

隐匿性乙型肝炎病毒感染的流行病学研究进展

孔令娜 秦波

【关键词】 乙型肝炎病毒；隐匿性感染；流行病学

Progress on research regarding the epidemiology of occult hepatitis B virus infection KONG Ling-na, QIN Bo.

Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: QIN Bo, Email: cqinbo@126.com

【Key words】 Hepatitis B virus; Occult infection; Epidemiology

HBV 感染是指血清中 HBsAg 和 HBV DNA 检测阳性。然而随着高灵敏分子生物学技术在 HBV 检测中的应用,发现部分 HBV 感染者血清 HBsAg 阴性,但血清或肝组织 HBV DNA 持续存在,从而提出隐匿性 HBV 感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)的概念^[1]。HBsAg 阴性的 HBV 感染与许多临床情况有关,由于 HBsAg 阴性 HBV 感染难以用常规方法检出,成为较复杂的流行病学和临床问题^[2]。目前 OBI 的流行病学研究主要集中于 OBI 在不同人群患病率的横断面调查,由于选取研究对象的方法不一,检测指标及方法各异,造成结果差别很大。本文就近年来 OBI 的流行病学调查方法、发病情况等研究进展进行综述。

一、OBI 概念

OBI 是一种特殊形式的 HBV 感染。可分为两类,一种是血清学标志抗-HBc 和/或抗-HBs 阳性,另一种是血清学标志全阴性。从 1978 年 Hoognagle 等首次报告 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性供血者的血液可以导致受血者发生 HBV 感染以来,在不同的文献中给出了多种有关 OBI 的定义。Allian^[3]认为 OBI 是指除血清转换前的窗口期外,机体存在 HBV DNA,但无法检测到 HBsAg 的 HBV 感染,可伴有或不伴有乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)或乙肝病毒表面抗体(抗-HBs)。由欧洲肝脏研究协会(EASL)认可的“2008 年隐匿性乙型肝炎病毒感染国际研讨会”^[4],以及“2008 年陶尔米纳共识会议”将 OBI 定义为按照现有血清学检测技术检测 HBsAg 阴性,但肝细胞内 HBV DNA 检测阳性的 HBV 感染,并引入了一个血清 HBV DNA 的临界值(<200 IU/ml)。

二、OBI 检测方法

1. 肝组织活检:肝组织 HBV DNA 的检测是诊断 OBI 的最好方法,然而肝活检组织却并不易获得。Raimondo 等^[4]检测 98 例 HBsAg 阴性、无肝病的健康人群肝组织标本,HBV DNA 检出率为 16.3%。

2. HBsAg 检测:目前 HBsAg 的检测方法主要有 5 种,即酶联免疫吸附试验(ELISA)、固相放射免疫法(RIA)、免疫荧光技术、化学发光免疫分析(CLIA)和微粒子酶免法(MEIA)。HBV DNA S 区基因序列的突变可引起抗原表位构象的变化,影响抗原抗体反应,导致现有的试剂难以检测出 HBsAg^[5]。Yoshikawa 等^[6]对 26 例 HBV DNA 阳性的急性 HBV 感染献血者进行病毒标志物的检测,发现 6 例 HBV 感染者 S 基因发生突变,其中 3 例尽管 HBV DNA 病毒载量高达 $10^4 \sim 10^5$ copy/ml,但却没有检测出 HBsAg。

3. 抗-HBc 检测:HBV 感染的血清学分析表明,OBI 可以是抗体阳性(单独抗-HBc 阳性或是抗-HBc 伴抗-HBs 阳性)即血清学阳性 OBI,或抗体阴性即血清学阴性 OBI。抗-HBc 阳性伴抗-HBs 阴性人群中 HBV DNA 的检出率最高,而且这部分人群很有可能具有传染性^[7]。Panigrahi 等^[8]对 HBsAg 阴性献血者进行核酸检测,发现单独抗-HBc 阳性者 HBV DNA 的检出率为 27.1%。抗-HBc 阳性与发生 OBI 的关系已经被广泛证实,HBc 抗体反应的存在可被认为是 OBI 的警示标识指标。

4. HBV DNA 核酸检测:目前 OBI 最佳的诊断标准是用实时巢式 PCR 方法检测血浆 HBV DNA 的提取物^[7]。Biswas 等^[9]研究表明,与目前标准的 HBsAg 检测相比,混合样本 HBV DNA 核酸检测可减少窗口期 9~11 d,单样本核酸检测可减少 25~36 d。为了提高 PCR 的准确率和灵敏度,有学者提出选择的 PCR 引物应跨越 HBV 基因组中至少 3 个基因组区域,如 S、X 和核心基因^[4],或根据泊松分布假设重复提取、重复检测,以提高检测低模板序号的机会^[3]。为了规范这些新的检测方法,WHO 提出了 HBV DNA 核酸检测的国际标准,效价为 10^6 IU/ml(500 000 IU/vial)^[10]。

三、不同人群 OBI 的流行病学研究

目前国内外对 OBI 的流行病学研究主要集中在肝病(如丙型肝炎、原因不明肝病、肝癌等)患者、免疫抑制人群(如 HIV 感染者、透析患者、器官移植患者等)、急性 HBV 感染恢复期患者、献血员、受血者和一般人群等。

1. OBI 与肝病患者:

(1) OBI 与丙型肝炎病毒(HCV)感染者:HBV 与 HCV 的传播途径类似,合并感染现象相当普遍,因此 HCV 感染者 OBI 的发生率最高。毕芳等^[11]采用 FQ-PCR 法对 62 例单纯血清抗-HBc 阳性的慢性丙型肝炎患者进行血清 HBV DNA 定量检测,结果血清 HBV DNA 阳性 16 例(25.81%),血清 HBV DNA 阳性者肝组织炎症活动度及纤维化程度较阴性患者明显加重($P < 0.05$)。Cacciola 等^[12]检查 200 例 HBsAg 阴性、抗-HCV 阳性慢性肝病患者的肝组织,HBV DNA 检出率

为 33%(66/200)。合并 OBI 的 HCV 感染者肝硬化的发生率为 33%(22/66),而未合并 OBI 的 HCV 感染者肝硬化的发生率为 19%(26/134)。Squadrito 等^[13]对 134 例 HCV 感染者,其中合并 OBI 者 53 例,追踪随访至少 50 个月,发现发展成肝细胞癌的 9 例患者中有 8 例合并 OBI($P=0.002$)。这些证据表明 OBI 促进 HCV 感染者肝硬化和肝癌的发展,这两种病毒可能相互作用,使炎症加剧及加速肝硬化的进程。但 Giannini 等^[14]的研究结果却不支持上述观点,通过对 139 例 HBsAg 阴性、抗-HCV 阳性患者的观察,发现 OBI 在抗-HCV 阳性慢性肝炎和肝硬化中分布无差异,似乎与病变进展和严重程度无相关性。

(2)OBI 与原因不明肝病患者:目前国内外已有大量研究通过对肝组织和血清 HBV DNA 或转录体的检测,证实 OBI 是所谓“隐源性肝炎”及其他慢性肝病的常见病因。Shiota 等^[15]报道 26 名 HBsAg、抗-HCV 均阴性肝细胞癌患者中 HBV S、C 或 X 阳性者占 69%。He 等^[16]用高度灵敏巢式 PCR 方法对 60 例血清学标志物阴性非甲、乙、丙、丁、戊(甲~戊)型肝炎患者进行血清 HBV DNA 检测,阳性率为 78.3%(47/60),提示 OBI 可能是非甲~戊型肝炎的主要病因。庄辉等^[17]对 104 例血清学阴性的肝炎患者进行 PCR 技术检测时发现 30 例(29.8%)为 HBV DNA 阳性,提出对不明原因的肝炎患者还应进行 HBV DNA 检测,排除 OBI。Castillo 等^[18]在 76 例不明原因肝功异常血清标志物阴性患者的肝组织中发现 22%有 OBI、46%为隐匿性 HCV 感染、32% OBI 合并隐匿性 HCV 感染。

(3)OBI 与肝癌患者:OBI 是肝癌发展的一个重要危险因素,因为它保持了典型的 HBV 显性感染的致癌性。最近一项日本的研究证实^[19],OBI 血清 HBV DNA 的存在可以预测非乙非丙型肝炎患者的肝细胞癌变率。他们对 82 例 HBsAg 阴性、抗-HCV 阴性的肝硬化患者进行跟踪随访,HBV DNA 阳性组和 HBV DNA 阴性组在第 5 年末的癌变率分别为 27%和 11.8%,在第 10 年末的癌变率分别为 100%和 17.6%($P<0.01$)。Kim 等^[20]对 36 名 HBsAg 阴性的酒精性肝癌患者及 193 名酒精性肝硬化患者进行 HBV DNA 检测,肝癌组患者血清中 HBV DNA 的检出率为 48%,而单纯肝硬化组患者则为 0%。因此 OBI 可能是酒精性肝硬化发展为肝癌的一个重要因素。此外,OBI 在 HCV 感染者、酒精性肝病及不明原因肝病的个体中发挥其前癌基因的作用。

(4)OBI 与暴发性肝衰竭患者:在免疫抑制状态下,对 HBV 复制和基因表达的抑制可能会停止,导致典型的重型乙型肝炎,有时呈暴发性过程。有报道显示^[21],HBsAg 阴性的暴发性肝炎患者血和肝内 HBV DNA 检测的阳性率分别为 10%和 6%,而美国的一项大样本资料显示,急性肝衰竭患者中不存在 OBI。OBI 是否是暴发性肝衰竭的原因之一,需进一步研究^[22]。

2. OBI 与免疫抑制人群:

(1)OBI 与 HIV 感染者:HIV 阳性是 OBI 的高危因素。目前认为,HIV 破坏 CD₄⁺T 淋巴细胞时,引起机体获得性免

疫功能低下,清除 HBV 能力下降,使 HBV 保持低水平复制,造成 OBI^[23]。HIV 感染患者 OBI 的发生率在 0%~89%存在有争议^[24]。Núñez 等^[25]应用超灵敏的定量 PCR 检测 85 例血清 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性、未接受拉米夫定或替诺福韦治疗的 HIV 感染者,未发现 HBV DNA(<200 IU/ml)。梁红霞等^[23]采用巢式 PCR 检测 92 例 HBsAg 阴性 HIV-1 感染者血浆中 HBV DNA,发现 HBV DNA 阳性率为 29.35%(27/92)。合并 OBI 和未合并 OBI 组 CD₄⁺T 淋巴细胞计数、单独抗-HBc 阳性率比较差异均有统计学意义,前者提示 OBI 者免疫力低于未合并 OBI 者,后者提示 HIV 阳性合并 OBI 者中单纯抗-HBc 检出率高。

(2)OBI 与透析患者:透析患者其自身免疫功能低下,且长期反复接受动静脉穿刺等原因,成为 HBV 感染的高危人群。2006—2012 年报道的关于 HBsAg 阴性血透患者中 OBI 的发生率为 0%~26.6%^[26]。金蕾等^[27]用巢式 PCR 检测 102 例 HBsAg 阴性维持性血液透析患者的血清,发现两个区同时阳性者 8 例,OBI 发生率为 7.8%。Besisik 等^[28]和 Siagris 等^[29]认为在血液透析患者中,OBI 更常发生在抗-HCV 阳性的患者,可能由于尿毒症使免疫功能受损和暴露于 HBV 的概率增加的缘故。然而也有研究表明抗-HCV 阴性和阳性的血透患者 OBI 的发生率无差别^[30]。最近土耳其的一项研究表明,持续性腹膜透析患者 OBI 的发生率为 9.8%^[31]。

(3)OBI 与器官移植患者:Hollinger 和 Sood^[7]认为,过去有 HBV 感染血清学证据(抗-HBc 阳性)的肝移植患者,移植术后可能在免疫抑制下发生 OBI。Cholongitas 等^[32]系统评价近 15 年来接受 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性供体的肝移植患者术后发生 HBV 感染的 39 例患者,发现可以安全使用抗-HBc 阳性的供体,尤其是 HBsAg 阳性或抗-HBc 伴抗-HBs 阳性者;接受 HBsAg 阴性供体的肝移植患者应接受预防性拉米夫定治疗,而接受抗-HBc 伴抗-HBs 阳性者则不需要预防性用药。

(4)OBI 与糖尿病患者:已有研究证实糖尿病患者免疫系统受损害。Demir 等^[33]的研究表明,2 型糖尿病患者血清 HBV DNA 检出率为 11%,高于对照组(3%),这可能是导致糖尿病患者原发性肝细胞癌发生率增加的原因。

3. OBI 与急性 HBV 感染恢复期患者:Blackberg 和 Kidd-Ljunggren^[34]采用 PCR 检测 16 例 30 年前曾感染急性自限性乙型肝炎患者的血清和外周血单个核细胞 DNA,同时检测其中 4 例患者的肝组织,在 2 例肝组织中检测到 HBV DNA,但血清和外周血单个核细胞中 HBV DNA 均阴性,提示急性感染自限后,HBV 可作为隐匿性感染长期存在。Yuki 等^[5]对 14 例急性乙型肝炎患者从急性期开始进行平均 4.2 年(1.8~9.5 年)的观察和随访,全部患者均出现循环中 HBsAg 清除,12 例出现抗-HBs。对 9 例进行为期 7.2 年的肝组织学随访,采用 PCR 对血清和冰冻肝组织进行 HBV DNA S、X 区定量分析,并定性检测 cccDNA 复制转录体。结果显示 9 例肝组织检测到 HBV DNA S 和 X 基因表达,其中 7 例血清 HBV DNA 阴性,8 例肝组织学证实持续存在肝纤维化和轻度炎

症。3例在发病后8.9年仍显示存在低水平cccDNA。

4. OBI与受血者: Candotti和Allain^[35]证实HBV通过输血传播的风险明显高于HIV-1和HCV。HBV的传染性与人体的血浆量和病毒载量有关。理论上,如果HBV颗粒存在于含有高效价抗-HBs的外周血中,抗-HBs可以中和病毒颗粒的传染性。然而, Gerlich等^[36]报道了5名单独抗-HBs阳性的OBI献血者(4例为基因型D, 1例为基因型A2), 将HBV传染给了受血者。而最近一项台湾的回顾性研究表明^[37], 在HBV高流行地区, OBI输血可能不会导致HBsAg携带或输血后肝炎。高流行区的受血者大多已经感染过HBV, 因此输血传播引起HBV的风险可能低于非病区。

血友病患者需要输入大量的血液及血制品, 尤其是凝血因子VIII和IX, 因此极容易通过输血而发生OBI。据报道^[26], 波兰、巴基斯坦和日本的血友病患者OBI的发生率分别为0%、1.73%和51.2%。地中海贫血患者也要接受大量血液和血制品, Singh等^[38]报道印度地中海贫血患者OBI的发生率较高, 为31.4%, 而Arababadi等^[39]的研究发现伊朗地中海贫血患者无OBI。

5. OBI与献血者: 自从对献血员筛查HBsAg以来, 输血后HBV感染的发生率大幅下降, 但仍有发生^[40]。因地区HBV感染流行率和常规血清学或核酸检测技术的不同, HBsAg阴性献血员中OBI的发生率也有较大差异。在HBV暴露率高达70%~90%的地区, 献血员中有7%~19%为OBI, 而在HBV暴露率为5%的西方国家, 献血员的感染率为0%~9%^[41]。倪宏英等^[42]分别采用巢式PCR和Procleix Ultrio全自动核酸检测系统对无偿献血者中核酸阳性的血浆标本进行HBV DNA序列分析, 9159例HBsAg阴性标本巢式PCR检出18例HBV DNA阳性(0.19%), 而Procleix Ultrio检出7例(0.076%) ($P < 0.05$)。王庆敏等^[43]检测51 248份献血者血液样品, 发现OBI者41例(0.80%), 其血浆HBV病毒载量均 < 66 IU/ml。41例中抗-HBc阳性者23例(56.1%), 抗-HBc伴抗-HBs阳性者14例(34.1%), 抗-HBs阳性4例(9.7%)。有研究显示常规检测抗-HBc可降低输血后肝炎的发生率, 应该把抗-HBc列为献血员的常规检查项目^[44]。

6. OBI与一般人群: 目前对一般人群OBI发生率的报道较少。Minuk等^[45]检测487例HBsAg阴性的社区居民, 发现以前患有HBV感染的人群中HBV DNA检出率为17.5% (14/80), 而未曾感染的人群中HBV DNA检出率为8.1% (33/407)。颜丙玉等^[46]按照系统抽样法, 对山东省社区人群中HBsAg阴性的485例血清标本进行巢式PCR检测, 4例同时扩增出HBV S区和C区阳性条带, OBI检出率为0.82%, 其中2例出现 α 抗原决定簇的变异, 4例均出现C区变异。

四、HBV基因型与OBI的发生率

1. B、C基因型与OBI: 我国流行的HBV基因型以B、C型为主。倪宏英等^[42]在对无偿献血者的HBV进行核酸检测, 发现OBI中C基因型所占比例(64.70%, 11/17)明显高于HBsAg阳性的HBV感染者(23.10%, 6/26), 后者主要以B基因型为主。颜丙玉等^[46]研究显示在社区人群中检测出的4

例OBI均为C基因型。金蕾等^[27]发现在6例发生OBI的血液透析患者中, 2例为B基因型, 4例为C基因型, 而7例HBsAg阳性的HBV感染者均为B基因型。上述研究表明, 在我国人群中HBV C基因型更可能导致OBI。然而, 纪勇平等^[47]的研究表明, 发生OBI的献血者中, B基因型和C基因型无明显的统计区别。

2. A、D、H基因型与OBI: Albuquerque等^[48]对752例巴西血液透析人群进行HBV基因型检测, 发现OBI的发生率为1.5%, 其中D基因型为66.7%, A基因型为33.3%。Cardoso等^[49]研究发现, 葡萄牙HCV感染者中, 发生OBI的大多为A基因型。南非、波兰、墨西哥的献血者中, 发生OBI的主要毒株分别为A、D、H基因型^[50-52]。

五、OBI的流行病学研究展望

OBI感染在全球范围内普遍存在, 但其流行病学尚不清楚。目前认为OBI的流行与人群HBV感染的发生率、HBsAg和DNA检测技术的敏感性和调查人群有关。迄今为止已进行了很多关于OBI的流行病学研究, 但已有的资料多来自临床研究或局限于部分人群, 仍缺少全人群流行病学研究资料。今后OBI流行病学的研究应重点放在不同地区、不同种族人群OBI的发生情况, 以及人群基因型与OBI之间关系的研究, 了解人群中实际HBV感染率和传播规律。检测方法和判断标准不一致降低了不同研究结果间的可比性, 统一OBI检测方法和诊断标准已成为该领域研究的重要课题^[53]。OBI的危险性、动态变化及分子机制尚不能通过抽样调查、病例连续性研究和病例对照分析准确反映, 最好的办法是基于大样本人群随机取样的长期追踪性研究^[54]。

参 考 文 献

- [1] Brechot C, Thier V, Kremsdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology*, 2001, 34(1): 194-203.
- [2] Wang XL, Yang J. Occult hepatitis B virus infection. *J Clin Hepatol*, 2009, 25(1): 67-69. (in Chinese)
王晓霖, 杨京. 隐匿性乙型肝炎病毒感染. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(1): 67-69.
- [3] Allian JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol*, 2004, 11(1): 18-25.
- [4] Raimondo G, Navarra G, Mondello S, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol*, 2008, 48: 743-746.
- [5] Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1172-1179.
- [6] Yoshikawa A, Gotanda Y, Minegishi K, et al. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion*, 2007, 47: 1162-1171.
- [7] Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat*, 2010, 17: 1-15.

- [8] Panigrahi R, Biswas A, Datta S, et al. Anti-hepatitis B core antigen testing with detection and characterization of occult hepatitis B virus by an in-house nucleic acid testing among blood donors in Behrampur, Ganjam, Orissa in southeastern India: implications for transfusion. *Virology*, 2010, 7: 204.
- [9] Biswas R, Tabor E, Hsia CC, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion*, 2003, 43: 788-798.
- [10] Baylis SA, Heath AB, Chudy M, et al. An international collaborative study to establish the 2nd World Health Organization International Standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification technology-based assays. *Vox Sang*, 2008, 94: 358-362.
- [11] Bi F, Shang QH, An Y, et al. Occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C patients with anti-HBc alone. *J Clin Hepatol*, 2012, 15(2): 135-146. (in Chinese)
毕芳, 商庆华, 安永, 等. 单纯抗-HBc 阳性慢性丙型肝炎患者隐匿性 HBV 感染. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(2): 135-146.
- [12] Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med*, 1999, 341: 22-26.
- [13] Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer*, 2006, 106: 1326-1330.
- [14] Giannini E, Ceppa P, Botta F, et al. Previous hepatitis B virus infection is associated with worse disease stage and occult hepatitis B virus infection has low prevalence and pathogenicity in hepatitis C virus-positive patients. *Liver Int*, 2003, 23: 12-18.
- [15] Shiota G, Oyama K, Udagawa A, et al. Occult hepatitis B virus infection in HBs antigen-negative hepatocellular carcinoma in a Japanese population: involvement of HBx and p53. *J Med Virol*, 2000, 62(2): 151-158.
- [16] He Z, Zhuang H, Wang X, et al. Retrospective analysis of non A-E hepatitis: possible role of hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol*, 2003, 69(1): 59-65.
- [17] Zhuang H, Li K, Zhu WF, et al. Etiology study on patients with seronegative viral hepatitis. *Chin J Intern Med*, 2000, 39(12): 801-804. (in Chinese)
庄辉, 李奎, 朱万孚, 等. 血清学标志阴性的病毒性肝炎病原学研究. *中华内科杂志*, 2000, 39(12): 801-804.
- [18] Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Aleorocho JM, et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection. *J Med Virol*, 2007, 79: 236-241.
- [19] Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, et al. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J Viral Hepatol*, 2009, 16: 437-443.
- [20] Kim MJ, Kwon OS, Chung NS, et al. The significance of anti-HBc and occult hepatitis B virus infection in the occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with HBsAg and anti-HCV negative alcoholic cirrhosis. *Korean J Hepatol*, 2008, 14(1): 67-76.
- [21] Chemin I, Jeantet D, Kay A, et al. Role of silent hepatitis B virus in chronic hepatitis B surface antigen(-) liver disease. *Antiviral Res*, 2001, 52(2): 117-123.
- [22] Teo EK, Ostapowicz G, Hussain M, et al. Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology*, 2001, 33(4): 972-976.
- [23] Liang HX, Chen YY, Zhou R, et al. A cross-sectional survey of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients in acquired immune deficiency syndrome area. *Chin J Exp Clin Virol*, 2010, 24(6): 442-444. (in Chinese)
梁红霞, 陈媛媛, 周荣, 等. 某艾滋病治疗示范区人免疫缺陷病毒感染合并隐匿性乙型肝炎病毒感染的调查分析. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2010, 24(6): 442-444.
- [24] Marque-Juillet S, Bengllalia K, Monnier S, et al. Should patients infected with HIV be screened for occult hepatitis B? *Pathol Biol (Paris)*, 2010, 58(2): e39-42.
- [25] Núñez M, Ríos P, Pérez-Olmeda M, et al. Lack of 'occult' hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS*, 2002, 16(15): 2099-2101.
- [26] Arbabadi MK, Nasiri Ahmabadi B, Yousefi Daredo H, et al. Epidemiology of occult hepatitis B infection among thalassemic, hemophilia, and hemodialysis patients. *Hepat Mon*, 2012, 12(5): 315-319.
- [27] Jin L, Zhang ZH, Dai Y, et al. Molecular epidemiological study of occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. *Chin J Hepatol*, 2010, 18(12): 937-939. (in Chinese)
金蕾, 张振华, 戴钰, 等. 血液透析患者中隐匿性乙型肝炎病毒感染的分子流行病学分析. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(12): 937-939.
- [28] Besisis F, Karaca C, Akyüz F, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol*, 2003, 38: 506-510.
- [29] Siagris D, Christofidou M, Triga K, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Nephrol*, 2006, 19: 327-333.
- [30] Kanbay M, Gur G, Akcay A, et al. Is hepatitis C virus positivity a contributing factor to occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients? *Dig Dis Sci*, 2006, 51: 1962-1966.
- [31] Sav T, Gursay S, Torun E, et al. Occult HBV infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail*, 2010, 32: 74-77.
- [32] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol*, 2010, 52: 272-279.
- [33] Demir M, Serin E, Göktürk S, et al. The prevalence of occult hepatitis B virus infection in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20: 668-673.
- [34] Blackberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without

- sequence variation. *J Hepatol*, 2000, 33(6): 992-997.
- [35] Candotti D, Allain JP. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2009, 51: 798-809.
- [36] Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, et al. Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis*, 2010, 28: 116-125.
- [37] Su TH, Chen PJ, Chen TC, et al. The clinical significance of occult hepatitis B transfusion in Taiwan—a look-back study. *Transfus Med*, 2011, 21: 33-41.
- [38] Singh H, Pradhan M, Singh RL, et al. High frequency of hepatitis B virus infection in patients with beta-thalassemia receiving multiple transfusions. *Vox Sang*, 2003, 84(4): 292-299.
- [39] Arababadi MK, Hassanshahi G, Yousefi H, et al. No detected hepatitis B virus-DNA in thalassemic patients infected by hepatitis C virus in Kerman province of Iran. *Pak J Biol Sci*, 2008, 11(13): 1738-1741.
- [40] Liu Y, Li P, Li C, et al. Detection of hepatitis B virus DNA among accepted blood donors in Nanjing, China. *Virology*, 2010, 7: 193.
- [41] Marero JA, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection in patients with hepatocellular carcinoma: innocent bystander, cofactor, or culprit? *Gastroenterology*, 2004, 126: 347-350.
- [42] Ni HY, Ou SH, Xie JZ, et al. Study of occult hepatitis B virus infection among blood donors by different NAT methods. *Chin J Blood Transfus*, 2011, 24(12): 1044-1047. (in Chinese)
倪宏英, 欧山海, 谢金镇, 等. 不同核酸检测方法对献血者隐性乙型肝炎病毒感染的研究. *中国输血杂志*, 2011, 24(12): 1044-1047.
- [43] Wang QM, Jiang NZ, Xiao JY, et al. Investigation of occult hepatitis B virus infection among blood donors in Jiangsu area. *J Clin Transfus Lab Med*, 2012, 14(2): 119-120. (in Chinese)
王庆敏, 蒋呢真, 肖建宇, 等. 江苏地区献血者隐性HBV感染情况调查. *临床输血与检验*, 2012, 14(2): 119-120.
- [44] Behzad-Behbahani A, Mafi-Nejad A, Tabei SZ, et al. Anti-HBc & HBV-DNA detection in blood donors negative for hepatitis B virus surface antigen in reducing risk of transfusion associated HBV infection. *Indian J Med Res*, 2006, 123: 37-42.
- [45] Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. *J Hepatol*, 2005, 42: 480-485.
- [46] Yan BY, Zhang L, Ji F, et al. Analysis on occult hepatitis B virus infection status among community-based population in Shandong province, China. *Chin J Vac Immun*, 2011, 17(4): 303-306. (in Chinese)
颜丙玉, 张丽, 纪峰, 等. 山东省社区人群隐性乙型肝炎病毒感染现状分析. *中国疫苗和免疫*, 2011, 17(4): 303-306.
- [47] Ji YP, Zhao LY, Zhou B, et al. Investigation and analysis of occult hepatitis B virus infection among voluntary blood donors in Lishui area. *Chin J Exp Clin Virol*, 2011, 25(6): 457-459. (in Chinese)
纪勇平, 赵龙友, 周斌, 等. 丽水地区无偿献血者中隐性乙型肝炎病毒感染调查与分析. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25(6): 457-459.
- [48] Albuquerque AC, Coelho MR, Lemos MF, et al. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2012, 45(5): 558-562.
- [49] Cardoso C, Alves AL, Augusto F, et al. Occult hepatitis B infection in portuguese patients with chronic hepatitis C liver disease: prevalence and clinical significance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(2): 142-146.
- [50] Allain JP, Belkhir D, Vermeulen M, et al. Characterization of occult hepatitis B virus strains in South African blood donors. *Hepatology*, 2009, 49(6): 1868-1876.
- [51] Candotti D, Grabarczyk P, Ghiazza P, et al. Characterization of occult hepatitis B virus from blood donors carrying genotype A2 or genotype D strains. *J Hepatol*, 2008, 49(4): 537-547.
- [52] Garcia-Montalvo BM, Ventura-Zapata LP. Molecular and serological characterization of occult hepatitis B infection in blood donors from Mexico. *Ann Hepatol*, 2011, 10(2): 133-141.
- [53] Zhang L, Yan BY, Li LM. The mechanism and detection of occult hepatitis B infection. *Chin J Dis Control Prev*, 2008, 12(6): 614-617. (in Chinese)
张丽, 颜丙玉, 李立明. 隐性乙型肝炎病毒感染的发生机制和检测. *中华疾病控制*, 2008, 12(6): 614-617.
- [54] Jia LZ, Feng YM. Progress on the research regarding the relationship of occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma. *Mod Oncol*, 2009, 17(5): 985-988. (in Chinese)
贾林梓, 冯英明. 隐性HBV感染与肝癌关系的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(5): 985-988.

(收稿日期: 2013-02-21)

(本文编辑: 张林东)