

隐匿性乙型肝炎病毒感染研究进展

黄象艳 石庆芬 黄涛

250031 济南军区总医院输血科(黄象艳); 250021 济南市传染病医院检验科(石庆芬); 250014 济南, 山东省疾病预防控制中心艾滋病防治所(黄涛)

通信作者: 黄涛, Email: huangtao29@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.05.027

【摘要】 隐匿性HBV感染(OBI)已成为世界性公共卫生问题之一,严重影响乙型肝炎的临床诊断并威胁到输血安全。本文分析近年来关于OBI的概念、致病机制、在健康人群和不同患者中的流行率以及传播可能性方面的研究数据,结果显示OBI在健康人群及不同患者中均存在一定的流行率,并可能通过输血等途径传播,应引起重视。

【关键词】 隐匿性乙型肝炎病毒感染; 致病机制; 流行率

基金项目: 国家自然科学基金(81101321)

Progress in research of occult hepatitis B virus infection Huang Xiangyan, Shi Qingfen, Huang Tao
Department of Blood Transfusion, the General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China (Huang XY); Department of Laboratory Diagnostics, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250021, China (Shi QF); Institute for AIDS Control and Prevention, Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China (Huang T)
Corresponding author: Huang Tao, Email: huangtao29@163.com

【Abstract】 Occult hepatitis B virus infection is a worldwide public health problem, which seriously affects the clinical diagnosis of hepatitis B and threatens the safety of blood transfusion. The concept of occult hepatitis B virus infection, the pathogenesis of occult hepatitis B virus infection, the prevalence of occult hepatitis B virus infection in different groups, including healthy population and different patients, and the possibility of transmission were summarized. The prevalence of occult hepatitis B virus infection was found in healthy population and different patients, and there is possibility of occult hepatitis B virus infection to be transmitted through blood transfusion. The paper provides a comprehensive introduction of the pathogenesis and prevalence of occult hepatitis B virus infection. More attention should be paid to occult hepatitis B virus infection.

【Key words】 Occult hepatitis B virus infection; Pathogenesis; Prevalence

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81101321)

HBV感染是发生肝脏疾病的主要原因之一,HBsAg通常被认为是HBV感染的主要血清学标志物。但不容忽视的是,有时商品化试剂盒不能检测到患者血清中的HBsAg,却可以在其肝脏或血液中检测到HBV的DNA,这就被称之为隐匿性HBV感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)^[1-2]。OBI患者的血清通常与大多数敏感的HBsAg检测试剂缺乏反应性,与HBsAg阳性的慢性乙型肝炎(乙肝)患者相比,往往呈现较低的病毒DNA水平。Wong等^[3]研究了40例OBI患者和40例慢性乙肝患者肝内HBV复制状态,发现OBI患者的肝内总HBV的DNA低于慢性乙肝患者($P < 0.0001$),这提示OBI患者往往具有低肝内HBV复制。有些OBI患者曾经有过慢性乙肝史,有些追溯不到既往HBV显性感染。

基于血清中抗-HBc和抗-HBs的检测结果,OBI可被分为血清学阳性和阴性两类。前者表现为抗-HBc阳性同时抗-HBs可为阳性也可为阴性;后者表现为抗-HBc和

抗-HBs均为阴性^[4]。多数OBI者携带有抗-HBc,但也存在除了HBV的DNA外检测不到任何血清学标志物的感染者。OBI是世界性的公共卫生问题之一,HBV的隐匿感染不仅可以造成临床诊断失误和肝脏损害的加剧^[5],还会因为献血者中OBI造成血液污染而影响血液安全^[6]。

1. OBI的发生机制:随着人们对OBI的认识和关注,有关其发生机制尚未完全阐明,但已经提出了许多免疫致病机制来解释导致其发生的原因。①许多研究揭示了S基因突变与不同基因型OBI的相关性^[7-9]。S基因突变引起OBI的机制有两点,一是HBsAg检测试剂盒中特异性抗体识别的靶位点一般在S抗原的主要疏水性区域(MHR),此区域的突变可导致抗原决定簇构象的改变或者抗原蛋白的修饰,从而导致检测抗体结合的失败^[10]。尤其是MHR中“ α ”决定簇的突变,如G145R、Q129R和M133T,均可导致蛋白构象的改变。二是HBV基因组突变可以通过减少HBsAg的表达和

分泌降低血清中HBsAg的产物量^[11-12],因循环中HBsAg水平低于检测限而导致检测失败。②血清中HBsAg和抗-HBs免疫复合物的形成可以隐藏HBsAg,导致无法检测到HBsAg的存在^[2]。③如果同时感染了HCV或丁型肝炎病毒(HDV),由于病毒的干扰,HBV的复制会受到抑制,导致OBI的发生^[13]。④有时患者本身的原因如免疫系统的原因也会造成HBV复制的下调,导致HBsAg检测的失败^[14]。

S基因突变一般被认为是导致OBI的主要因素。研究发现前S基因(preS)和S基因的一些新突变位点,比如,preS1 nt 3 014 ~ 3 198 缺失突变、preS1 nt 3 046 ~ 3 177 缺失突变、s115-116 “INGTST”的插入突变等会减少HBsAg合成水平或降低抗体结合的能力从而导致OBI的发生^[15]。但也有研究发现有些OBI标本中未发现S基因突变,提示在这些标本中,相比于S基因突变可能需要寻找其他更主要的导致OBI发生的因素^[16]。有研究认为S蛋白突变可能不会在OBI发病机制中发挥主要作用^[17]。总之,OBI的发生在不同个体中可能存在不同的机制,也可能在同一个体中存在多种因素共同作用导致OBI的发生,其发生机制还有待于进一步研究。

2. 不同人群OBI发生率:OBI在不同国家和地区、不同人群中流行程度不同。除了在高危人群中的研究报道之外,目前在献血者、健康人群中研究报道OBI的也越来越多。在HBV流行度高的国家和地区,相关研究报道较多。

(1)献血者中OBI发生率:中国是HBV高流行地区,献血者中HBV流行率约为1.1%~3.1%^[18]。持续疫苗接种计划、无偿献血制度的制定发展和血液筛检技术的进步已经使献血者中HBV感染情况明显好转,但OBI的存在却威胁着输血安全,多个国家和地区在献血者中发现OBI^[19-24]。Liu等^[18]利用Meta分析发现在中国571 227名献血者中OBI的发生率约为0.094%。OBI在中国无偿献血人群中的比率高于阿根廷、印度、伊朗等国,但低于非洲国家(表1)。在HBV非流行区,献血者OBI发生率相对较低,如在苏格兰1989—2011年7 925 259名献血者中仅检测到5名OBI^[25]。Stramer等^[26]报道在美国3 700 000名献血者中,OBI发生率仅为0.000 2%。Ye等^[27]研究了抗-HBc阳性的健康献血者(表1),其中发现14例OBI,在抗-HBc阳性的健康人群中存在相对高的OBI发生率。值得注意的是,这14例OBI使用血站常规核酸扩增检测技术(NAT)检测结果为阴性。所以在中国抗-HBc阳性率较高的HBV高流行区,需要敏感度更高的NAT来提高血液安全。定期无偿献血者可能会减少OBI的潜在危险,Abbasi等^[28]在184名定期献血者中没有发现OBI(表1),这可能与定期血液检测排除转为显性感染的OBI有关。

(2)乙肝疫苗免疫人群中OBI发生率:我国新生儿乙肝疫苗接种计划自1992年在全国实施,有效降低了HBV感染率。但是接种乙肝疫苗并不能完全杜绝HBV感染,Ni等^[29]报道中国台湾地区1984年7月开始接种乙肝疫苗,HBsAg血清学阳性率由未接种疫苗时的6.7%降至0.5%;接种乙肝疫苗后HBsAg仍为阳性的感染者中77%的母亲为HBV

感染者。这项研究对4 605名接种过疫苗的健康人进行研究,显示OBI约为0.13%(表2)。其他国家和地区的报道也显示尽管接受过乙肝疫苗的接种,这些人群中还是存在OBI^[16,30-31]。部分HBsAg阳性母亲所生婴儿免疫阻断后虽然HBsAg阴性且符合目前HBV母婴阻断成功标准,但其血清中HBV的DNA检测阳性,提示这些婴儿免疫阻断后存在OBI^[32]。国内一项研究显示,母亲如果是HBsAg阳性,即便是新生儿接受了针对HBV的主动和被动免疫,在7月龄时还是可检测到OBI,发生率高达20%^[33](表2)。该研究发现新生儿体内HBV与母亲HBV具有同源性,但没有发现G145R突变,随着年龄的增长,监测到3岁时,31例都在某个时间点发生了HBV-DNA消失,但有6例出现了反弹。鉴于乙肝疫苗免疫产生的抗-S抗原在HBV高流行区不能完全预防OBI的发生,开发针对S抗原以外更多抗原位点的疫苗可改善这种状况^[31]。另外,不同个体对乙肝疫苗的反应水平不同,疫苗无反应性相关因素之一可能是当前或过去的HBV感染的存在。无论是HBV显性感染还是OBI都可导致乙肝疫苗的无反应性或低反应性的病例出现。

(3)HCV感染者中OBI发生率:OBI在HCV阳性者中的发生率显著高于HCV阴性者^[34]。在慢性丙型肝炎(丙肝)患者中,近1/3病例中发现了OBI,可能与HCV干扰HBV复制而导致OBI发生有关,HCV核心蛋白可通过与HBx蛋白和聚合酶之间的作用抑制HBV基因表达和复制^[13]。OBI会加重慢性丙肝患者的肝损伤和肝细胞癌(HCC)的进展^[35]。不同研究报道慢性HCV感染者中OBI的发生率不同(表3),3项研究表明OBI发生率均大于25%^[36-38],在另一项研究中OBI发生率相对较低^[39],但在HCV感染的HCC患者中,OBI

表1 健康献血者中OBI的发生率

第一作者	发表年份	国家或地区	研究对象数量	OBI发生率 (%)
Keechilot ^[19]	2016	印度	24 292	0.016(4/24 292)
Alshayea ^[20]	2016	沙特阿拉伯	8 445	0.201(17/8 445)
Wang ^[21]	2016	中国	475 538	0.022(106/47 538)
Pisano ^[22]	2016	阿根廷	70 102	0.006(4/70 102)
Olotu ^[23]	2016	尼日利亚	502	3.785(19/502)
Kishk ^[24]	2015	埃及	343	2.915(10/343)
Liu ^[18]	2015	中国	571 227	0.094(537/57 122)
Ye ^[27]	2016	中国	1 033 ^a	1.355(14/1 033)
Abbasi ^[28]	2016	伊朗	184 ^b	0.000(0/184)

注: OBI: 隐匿性乙肝病毒感染; ^a研究对象均为抗-HBc阳性的献血者; ^b研究对象均为定期献血的献血者

表2 HBV免疫预防接种人群中OBI的发生率

第一作者	发表年份	国家或地区	研究对象数量 (接种过乙肝疫苗)	OBI发生率 (%)
Ni ^[29]	2016	中国台湾	4 605(健康人)	0.130(6/4 605)
Darmawan ^[30]	2015	印度尼西亚	195(年轻人)	4.615(9/195)
Utsumi ^[31]	2010	印度尼西亚	222(儿童)	2.252(5/222)
Borzooy ^[16]	2015	伊朗	150(医务工作者)	2.667(4/150)
Lu ^[33]	2016	中国	158(新生儿 ^a)	20.253(32/158)

注: OBI: 隐匿性乙肝病毒感染; HBV: 乙肝病毒; HBsAg: 乙肝表面抗原; ^a接受免疫预防接种的新生儿的母亲为HBsAg阳性

发生率都在 40% 以上^[40-41], 明显高于慢性 HCV 感染者。一般认为, OBI 与 HCV 感染的 HCC 发生有相关性, OBI 在 HCV 感染的 HCC 患者中的比例明显高于未感染 HCV 的 HCC 患者^[2]。

(4) HIV 感染者中 OBI 发生率: 多数 HIV 感染者因感染途径的原因, 会增加 HBV 感染的概率, 而其中发生 OBI 的比率也有不同国家的研究报告。智利的研究对象中未检测到 OBI^[42], 但是其他研究都在 HIV 感染者中检测到 OBI^[43-44], 2 项研究报告 OBI 发生率为 4% 左右, 另外 4 项研究中 OBI 发生率较高, 约 15% ~ 48%^[10, 45-47] (表 4)。健康成年人接种乙肝疫苗具有良好的免疫效果, HIV 感染者、注射吸毒者、慢性肝病患者等高危人群接种乙肝疫苗的安全性已被证实, 但其免疫效果低于健康成年人^[48], 这可能是 HIV 感染者中 OBI 发生率相对较高的原因之一。

(5) 其他人群中 OBI 发生率: 免疫力受影响的人群或易感人群, 如白血病患者、肿瘤患者、肺结核患者、静脉吸毒者、血液透析患者等, 都有关于 OBI 发生率的研究报告。注射吸毒者中 OBI 发生率较高^[49], 肺结核患者中 OBI 发生率相对较低^[50], 肿瘤患者中 OBI 发生率相对较高^[5, 51-52], 血液透析患者中 OBI 发生率在 3% ~ 8%^[53-54], 白血病患者中 OBI 发生率明显高于骨折的对照组 (10.5% 比 2.9%, $P < 0.001$)^[51]。Baghbanian 等^[52] 研究发现 OBI 在血液肿瘤患者中的发生率比在实体瘤患者中稍高 (4.8% 比 4.3%)。见表 5。

3. OBI 传播: 由于 OBI 患者常规 HBsAg 筛查呈阴性而容易被忽视, 其是否存在 HBV 传播可能性更应该引起注意。多数 OBI 患者血液中病毒载量很低, OBI 病原体可以传播给免疫抑制患者, 但是通过输血、母婴传播、医源性途径等能否将 OBI 病原体传播给免疫力正常的受血者、新生儿或患者尚无定论, 有待进一步研究。

OBI 献血者能否将 HBV 传播给受血者一直是关注的焦点。Bouike 等^[55] 研究表明, 虽然 OBI 献血者中 HBV 的 DNA 水平很低, 但是 HBV 还是通过输血传染给了受血者。有研究表明带有抗-HBs 的 OBI 患者血液可能不具有传染性, 而仅含有抗-HBc 或除 DNA 外没有其他血清学标志物的 OBI 患者血液具有传染性^[56]。Lieshout-Krikke 等^[57] 对接受 OBI 献血者血液的受血者进行回顾性研究, 传播概率为 5%。在 HBV 高流行区献血者中 OBI 发生率虽然高, 但中国香港和台湾地区的两项研究表明接受 OBI 献血者血液成分的受血者虽然存在个别输血途径感染, 但传播的可能性极小^[58-59]。OBI 献血者的血制品虽然存在通过血液传播 HBV 的危险性, 但这种危险性与抗-HBs 存在与否以及输入的血浆量有关。

OBI 是否可以通过母婴传播使婴儿发生 HBV 感染, 尚无研究报告。目前的研究只是显示

个别 HBsAg 阳性母亲可以导致接受过免疫阻断的新生儿发生 OBI^[32-33], 但缺乏 OBI 母亲孕产过程中母婴垂直传播的研究报告。

一项关于 OBI 患者和其子的研究报告, OBI 可能通过紧密接触传播 HBV。尽管 OBI 患者的孩子进行了乙肝疫苗注射, 但还是发生了 HBV 感染, 经过 HBV 序列比对发现父亲体内的 HBV 是其子 HBV 感染的来源, 表明 OBI 可能通过密切接触传播, 并表现为显性感染^[60]。

通过输血、器官移植和血液透析传播 OBI 的重要性已被广泛认可, OBI 传播可能性与被感染者接触的病毒含量及其免疫状态有关。由表 3 ~ 5 可见因未检出 HBsAg 而认定为无 HBV 感染的 OBI 患者, 在就诊过程中是有可能通过医源性途径传播 HBV 的。因此, 提高 OBI 的检出率和寻找预防 OBI 患者传播 HBV 的方法应引起关注。

综上所述, OBI 影响临床诊断和血液安全, 与肝损伤严重程度有一定相关性。OBI 不仅存在于 HCV、HIV 感染者及肿瘤、透析患者等人群中, 也在健康人群中存在并有传播的可能性。因此, OBI 需进一步引起大家的关注, 研究更加敏感的 HBV 检测方法以减少 HBV 的漏检, 研发 HBV 新疫苗以

表 3 HCV 感染者中 OBI 的发生率

第一作者	发表年份	国家或地区	研究对象数量	OBI 发生率 (%)
Mandour ^[36]	2015	埃及	210(慢性感染者)	25.238(53/210)
Vakili ^[37]	2013	伊朗	50(慢性感染者)	36.000(18/50)
Jang ^[38]	2011	韩国	32(慢性感染者)	28.125(9/32)
Chen ^[39]	2010	中国台湾	126(慢性感染者)	4.762(6/126)
Hassan ^[40]	2011	埃及	19(HCC 患者)	47.377(9/19)
Tamori ^[41]	2009	日本	50(HCC 患者)	42.000(21/50)

注: OBI: 隐匿性乙肝病毒感染; HCC: 肝细胞癌; HCV: 丙型肝炎病毒

表 4 HIV 感染者中 OBI 的发生率

第一作者	发表年份	国家或地区	研究对象数量	OBI 发生率 (%)
Vargas ^[42]	2016	智利	192	0.000(0/192)
Sadeghi ^[10]	2017	伊朗	172	18.023(31/172)
Oliveira ^[43]	2016	巴西	505	3.762(19/505)
Chadwick ^[44]	2014	英国	335 ^a	4.478(15/335)
Alvarez-Muñoz ^[45]	2014	墨西哥	49	48.979(24/49)
Coffin ^[46]	2014	加拿大	45	42.222(19/45)
Bell ^[47]	2012	南非	298	15.101(45/298)

注: OBI: 隐匿性乙肝病毒感染; HIV: 人类免疫缺陷病毒; ^a: 研究对象均为非洲移民

表 5 其他患者中 OBI 的发生率

第一作者	发表年份	国家或地区	研究对象数量	OBI 发生率 (%)
Asli ^[49]	2016	伊朗	59(HBcAb 阳性吸毒者)	22.034(13/59)
Iglecias ^[50]	2016	巴西	216(肺结核患者)	0.926(2/216)
Zhang ^[51]	2016	中国	256(白血病患者)	10.547(27/256)
Coppola ^[5]	2016	意大利	68(HCC 患者)	19.117(13/68)
Baghbanian ^[52]	2016	伊朗	204(肿瘤患者)	4.412(9/204)
Esmail ^[53]	2016	埃及	144(血液透析患者)	8.333(12/144)
Rastegarvand ^[54]	2015	伊朗	203(血液透析患者)	2.956(6/203)

注: OBI: 隐匿性乙肝病毒感染; HBsAg: 乙肝表面抗原; HBcAb: 乙肝核心抗体

减少OBI的发生,都将对预防OBI起到积极作用。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2008, 49 (4) : 652-657. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.014.
- [2] Huang X, Hollinger FB. Occult hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. J Viral Hepat, 2014, 21 (3) : 153-162. DOI: 10.1111/jvh.12222.
- [3] Wong DK, Fung J, Lee CK, et al. Intrahepatic hepatitis B virus replication and liver histology in subjects with occult hepatitis B infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (3) : 290.e1-3. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.036.
- [4] Fierro NA, Roman S, Realpe M, et al. Multiple cytokine expression profiles reveal immune-based differences in occult hepatitis B genotype H-infected Mexican Nahua patients [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2011, 106 (8) : 1007-1013. DOI: 10.1590/S0074-02762011000800018.
- [5] Coppola N, Onorato L, Iodice V, et al. Occult HBV infection in HCC and cirrhotic tissue of HBsAg-negative patients: a virological and clinical study [J]. Oncotarget, 2016, 7 (38) : 62706-62714. DOI: 10.18632/oncotarget.10909.
- [6] Zaaier HL, Torres P, Ontañón A, et al. Multiple surface antigen mutations in five blood donors with occult hepatitis B virus infection [J]. J Med Virol, 2008, 80 (8) : 1344-1349. DOI: 10.1002/jmv.21233.
- [7] El Chaar M, Candotti D, Crowther RA, et al. Impact of hepatitis B virus surface protein mutations on the diagnosis of occult hepatitis B virus infection [J]. Hepatology, 2010, 52 (5) : 1600-1610. DOI: 10.1002/hep.23886.
- [8] Huang X, Qin Y, Li W, et al. Molecular analysis of the hepatitis B virus presurface and surface gene in patients from eastern China with occult hepatitis B [J]. J Med Virol, 2013, 85 (6) : 979-986. DOI: 10.1002/jmv.23556.
- [9] Svicher V, Cento V, Bernassola M, et al. Novel HBsAg markers tightly correlate with occult HBV infection and strongly affect HBsAg detection [J]. Antiviral Res, 2012, 93 (1) : 86-93. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.10.022.
- [10] Sadeghi A, Shirvani-Dastgerdi E, Tacke F, et al. HBsAg mutations related to occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients result in a reduced secretion and conformational changes of HBsAg [J]. J Med Virol, 2017, 89 (2) : 246-256. DOI: 10.1002/jmv.24623.
- [11] Martin CM, Welge JA, Rouster SD, et al. Mutations associated with occult hepatitis B virus infection result in decreased surface antigen expression *in vitro* [J]. J Viral Hepat, 2012, 19 (10) : 716-723. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01595.x.
- [12] Zhu HL, Li X, Li J, et al. Genetic variation of occult hepatitis B virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (13) : 3531-3546. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3531.
- [13] Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (1) : 591-607. DOI: 10.1074/jbc.M204241200.
- [14] Pollicino T, Raffa G, Costantino L, et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2007, 45 (2) : 277-285. DOI: 10.1002/hep.21529.
- [15] Chen JH, Liu Y, Zhao J, et al. Characterization of novel hepatitis B virus PreS/S-Gene mutations in a patient with occult hepatitis B virus infection [J]. PLoS One, 2016, 11 (5) : e0155654. DOI: 10.1371/journal.pone.0155654.
- [16] Borzooy Z, Jazayeri SM, Mirshafiey A, et al. Identification of occult hepatitis B virus (HBV) infection and viral antigens in healthcare workers who presented low to moderate levels of anti-HBs after HBV vaccination [J]. Germs, 2015, 5 (4) : 134-140. DOI: 10.11599/germs.2015.1081.
- [17] Zhang ZH, Zhang L, Dai Y, et al. Occult hepatitis B virus infection: influence of S protein variants [J]. Virol J, 2016, 13 : 10. DOI: 10.1186/s12985-016-0464-z.
- [18] Liu GC, Sui GY, Liu GY, et al. A Bayesian Meta-analysis on prevalence of hepatitis B virus infection among Chinese volunteer blood donors [J]. PLoS One, 2013, 8 (11) : e79203. DOI: 10.1371/journal.pone.0079203.
- [19] Keechilot CS, Shenoy V, Kumar A, et al. Detection of occult hepatitis B and window period infection among blood donors by individual donation nucleic acid testing in a tertiary care center in South India [J]. Pathog Glob Health, 2016, 110 (7/8) : 287-291. DOI: 10.1080/20477724.2016.1248171.
- [20] Alshayea AI, Eid GE, El-Hazmi MM, et al. Prevalence and characterization of occult hepatitis B infection among blood donors in central Saudi Arabia [J]. Saudi Med J, 2016, 37 (10) : 1114-1119. DOI: 10.15537/smj.2016.10.14708.
- [21] Wang Z, Zeng JF, Li TT, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in a blood donor population born prior to and after implementation of universal HBV vaccination in Shenzhen, China [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16 : 498. DOI: 10.1186/s12879-016-1834-2.
- [22] Pisano MB, Blanco S, Carrizo H, et al. Hepatitis B virus infection in blood donors in Argentina: prevalence of infection, genotype distribution and frequency of occult HBV infection [J]. Arch Virol, 2016, 161 (10) : 2813-2817. DOI: 10.1007/s00705-016-2960-2.
- [23] Olotu AA, Oyelese AO, Salawu L, et al. Occult hepatitis B virus infection in previously screened, blood donors in Ile-Ife, Nigeria: implications for blood transfusion and stem cell transplantation [J]. Virol J, 2016, 13 : 76. DOI: 10.1186/s12985-016-0533-3.
- [24] Kishk R, Nemr N, Elkady A, et al. Hepatitis B surface gene variants isolated from blood donors with overt and occult HBV infection in north eastern Egypt [J]. Virol J, 2015, 12 : 153. DOI: 10.1186/s12985-015-0389-y.
- [25] Larralde O, Dow B, Jarvis L, et al. Hepatitis B escape mutants in Scottish blood donors [J]. Med Microbiol Immunol, 2013, 202 (3) : 207-214. DOI: 10.1007/s00430-012-0283-9.
- [26] Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (3) : 236-247. DOI: 10.1056/NEJMoa1007644.
- [27] Ye XL, Li T, Xu XX, et al. Characterisation and follow-up study of occult hepatitis B virus infection in anti-HBc-positive qualified blood donors in southern China [J]. Blood Transfus, 2016, 15 (1) : 6-12. DOI: 10.2450/2016.0268-15.
- [28] Abbasi S, Makvandi M, Karimi G, et al. The Prevalence of SEN Virus and Occult Hepatitis B (OBI) Virus Infection Among Blood Donors in Ahvaz City [J]. Jundishapur J Microbiol, 2016, 9 (7) : e37329. DOI: 10.5812/jjm.37329.
- [29] Ni YH, Chang MH, Jan CF, et al. Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14 (9) : 1324-1330. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.030.
- [30] Darmawan E, Turyadi, El-Khobar KE, et al. Seroepidemiology and occult hepatitis B virus infection in young adults in Banjarmasin, Indonesia [J]. J Med Virol, 2015, 87 (2) : 199-207. DOI: 10.1002/jmv.24045.
- [31] Utsumi T, Yano Y, Lusida MI, et al. Serologic and molecular characteristics of hepatitis B virus among school children in East Java, Indonesia [J]. Am J Trop Med Hyg, 2010, 83 (1) : 189-193. DOI: 10.4269/ajtmh.2010.09-0589.

- [32] 刘亚琳, 卢颖, 李杰. 乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的新挑战: 隐匿性感染[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(2): 157-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.02.019.
Liu YL, Lu Y, Li J. Occult hepatitis B virus infection: a new challenge for hepatitis B vaccine to block mother-to-child transmission[J]. Chin J Hepatol, 2016, 24(2): 157-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.02.019.
- [33] Lu Y, Liu YL, Nie JJ, et al. Occult HBV infection in immunized neonates born to HBsAg-positive mothers: a prospective and follow-up study[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166317. DOI: 10.1371/journal.pone.0166317.
- [34] Branco F, Mattos AA, Coral GP, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Brazil[J]. Arq Gastroenterol, 2007, 44(1): 58-63. DOI: 10.1590/S0004-28032007000100013.
- [35] Coppola N, Onorato L, Pisaturo M, et al. Role of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42): 11931-11940. DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.11931.
- [36] Mandour M, Nemr N, Shehata A, et al. Occult HBV infection status among chronic hepatitis C and hemodialysis patients in Northeastern Egypt: regional and national overview[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2015, 48(3): 258-264. DOI: 10.1590/0037-8682-0037-2015.
- [37] Vakili Ghartavol Z, Alavian SM, Amini S, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus in plasma and peripheral blood mononuclear cell compartments of patients with chronic hepatitis C infection in tehran-iran[J]. Hepat Mon, 2013, 13(5): e10134. DOI: 10.5812/hepatmon.10134.
- [38] Jang JY, Jeong SW, Cheon SR, et al. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C patients[J]. Korean J Hepatol, 2011, 17(3): 206-212. DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.3.206.
- [39] Chen LW, Chien RN, Yen CL, et al. Therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B virus dual infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2): 259-263. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06006.x.
- [40] Hassan ZK, Hafez MM, Mansor TM, et al. Occult HBV infection among Egyptian hepatocellular carcinoma patients[J]. Virol J, 2011, 8: 90. DOI: 10.1186/1743-422X-8-90.
- [41] Tamori A, Hayashi T, Shinzaki M, et al. Frequent detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma of patients with sustained virologic response for hepatitis C virus[J]. J Med Virol, 2009, 81(6): 1009-1014. DOI: 10.1002/jmv.21488.
- [42] Vargas JI, Jensen D, Sarmiento V, et al. Presence of anti-HBc is associated to high rates of HBV resolved infection and low threshold for Occult HBV Infection in HIV patients with negative HBsAg in Chile[J]. J Med Virol, 2016, 88(4): 639-646. DOI: 10.1002/jmv.24384.
- [43] Oliveira MP, Lemes PS, Matos MA, et al. Overt and occult hepatitis B virus infection among treatment-naïve HIV-infected patients in Brazil[J]. J Med Virol, 2016, 88(7): 1222-1229. DOI: 10.1002/jmv.24462.
- [44] Chadwick D, Doyle T, Ellis S, et al. Occult hepatitis B virus coinfection in HIV-positive African migrants to the UK: a point prevalence study[J]. HIV Med, 2014, 15(3): 189-192. DOI: 10.1111/hiv.12093.
- [45] Alvarez-Muñoz MT, Maldonado-Rodríguez A, Rojas-Montes O, et al. Occult hepatitis B virus infection among Mexican human immunodeficiency virus-1-infected patients[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13530-13537. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13530.
- [46] Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, Osiowy C, et al. Virological characteristics of occult hepatitis B virus in a North American cohort of human immunodeficiency virus type 1-positive patients on dual active anti-HBV/HIV therapy[J]. J Clin Virol, 2014, 60(4): 347-353. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.04.021.
- [47] Bell TG, Makondo E, Martinson NA, et al. Hepatitis B virus infection in human immunodeficiency virus infected southern African adults: occult or overt—that is the question[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e45750. DOI: 10.1371/journal.pone.0045750.
- [48] 徐爱强, 张丽. 中国成年人乙型肝炎疫苗免疫策略的循证与思考[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(6): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.06.001.
Xu AQ, Zhang L. Immunization strategy of hepatitis B vaccine among adults in China: evidence based-medicine and consideration[J]. Chin J Prev Med, 2016, 50(6): 473-477. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.06.001.
- [49] Asli M, Kandelouei T, Rahimyan K, et al. Characterization of occult hepatitis B infection among injecting drug users in Tehran, Iran[J]. Hepat Mon, 2016, 16(3): e34763. DOI: 10.5812/hepatmon.34763.
- [50] Iglecias LM, Puga MA, Pompilio MA, et al. Epidemiological study of hepatitis B virus among prisoners with active tuberculosis in Central Brazil[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(11): 1509-1515. DOI: 10.5588/ijtld.15.0743.
- [51] Zhang ZH, Zhang Y, Xu N, et al. High risk of occult hepatitis B virus infection in leukemia patients from China[J]. Arch Virol, 2016, 162(2): 349-357. DOI: 10.1007/s00705-016-3111-5.
- [52] Baghbanian M, Halvani M, Roghani HS, et al. Prevalence of occult hepatitis B infection in iranian cancer patients before chemotherapy treatment[J]. Arq Gastroenterol, 2016, 53(3): 175-179. DOI: 10.1590/S0004-28032016000300010.
- [53] Esmail MA, Mahdi WK, Khairy RM, et al. Genotyping of occult hepatitis B virus infection in Egyptian hemodialysis patients without hepatitis C virus infection[J]. J Infect Public Health, 2016, 9(4): 452-457. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.11.018.
- [54] Rastegarvand N, Makvandi M, Samarbafzadeh A, et al. Molecular characterization of Pre-Core/Core and S region of hepatitis B virus in hemodialysis patients with occult hepatitis B infection[J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(10): e23686. DOI: 10.5812/jjm.23686.
- [55] Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, et al. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan[J]. Transfus Med, 2011, 21(2): 107-115. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2010.01057.x.
- [56] Said ZNA. An overview of occult hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(15): 1927-1938. DOI: 10.3748/wjg.v17.i15.1927.
- [57] Lieshout-Krikke RW, van Kraaij MG, Danovic F, et al. Rare transmission of hepatitis B virus by Dutch donors with occult infection[J]. Transfusion, 2016, 56(3): 691-698. DOI: 10.1111/trf.13401.
- [58] Yuen MF, Wong DK, Lee CK, et al. Transmissibility of hepatitis B virus (HBV) infection through blood transfusion from blood donors with occult HBV infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(5): 624-632. DOI: 10.1093/cid/ciq247.
- [59] Su TH, Chen PJ, Chen TC, et al. The clinical significance of occult hepatitis B transfusion in Taiwan—a look-back study[J]. Transfus Med, 2011, 21(1): 33-41. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2010.01036.x.
- [60] Hu LP, Liu DP, Chen QY, et al. Occult HBV infection may be transmitted through close contact and manifest as an overt infection[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0138552. DOI: 10.1371/journal.pone.0138552.

(收稿日期: 2016-12-05)

(本文编辑: 王岚)