复献血者279 816人,占46.59%,HBV阳性363例,HBV阳性率为0.13%。初次献血者HBV阳性率高于重复献血者($\chi^2=769.859$, $P<0.001$)。见表1。

表1 2016—2019年杭州市无偿献血者HBV阳性率

Table 1 HBV positive rate of the volunteer blood donors in Hangzhou City from 2016 to 2019

年份 Year	初次献血者First-time blood donor			重复献血者Repeat blood donor			无偿献血者总计Total		
	献血人数 Donors	HBV阳性例数 HBV positive cases	HBV阳性率 Positive rate/%	献血人数 Donors	HBV阳性例数 HBV positive cases	HBV阳性率 Positive rate/%	献血人数 Donors	HBV阳性例数 HBV positive cases	HBV阳性率 Positive rate/%
2016	81 483	497	0.61	63 501	67	0.11	144 984	564	0.39
2017	79 070	526	0.67	66 857	96	0.14	145 927	622	0.43
2018	79 949	412	0.52	70 714	90	0.13	150 663	502	0.33
2019	80 253	358	0.45	78 744	110	0.14	158 997	468	0.29
合计Total	320 755	1 793	0.56	279 816	363	0.13	600 571	2 156	0.36

2.2 无偿献血者血液传播HBV的残余风险 2016—2019年每名重复献血者每年平均献血1.39次,平均献血间隔期为263.02 d, HBsAg和HBV DNA检出概率分别为0.21和0.38,计算出的HBV发病率校准因子分别为4.77和2.77,校准后HBV发病率分别为858.57/10万人次和479.98/10万人次。检测HBsAg和HBV DNA,初次献血者血液传播HBV残余风险分别为296.38/100万人次[95%CI: (277.57~315.19)/100万人次]和86.79/100万人次[95%CI: (76.60~96.98)/100万人次];重复献血者分别为98.79/100万人次[95%CI: (87.15~110.43)/100万人次]和28.93/100万人次[95%CI: (22.63~35.23)/100万人次];初次献血者血液传播HBV残余风险均高于重复献血者($\chi^2=98.270$ 、 29.002 ,均 $P<0.001$);总残余风险分别为204.32/100万人次[95%CI: (192.90~215.74)/100万人次]和59.83/100万人次[95%CI: (53.65~66.02)/100万人次]。

3 讨论

如何阻断HBV输血传播一直是采供血领域关注的焦点。采供血机构通过选择低危献血者、采用高灵敏度方法检测HBV感染性标记物和规范实验室质量管理等措施,显著降低了输血传播HBV的残余风险^[1,9],通过评估残留风险的大小可综合判定这些措施有效性。本文报道了临床输注杭州市无偿献血者检验合格的血液传播HBV的残余风险,与国内报道^[3]接近,但明显高于美国(0.5/100万人次)^[9]、加拿大(0.13/100万人次)^[10]和意大利(0.39/100万人次)^[11]。

检测策略和感染性标志物不同,输血传播HBV残余风险存在差异。我国从2016年开始在献血者中全面使用核酸技术进行病原体标志物检测。CORRÊA等^[8]报道巴西献血者采用核酸检测后,输血传播

HBV残余风险从1:14 492下降到1:29 411。本研究也显示检测HBV DNA合格后输血传播HBV的残余风险明显低于检测HBsAg,提示核酸检测可降低输血传播HBV风险。目前血站已开展血液病原体核酸筛查,并选择灵敏度高的检测试剂,但本研究显示检测HBV DNA合格后输血传播HBV的残余风险为59.83/100万人次,提示仍需加强献血者的血液安全教育,改进献血者招募和筛选策略,进一步提高血液安全水平。

输血传播性疾病残余风险数据的准确性取决于计算方法和数据来源,目前计算方法主要有数学模型和回顾性病例调查/队列分析等^[4-7]。本研究选用发病率-窗口期模型,它基于窗口期感染特性,利用重复献血者新发感染(检测阳性)的数据,可方便计算出输血传播性疾病残余风险。该模型中,窗口期可根据病毒动力学研究结果较为准确地估算;发病率通常采用重复献血者血清转化法计算,但由于血站对HBsAg和HBV DNA是筛查方式,存在生物学假阳性的可能,因此准确计算发病率至关重要^[4-7]。

目前血站采用2种不同厂家的酶联免疫吸附试剂检测HBsAg,采用1种核酸试剂检测HBV DNA,任一试剂检测阳性,该献血者血液均进行报废处理。这种模式可以最大限度保证血液安全,但存在一定的生物学假阳性反应^[12]。对单一酶联免疫吸附法检测HBsAg阳性标本进行确证实验可提高准确性,但投入较大,通常血站筛查实验室并不常规进行确证实验。若直接将2种酶联免疫吸附试剂和1种核酸试剂均阳性的标本纳入计算,会导致HBV发病率偏高。本研究采用2种酶联免疫吸附试剂阳性和(或)核酸试剂阳性方法作为确证HBV的替代方法,剔除只有1种酶联免疫吸附试剂检测HBsAg阳性且HBV DNA阴性的血液标本,可有效提高分析结果的

(下转第69页)

- LI N N, BAI C M, WANG Y Y, et al. Clinical analysis of 25 cases of malignant peritoneal mesothelioma [J]. *Acta Acad Med Sine*, 2018, 40 (2): 211–218.
- [9] 黄显聪, 李娜, 陈忠坚, 等. 恶性胸膜间皮瘤临床病理特征及预后分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26 (22): 76–80.
- HUANG X C, LI N, CHEN Z J, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of malignant pleural mesothelioma [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2019, 26 (22): 76–80.
- [10] 董良, 赵建刚, 王伟英, 等. 基于 SEER 数据库对恶性胸膜间皮瘤预后相关因素分析 [J]. *浙江临床医学*, 2020, 22 (1): 97–99.
- DONG L, ZHAO J G, WANG W Y, et al. Prognostic factor analysis of malignant pleural mesothelioma based on SEER database [J]. *Zhejiang Clin Med*, 2020, 22 (1): 97–99.
- [11] 李娜, 陈忠坚, 毛伟敏. 恶性腹膜间皮瘤的诊疗现状及进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47 (12): 992–995.
- LI N, CHEN Z J, MAO W M. Current status and progress on diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2020, 47 (12): 992–995.
- [12] 常浩, 余宗艳, 王启明, 等. 120 例恶性胸膜间皮瘤的临床特征及诊断分析 [J]. *肿瘤*, 2020, 40 (3): 199–205, 214.
- CHANG H, YU Z Y, WANG Q M, et al. Clinical characteristics and diagnostic analysis of 120 cases with malignant pleural mesothelioma [J]. *Tumor*, 2020, 40 (3): 199–205, 214.
- [13] 杜琼, 唐以军, 王梅芳, 等. 22 例恶性胸膜间皮瘤的回顾性分析 [J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38 (4): 369–372.
- DU Q, TANG Y J, WANG M F, et al. A retrospective analysis of 22 cases of malignant pleural mesothelioma [J]. *J Hubei Univ Med*, 2019, 38 (4): 369–372.
- [14] 曾艳, 童瑞, 王翔耀, 等. 恶性腹膜间皮瘤 26 例临床特点及预后影响因素分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36 (6): 559–562, 567.
- ZENG Y, TONG R, WANG X Y, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with malignant peritoneal mesothelioma: an analysis of 26 cases [J]. *Acad J Chin PLA Med Sch*, 2015, 36 (6): 559–562, 567.
- 收稿日期: 2021-08-02 修回日期: 2021-10-08 本文编辑: 田田

(上接第 65 页)

准确性, 计算出的发病率也更接近实际情况, 但可能漏检极低概率的阳性标本, 导致残余风险偏低^[12]。

参考文献

- [1] ROTH W K. History and future of nucleic acid amplification technology blood donor testing [J]. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46 (2): 67–75.
- [2] JAYAWAYDENA T, HOAD V, STYLES C, et al. Modelling the risk of transfusion-transmitted syphilis: a reconsideration of blood donation testing strategies [J]. *Vox Sang*, 2019, 114 (2): 107–116.
- [3] LI L, HAN T, ZANG L, et al. The current incidence, prevalence, and residual risk of hepatitis B viral infections among voluntary blood donors in China [J/OL]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17 (1) [2021-10-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212443>. DOI: 10.1186/s12879-017-2861-3.
- [4] LELIE N, VERMEULEN M, VAN DRIMMELEN H, et al. Direct comparison of three residual risk models for hepatitis B virus window period infections using updated input parameters [J]. *Vox Sang*, 2020, 115 (3): 133–145.
- [5] YAND H, ANDERSON S A, FORSHEE R, et al. Modeling complete removal of risk assessment questions in the USA predicts the risk of HIV exposure in blood recipients could increase despite the use of nucleic acid testing [J]. *Vox Sang*, 2016, 110 (4): 324–328.
- [6] AINLEY L I, HEWITT P E. Haematology patients and the risk of transfusion transmitted infection [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180 (4): 473–483.
- [7] WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO technical report series; No 1004 [R]. Geneva: WHO, 2017.
- [8] CORRÊA A S M, LAMARÃO L M, VIEIRA P C M, et al. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted HBV infection before and after the implementation of HBV-NAT in northern Brazil [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (12) [2021-10-29]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208414>.
- [9] BUSCH M P, BLOCH E M, KLEINMAN S. Prevention of transfusion-transmitted infections [J]. *Blood*, 2019, 133 (17): 1854–1864.
- [10] O'BRIEN S F, YI Q L, FAN W, et al. Residual risk of HIV, HCV and HBV in Canada [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56 (3): 389–391.
- [11] VELATI C, ROMANO L, PATI I, et al. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in Italy from 2009 to 2018 [J]. *Blood Transfus*, 2019, 17 (6): 409–417.
- [12] 谢小琴, 王芳. 重庆地区无偿献血者 HBV 筛查结果及其阳性人群特征分析 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34 (7): 743–746.
- XIE X Q, WANG F. Analysis of HBV screening results and positive population characteristics of blood donors in Chongqing [J]. *Chin J Blood Transfus*, 2021, 34 (7): 743–746.
- 收稿日期: 2021-08-13 修回日期: 2021-10-29 本文编辑: 徐文璐