|  |  |
| --- | --- |
| ICS | 13.060 |
| CCS | C 51 |

|  |
| --- |
| WS |

中华人民共和国卫生行业标准

XX/T XXXXX—XXXX

代替 XX/T

环境病原微生物健康风险评估技术规范

Technical specifications for health risk assessment of environmental pathogenic microorganism

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX发布

XXXX - XX - XX实施

国家疾病预防控制局  发布

目次

[前言 III](#_Toc198103802)

[1 范围 1](#_Toc198103803)

[2 规范性引用文件 1](#_Toc198103804)

[3 术语和定义 1](#_Toc198103805)

[4 总则 2](#_Toc198103806)

[4.1 评估原则 2](#_Toc198103807)

[4.2 评估流程 2](#_Toc198103808)

[5 风险评估前的准备事项 4](#_Toc198103809)

[5.1 提出问题 4](#_Toc198103810)

[5.2 制定评估计划 4](#_Toc198103811)

[5.3 制定风险评估方案 4](#_Toc198103812)

[5.4 反馈程序及下一步工作 5](#_Toc198103813)

[6 评估阶段 5](#_Toc198103814)

[6.1 危害识别 5](#_Toc198103815)

[6.2 暴露评估 5](#_Toc198103816)

[6.3 暴露（剂量）—反应关系的评估 6](#_Toc198103817)

[6.4 风险表征 8](#_Toc198103818)

[6.5 不确定性分析 10](#_Toc198103819)

[6.6 风险评估报告 10](#_Toc198103820)

[6.7 评估结果的应用 11](#_Toc198103821)

[附录A（资料性） 数据来源及类型 12](#_Toc198103822)

[A.1 评估过程的信息种类及来源 12](#_Toc198103823)

[A.2 数据的选择和使用建议 12](#_Toc198103824)

[附录B（资料性） 环境病原微生物风险评估常用模型及工具参数 14](#_Toc198103825)

[B.1 常用病原体感染概率风险模型 14](#_Toc198103826)

[B.2 模型参数 14](#_Toc198103827)

[B.3 因感染而引起疾病的概率*P(ill/inf)*的参考值 16](#_Toc198103828)

[B.4 常用评估工具 16](#_Toc198103829)

[附录C（资料性） 室内空气中病原微生物风险评估方法——以SARS-CoV-2为例 17](#_Toc198103830)

[C.1 室内空气中新冠病毒风险评估工具 17](#_Toc198103831)

[C.2 所需数据 17](#_Toc198103832)

[C.3 风险评估中的模型 20](#_Toc198103833)

[C.4 模型值范围 20](#_Toc198103834)

[附录D（规范性） 疾病负担评估 21](#_Toc198103835)

[D.1 伤残调整寿命年(DALY) 21](#_Toc198103836)

[D.2 因早逝损失的生命年 21](#_Toc198103837)

[D.3 因伤残损失的健康生命年 21](#_Toc198103838)

[D.4 伤残调整寿命年 21](#_Toc198103839)

[附录E（资料性） 环境病原微生物风险评估报告模板 22](#_Toc198103840)

[附录F（资料性） 评估案例 25](#_Toc198103841)

[F.1 风险评估前的准备事项 25](#_Toc198103842)

[F.2 评估过程 25](#_Toc198103843)

[参考文献 29](#_Toc198103844)

1. 前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由国家疾病预防控制局提出。

本文件由国家疾病预防控制局归口。

本文件起草单位：中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所、\*\*\*

本文件主要起草人：

环境病原微生物健康风险评估技术规范

* 1. 范围

本规范规定了开展环境病原微生物健康风险评估的基本原则、工作流程、评估方法和要求、评估结果的应用及评估报告的要素。

本规范适用于环境病原微生物的健康风险评估。

* 1. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/Z 21235 微生物危险性评估的原则和指南

GB/T 23694 风险管理 术语

* 1. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

环境介质environmental medium

水和建成环境中的空气等介质，水包括水源水、景观用水、冲厕用水、消防用水等，建成环境中的空气包括托幼养老机构、学校、办公场所、住宅等场所的室内空气。

环境病原微生物environmental pathogenic microorganism

存在于环境中，通过水、空气等环境介质传播，对人类健康造成潜在危害的微生物，包括细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原微生物。

环境病原微生物健康风险评估microbiological risk assessment

评估暴露环境致病微生物或存在病原体的环境介质产生健康影响可能性的过程，包括危害识别、暴露评估、暴露—反应关系评估和风险表征。

[来源：GB/T 23694—2013，4.4.1，有修改]

危害识别hazard identification

通过对流行病学和病原学研究资料的充分分析，识别在一定暴露条件下，环境病原微生物是否会产生有害效应及健康危害的过程.

暴露exposure

人体通过呼吸道吸入、消化道摄入或皮肤接触环境病原微生物的过程.

暴露评估exposure assessment

对特定环境病原微生物暴露特征（包括暴露的浓度、时间、频率等）和暴露人群特征（包括人群的年龄、性别、易感性等）的综合评估。

暴露—反应关系评估exposure-response assessment

对人群环境病原微生物暴露水平及其产生的某种健康效应发生率或严重程度之间关系的评估.

风险表征risk characterization

根据一定的原则和定量计算方法，对某环境病原微生物造成暴露人群健康效应的反应概率或预期危害程度概率进行的估计或预测.

环境病原微生物定性风险评估qualitative environmental pathogenic microbial assessment

基于信息，对风险进行排序或将其划分为描述性风险类别的风险评估。

环境病原微生物定量风险评估quantitative environmental pathogenic microbial assessment

对环境病原微生物的危害性及其造成的不确定性进行数字化描述的风险评估。

[来源：GB/Z 21235—2007，2.6，有修改]

不确定性uncertainty

在健康风险评估过程中，由于人类知识、评估方法和现有数据等的不足，造成评估结果的偏性。

* 1. 总则
     1. 评估原则

应考虑环境病原微生物在环境和目标人群中的繁殖和死亡、遗传多样性及进化速度、二次传播可能性；

应考虑目标人群的健康状态、免疫力和易感性及其因暴露而导致的健康结局的多样性；

应考虑环境病原微生物在环境介质中分布的不均匀性及检测方法的敏感性；

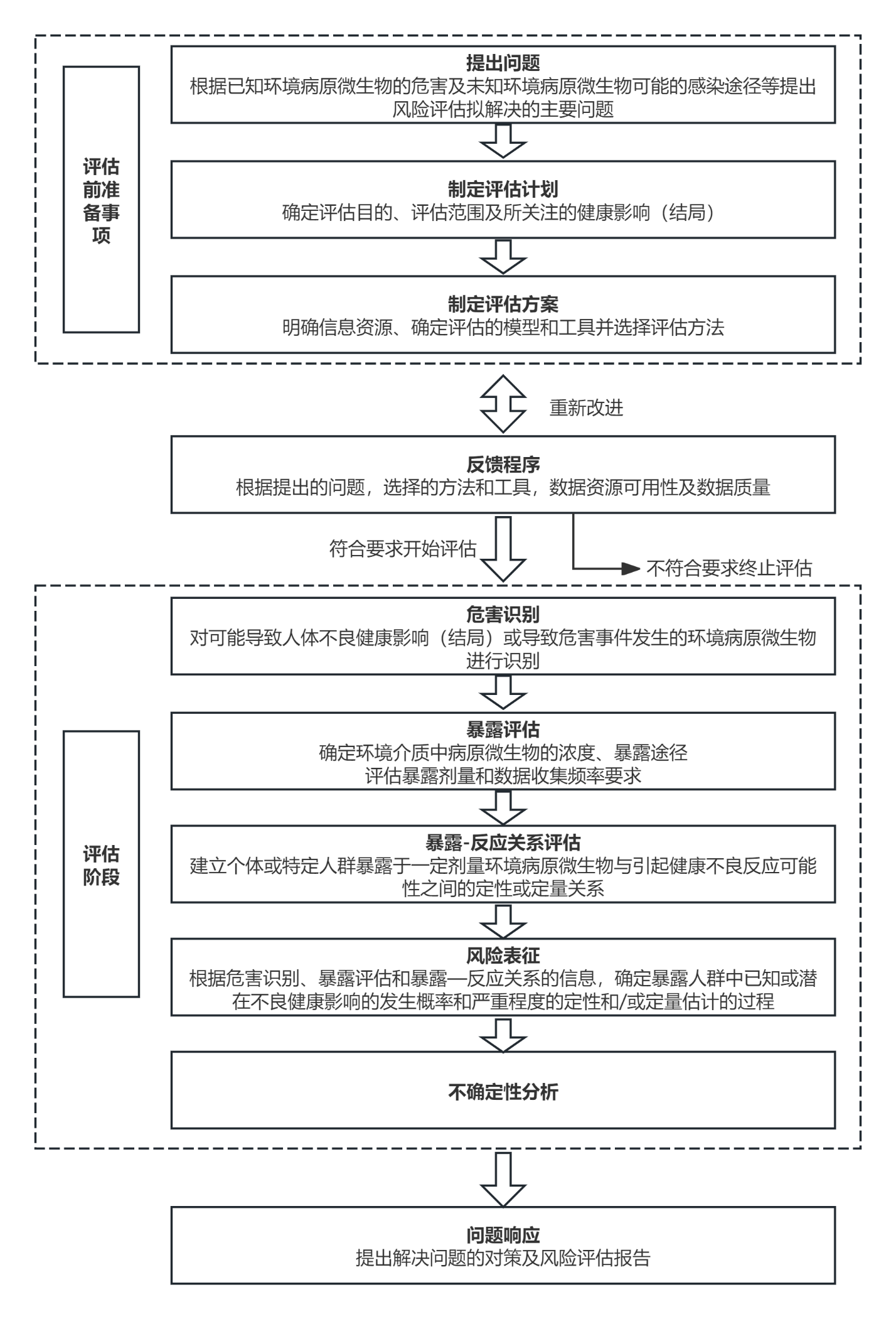
环境病原微生物的风险评估应以科学为基础，明确评估目的，并按危害识别、暴露评估、暴露—反应关系评估和风险表征四步框架进行，评估过程应透明；

风险评估资料应尽可能准确/精确，以降低不确定性，评估结果应包含对不确定性的描述，确定成本、资源和时间等任何对风险评估造成影响的限制并描述其可能的后果；

获得新的相关信息时，需要重新进行环境病原微生物风险评估。

* + 1. 评估流程

环境病原微生物风险评估是评估在直接暴露病原微生物或暴露在微生物存在的介质后对人体产生感染和患病风险可能性的过程，流程见图1。



1. 环境病原微生物风险评估流程
   1. 风险评估前的准备事项
      1. 提出问题

开展评估前，根据已知环境病原微生物的危害以及未知环境病原微生物可能的感染途径等提出风险评估将解决的主要问题，包括但不限于：

1. 已知环境病原微生物的相关潜在人类风险；
2. 已暴发的未知环境病原微生物及其可能的感染途径；
3. 环境病原微生物的安全水平。
   * 1. 制定评估计划
        1. 确定评估目的

根据存在的主要问题确定评估的目的，包括但不限于：

1. 确定环境病原微生物控制的关键点；
2. 降低、清除或灭活环境病原微生物措施的效果；
3. 协助解释流行病学调查获取的信息；
4. 制定环境病原微生物安全水平标准；
5. 其他目的。
   * + 1. 确定评估范围

判断受到环境病原微生物影响的人群范围，以及可以收集健康结局的基线统计数据的范围，确定在特定健康结局中观察到的由环境病原微生物引起的不良健康影响或变化，判断可供比较的对照环境相关数据等，包括以下内容：

1. 涉及的环境病原微生物类别(病原菌株、指示菌或分类群[属、种、株/生物群])；
2. 风险评估关注的人群(例如，一般人群、不同生命阶段或地理定义的人群等)，包括在风险评估模型中的人群、隐含考虑的人群、排除人群；
3. 与暴露途径相关的介质/场所，暴露范围、持续时间、频率；
4. 需进行建模的具体暴露情景，包括所需的空间和时间特征。
   * + 1. 确定关注的健康影响（结局）

确定本次评估是关注的健康影响（结局），如疾病的感染率、患病率等。

* + 1. 制定风险评估方案
       1. 明确信息资源

根据风险评估的目的，确定是否有环境病原微生物人群健康风险评估需要的数据资源，明确数据是否符合质量要求。包括评估过程中参考的出版物和其他数据来源。确定评估过程中是否需要在环境介质/场所中进行环境病原微生物采样和分析，分析方法的准确度、精密度和偏差。数据类型和来源见附录A。主要的数据资源来源以下途径：

1. 科学文献；
2. 标准或规范；
3. 政府机构、有关国际组织以及生产企业的数据库；
4. 相关监测数据；
5. 专门研究补充。
   * + 1. 确定评估的模型和工具

根据数据资源的可用性以及评估目的，确定评估可采用的统计方法、模型或软件，处理不确定性和变异性的工具等。

* + - 1. 选择方法

可进行定量评估时,应描述环境病原微生物扩散和传播的可能途径,并对风险发生的关键环节进行评估。应根据风险发生关键环节的评估情况,综合考虑相关法律、法规的要求,以及资金、人员,技术等方面的现实条件,选择定量评估方法。

如果相关资料太少以致难以开展定量风险评估，或无需开展定量风险评估时,可以采用定性风险评估方法，提出针对性减少风险的措施。

* + 1. 反馈程序及下一步工作

如果根据提出的问题、选择的方法和工具，数据资源可用性及数据质量符合要求，就可以继续进行环境病原微生物人群健康风险评估。如果数据资源可用性及数据质量不满足要求，则需要改进数据收集，或选择不同的工具，或重新提出问题。若以上三种方式均不能解决，则终止环境病原微生物人群健康风险评估工作。

* 1. 评估阶段
     1. 危害识别
        1. 危害识别过程

对可能导致人体不良健康影响（结局）或导致危害事件发生的环境病原微生物进行识别，包括以下内容：

1. 确定造成危害的环境病原微生物；
2. 确定该环境病原微生物与公众健康的关系；
3. 初步判定危害造成不良健康影响的可能性；
4. 明确待评估的目标人群；
5. 确定流行病学证据（包括暴发和散发疾病）；
6. 明确暴露于该危害可能会对健康产生不良影响；
7. 明确目标人群生命阶段和健康状况，初步分析暴露可能导致不良健康影响（结局）的类型和严重程度。
8. 根据环境病原微生物特征和现有认知水平，宜尽量满足上述条件。
   * + 1. 危害识别描述要素

危害识别需要确定环境病原微生物的特征并进行定性描述，影响环境病原微生物传播给目标人群并在目标人群中引起疾病能力的环境病原微生物特征要素如下：

1. 环境病原微生物的毒力和致病性；
2. 生存和繁殖；
3. 感染后的病理特征/引起的疾病；
4. 对控制或处理过程的抵抗力；
5. 对目标人群的特异性；
6. 感染机制/感染途径（进入途径）；
7. 二次传播的可能性；
8. 分类/（菌/毒株）变异；
9. 不同环境条件下的特征。
   * 1. 暴露评估
        1. 确定环境介质中病原微生物的浓度
           1. 环境病原微生物浓度的量化方法

在许多情况下，环境病原微生物计数数据不可直接使用，环境介质中病原微生物浓度的量化方法如下：

1. 系统了解病原微生物所在环境介质的特征，包括其来源和可能导致其浓度波动的影响因素；
2. 将现有所有形式的数据结合，计算该环境介质中该病原微生物浓度的总体情况；
3. 如采用间接评价指标和/或替代指标，需明确数据的具体情况和来源；
4. 明确用于环境病原微生物计数的方法对其量化、传染性和生存能力的影响。
   * + - 1. 影响环境病原微生物浓度的要素

影响环境病原微生物浓度的要素如下：

1. 时间分布/频率；
2. 空间分布状态；
3. 气候及季节影响；
4. 环境因素；
5. 生存和繁殖；
6. 控制或处理过程的情况（水体：水处理及消毒措施；空气：通风及消毒措施）；
7. 间接评价指标和/或替代指标与环境病原微生物之间的关系。
   * + 1. 确定暴露途径

暴露途径分析的要素如下：

1. 暴露介质；
2. 暴露方式；
3. 造成不良健康影响与危害的常见暴露途径；
4. 受影响人群的规模；
5. 暴露人群的人口统计学特征；
6. 暴露的空间、持续时间及频率；
7. 暴露人群行为。
   * + 1. 评估暴露剂量和数据收集频率要求
          1. 暴露剂量

暴露剂量的计算参考公式（1）进行。

()

式中：

D：环境病原微生物的摄入量（根据具体情况确定单位，如copy、CFU等）；

C：暴露介质（水、空气等）中病原微生物的浓度；

Se：用于计数环境病原微生物的方法的灵敏度，即样品中环境病原微生物的回收率；

Sp：环境病原微生物计数方法的特异性，即检测方法正确识别出没有环境病原微生物的比例；

Z：环境病原微生物或其指示生物通过处理（消毒、灭活、过滤、混合和稀释等）减少的部分，可用1-减少率表示，若暴露介质中病原微生物浓度数据服从对数正态分布，Z可采用〖10〗^(-〖log〗\_10 去除或失活)表示；

Y：代表环境病原微生物的生长的部分，可用1+增长率表示；

V：摄入的水或吸入空气的量。

* + - * 1. 暴露频率

评估人群暴露频次，如大量人群单次暴露、某些人多次暴露等。

* + 1. 暴露（剂量）—反应关系的评估
       1. 暴露（剂量）—反应关系

暴露（剂量）—反应关系是环境病原微生物定量风险评估的核心环节，其准确性直接制约风险表征的有效性。目的是建立个体或特定人群暴露于一定剂量环境病原微生物与引起健康不良反应可能性（如感染、发病或死亡）之间的定量关系，提供因暴露环境病原微生物而发生健康不良结果的可能性、严重性和持续时间的定量描述。暴露（剂量）—反应关系受多种因素影响，进行评估时应充分考虑环境病原微生物危害、目标人群特征及疾病进程等因素。

1. 分析与疾病进程有关的信息，描述对人类健康不良影响的有关信息，以确定或确认环境病原微生物导致疾病的能力，相关信息如下：临床表现、感染/患病时间、严重程度（感染率、发病率、死亡率）、病理生理学特点、流行病学特点、影响健康结局的环境条件、二次感染和免疫状态；
2. 分析与环境病原微生物危害有关的信息，确定影响环境病原微生物在目标人群中引起疾病的能力的危险特征,相关信息如下：环境病原微生物的内在特性（表型和遗传特性）、毒力和致病机制、病理特点及引起的疾病、环境病原微生物对目标人群的特异性、感染机制和进入途径、二次传播的可能性、变异性、治疗措施及对疾病严重程度的影响；
3. 分析与目标人群有关的因素对特定环境病原微生物感染的可能性，或目标人群患病的可能性和严重程度，相关信息如下：年龄、一般健康状况及压力情况、免疫状态、基础条件、并发或近期感染情况、遗传情况、药物的使用、相关的外科手术、是否怀孕、生理屏障的破坏情况、营养状况和体重、人口统计、社会/行为特征。
   * + 1. 暴露（剂量）—反应关系模型

微生物剂量与感染风险的关联采用剂量—反应关系模型，常用的为指数模型与贝塔-泊松分布模型，均基于环境病原微生物在介质中是随机分布的（即呈泊松分布），暴露一个病原体就能引起目标人群感染的假设，前者假定个体的感染剂量固定，后者则考虑目标人群差异。

1. 指数模型

假设每个环境病原微生物都是独立的且有相同的存活概率r，感染概率见公式（2）。

()

式中：

*Pinf*：单次暴露后被感染的概率；

*D*：单次暴露的环境病原微生物的剂量；

*r*：环境病原微生物在目标人群体内存活引起感染的概率。

1. 贝塔-泊松模型

环境病原微生物在目标人群体内的存活概率因人群反应及环境病原微生物致病力等存在差异，假设感染的变异性为贝塔分布，感染概率见公式（3）。

()

式中：

*Pinf*：单次暴露后被感染的概率；

*D*：单次暴露的环境病原微生物的剂量；

*α，β*：贝塔分布的参数，*α*决定剂量—反应关系曲线的形状和斜率，*β*影响剂量—反应关系曲线的位置和剂量的范围。

1. 分数泊松模型

假设每个个体的感染概率r仅能取两个值：个体为完全易感者，即r为1（比例为P）；个体为完全免疫者，即r为0（比例为1-P）。人群感染概率见公式（4）。

()

式中：

*P*：易感人群的比例，可表示为未接种疫苗者的比例；

*Pinf*：单次暴露后被感染的概率；

*D*：单次暴露的环境病原微生物的剂量；

*μ*：每个病原微生物聚集体的病毒数量。

1. 其它模型

除了上述暴露（剂量）—反应关系模型(指数型、贝塔-泊松型)之外，还有其他的暴露（剂量）—反应关系模型包括经验暴露（剂量）—反应关系模型等，见附录B。

* + - 1. 参数获取途径

暴露（剂量）—反应关系的参数应基于大量的研究获得，若样本量较少，不适用于通过暴露（剂量）—反应关系模型推导暴露（剂量）—反应关系参数，可基于待研究的环境病原微生物的致病力和感染范围等，参考已有研究选用适宜参数，附录B.2提供了水介质中常见环境病原微生物的暴露（剂量）—反应关系参数。空气介质中病原微生物的健康风险评价影响因素较多，基于WHO的在线室内空气中新冠病毒风险评估工具，附录C提供了空气介质中评估室内空气中病原微生物的参数和模型。其他病原微生物的评估模型参数，可从以下途径获取：

1. 已发表文献资料：根据以往研究数据（剂量、测量方法、目标人群和样本量），以及建模研究采用的假设，选择适合的参数。
2. 临床（毒理学）研究：通过大量的个体（人体或动物）暴露于已知剂量的病原体，分析其感染、疾病或死亡的反应，拟合适合的参数。
3. 替代生物：当待评估的病原体不适宜做临床研究时，采用替代生物进行研究，结合对发病机理的生物学认识、临床试验资料和流行病学资料，进行模型拟合，推断待评估病原体的暴露（剂量）—反应关系参数。
4. 疫情数据：对1起或多起病原体感染引起的疾病爆发进行调查研究，估计个体的平均剂量，评价每组发病率，获取相关参数。
5. 如无相关参数，则只能进行定性风险分析。
   * 1. 风险表征
        1. 风险表征的要素

根据危害识别、暴露评估和暴露—反应关系的信息，确定暴露人群中已知或潜在不良健康影响的发生概率和严重程度的定性和/或定量估计的过程，包括各个过程带来的不确定性。根据数据获取情况和风险评估要求，可选择定性或定量的风险表征。风险表征的要素如下：

1. 评估暴露情景的健康结局：

风险估计（大小、概率）

风险描述

1. 描述评估中的不确定性/可变性/置信度
2. 评估各种控制措施及其对风险程度的影响
3. 进行决策分析：评估其他风险管理策略
   * + 1. 定性描述
          1. 定性风险描述

通过定性描述暴露可能对健康产生的不良影响（结局）分为五类，见表1。

1. 健康影响（结局）分类

| 等级 | 描述 | 健康影响水平描述 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 极低 | 危害或危险事件导致的健康影响与背景水平相比极低或可以忽略 |
| 2 | 低 | 危害或危险事件可能导致轻微健康影响 |
| 3 | 中等 | 危害或危险事件可能导致自限性健康影响或轻病 |
| 4 | 严重 | 危害或危险事件可能导致疾病或伤害 |
| 5 | 灾难 | 危害或危险事件可能导致严重疾病或伤害，甚至死亡 |

* + - * 1. 描述危害发生的可能性

根据一定时间内，危害/危险事件发生的概率，进行分级描述，发生的可能性等级可以根据以下定性描述进行分级，见表2。

1. 暴露危害/危险事件发生可能性分类

| 等级 | 描述 | 详细描述 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 罕见 | 过去未发生过，且在观察的时间段内极不可能发生 |
| 2 | 不太可能 | 过去未发生过，但在特殊情况下可能在观察的时间段内发生 |
| 3 | 可能 | 过去可能发生过，和/或在常规情况下可能在观察的时间段内发生 |
| 4 | 可能性大 | 过去已经观察到，和/或在观察的时间段内很可能发生 |
| 5 | 必然发生 | 过去经常被观察到，和/或在大多数情况下必然会在观察的时间段内发生 |

* + - * 1. 风险等级

每个风险都需要根据健康影响（结局）和可能性的等级定性评估，描述方式为定性风险等级=可能性×健康影响（结局），见表3。

如果危害/危险事件很可能发生且具有重大后果，则该风险被归类为“高”风险。相反，任何不太可能发生且后果轻微的事件被归类为“低”风险。

1. 建议的风险等级分类

| 可能性 | 风险等级 | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1-极低 | 2-低的 | 3-中等的 | 4-严重的 | 5-灾难性的 |
| 1-罕见 | 非常低 | 非常低 | 低 | 低 | 中等 |
| 2-不太可能 | 非常低 | 低 | 低 | 中等 | 高 |
| 3-可能 | 低 | 低 | 中等 | 高 | 高 |
| 4-可能性大 | 低 | 中等 | 高 | 高 | 非常高 |
| 5-必然发生 | 中等 | 高 | 高 | 非常高 | 非常高 |

1. 当基本数据是分类数据，难以将各种因素结合起来进行风险估算，或无需开展定量风险评估时，需采用定性评估。定性风险评估的基础是对后果的严重程度和这些后果发生的可能性进行综合评价。
   * + 1. 定量表征
          1. 单次暴露感染风险

可利用动物研究、人类临床研究和疾病爆发中获得的数据，建立暴露（剂量）（进入目标人群或与目标人群相互作用的病原体的量）和反应（如感染或疾病）之间定量关系曲线，也可通过查阅文献获得暴露（剂量）—反应关系系数，根据6.3.2暴露（剂量）—反应关系模型计算单次暴露于环境病原微生物后被感染的概率，获得*Pinf*值。

* + - * 1. 多次暴露感染风险

对于长时间范围内发生的多次暴露，假设每次暴露条件下，目标人群抵抗感染的能力都不变化，多次暴露环境病原微生物感染的概率见公式（5）。

()

式中：

*P(inf,n)*：n次暴露发生感染的概率；

*P(inf,single)*：单次暴露后被感染的概率；

*n*：暴露的次数。

* + - * 1. 患病风险

患病的概率*Pill*见公式（6）。

()

式中：

*Pinf*：单次或n次暴露发生感染的概率；

*Pill/inf*：因感染环境病原微生物而患病的概率

人群中感染环境病原微生物的患病人数计算见公式（7）。

()

式中：

*Pill*：患病风险。

* + - * 1. 疾病负担

环境病原微生物暴露引起的疾病负担评估需整合环境病原微生物暴露数据、疾病发生数据、微生物与疾病关联数据，若数据缺失无法进行疾病负担评估。疾病负担评估方法见附录D。

* + 1. 不确定性分析
       1. 不确定性来源
          1. 知识局限

与危害和危险事件特征描述不充分的知识状态相关联的知识不确定性，可能妨碍对综合风险评估的进行。

* + - * 1. 危害识别中的不确定性

多种病原体或特定病原体浓度随时间的变化难以预测，可能存在一些与未预测危害和危险事件相关联的不确定性。。

* + - * 1. 暴露水平

由于检测数据存在局限，需要依赖模型估算暴露水平，而模型是基于一组假设建立的，所以估算的暴露水平与真实的环境病原微生物浓度不可能完全一致；即使检测结果可靠，但人群暴露水平是以特定地点进行的检测代表目标人群的暴露，并非目标人群的真实暴露水平；而且目标人群中的个体所处位置和活动模式也存在较大差异，这些均会产生不确定性。

* + - * 1. 暴露（剂量）—反应关系参数

来源于流行病学研究的暴露（剂量）—反应关系参数，其研究假设不可避免地会导致结果的不确定性。一方面，研究假设往往无法全面涵盖复杂多变的现实情况，另一方面，多数流行病学研究的样本选取范围有限，难以完全反映全球不同地区人群的特征，健康结局是多种因素共同作用的结果，并非仅由环境病原微生物单一因素所决定。

* + - * 1. 模型适用性

实际应用中使用的模型，其评估结果与真实的暴露（剂量）—反应关系之间存在差异，这会增加评估的不确定性。

* + - 1. 6.5.2　不确定性分析方法

参考美国环保署《暴露因素手册》中推荐的敏感性和不确定性分析方法(EPA, 2011b)进行，见表4。

1. 敏感性和不确定性分析方法

| 方法 | 描述 | 举例 |
| --- | --- | --- |
| 敏感性分析 | 敏感性和不确定性分析方法 | 将每个输入固定在下限(然后是上限)，其他变量保持在标称值(如中位数) |
| 不确定性的影响 | 研究单个参数的不确定性如何影响暴露评估的整体不确定性 | 通过解析或数值计算获得暴露方程对每个输入参数的偏导数 |
| 概率不确定性分析 | 根据各输入变量的概率分布随机取值，进行多次模拟 | 为每个参数分配概率密度函数;从每个分布中随机采样取值，并代入暴露方程(蒙特卡罗模拟) |
| 经典统计方法 | 基于代表性样本的测量值直接估算人群暴露分布 | 计算暴露分布不同百分位数的置信区间估计 |

可供参考的敏感性和不确定度分析技术（Morgan & Henrion 1990)，包括：

1. 确定性——每次分析一个因素，将所有其他因素保持在标称值不变；
2. 确定性联合分析——一次改变一个以上因素的值；
3. 参数分析——将一个或少数输入变量在合理选定的范围内（如从低值到高值）变动，以考察响应曲线的变化趋势；
4. 概率分析——使用相关分析、秩相关分析、回归分析或其他方法，评估结果中的不确定性主要归因于哪些输入变量。
   * 1. 风险评估报告
        1. 评估摘要

包括评估目的、评估范围、评估方法、评估结果、决策建议。环境病原微生物风险评估报告模板见附录E。

* + - 1. 总论

包括评估背景、依据、目的、范围、内容、方法，工作程序，质量控制。

* + - 1. 实施评估

包括提出问题、制定评估计划、选择方法及可用资源、健康风险评估、针对需要解决的问题提出建议。

* + - 1. 参考文献

呈现所应用健康风险评估标准/规范/指南的版本及其他在评估过程中应用到的文献和资料。

* + - 1. 附件

包括所有的数据、计算、假设、模型以及使用的风险评估文件。

* + 1. 评估结果的应用

尽管评估结果存在以上不确定性，但仍可以提供有效的评估结果。因此，获得评估结果经专家论证后提交管理部门，定性评估风险大时应立即采取措施，定量评估确定风险后应采取处理措施并再次评估有效性。评估案例见附录F。

2. （资料性）  
   数据来源及类型
   1. 评估过程的信息种类及来源

评估过程的数据类型及来源见表A1。

* 1. 评估过程的信息种类及来源

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 过程 | 信息种类 | 描述 | 收集来源 |
| 危害识别 | 暴露与不良健康后果之间的关系 | 配对环境介质和病原微生物危害并将暴露于介质中的危害与人类疾病联系起来的证据 | ·暴发数据  ·地区或国家/国际监测数据  ·文献：分析性流行病学研究 |
| 环境病原微生物危害特征 | 环境病原微生物的特征和病原体影响目标人群的机制，同时在危害表征中进行了详细的剂量—反应关系分析 | ·文献：环境病原微生物学研究 |
| 环境介质的特点 | 环境介质的内在特性(如pH值、浊度等)和过程评估(如时间、温度) | ·行业数据和文献 |
| 暴露人群的不良健康后果 | 按人口和/或社会经济因素分列的人群和亚群中的疾病和后遗症，敏感人群 | ·科学和医学文献 |
| 暴露评估 | 环境病原微生物的分布和浓度 | 在风险评估的起点阶段，环境病原微生物的分布和浓度数据 | ·地区或国家/国际监测数据  ·文献：分布和浓度调查  ·专家意见 |
| 处理阶段和/或干预措施的影响 | 关于处理阶段/干预措施对病原体的分布和浓度的影响的数据 | ·文献  ·干预研究  ·专家意见 |
| 人类行为的影响 | 关于储存、运输等过程中病原体的生长/存活/失活的动力学数据 | ·文献：预测微生物学模型  ·在线建模工具 |
| 人口数据 | 按人群年龄等分类的人口数据规模 | ·人口普查 |
| 暴露（剂量）—反应关系评估 | 暴露（剂量）及效应相关数据 | 暴露（剂量）—反应关系模型的相关数据 | ·疫情数据  ·症状与疾病监测数据  ·志愿者人体试验数据  ·动物试验数据 |
| 暴露（剂量）—反应关系模型的参数 | 剂量—反应模型拟合的估计参数 | ·文献：拟合剂量—反应模型 |
| 风险表征 | 每年传染性疾病病例 | 锚定和/或验证风险评估模型的数据 | ·地区或国家/国际监测数据 |

* 1. 数据的选择和使用建议
     1. 数据的选择

首选数据通常来自同行评审的出版物、标准或规范、政府机构、有关国际组织以及生产企业的数据库、相关监测数据等，必要时可专门研究补充；

其次是非同行评审或未发布的数据(政府文件、论文、会议记录等)；

如果没有找到数据或数据太少，则需要使用专家意见。

* + 1. 数据的格式

数据格式因所需的特定数据类型而异，描述环境病原微生物和暴露过程的数据通常是文本的，参数和模型输入数据是数字的，确定数据格式时的基本原则如下：

1. 数据应充分引用来源；
2. 应在适当的情况下提供单位；
3. 应尽可能使用原始数据，而不是平均数据或其他摘要统计数据；
4. 在没有原始数据的情况下，应尽可能说明分布情况、不确定度和变化量。
   * 1. 数据的记录

记录应尽可能详细，收集用于暴露评估的数据示例如下：

1. 数据来源或出处的信息：应包括所引数据的完整性、未公开数据提供方的名称、数据收集日期、数据提供方和引用方的从属关系等；
2. 研究所属类型：应说明是实验室研究还是现场研究；
3. 样本信息：应包括样品种类、来源、抽样方法以及样本的收集方法等；
4. 微生物学方法的信息：应包括微生物采样方法、微生物种类、亚种、菌株；采用的检测方法，及其与已公布方法的差异、测试性能特征、使用的单位和测量精度等；
5. 原始数据信息：包括样本检测数量，以及样本的所有检测结果等。
   * 1. 数据的收集频率

评估时，样本分为常规样本和事件样本，以水为例，常规样本根据所服务的人群并根据预先批准的采样时间表，每月收集一次，为期两年，或每两周收集一次，为期一年；事件样本是在预计会对水质产生不利影响的整个时期（如洪水或风暴事件）收集的样本。

1. （资料性）  
   环境病原微生物风险评估常用模型及工具参数
   1. 常用病原体感染概率风险模型
   2. 常用病原体感染概率风险模型

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 模型 | 公式 | 参数 |
| Weibull-Gamma |  | *b*,*α,β* |
| Weibull |  | *a,b* |
| Gompertz |  | *a,b,* *f(d)表示变换(例如，log)* |
| Log-normal |  | *α,β* |
| Log-logistic |  | *α,β* |
| Exponential Gamma |  | *α,β,γ* |
| Weibull-exponential |  | *α,β,γ* |
| Shifted Weibull |  | *α,β,γ* |

* 1. 模型参数
  2. 模型参数

| 病原体 | 模型 | 参数 | 对健康的影响 | 参考资料 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 腺病毒4型  *Adenovirus type 4* | 指数模型 | r=0.4172C | 急性传染性非细菌性消化道疾病、急性发热性呼吸系统疾病、急性出血性结膜炎、咽结膜热 | Crabtree et al., 1997  Haas et al., 1999  APHA, 2004 |
| 空肠弯曲菌α<<β  *Campylobacter jejuni* | 贝塔-泊松模型 | α=0.145 β=7.59 | 腹泻，腹痛，不适，发热，恶心和呕吐(伤寒样综合征)，发热惊厥，脑膜关节炎，反应性地膜炎，格林巴利综合征) | Medema et al., 1996  Teunis et al., 1996  Haas et al., 1999 |
| 感染:超几何贝塔泊松(适用于健康成人) | α=0.024 β=0.011 | APHA,2004  Teunis et al., 2005 |
| 感染:以感染为条件(儿童)g | R=2.44×108  ƞ= 3.63×10-9 |
| 柯萨奇病毒  *Coxsakie virus* | 指数模型 | r=0.0145 | 水泡性咽炎(急性自限性、病毒性疾病，以发病突然、发热、咽痛及咽部小病变为特征) | APHA, 2004  Haas et al., 1999 |
| 隐孢子虫  *Cryptosporidium* | 指数模型 | r=0.0042低分离株 | 隐孢子虫病:大量水样腹泻、不适、发热、厌食、恶心和呕吐 | APHA, 2004  Haas et al., 1996, 1999 |
| r=0.077 | Okhuysen et al.,1999 |
| r=0.0572，TAMU分离株 | http:/'wiki.camra.msu.edu |
| r= 0.04～0.16，用于未知混合株 | U.S.EPA, 2006a.  Dupont et al. 1995.  Okhuysen et al.,1999, 2002.  Chappell et al., 2006 |
| 贝塔-泊松模型 | α=0.27 β=1.40 TU502分离株  α=0.114 β=1.04 Moredun分离株  α=0.145 β=1.52 UCP分离株 | <http://wiki.camra.msu.edu> |
| 广义贝塔-泊松疾病分析 | α=0.060 β=0.095 | Englehardt and Swartout, 2006 |
| 埃可病毒12型  *ECHO virus type 12* | 指数模型 | r=0.0128 | 急性发热性呼吸系统疾病 | Haas et al., 1999  APHA, 2004 |
| 贝塔-泊松模型 | α=0.401 β=227.2 | Teunis et al., 1996 |
| α=0.374 β=186.7 | Regli et al., 1991  Rose and Sobsey,1993 |
| α=1.3 β=75 | Rose and Gerba,1991 |
| 阿米巴原虫*Entamoeba histolytica* | 贝塔-泊松模型 | α=0.1008 β=0.3522 | 非人类病原体 | Haas et al., 1999 |
| 致病性大肠埃希菌*Pathogenic Escherichia coli* | 贝塔-泊松 | α=0.1778 β=1.78×106 | 急性水样腹泻 | Haas et al., 1999  APHA, 2004 |
| 大肠埃希氏菌O157:H7  *Escherichia coli serotype O157:H7* | 贝塔-泊松 | α=0.248 β=48.80 | 腹泻(带血)、严重腹绞痛、头痛、出血性结肠炎、溶血性尿毒综合症 | APHA, 2004  Teunis et al., 2008a |
| 超几何贝塔-泊松 | α=0.084 β=1.44(儿童)  α=0.050 β=1.001(成人) | Teunis et al., 2004 |
| 兰氏贾第鞭毛虫  *Giardia lamblia stiles* | 指数模型 | r=0.0199 | 贾第虫病:腹泻(慢性);腹部痉挛;腹胀，常排稀便、苍白便、油腻便;疲劳;吸收不良 | Regli et al, 1991  Rose and Gerba,1991  Rose et al., 1991  Teunis et al., 1996  Haas et al., 1999  APHA 2004 |
| 甲型肝炎病毒  *Hepatitis A virus* | 指数模型 | r=0.5486 | 急性肝炎 | Haas et al., 1999 |
| 嗜肺军团菌  *Legionella pneumophila* | 指数的 | r=0.06 | 军团菌病，肺炎 | Armstrong and Haas, 2008 |
| 诺如病毒  *Norovirus* | 感染:  超几何函数1F1(注:如聚合与报告的不同，则用2F1) | α=0.040 β=0.055 | 通常为自限性、轻中度疾病症状为主，呕吐、腹泻、头痛、恶心、腹痛、肌痛或低热 | APHA 2004  Teunis et al., 2008b  Messner et al., 2014 |
| 疾病：以感染为条件 | ƞ=2.55×10-3 r=0.086 |
| 脊髓灰质炎病毒Ⅲ型  *Poliovirus type 3* | 贝塔-泊松 | α=0.409 β=0.788 | 非特异性发热、急性弛缓性麻痹 | Rose and Sobsey,1993  APHA, 2004 |
| α=0.409 β=0.788 | Regli et al., 1991 |
| α=0.5 β=1.14 | Rose and Gerba,1991 |
| 轮状病毒  *Rotavirus* | 贝塔-泊松 | α=0.26 β=0.42 | 季节性偶发性严重的婴幼儿肠胃炎，特点是呕吐，发烧和水样腹泻 | Gerba et al., 1996b.  Haas et al., 1999  Regli et al., 1991  Rose and Sobsey,1993 |
| α=0.232 β=0.247 | Rose and Gerba,1991  APHA, 2004 |
| 超几何贝塔-泊松 | α=0.167 β=0.191 | Teunis and Havelaar, 2000 |
| 肠沙门氏菌  *Salmonella enterica* | 贝塔-泊松 | α=0.33 β=139.9 | 胃肠炎(肠热和败血症) | Rose and Gerba,1991  APHA, 2004 |
| 冈珀兹log(疾病) | A为29～50， b=2.148 | Coleman and Marks,2000  Coleman et al., 2004  Soller et al.. 2007 |
| 广义线性混合模型和剂量分数多项式 | Β0=0.323 β1= 5.616 β2=-8.462 β3=-7.782 *d2*=0.780 | Bollaerts et al., 2008 |
| 非伤寒沙门氏菌  *Non-typhoidal Salmonella* | 贝塔-泊松 | α=0.3126 β=2885 | Haas et al., 1999 |
| 贝叶斯混合模型：  感染：超几何功能2F1 | α=0.00853 β=3.14(注:引用5000个模型参数样本) | Teunis et al. 2010 |
| 疾病：以感染为条件 | ƞ = 6.9×101 r= 8.23 |
| 伤寒沙门氏菌  *Salmonella Typhi* | 多项式分数 | β1=-18.1425  β2= 22.5300×10-5 | Namata et al., 2008 |
| 贝塔-泊松 | α=0.1086 β=6,097 | Haas et al., 1999 |
| α=0.21 β=5,531 | Rose and Gerba,1991 |

* 1. 因感染而引起疾病的概率*P(ill/inf)*的参考值
  2. 根据感染数值计算的患病概率

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 病原体 | *P(ill/inf)* | 引用文献 |
| 隐孢子虫 | 0.70 | Casmen et al.,2000 |
| 兰氏贾第鞭毛虫 | 0.40 | Nash et al.,1987 |
| 轮状病毒 | 0.88 | Havelaar and Melse.2003 |
| 大肠埃希氏菌O157：H7 | 1.0 | Strachan et al., 2005 |
| 空肠弯曲杆菌 | 1.0 | Assume all infections lead to illness |

* 1. 常用评估工具

常用的的定量微生物风险评估工具如下：

1. 国际生命科学研究院（International Life Sciences Institute，ILSI）报告(Basset et al.,2012)中提供了定量微生物风险评估的软件，危险识别、风险排序和风险优先排序的工具，暴露评估预测建模工具等；
2. QMRApot (Schijven et al.,2011) 是通过饮用水中的水媒病原体来计算感染风险的评估工具，提供了原始数据的构建、数据要求，工具的功能等；
3. 风险评估R包(Pouillot and Delignette-Muller)，含有两个进行风险评估的工具包：“fitdidiplus”收集了用于选择和拟合分布的图形和统计工具；“mc2d（two-dimensional (or second-order) Monte-Carlo）”用于建立和研究二维(或二阶)蒙特卡罗模拟；
4. R中的QMRA包(Brecht，2016)提供了用于暴露和剂量—反应评估的最大似然和贝叶斯参数方法。

参考文献

Bassett, J., Nauta, M., Lindqvist, R. and Zwietering, M. 2012 Tools for Microbiological Risk Assessment. ILSI Europe Report, Brussels.

Schijven JF, Teunis PFM, Rutjes SA, Bouwknegt M, de Roda Husman AM (2011). QMRAspot: a tool for Quantitative Microbial Risk Assessment from surface water to potable water. Water Research, 45(17), 5564–5576.

Welcome to the Project "Risk Assessment with R". http://riskassessment.r-forge.r-project.org/

brechtdv/QMRA: Parametric Models for Quantitative Microbial Risk Assessment. https://rdrr.io/github/brechtdv/QMRA/

1. （资料性）  
   室内空气中病原微生物风险评估方法——以SARS-CoV-2为例
   1. 室内空气中新冠病毒风险评估工具
      1. 在线工具

为制定一个标准化模型，以量化SARS-CoV-2在住宅、公共场所和医疗保健场所等不同室内环境中的空气传播风险，使公众和各类场所管理人员能够评估SARS-CoV-2在不同室内环境中的空气传播风险，为降低风险措施提供信息。WHO提供以下在线风险评估工具：

https://partnersplatform.who.int/aria

该工具所使用的分析模型，也可为其他呼吸道和潜在空气传播疾病病原体的风险评估提供参考。

* 1. 所需数据

事件背景、环境条件、病毒毒株、空间维度、活动时长、人员、目标人群免疫情况、活动情况、口罩使用情况、机械通风和开窗情况、空气过滤装置等信息。见附表C1。

* 1. 在线评估工具所需信息

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 信息种类 | 参数 | 数据形式 |
| 事件背景 | 地理位置 | 省、市、区 |
| 日期 | 00/00/0000 |
| 环境条件 | 温度 | °C |
| 湿度 | % |
| SARS冠状病毒变种 | 是否知道毒株 | 是/否 |
| 毒株类型 | SARS-CoV-2(ancestral strain)  SARS-CoV-2 (Alpha VOC)  SARS-CoV-2 (Beta VOC)  SARS-CoV-2(Gamma VOC)  SARS-CoV-2 (Delta VOC)  SARS-CoV-2 (Omicron VOC) |
| 空间维度 | 体积（m³) | 长 m、宽 m、高 m |
| 活动时长 | 持续时间 | 从 00:00 到 00:00 |
| 是否有休息 | 是/否 |
| 人员 | 总人数 | 个 |
| 感染人数 | 个 |
| 目标人群免疫 | 14天前是否接种 | 是/否 |
| 疫苗种类 | AZD1222(AstraZeneca)  AZD1222 (AstraZeneca) and BNT162b2 (Pfizer)  AZD1222 (AstraZeneca) and any mRNA –heterologous  Ad26.CoV2.S (anssen)  Any mRNA –heterologous  BBIBP-CorV (Beijing CNBG)  BNT162b2 (Pfizer)  BNT162b2 (Pfizer) and mRNA-1273 (Moderna)  CoronaVac (Sinovac)  CoronaVac (Sinovac) and AZD1222 (AstraZeneca)  CoronaVac (Sinovac) and AZD1222 (AstraZeneca)-heterologous  CoronaVac (Sinovac) and BNT162b2 (Pfizer)  Covishield  Sputnik V (Gamaleya)  Other |
| 是否注射加强剂 | 是/否 |
| 加强剂类型 | BNT162b2(Pfizer)  BNT162b2 (Pfizer) or mRNA-1273 (Moderna)  mRNA-1273(Moderna)  Other |
| 活动详情 | 精确活性  （指定身体和呼吸活动） | 久坐不动的(即坐着，休息)  被动(即站着)  低强度(如行走)  中等强度(如慢跑)  高强度(即剧烈运动) |
|  | 住户(白天)  家庭(晚上和夜间)  大学  办公室  餐厅  会议/培训  电影院/图书馆  体育馆 | 简单的口腔呼吸(安静）——占比%  谈话——占比%  大声谈话——占比% |
| 口罩 | 是否佩戴 | 是/否 |
| 口罩种类 | 布口罩  一次性医用口罩  呼吸器 |
| 通风-机械 | 机械通风 | 每小时通风量 m³ / hour  每小时换气次数 h-1  没有机械通气 |
| 通风-窗户 | 是否开启 | 是/否 |
| 窗户类型 | 顶部或底部悬挂窗口  侧挂窗  滑动窗口 |
| 窗户尺寸或开启角度 | 长、宽（m）或角度 |
| 开启频率 | 分钟/小时 min/hour  每项活动分钟数 min/event  精确的时间 时长min和频率 |
| 开启窗户的数量 | 数字 |
| 空气过滤 | 是否有空气过滤 | 是/否 |
| 是 | 等效通风中洁净空气输送率Flow rate (m³/ hour) |
| 信息种类 | 参数 | 数据形式 |
| 事件背景 | 地理位置 | 省、市、区 |
| 日期 | 00/00/0000 |
| 环境条件 | 温度 | °C |
| 湿度 | % |
| SARS冠状病毒变种 | 是否知道毒株 | 是/否 |
| 毒株类型 | SARS-CoV-2(ancestral strain)  SARS-CoV-2 (Alpha VOC)  SARS-CoV-2 (Beta VOC)  SARS-CoV-2(Gamma VOC)  SARS-CoV-2 (Delta VOC)  SARS-CoV-2 (Omicron VOC) |
| 空间维度 | 体积（m³) | 长 m、宽 m、高 m |
| 活动时长 | 持续时间 | 从 00:00 到 00:00 |
| 是否有休息 | 是/否 |
| 人员 | 总人数 | 个 |
| 感染人数 | 个 |
| 目标人群免疫 | 14天前是否接种 | 是/否 |
| 疫苗种类 | AZD1222(AstraZeneca)  AZD1222 (AstraZeneca) and BNT162b2 (Pfizer)  AZD1222 (AstraZeneca) and any mRNA –heterologous  Ad26.CoV2.S (anssen)  Any mRNA –heterologous  BBIBP-CorV (Beijing CNBG)  BNT162b2 (Pfizer)  BNT162b2 (Pfizer) and mRNA-1273 (Moderna)  CoronaVac (Sinovac)  CoronaVac (Sinovac) and AZD1222 (AstraZeneca)  CoronaVac (Sinovac) and AZD1222 (AstraZeneca)-heterologous  CoronaVac (Sinovac) and BNT162b2 (Pfizer)  Covishield  Sputnik V (Gamaleya)  Other |
| 是否注射加强剂 | 是/否 |
| 加强剂类型 | BNT162b2(Pfizer)  BNT162b2 (Pfizer) or mRNA-1273 (Moderna)  mRNA-1273(Moderna)  Other |
| 活动详情 | 精确活性  （指定身体和呼吸活动） | 久坐不动的(即坐着，休息)  被动(即站着)  低强度(如行走)  中等强度(如慢跑)  高强度(即剧烈运动) |
|  | 住户(白天)  家庭(晚上和夜间)  大学  办公室  餐厅  会议/培训  电影院/图书馆  体育馆 | 简单的口腔呼吸(安静）——占比%  谈话——占比%  大声谈话——占比% |
| 口罩 | 是否佩戴 | 是/否 |
| 口罩种类 | 布口罩  一次性医用口罩  呼吸器 |
| 通风-机械 | 机械通风 | 每小时通风量 m³ / hour  每小时换气次数 h-1  没有机械通气 |
| 通风-窗户 | 是否开启 | 是/否 |
| 窗户类型 | 顶部或底部悬挂窗口  侧挂窗  滑动窗口 |
| 窗户尺寸或开启角度 | 长、宽（m）或角度 |
| 开启频率 | 分钟/小时 min/hour  每项活动分钟数 min/event  精确的时间 时长min和频率 |
| 开启窗户的数量 | 数字 |
| 空气过滤 | 是否有空气过滤 | 是/否 |
| 是 | 等效通风中洁净空气输送率Flow rate (m³/ hour) |

* 1. 风险评估中的模型

风险评估中所用模型见参考文献[8]。

* 1. 模型值范围

模型中参数的范围见附表C2。

* 1. 模型参数

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 变量 | 参数 | 平均值或范围 | SD | 单位 | 拟合分布模型 |
| 呼吸 | BRk |  |  | m3h-1 | Lognormal (c.f. fig 1) |
| 坐着 | BRse | 0.51 | 0.053 |
| 站立 | BRst | 0.57 | 0.053 |
| 轻度活动 | BRl | 1.24 | 0.12 |
| 中度活动 | BRm | 1.77 | 0.34 |
| 重度活动 | BRh | 3.28 | 0.72 |
| 病毒载量 | vlin | 6.2 | 1.8 | log10RNA copies ml-1 | Weibull Kernel Density Estimation from dataset(c.f. fig 2) |
| 口罩效率 |  |  |  |  |  |
| 外科口罩 | ƞin, surgical | [0.25-0.80] |  |  |  |
| 呼吸器 | ƞin, PPE | [0.83-0.91] | - | - | uniform |
| 布口罩 | ƞin, cloth | [0.05-0.40] |  |  |  |
| 可变RNA病毒比率 | rinf | [0.01-0.60] | - | - | uniform |
| 感染剂量 | ID50 | [10-100] | - | PFU2 | uniform |
| 会话距离 | x | 0.99 |  | m | Gaussian Kernel Density Estimation fromdataset (c.f. fig 3) |

1. （规范性）  
   疾病负担评估
   1. 伤残调整寿命年(DALY)

伤残调整寿命年用于定量评估疾病负担，反映感染导致健康问题的严重程度。综合了因早逝损失的生命年（YLL）和因伤残损失的健康生命年（YLD）。计算方法见公式（D.1）。

(D.)

式中：

YLL：因早逝导致的寿命损失；

YLD：因伤残导致的健康损失。

* 1. 因早逝损失的生命年

YLL反映疾病导致的早逝对健康的影响，计算方法见公式（D.2）。

(D.)

式中：

e\*：人群平均预期寿命；

adeath：因疾病死亡时的平均年龄；

fdeath：疾病致死率；

Poutcome：出现特定健康结局的比例。

* 1. 因伤残损失的健康生命年

YLD衡量患病期间残疾对健康的影响，计算方法见公式（D.3）。

(D.)

式中：

D：疾病持续时间（年）；

W：伤残权重（0=完全健康，1=死亡）；

Poutcome：出现特定健康结局的比例

* 1. 伤残调整寿命年

疾病负担通常以每1000例病例的DALY来表示，说明对健康的影响。将每人每年患病的概率*Pill*乘以每种病原体每例疾病的DALY，即可计算出每人每年的DALY，可与健康目标（如年人均DALY风险1×10-6) 进行比较，评估疾病负担情况。

1. （资料性）  
   环境病原微生物风险评估报告模板
   1. 评估报告模板

| 评估报告模板**评估摘要**  1 评估目的  2 评估范围  3 评估方法  评估中应用到的标准、规范、指南以及计算软件，评估过程中所使用参数或数据资料的来源及取值等。  4 评估结果  5 决策建议  **一、总论**  1 评估背景  介绍评估背景，阐述环境病原微生物存在的主要健康问题等。  2 评估依据  介绍本次评估的参考依据，主要包括法律、法规、规章、规定、标准、规范或指南等。  3 评估目的  阐述本次健康风险评估基于监管需要、公众关切、科学探索或其他需求的评估目的。  4 评估范围  介绍评估地区的范围。  5 评估内容  介绍评估的主要内容。  6 评估方法  介绍使用的评估方法。  7 工作程序  介绍评估工作的主要程序。  8 质量控制  介绍在评估过程中所采取的质控措施等。  **二、评估前准备事项**  1 提出问题  明确环境病原微生物健康风险评估要解决的主要问题。  2 制定评估计划  主要包括：评估范围，评估的环境病原微生物及健康危害，需要的数据，评估的参与者，是否与其他机构合作、合作方式及目的，健康风险评估时间表、健康风险评估结果的应用等。  3 制定评估方案  明确数据资源、确定评估的模型和工具并选择评估方法  **三、评估阶段**  1 危害识别  a) 阐述所有被评估环境病原微生物的特征。  b) 阐述所有被评估环境病原微生物的致病性、耐药性、健康效应等。  2 暴露评估  a) 阐述病原微生物的暴露途径、频率和时间。  b) 阐述被评估病原微生物的来源及排放情况。  c) 阐述暴露人群的分布特点：主要包括人口数据、一般人群和敏感人群的分布。  d) 阐述被评估病原微生物的暴露水平。  3 暴露（剂量）—反应关系评估  a) 分析与疾病进程有关的信息，确定环境病原微生物导致疾病的能力。  b) 分析与环境病原微生物危害有关的信息，确定影响环境病原微生物在目标人群中致病能力的危险特征。  c) 分析与目标人群有关的信息，确定目标人群患病的可能性和严重程度。  d) 确定暴露（剂量）—反应关系，确定暴露剂量、感染与暴露个体的健康影响的表现和大小之间的关系，即确定暴露（剂量）—反应关系模型及参数。  4 风险表征  根据危害识别、暴露评估和暴露（剂量）—反应关系的信息，确定暴露人群中已知或潜在不良健康影响的发生概率和严重程度的定性和/或定量估计的过程，包括各个过程带来的不确定性。根据数据获取情况和风险评估要求，可选择定性或定量的风险表征。  5 不确定性分析  对危害识别、暴露评估、暴露（剂量）—反应关系评估、风险表征各个环节的不确定性进行描述、分析，主要包括：  a) 描述暴露人群的特征，以及人群的年龄和性别分布产生的不确定性。  b) 描述暴露浓度的高低、范围以及暴露浓度的不确定性。  c) 环境病原微生物致病性的不确定性。  d) 健康风险评估结果的不确定性。  e) 健康风险评估过程涉及的其他不确定性。  6. 针对需要解决的问题提出建议  包括对环境病原微生物的控制、处理措施、人群健康防护等提出建议。  **四、参考文献**  呈现所应用健康风险评估标准/规范/指南的版本及其他在评估过程中应用到的文献和资料。  **五、附件**  应包括所有的数据、计算、假设、模型以及使用的风险评估文件。最好以电子版的形式提交在计算过程中所有产出的数据。主要包括以下内容：  1 确定被评估环境病原微生物的依据以及浓度数据的来源。  2 人口数据。  3 所有涉及浓度、健康风险计算的数据。  4 所有在健康风险评估中应用的软件、模型。  5 在风险评估过程中所应用的其他关于浓度计算、暴露参数、健康风险评估的方法。 |
| --- |

1. （资料性）  
   评估案例

本案例针对地下水中的水传播病原体的风险评估和管理。确定潜在的病原体，通过定量微生物风险评估(QMRA)评估急性胃肠道疾病的风险，并检查位置特异性病原体数据不足对风险评估的影响。

* 1. 风险评估前的准备事项
     1. 提出问题

地下水定量微生物风险评估缺乏针对特定地点的危害识别和暴露评估，导致这些系统中的主要风险模糊不清，通过QMRA，预测水源性病原体的感染风险，改进对公共地下水系统的管理措施。

* + - 1. 评估范围

本案例中针对美国明尼苏达州的公共水井进行量化微生物风险评估，旨在对主要公共供水系统（PWS）的预期人群等级风险进行表征。该案例包括广泛的病原体、多样化的微生物检测和对145口社区公共水井的重复采样。

* + - 1. 健康结局

评估病原体的胃肠道感染概率。

* + 1. 评估方法

进行量化的暴露评估和风险表征，评估公共水井的微生物风险。数据来源为科学文献、补充研究等。使用R版本4.1.1中的“mc2d”包实施的二维蒙特卡罗（two-dimensional Monte Carlo，2DMC）模拟生成公共水井的风险估计。

* 1. 评估过程
     1. 危害识别

调查的危害是通过公共水井的饮用水摄入水传播病原体引起的胃肠道感染。已量化的九种水传播病原体包括：腺病毒、肠道病毒、诺如病毒、产志贺毒素大肠埃希菌（模型为EPEC）、非伤寒沙门氏菌属、人隐孢子虫，微小隐孢子虫，隐孢子虫属，和兰氏贾第鞭毛虫。空肠弯曲杆菌被检出一次，但因未定量而被排除。轮状病毒被检出，但因qPCR检测无法区分粪便中的野生型轮状病毒和疫苗株而被排除，安氏隐孢子虫被检出，但因不存在剂量反应模型参数而被排除。

* + 1. 暴露评估
       1. 病原体浓度

基于在美国明尼苏达州进行的特定场地病原体赋存研究。实验对地下水井每两个月采集一次，连续两年进行采样，第一年采集60口水井（2014-2015年），第二年采样56口水井（2015-2016年），两年都采集的有29口水井。第一年从州内全年未消毒的水井中随机选择，第二年优先选择处于敏感地质环境中的水井。所选择的水井代表了州内五种主要含水层类型（砂砾、砂岩、结晶岩、碳酸盐岩和混合岩）和所有公共水井的地质敏感性范围。

* + - 1. 暴露风险

评估每种病原体的日剂量(*D*)、平均日剂量(*E[D]*)和日剂量方差(*Var[D]*)，并利用2DMC模拟解释了每日病原体暴露的散发性。计算方法见公式（F.1）。

(F.)

式中：

*Dij*：日剂量，

*Cij*：相应的浓度(copies/L)，

*V*：日饮用水消耗量(L)，

*LRVij*：随病原体和消毒状态变化的对数去除值，

*Hj*：病原体特异性剂量协调因子，用于从qPCR单位转换为感染剂量反应单位。

根据平均每日剂量计算得出，病原体数量较低。对于大多数病原体来说，在至少75%的水井中，剂量为0，而在50%的水井中无病原体暴露（表F.1）。此外，非零的每日剂量通常远小于1 infectious unit per person per day。包括沙门氏菌和隐孢子虫，它们都在≥25%的水井中出现（表F1）。同样，诺如病毒、沙门氏菌和微小隐孢子虫的每日剂量均≥1 infectious unit person−1 day−1。

* 1. 每种病原体的日剂量评估值的平均值与方差

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 病原体，单位 | 百分比（n=174 水井-年） | | | | |
| 0.50 | 0.75 | 0.90 | 0.95 | 0.99 |
| 腺病毒，TCID50 | 0（0） | 0（0） | 7.3×10-5（4.1×10-8） | 2.5×10-3（4.6×10-5） | 9.9×10-2(5.6×10-2) |
| 肠道病毒，PFU | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 3.5×10-6（3.6×10-10） | 4.6×10-4(1.6× 10-6) |
| 诺如病毒，gc | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4.1×101(1.1×104) |
| 产志贺毒素大肠埃希菌，CFU | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4.8×10-3(3.1×10-4) |
| 非伤寒沙门氏菌，CFU | 0（0） | 3.3×10-4（8.3×10-5） | 9.5×10-1（6.7×100） | 9.0×100（4.1×102） | 3.5×102(1.4×106) |
| 人隐孢子虫, 卵囊 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 9.7×10-3(2.6×10-3) |
| 微小隐孢子虫，卵囊 | 0（0） | 0（0） | 6.0×10-3（4.6×10-6） | 4.7×10-1（1.5×100） | 2.8×100(3.2× 101) |
| 隐孢子虫，卵囊 | 0（0） | 8.0×10-3（4.6×10-6） | 2.3×10-3（2.3×10-5） | 4.7×10-3（1.2×10-4） | 3.2×10-2(1.3 ×10-3) |
| 兰氏贾第鞭毛虫，孢囊 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 8.6 ×10-1(2.1 ×100) |

* + 1. 暴露（剂量）—反应关系

暴露（剂量）—反应关系评估使用了所有病原体的公开参数,参数选择的主要标准是相应的剂量—反应模型是根据观察性流行病学资料进行验证建立的。这在一定程度上保证了风险评估代表了野生型病原体和目标人群种群的自然混合，适用于为人隐孢子虫、微小隐孢子虫、十二指肠兰氏贾第鞭毛虫、产志贺毒素大肠埃希菌和非伤寒沙门氏菌选择的模型。隐孢子虫的剂量—反应关系是基于人隐孢子虫和微小隐孢子虫剂量—反应关系模型的综合输出；腺病毒和肠病毒基于实验剂量—反应数据；诺如病毒基于分数贝塔-泊松模型、精确贝塔-泊松模型进行参数估计；人隐孢子虫、产志贺毒素大肠埃希菌及沙门氏菌基于疾病剂量—反应关系估计感染剂量—反应系数。

* + 1. 风险表征

研究评估了不同日暴露（剂量）条件下的年平均风险，风险是在单个“水井-年”的水平上进行评估 (一个井观察一年)，使用选定的暴露（剂量）—反应关系模型（腺病毒：指数模型；肠道病毒：指数模型；诺如病毒：分数贝塔-泊松模型、精确贝塔-泊松模型；产志贺毒素大肠埃希菌：精确贝塔-泊松模型；非伤寒沙门氏菌：近似贝塔-泊松模型；人隐孢子虫：贝塔-泊松模型；微小隐孢子虫：指数模型；隐孢子虫：混合权重模型；兰氏贾第鞭毛虫：正态泊松模型），从*Dij*评估病原体的每日感染概率(*Pij*)，*Pij*的算数平均值即为日均感染概率（*E[P]ij*）。计算方法见公式（F.2）。

(F.)

将公式中的年度感染概率乘以每个水井服务的消费者数量（*Ni*），以估计每种病原体在每口水井每年的预期感染总数（*Yij*）。然后，将*Yij*归一化为每口水井每年的总风险人年数，以估计相应的感染发生率（*IRij*），单位为感染/人•年。对*IRij*值进行求和，以计算每口水井每年所有病原体的总感染发生率（*IRi,total*）。

(F.)

计算病原体的年感染概率：对于50-75%的水井和大多数病原体，风险评估为每年0个感染（表F.2），这反映了低平均日剂量（表F.1）。然而，当考虑所有病原体时，年度风险是明显的。所有病原体组合的风险中位数在第一年超过了10-4 感染/人•年（infections person−1 year−1），比例超过100倍，在第二年超过了6倍（表F.2）。实际上，年度风险评估超过了1感染/人•年（infections person−1 year−1）（表F.3），这表明人群可能在一年内感染多种病原体。年度总风险估计数偏高的原因是每年365天接触的每日风险累积，以及研究中包括的所有九种病原体的个别病原体风险累积。

在病原体中，非伤寒沙门氏菌在第一年的感染风险最高，隐孢子虫在第二年的风险评估最高(表F2、F.3)。两年内单个病原体的感染风险不同，反映了其赋存浓度随时间的变化以及采样井的差异。例如，诺如病毒在第一年风险增高，但在第二年未发现上升的趋势。

对于许多单个病原体，包括腺病毒、诺如病毒、非伤寒沙门氏菌、人隐孢子虫和兰氏贾第鞭毛虫，第1年的感染风险估计高于第2年，导致第1年的总体风险更高(表F.2)。第1年所有病原体的感染风险中值(4.2×10-2感染/人•年)是第2年(6.8×10-4感染/人•年)的60倍以上(表F.3)。然而，单个井内年间的风险变化大于年间的变化例如，第2年所有病原体的最大风险(1.4×100感染/人•年)是中位数风险(6.8×10-4感染/人•年)的2000倍以上(表F.3)。

* 1. 按病原体类型计算的第一年年感染风险百分数

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 病原体 | 百分比（n=89 水井-年） | | | | | |
| 0.25 | 0.50 | 0.75 | 0.90 | 0.95 | max |
| 腺病毒 | 0 | 0 | 3.2×10-5 | 3.1×10-1 | 6.9×10-1 | 1.0×100 |
| 肠道病毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3.6×10-4 | 1.5×10-3 |
| 诺如病毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6.0×10-1 | 1.0×100 |
| 产志贺毒素大肠埃希菌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非伤寒沙门氏菌 | 0 | 0 | 4.3×10-1 | 1.0×100 | 1.0×100 | 1.0×100 |
| 人隐孢子虫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9.7×10-1 |
| 微小隐孢子虫 | 0 | 0 | 0 | 8.9×10-2 | 1.0×100 | 1.0×100 |
| 隐孢子虫病 | 0 | 0 | 0 | 7.5×10-2 | 2.2×10-1 | 5.1×10-1 |
| 兰氏贾第鞭毛虫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.0×10-1 | 1.0×100 |
| 合计（*IRi,total*） | 0 | 4.2×10-2 | 1.0×100 | 1.1×100 | 2.0×100 | 2.6×100 |

* 1. 按病原体类型计算的第二年年感染风险百分数

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 病原体 | 百分比（n=85 水井-年） | | | | | |
| 0.25 | 0.50 | 0.75 | 0.90 | 0.95 | max |
| 腺病毒 | 0 | 0 | 3.2×10-3 | 0 | 0 | 1.0×10-2 |
| 肠道病毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6.7×10-4 |
| 诺如病毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 产志贺毒素大肠埃希菌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3.7×10-2 |
| 非伤寒沙门氏菌 | 0 | 0 | 4.3×10-3 | 1.4×10-6 | 7.1×10-2 | 7.8×10-1 |
| 人隐孢子虫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 微小隐孢子虫 | 0 | 0 | 0 | 1.3×10-1 | 9.1×10-1 | 1.0×100 |
| 隐孢子虫病 | 0 | 0 | 9.1×10-2 | 2.4×10-1 | 4.4×10-1 | 1.0×100 |
| 兰氏贾第鞭毛虫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0×100 |
| 合计（*IRi,total*） | 0 | 6.8×10-4 | 1.9×10-1 | 9.6×10-1 | 1.0×100 | 1.4×100 |

1. 总风险是所有病原体在每个水井一年内的总和。在给定百分比上，总风险可能超过单个病原体的风险，因为导致总风险的单个病原体发生在不同的水井。
   * 1. 不确定性分析

本次环境病原微生物定量风险评估受到几个数学建模所需数据输入相关假设的限制。由于缺乏关于水样中病原体感染性的数据，所以使用qPCR来计数病原体并协调剂量，以确保剂量估计值与现有暴露（剂量）—反应关系模型之间的兼容性。虽然已使用了科学文献中最好的剂量协调因子，但目前许多病原体的选择是有限的。我们假设未分析或未定量的病原体不存在，并且未检测到病原体的样本确实为阴性。虽然未分析或未量化的病原体的存在会增加风险，但由于使用大型特定地点发生研究来估计病原体暴露剂量，可以进行准确的预测。

参考文献

[1] GBT 27921-2023 风险管理 风险评估技术

[2] SNT 4494-2016dz 检验检疫实验室病原微生物风险评估指南

[3] National Institute for Public Health and the Environment. Generic guidance to quantitative microbial risk assessment for food and water.

[4] Health Canada. Guidance on the use of quantitative microbial risk assessment in drinking water.

[5] U.S. Environmental Protection Agency. Microbial risk assessment tools methods and approaches for water media.

[6] World Health Organization. Quantitative Microbial Risk Assessment: application for water safety management.

[7] Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization. Microbiological Risk assessment guidance for food-36.

[8] World Health Organization. Indoor airborne risk assessment in the context of SARS-CoV-2: description of airborne transmission mechanism and method to develop a new standardized model for risk assessment.

[9] U.S. Environmental Protection Agency. Foundations and frameworks for human microbial risk assessment.

[10] Tucker R. Burch, Joel P. Stokdyk, Nancy Rice, et al. Statewide Quantitative Microbial Risk Assessment for Waterborne viruses bacteria and protozoa in public water supply wells in minnesota. Environ. Sci. Technol. 2022, 56(10): 6315–6324.

[11] Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization. Exposure assessment of microbiological hazards in food.

[12] Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization. Hazard characterization for pathogens in food and water.

[13] U.S. Environmental Protection Agency. Microbial Risk Assessment Guideline Pathogenic Microorganisms with Focus on Food and Water.