

· 论 著 ·

献血人群 Rh(CE)表型筛查策略决策树的建立和分析*

曾劲峰[‡], 黄力勤[‡], 邬林枫, 宁理[△]

广东省深圳市血液中心, 广东深圳 518025

摘要:目的 分析不同 Rh(CE)表型在献血人群中的分布,比较献血者 Rh 表型筛查策略,为临床精准输血建设提供支撑。方法 通过微柱凝胶方法进行 Rh E、e、C、c 抗原检测,统计 Rh(CE)表型在深圳市初次、重复献血者、不同 ABO 血型献血者中的占比。基于筛查数据建立决策树模型,通过成本-效果分析比较选择适宜的筛查策略。结果 深圳地区无偿献血者中 Rh(CE)8 种表型占比从大到小依次为 CCee(49.56%)、CcEe(30.93%)、Ccee(9.04%)、ccEE(5.74%)、ccEe(2.96%)、CCEe(0.90%)、ccee(0.63%)和 CcEE(0.25%)。通过决策树建立和成本-效果分析发现,基于该中心初次献血者占比接近 50%的现状,对初次献血者进行 Rh(CE)筛查为最劣方法,其效果提升的花费高于对重复献血者进行 Rh(CE)表型筛查的策略,综合考虑下对重复献血者进行 Rh(CE)表型筛查较适宜。但当初次献血者占全部献血者比例 >0.7 时,筛查初次献血者的效果开始优于重复献血者筛查;当初次献血者比例 <0.486 时,初次献血者的筛查费用开始低于重复献血者筛查,需进行综合分析选择适合的策略。结论 有必要对献血者开展 Rh C 和 E 表型的筛查工作,对于筛查策略的选择可在该模型的基础上,依据各地区的检测成本和献血者组成选择最优的方案。

关键词: 献血者; Rh 表型; 成本-效果分析; 筛查策略

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.009

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2022)24-2982-05

文献标志码:A

Establishment and analysis of decision tree for Rh(CE) phenotypic screening strategies in blood donors population*

ZENG Jinfeng, HUANG Liqin[‡], WU Linfeng, NING Li[△]

Shenzhen Municipal Blood Centre, Shenzhen, Guangdong 518025, China

Abstract: Objective To analyze the distribution of different Rh(CE) phenotypes in blood donors population, and to compare the screening strategies for Rh phenotypes of blood donors, so as to provide the support for the construction of clinical precision blood transfusion. **Methods** The Rh E, e, C and c antigens were detected by the microcolumn gel method, and the proportions of Rh(CE) phenotypes in the first and repeat blood donors and the donors with different ABO blood groups conducted the statistics. A decision tree model was established based on the screening data, and the appropriate screening strategy was selected through cost-effectiveness analysis and comparison. **Results** The proportions of 8 Rh(CE) phenotypes among the unpaid blood donors in Shenzhen area from high to low were in turn CCee (49.56%), CcEe (30.93%), Ccee (9.04%), ccEE (5.74%), ccEe (2.96%), CCEe (0.90%), ccee (0.63%) and CcEE (0.25%). Establishing the decision tree and analyzing the cost-effectiveness found that based on the status quo of the first blood donors proportion in this center was close to 50%, conducting the Rh(CE) phenotypes screening in the first blood donors was the worst method, and the cost of its effect improvement was higher than that of Rh(CE) phenotypes screening strategy for the repeat blood donors. Under the comprehensive consideration, conducting the Rh(CE) phenotypes screening was more appropriate for the repeat blood donors. However, when the proportion of in the first blood donors in all blood donors >0.7, the effect for screening the primary blood donors began to be better than that of the repeat blood donors; When the proportion of primary blood donors was <0.486, the screening cost of the first-time blood donors begins to be lower than that of the repeat blood donors, which

* 基金项目:深圳市输血医学重点学科(SZXK070)。

作者简介:曾劲峰,男,主任技师,主要从事输血安全的研究。‡ 共同第一作者。△ 通信作者, E-mail: szningli@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221021.0940.004.html\(2022-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221021.0940.004.html(2022-10-21))

needed to conduct the comprehensive analysis for selecting the appropriate strategies. **Conclusion** It is necessary to conduct the Rh C and E phenotypes screening work. The selection of Rh screening strategy could be based on this model, and select the optimal scheme according to the detection cost and blood donor composition of each region.

Key words: blood donor; Rh phenotype; cost-effectiveness analysis; screening strategy

Rhesus(Rh)血型是迄今发现的最复杂的血型系统,至今已发现的抗原类型有 54 种,并且红细胞上的 Rh 复合物具有很强的免疫原性,在临床输血中是仅次于 ABO 血型的第二重要血型系统^[1-3],Rh 血型系统中与临床输血关系最为密切的抗原为 D、E、e、C、c。根据《血站操作技术规程(2019 版)》和《临床输血技术规范》的相关要求,对于献血者仅进行 ABO、RhD 血型的鉴定,临床输血科对于拟进行输血治疗的患者完成 ABO 和 RhD 血型配型,对于献血者和患者的其他 Rh 抗原均不要求。但 Rh(CE)血型也有重要的临床意义,当患者输注血型不相容的 Rh 全血或血液成分时,可能会产生溶血性输血反应^[4]。在产妇不规则抗体阳性患者中,Rh 抗体是导致致命性新生儿溶血病的主要因素之一^[5]。Rh(CE)血型不匹配是造成临床疑难配血的一个主要原因,因此需事先筛查一定数量的献血者 Rh 表型构建血型库,用于精准配型和输注^[6-7]。

因此,为进一步提高医疗质量,推行精准输血理念,在临床出现配型困难时快速提供 Rh 表型匹配的血液,需要建立献血者 Rh 表型数据库。目前只有少数采供血机构开展此业务,且相关研究内容集中在地区献血者 Rh 表型分布研究上,对于如何科学开展献血者 Rh(CE)表型的筛查,尚没有进行充分的研究。本研究对深圳市开展 Rh C 和 E 表型常规检测后的数据进行统计和分析,并探讨不同筛查策略的成本、效果,旨在为其他采供血机构开展 Rh C 和 E 表型检测工作提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本中心 2021 年 3 月 31 日至 8 月 31 日常规全血献血者标本 20 730 例,所有献血者标本均已完成血液筛查常规检测。其中男性献血者 13 078 例,女性献血者 7 652 例;初次献血者 10 919 例,重复献血者 9 811 例。

1.2 试剂与仪器 试剂:Rh 血型抗原检测卡(微柱凝胶法)购自深圳市爱康试剂有限责任公司,检测卡分别包被抗 C 单克隆抗体(人源 IgM,MS-24)、抗 c 单克隆抗体(人源 IgM,MS-33)、抗 E 单克隆抗体(人源 IgM,MS-260/12)和抗 e 单克隆抗体(人源 IgM,MS-21/16/63)。所有检测均严格按仪器和试剂说明进行操作。仪器:Aigel 400 全自动血型分析仪(深圳市爱

康生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 献血者标本采用乙二胺四乙酸抗凝,使用微柱凝胶法检测献血者 Rh(CE)表型。应用全自动血型分析仪进行自动化检测,操作方法及结果判读均按照厂家说明书进行。

1.3.2 Rh(CE)表型筛查策略的决策分析 应用 Excel 软件用于数据的收集和汇总,使用 Treeage pro 2019 软件完成决策树的建立和计算。每一条决策树分枝下的成本和效果计算公式如下: $C = \sum P_i \times C_i$, $E = \sum P_i \times E_i$, C 为该策略总成本, E 为该策略总效果, P_i 为策略上每一分支上的概率, C_i 为策略上每一分支上的费用, E_i 为策略上每一分支上的效果。在该研究中,效果为可筛查出 Rh(CE)的献血者占全部献血者的比例。

策略分析制订中的相关参数如下:(1)初次献血者中,接受召回需求再次献血的概率(P_7)为 0.2,该概率是基于本中心全血初次献血者转为重复献血者的概率估算。(2)重复献血者中,接受召回需求再次献血的概率(P_{11})为 0.8,该概率是基于本中心全血重复献血者再次献血的概率估算。(3)全部献血者中,接受召回需求再次献血的概率(P_3): $P_3 = \text{初次献血者占全部献血者比例} \times P_7 + \text{重复献血者占全部献血者比例} \times P_{11}$ 。(4)基于本中心献血者数据,全血初次献血者占全部全血献血者的 55%,重复献血者占全部全血献血者的 45%。(5)根据本中心 Rh(CE)筛查结果和临床需求的沟通,将需召回献血者的比例定为 10%。(6)无需召回和可回归献血的献血者最终效果为 1,不可回归献血的献血者最终效果为 0。(7)每一种情况下的费用=单人份 25 元检测费用×对应情况下的年献血者人数。(8)成本-效果分析中的效果为可提供 Rh(CE)血液的献血者占全部献血者的比例。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 统计软件进行数据统计分析,计数资料以例数、百分率表示,比较采用 χ^2 检验中的 Fisher 确切概率法,统计检验采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rh(CE)抗原表型分布情况 对 20 730 例常规献血者的 Rh C 和 E 表型检测结果见表 1,8 种表型占比排序为 CCee(49.56%) > CcEe(30.93%) > Ccee

(9.04%) > ccEE (5.74%) > ccEe (2.96%) > CCEe (0.90%) > ccee (0.63%) > CcEE (0.25%)。Rh(CE)表型在重复和初次献血者间差异无统计学意义 ($P = 0.138$)。不同 Rh 表型在重复、初次献血者间和不同 ABO 血型间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CCEe (0.90%)、ccee (0.63%) 和 CcEE (0.25%) 是最稀少的 Rh(CE)表型, 占全部 Rh 表型的 1.78%; 在所有献血者中, AB 型 Rh CcEE 献血者占比最少, 为 0.145% (3/20 730)。见表 1。

2.2 Rh(CE)表型筛查策略分析 根据表 1 中的 Rh(CE)表型结果, 结合深圳市临床机构的 Rh 表型需求情况, 对其筛查策略进行分析, 主要分析该筛查工作在哪些类献血者中开展的效果较好同时成本较低。建立全部献血者、重复献血者和初次献血者中开展 Rh(CE)表型筛查的决策树(图 1), 进行成本-效果分析。不同献血者 Rh(CE)筛查策略的成本-效果结果见图 2 和表 2。初次献血者比例对效果影响的单因素敏感分析见图 3, 当初次献血者占全部献血者比例 > 0.7 时, 筛查初次献血者的效果开始优于重复献血者筛查, 但

对初次献血者筛查仍然属于绝对劣势策略; 当初次献血者比例 < 0.486 时, 初次献血者的筛查费用开始低于重复献血者筛查, 虽然其效果减弱, 但已从绝对劣势策略变为相对劣势策略。这 2 种筛查策略需根据实际情况进行选择。见表 3。

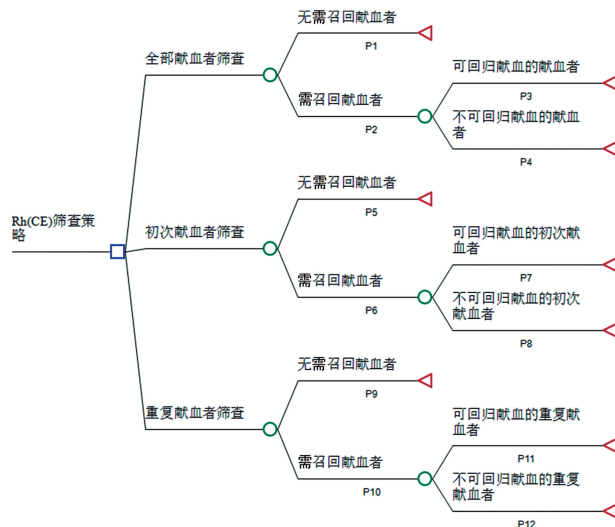


图 1 Rh(CE)筛查策略决策树

表 1 Rh(CE)表型鉴定结果[n(%)]

Rh 表型	n	献血者类型		ABO 血型			
		初次献血者	重复献血者	A	B	O	AB
CCee	10 273	5 476(53.30)	4 797(46.70)	2 919(28.41)	2 510(24.43)	4 183(40.72)	661(6.43)
CcEe	6 411	3 345(52.18)	3 066(47.82)	1 771(27.62)	1 576(24.58)	2 630(41.02)	434(6.67)
Ccee	1 874	996(53.15)	878(46.85)	565(30.15)	437(23.32)	747(39.86)	125(6.67)
ccEE	1 189	616(51.81)	573(48.19)	337(28.34)	317(26.66)	459(38.60)	76(6.39)
ccEe	614	307(50.00)	307(50.00)	177(28.83)	148(24.10)	255(41.53)	34(5.54)
CCEe	187	103(55.08)	84(44.92)	54(28.88)	42(22.46)	80(42.78)	11(5.88)
ccee	130	49(37.69)	81(62.31)	36(27.69)	35(26.92)	47(36.15)	12(9.23)
CcEE	52	27(51.92)	25(48.08)	17(32.69)	11(21.15)	21(40.38)	3(5.77)
总计	20 730	10 919(52.67)	9 811(47.33)	5 876(28.35)	5 076(24.49)	8 422(40.63)	1 356(6.54)

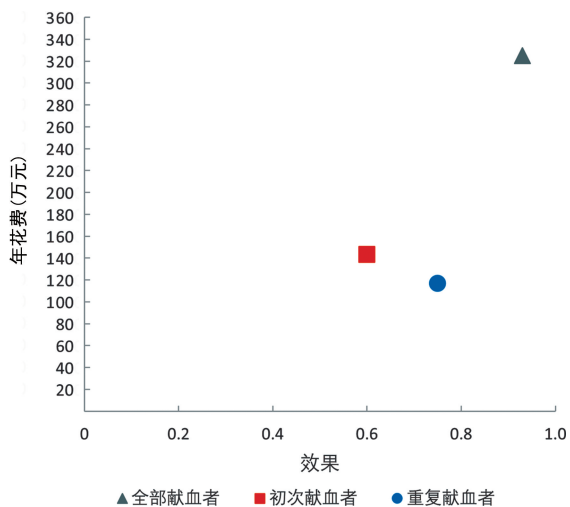


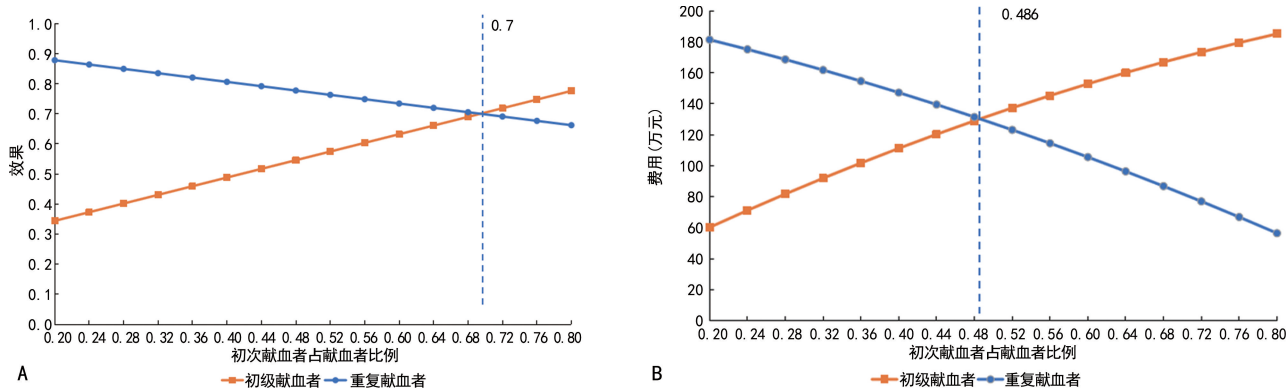
图 2 不同检测策略的成本-效果结果

表 2 不同筛查策略下的年花费和效果

策略	年花费(万元)	效果	效果增量花费(效果/万元)
全部献血者	325.00	0.93	349.46
初次献血者	143.36	0.60	238.93
重复献血者	116.77	0.75	155.69

表 3 初次献血者占比不同时不同策略的成本-效果结果

策略	初次献血者占 0.7		初次献血者占 0.486	
	年花费(万元)	效果	年花费(万元)	效果
全部献血者	325.00	0.93	325.00	0.94
初次献血者	170.17	0.70	130.30	0.55
重复献血者	82.06	0.70	130.30	0.78



注：A 表示初次或重复献血者筛查的效果随初次献血者比例变化的数值；B 表示初次或重复献血者筛查的筛查成本随初次献血者比例变化的数值。

图 3 不同献血者占比对效果影响的单因素敏感分析

3 讨 论

Rh 血型是一种极为复杂的血型系统,在红细胞上的 Rh 复合物存在多样的抗原表位,其中与临床输血治疗关系最为密切的抗原为 D、C、c、E、e。Rh CcEe 抗原目前尚不是献血者和受血者的必查项目,但如果输注其抗原不匹配的血液可使受血者体内产生不规则抗体、溶血性输血反应等。其中抗-E、抗-c 已成为临床交叉配血的难题,因为 E、c 抗原性较强,若 E、c 抗原阳性血液多次输注,会导致 E_c 阴性受血者产生抗-E、抗-c 抗体^[8]。因此,充分了解本地区 Rh 表型的分布情况,建立 Rh 表型数据库,可为存在 Rh 抗体的患者提供配合型血液,缓解该类患者配型的困难^[9-10]。另外,通过 Rh 表型库可实现不同表型的精准输血,从源头上降低 Rh 抗体的产生,减少后续输血的配型困难,节约配型时间和相关费用。

因为认识到献血者 Rh(CE)表型筛查在临床输血中的重要作用,国外部分血站已开始进行 RhD 外其他表型的献血者检测工作。如法国除了对献血者进行 ABO 和 RhD 正反定型,还对所有的献血者标本进行 Du 鉴定、Rh-Kell 表型鉴定、意外抗体筛查及抗-A、抗-B IgG 滴度测定,规定 50 岁以下女性输血必须完成 Rh 和 Kell 系统的匹配(包括 RhC、RhE、Rhc、Rhe 和 K 抗原),以避免意外抗体产生带来的不利后果^[11]。我国部分采供血机构也开展了 Rh 表型库建立的研究,福建省血液中心在 2010—2017 年完成了 313 210 例初次献血者的 Rh 表型筛查^[12],北京等地的采供血机构也完成了一定数量献血者的 Rh 表型筛查和分析研究^[13-15]。上述研究主要集中在地区 Rh 表型分布分析,但未对 Rh 表型筛查的策略进行深入研究。因此,本研究基于深圳地区 Rh(CE)表型筛查数据结果,针对 Rh(CE)表型筛查策略的建立开展进一步的研究。

首先,需对深圳地区献血者的 Rh(CE)表型进行调查,基于献血者 Rh(CE)表型分布情况,为筛查策略选择建立可接受的效果阈值。从调查结果可以发现,

深圳地区的 Rh(CE)表型分布与其他地区未见明显差异^[12-15],表型占比从高到低均为 Rh CCee (49.56%)>CcEe(30.93%)>Ccee(9.04%)>ccEE (5.74%)>ccEe(2.96%)>CCEe(0.90%)>ccee (0.63%)>CcEE(0.25%)。在 Rh(CE)表型中,虽然 CcEE 这类表型占人群的比例较少,但输注的时候只需输注 e 抗原阴性的血液,所以可以输注占比较高的 ccEE 表型。结合临床输血的配型情况和深圳地区的 Rh(CE)表型分布情况,本研究将决策树分析的效果阈值定为 0.5,即获得全部献血者人群中 50% 以上的不同 Rh(CE)表型的血液。

随后,本研究使用决策树分析和成本-效果分析进行全部献血者、初次献血者和重复献血者 Rh 表型筛查的优劣分析。决策树分析是卫生经济学评估中的重要方法,已广泛应用于卫生决策比较研究中^[16-18]。基于献血者 Rh(CE)表型筛查结果,建立筛查策略决策树,辅助判断后续 Rh(CE)表型筛查在哪些献血者中开展的效果最好且成本较低。本研究针对全部献血者、初次献血者和重复献血者中开展 Rh(CE)表型筛查进行分析,通过成本-效果分析可以发现,3 种筛查方式都能获取全部献血者人群中 50% 以上的不同 Rh(CE)表型的血液,按照目前临床的使用情况都能满足临床需要,但初次献血者筛查策略成本高于重复献血者筛查且效果要劣于重复献血者筛查,因此为绝对劣势策略,可以排除。而重复献血者筛查策略在可以满足临床需求的同时,成本较全部献血者筛查要低,因此对重复献血者进行 Rh(CE)表型筛查是优选策略。且本研究筛查模型的建立,是基于筛查初期每份标本都进行筛查,而进入稳定状态时,无需对已有筛查结果的献血者再次检测,因此对重复献血者的筛查成本会进一步降低。但重复献血者筛查策略较初次献血者存在一个模型中不涉及的劣势,因为重复献血者人群较为固定,随着筛查的进行,其筛查结果库容会逐渐小于初次献血者筛查策略,如果是为了囊括尽量多的 Rh(CE)表型数据则可进行初次献血者筛

查,如只为满足临床需求并且成本最低,则可进行重复献血者筛查。另外,在本研究中初次和重复献血者的比例均是基于本中心的情况,但不同血液中心的差异较大且可能会对策略的效果有所影响,因此使用初次献血者单因素灵敏度分析来查看其对效果的影响。从图 3 可以发现,随着初次献血者的占比变化会出现 2 个阈值:当初次献血者比例 >0.7 时,初次献血筛查的效果开始优于重复献血者筛查,但其费用也明显要高;当初次献血者比例 <0.486 时,初次献血者筛查费用开始低于重复献血者,不再是绝对劣势策略,因此对于筛查策略的选择可根据地区经费情况和对数据库容量的需求综合酌情选择。

综上所述,献血者人群的 Rh(CE)筛查是临床精准输血技术推广的基础,对于 Rh(CE)筛查的策略如初次献血者比例在 0.486~0.7 则建议对重复献血者开展筛查,如初次献血者比例在这个范围外则需综合考虑。

参考文献

- [1] 吴敏华,蔡葵,刘棋枫. Rh 血型抗原抗体检测对保障输血安全的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3): 308-309.
- [2] 孙亚纯,黎海澜,郭仲辉,等. Rh 血型系统分型与相容性输血研究[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(3): 272-274.
- [3] LI H Y, GUO K. Blood group testing[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 827619.
- [4] 陈伟,李菲,邱进,等. ABO、Rh 和 Kell 血型系统在产前检查中的价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2458-2460.
- [5] 范贞,乔静,庞新丰,等. Rh 血型不合的新生儿溶血病与不规则抗体相关性分析[J]. 国际遗传学杂志, 2021, 44(1): 20-23.
- [6] 梁艳. 42 例临床患者疑难配型原因分析及处理对策[J].

青海医药杂志, 2017, 47(2): 56-57.

- [7] 邵玉桂. 58 例临床定型及配型疑难样本原因分析[J]. 青海医药杂志, 2016, 46(9): 49-50.
- [8] 段秉政,连俊慧,陶琳,等. Rh 表型检测在临床血液病患者输血中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(3): 355-357.
- [9] MAKROO R, GUPTA R, BHATIA A, et al. Rh phenotype, allele and haplotype frequencies among 51, 857 blood donors in North India[J]. Blood Transfus, 2014, 12(1): 36-39.
- [10] 刘丽娟,杜肖刚,马登峰,等. Rh 表型分布分析及其临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(10): 740-741.
- [11] 邱艳,苗天红. 中法两国输血相关免疫血液学检测的差异与思考[J]. 北京医学, 2012, 34(11): 982-985.
- [12] 张爱,林洪铿,何觅,等. 福州地区献血者 Rh 血型表型库的建立[C]//中国输血协会第九届输血大会论文专辑,重庆, 2018. 成都:《中国输血杂志》编辑部, 2018: 239.
- [13] 付辉,姚秀丽. 新疆昌吉地区不同民族 Rh 阴性献血者表型及基因频率分布调查[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(10): 1414-1417.
- [14] 范瑞,姬鹏飞,马云静,等. 北京地区部分患者 Rh 血型特征分析[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(6): 4-7.
- [15] 高秀俊,张琦,张维,等. 邢台市 Rh 阳性献血者表型库的建立及临床应用[J]. 中国现代医生, 2013, 51(7): 90-91.
- [16] 吴铃铃,周晓农,贾铁武,等. 卫生经济学评价技术在重要传染病防治中的应用研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(3): 311-316.
- [17] 黄珊子,代文灿,李晓凤,等. HIV 自检模式在男男性行为者中的成本效果分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(5): 753-757.
- [18] 王晓雯,陆林. 艾滋病防治卫生经济学评价中的研究思路及框架介绍[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(1): 108-111.

(收稿日期:2022-04-29 修回日期:2022-10-19)

(上接第 2981 页)

diagnostic value of the combination of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma-related antigen, CY-FRA 21-1, neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and progastrin-releasing peptide in small cell lung cancer discrimination[J]. Int J Biol Markers, 2021, 36(4): 36-44.

- [13] 邹德泓,侯爵,常蕤,等. 血清 CA19-9、CA50、PLT、PLR 联合检测对胰腺导管腺癌的诊断效能[J]. 山东医药, 2020, 60(6): 19-23.
- [14] 程勇,李领侠,曾文斌. 血清 CEA、CA19-9、CA50 联合检测对胰腺癌手术可切除性的预测价值研究[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(1): 84-87.
- [15] TUTAR N, YETKIN N A, YAZICI C, et al. Clinical significance of progastrin-releasing peptide, neuron-specific enolase, chromogranin a, and squamous cell cancer antigen in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(3): 774-781.

- [16] 屈雪,秦晓松. 胃泌素释放肽前体、癌胚抗原和神经元特异性烯醇化酶在食管癌诊断中的价值研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(2): 144-147.

- [17] 魏双琴,姚东英,张成,等. 健康人群多种肿瘤标志物联合检测对消化道恶性肿瘤的早期诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 373-376.
- [18] 周微琳,周海洋. 血清神经元特异性烯醇化酶在胃肠道恶性肿瘤中的诊断价值和临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(6): 675-678.
- [19] LUANG S, TEERAVIROTE K, SAENTAWEEESUK W, et al. Carbohydrate antigen 50: values for diagnosis and prognostic prediction of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(11): 616.
- [20] LI L, YIN X, MENG H, et al. Increased progastrin-releasing peptide expression is associated with progression in gastric cancer patients[J]. Yonsei Med J, 2020, 61(1): 15-19.

(收稿日期:2022-05-05 修回日期:2022-10-17)