

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.024

隐匿性乙型肝炎病毒感染的输血传播风险及防范

王全慧, 潘彤 综述, 樊晶[△] 审校
天津市血液中心, 天津 300110

摘 要:乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国重大的公共卫生问题,也是输血安全领域的焦点之一。隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)是 HBV 感染的一种特殊的临床类型,其特征是在血清或肝脏中检测到 HBV DNA,但乙型肝炎表面抗原(HBsAg)呈阴性。对献血者进行 HBsAg 检测尤其是核酸检测(NAT)能有效地控制大多数 HBV 传播,但是残余传染风险依然存在。OBI 献血者是潜在的 HBV 传染源,含有极低病毒载量的 HBV DNA,即使是高度敏感的单人份核酸检测(ID-NAT)也可能是间歇性检测到或无法检测到。目前对于 OBI 检测缺乏一种标准化的、经过验证的有效方法。为了提高 OBI 检测的准确度,需要开发更灵敏、标准化和有效的 HBsAg、HBV DNA 的检测方法;同时还要深入地了解 OBI 发展机制,准确诊断 OBI 以提高输血安全性。

关键词:隐匿性乙型肝炎病毒感染; 核酸检测; 病毒载量; 灵敏度; 乙型肝炎病毒

中图分类号:R457.1;R512.62 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)06-0838-05

Risk and prevention of blood transfusion transmission of occult hepatitis B virus infection
WANG Quanhui, PAN Tong, FAN Jing[△]
Tianjin Municipal Blood Center, Tianjin 300110, China

Abstract: Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health problem in China and is also one of the focal points in the field of blood transfusion safety. Occult hepatitis B virus infection (OBI) is a specific clinical type of HBV infection, which is characterized by detecting hepatitis B virus (HBV) DNA in serum or liver, but hepatitis B surface antigen (HBsAg) is negative. HBsAg testing of blood donors, especially nucleic acid testing (NAT), effectively controls the majority of HBV transmission, but the risk of residual infection still remains. The OBI blood donors are the potential infection sources of HBV, OBI donors contain HBV DNA with very low viral load, and even a highly sensitive individual donation nucleic acid test (ID-NAT) may be intermittent or undetectable. It is currently lack of a standardized, validated and effective method for OBI testing. In order to improve the accuracy of OBI detection, more sensitive, standardized and effective HBsAg and HBV DNA detection methods need to be developed; at the same time, the development mechanism of OBI should be deeply understood to accurately diagnose OBI for improving the safety of blood transfusion.

Key words: occult hepatitis B infection; nucleic acid testing; viral load; sensitivity; hepatitis B virus

乙型肝炎表面抗原(HBsAg)是世界卫生组织(WHO)公认的判断乙型肝炎病毒(HBV)感染的关键指标,也是大多数国家用于血液筛查、临床诊断的重要指标。随着分子生物学诊断应用于 HBV DNA 检测,部分献血者 HBsAg 检测阴性,但体内却仍然存在较低水平的 HBV DNA。基于其隐匿性的特点,隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)者不容易被早期发现和治疗,导致感染者隐匿性肝损伤。本文就 OBI 的概念、发生的分子机制、输血传播风险及防范等方面逐一进行综述。

1 OBI 概述

OBI 定义为排除 HBV 感染的窗口期,肝脏存在有复制能力的 HBV DNA[即游离型共价闭合环状 DNA(cccDNA)]和(或)血液中存在 HBV DNA。尽

管 OBI 患者在肝脏中存在活跃的 HBV DNA 复制,但血液中的 HBsAg 为阴性,HBV DNA 只能间歇性检测到。根据 HBV 特异性抗体谱,OBI 可分为血清学阳性的 OBI 即乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)和(或)乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)阳性,以及血清学阴性的 OBI 即抗-HBc 和抗-HBs 阴性。此外,还有一个 OBI 患者亚组被称为“假 OBI”,这是 HBsAg 突变的携带者,但在一些常规检测方法中无法识别。这些病例表现出 HBV DNA 水平升高,类似于在 HBsAg 阳性的 HBV 感染中发现的 DNA 水平^[1]。这些患者被 S 基因突变的变异株感染,被称为“逃逸变异”。

OBI 的诊断是基于 HBsAg 阴性个体血液标本或肝组织中 HBV DNA 的检测。肝脏标本中 HBV DNA 的检测结果为金标准。研究发现,HBV DNA

[△] 通信作者, E-mail: fanjing668@sina.com。

一般仅在血清/血浆中间歇性地检测到,通常小于 200 IU/mL(约 1 000 copy/mL)。但事实上,在超过 90% 的 OBI 受试者中,血清 HBV DNA 仅为 20 IU/mL 左右。

2 OBI 发生的分子机制

2.1 病毒因素 HBV 是高度变异的 DNA 病毒,基因突变频繁发生。首先 HBsAg 主要亲水区(MHR, aa100~169)尤其是 a 抗原决定簇(aa124~147)发生的点突变与 OBI 形成密切相关,且存在较高的突变频率。第二,S 区的突变与 HBV 表面蛋白的表达减少有关;在 OBI 患者中经常观察到 preS1/preS2 启动子突变,使得 HBsAg 无法被检测到。第三,在 OBI 患者中发现剪接步骤对 HBV 中的基因表达也有关键影响。第四,表观遗传学修饰可以在不改变其核苷酸序列的情况下改变基因的表达模式^[2]。在 HBV 双链 DNA 启动子区和增强子区含有 3 个主要的 CpG 岛^[3],一般呈非甲基化状态,一旦出现甲基化则导致基因转录的沉寂。

2.2 宿主因素 HBV cccDNA 以微小染色体形式稳定地存在于肝细胞核中。由于肝细胞较长的半衰期,一旦感染 HBV 即使发挥有效的免疫控制,病毒也可能会携带终生。绝大多数 OBI 患者的肝脏中 HBV cccDNA 水平较低,但对其 HBV 病毒株进行体外培养时发现,cccDNA 可完全恢复复制、转录和合成蛋白的能力。在宿主控制 OBI 过程中,除了 T 细胞免疫,B 细胞体液免疫反应也起很重要的作用。在接受 B 细胞选择性单克隆治疗(例如利妥昔单抗和非肿瘤单抗)的患者中可频繁地观察到 HBV 再激活^[4]。

2.3 共同感染 研究显示,在合并其他病毒感染的情况下,HBV 的复制表达可能会受到影响。特别是感染丙型肝炎病毒(HCV),核心蛋白通过与 HBX 蛋白和聚合酶之间的相互作用来抑制 HBV 基因表达和复制^[5],HCV 的非结构蛋白 2(NS2)及 NS5A 也会干扰 HBV 的复制,从而导致 OBI 感染发生。

3 不同人群中 OBI 流行率

OBI 在世界上广泛存在,在 HBV 流行率高的地区,献血人群中 OBI 的流行率也较高。有研究发现英格兰献血者 OBI 流行率极低,小于 0.001%^[6]。在美国、中欧、北欧和地中海区域等国家献血者中 OBI 流行率为 0.002%~0.070%^[7-9]。西太平洋和亚马逊地区的 HBV 流行率要高于欧美地区^[10]。据巴西、阿根廷、日本、东南亚国家等报告,献血者 OBI 流行率为 0.012%~2.6%^[11]。撒哈拉以南非洲地区的 HBV 流行率在非洲最高^[12-16]。我国幅员辽阔,人口众多,是 HBV 高发区。HBV 感染流行率越高的人群往往会有越多的 OBI 患者。江苏省、安徽省、河南省及山东青岛等省市最近几年内的报道数据显示献血者

OBI 的流行率为 0.017%~0.054%^[17-20],低于上海、云南、重庆、浙江温州等南方地区的数据^[21-24]。

最近,南京医科大学第一附属医院徐华国团队发表了一项关于全球 OBI 流行率的荟萃分析,结果显示:一般人群中 OBI 总流行率为 0.82%,艾滋病患者中为 16.26%,其他肝病患者的 13.99%,血液透析患者中为 4.25%,有其他风险因素的患者中为 5.14%^[22]。

4 OBI 引发输血后 HBV 感染的风险

HBsAg 阴性而 HBV DNA 阳性的血液成分是具有传染性的,可通过输血途径传播并在临床得到了确认,但仍是极少报道的事件。在 CANDOTTI 等^[26]的一项研究中,斯洛文尼亚 3 例 HBsAg 阴性重复献血者使用高度敏感核酸检测(NAT)未发现 HBV DNA,31 例受血者输注了其血液及血液成分,其中有 9 例受血者(29%)被确定为感染了 HBV。但如果排除 7 例抗-HBs 阳性的受者,感染比例增加到 37.5%。有研究认为 OBI 是输血传播链上不可忽视的传染源,可通过输血传播感染^[27]。最近开发了一个数学模型来估计与 OBI 相关的输血残余传播风险,该模型基于随机选择的 OBI 供体中病毒载量的概率分布,给定的病毒载量未被 NAT 检测到的概率,以及该病毒载量导致受体感染的概率,该模型估计单人份核酸检测(ID-NAT)(95%LOD;3.4 IU/mL)检测阴性的 OBI 献血者血液可能使受血者输注含有 20 mL 血浆的红细胞而导致感染的概率为 3.3%,输注 200 mL 新鲜冰冻血浆而导致感染的概率估计增加到 14%^[28]。

5 OBI 输血传播风险防范

5.1 检测 HBsAg 的超敏方法 HBsAg 检测血清学方法包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、化学发光免疫分析(CLIA),这是血液筛查最常用的检测方法。目前大多数试剂检测下限为 50 mIU/mL。最近开发了具有更高灵敏度的测定 HBsAg 的检测方法,结合化学发光酶免疫分析法(CLEIA)和免疫复合物转移方法的半自动免疫分析系统(ICT-CLEIA),检测限为 0.5 mIU/mL。这种检测方法可用于自限性 HBV 患者,识别 cccDNA 转录活性和最小 HBV 复制,以检测 OBI。SHINKAI 等^[29]对 120 例接受全身化疗的血液病患者进行的一项研究显示:通过 HBV DNA 检测发现有 13 例患者存在 HBV 的再活化。ICT-CLEIA 试验在这 13 例出现 HBV 再激活的患者中检测到 12 例 HBsAg 阳性,甚至有 2 例 HBsAg 阳性出现在 HBV DNA 升高之前。因此,ICT-CLEIA 检测方法成为一种新的超灵敏的 HBsAg 检测方法,并可能将窗口期(WP)降低至 14 d。

HBsAg 试剂除了具有高灵敏度外,对检测 S 区逃逸变异的能力也不同。为了对这些变异进行最佳

检测,HBsAg 检测必须使用针对 HBsAg 多个表位的抗-HBs 探针的检测方法,以确保检测到 HBV S 变异。此外,HBsAg 检测失败的另一个原因可能是抗-HBs 存在时,HBsAg-HBsAb 免疫复合物的形成。在这种情况下,如果使用能够将 HBsAg 从免疫复合物中分离出来的方法检测,一些 OBI 患者可能会发现 HBsAg 呈阳性^[30]。

5.2 抗-HBc 筛查 抗-HBc 与 HBV 感染相关,是 HBV 感染后最早出现的特异性抗体。对献血者、器官捐献者、接受免疫抑制剂治疗的个体进行流行病学调查时,抗-HBc 检测可用作诊断 OBI 的替代血清学标志物。研究发现在 HBsAg 阴性和抗-HBc 阳性的人群中,有 0%~4.6% 检测到 HBV DNA,中位患病率为 1%。在 HBV 感染低流行国家根据流行病学背景,酌情实施抗-HBc 筛查。在加拿大、法国、德国、爱尔兰、荷兰和美国等一些中等/低流行国家,普遍的抗-HBc 筛查造成的献血者损失是可以承受的^[31]。另外一些国家为了减少献血源流失,在抗-HBc 中引入抗-HBs 检测,但目前对 100 mIU/mL 这个阈值还没有达成一致。日本抗-HBs 要求大于 200 mIU/mL,加拿大为 100 mIU/mL。我国是 HBV 高流行国家,为了防止献血源的大量流失,未将抗-HBc 筛查列入常规检测项目。但基于我国新生儿乙肝疫苗普遍接种近 30 年,将来在青年队伍中开展献血筛查时可考虑增加抗-HBc 检测。

5.3 MP-NAT/ID-NAT 筛查模式灵敏度差异 目前,我国采供血机构普遍采用 HBsAg 和 MP-NAT/ID-NAT 筛查来防止 HBV 输血传播。美国学者的一项关于献血者综合研究表明,在 404 例确认 OBI 献血者中,MP-NAT 混样检测只检测出 43 例(43/404, 10.6%),大多数 OBI 献血者(361/404, 89.4%)只能通过 ID-NAT 检测出^[32]。MP-NAT 为 6 或 8 个供体血浆混合标本检测模式,混样过程中引入的稀释因子降低了 HBV NAT 的灵敏度,所以即使进行 NAT 筛查后,OBI 献血者仍然对血液安全构成潜在的威胁。另外,YE 等^[33] 研究中还观察到 MP-NAT 检测阳性的 42 个 pool,拆分检测时未检出阳性标本,当使用定量 PCR(qPCR)和巢式 PCR 检测时,17 份标本被确定为 OBI。在低流行的发达国家,HBsAg、抗-HBc 和 HBV NAT 的实施提供了最佳的血液安全水平,能筛查出急性感染的早期阶段,可检测到潜在的间歇性病毒血症的隐匿性感染以及病毒变异。此外,在中度和高流行率国家由于抗-HBc 还不能实施,ID-NAT 应该是首选。

5.4 血液制品的病毒灭活 对血液制品进行病毒灭活是保证输血安全的另一道防线,是输血领域研究的热点。OBI 通过输血方式传播 HBV 是一项重要的公

共卫生问题,即便在发达国家也存在输血传播的风险,因为导致人类 HBV 感染的最低病毒载量低于当前使用的最敏感 NAT 的检测下限。在血液制品制备过程中或者临床输血前实施病原体灭活程序,既能保障血液成分又能降低感染性疾病传播的概率,可以最大程度上保证输血安全性。目前国内采供血机构广泛使用的有亚甲蓝光化学法血浆病毒灭活技术。亚甲蓝是一种光敏剂,可以与病毒的核酸以及病毒的脂质包膜相结合,在可见光的作用下发生化学反应,使病毒的核酸断裂,包膜结构破损,从而达到病毒灭活的效果。病原体灭活技术不仅能有效灭活血浆中常见的重要病毒如 HBV、HCV、人类免疫缺陷病毒和人类 T 细胞白血病病毒(HTLV)等,也被证实可以有效去除包括西尼罗病毒(WNV)、登革病毒(DENV)、寨卡病毒(ZKV)以及新型冠状病毒(SARS)。在发达国家,病原体灭活技术目前应用于新鲜冰冻血浆和血小板浓缩物,但仍无法用于红细胞浓缩物。对经过处理后血液成分功能方面的影响,也存在一些争议。

6 OBI 对乙肝消除战略的挑战

2016 年,WHO 通过了《全球卫生部门战略》,旨在到 2030 年消除病毒性肝炎。WHO 的目标是到 2030 年将肝炎发病率减少到 90 万例,并将每年因肝炎死亡的人数从 140 万例减少到 50 万例。为此目的,WHO 正在帮助不同的国家制定肝炎控制规划。文件列出了到 2030 年消除肝炎的 5 个领域,其中大多数以 HBV 为目标。重点领域如下:(1)扩大针对 HBV 的疫苗接种覆盖率及实行病原体减少程序;(2)预防 HBV 性传播;(3)减少静脉注射传播;(4)降低 OBI 伤害和减少合并感染;(5)扩大对 HBV 和 HCV 的检测和治疗。除了增加预防性疫苗接种的覆盖率之外,WHO 还建议增加对 HBV 感染的早期诊断和治疗。提高 HBsAg 检测诊断的灵敏度也将有助于检测“假 OBI”,检测 HBV DNA 最敏感的方法通常用于血液筛查。在与 OBI 和消除 HBV 有关的主要挑战中,有以下几方面的需求:开发检测 OBI 的灵敏度更高、特异度更高和标准化的检测方法;可以通过筛查抗-HBc、HBV DNA(0.15 IU/mL)或病原体减少法处理血液成分来提高血液安全性;开发出旨在消除 cccDNA 及其相关表观遗传变化的治疗方法,以减少临床进展和 OBI 传播。

7 总 结

我国是 HBV 感染高流行地区,OBI 在输血安全中的隐患不容忽视,在献血人群中潜在相当数量的 OBI 患者,对输血安全造成极大威胁。目前还存在以下 3 方面问题:(1)国外已经对 OBI 献血者造成感染的临床病例进行了深入研究,但目前我国 OBI 献血者造成的输血传播风险尚无临床数据,需要采供血机构

联合临床用血单位开展输血后风险评估的研究,监测 OBI 引发的输血传播风险。(2)同时也应该开发更灵敏、标准化和经过验证的检测 HBsAg 的方法,包括检测 HBV S 变异体和存在抗-HBs 免疫复合物中的 HBsAg。(3)提高核酸检测灵敏度。防止输血传播 HBV 所需的 NAT 灵敏度需要从目前的 3.4 IU/mL 降低到一个新的检测下限(0.15 IU/mL)。实施有效的血液安全监测体系,包括系统地收集和长期存储患者的输血前血浆标本,用于 HBV 传播监测和患者的治疗管理。OBI 感染者情况错综复杂,应该综合各种检测技术对献血者的血液质量进行全方位的监测、评估,以保证临床用血安全。

参考文献

[1] OCANA S, CASAS M L, BUHIGAS I, et al. Diagnostic strategy for occult hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 1553-1557.

[2] MORALES-ROMERO J, VARGAS G, GARCÍA-ROMÁN R. Occult HBV infection; a faceless enemy in liver cancer development[J]. *Viruses*, 2014, 6(4): 1590-1611.

[3] NILLER H H, AY E, BANATI F, et al. Wild type HBx and truncated HBx; pleiotropic regulators driving sequential genetic and epigenetic steps of hepatocarcinogenesis and progression of HBV-associated neoplasms[J]. *Rev Med Virol*, 2016, 26(1): 57-73.

[4] LOOMBA R, LIANG T J. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (6): 1297-1309.

[5] KHATTAB E, CHEMIN I, VUILLERMOZ I, et al. Analysis of HCV co-infection with occult hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy [J]. *J Clin Virol*, 2005, 33(2): 150-157.

[6] HARVALA H, REYNOLDS C, GIBNEY Z, et al. Hepatitis B infections among blood donors in England between 2009 and 2018: Is an occult hepatitis B infection a risk for blood safety? [J]. *Transfusion (Paris)*, 2021, 61 (8): 2402-2413.

[7] RAMACHANDRAN S, GROVES J A, XIA G L, et al. Recent and occult hepatitis B virus infections among blood donors in the United States [J]. *Transfusion (Paris)*, 2019, 59(2): 601-611.

[8] GONZLEZ R, BAREA L, ARRUGA A, et al. Overt and occult hepatitis B among immigrants and native blood donors in Madrid, Spain [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2020, 7: 2049936120982122.

[9] LELIE N, BRUHN R, BUSCH M, et al. Detection of different categories of hepatitis B virus (HBV) infection in a multi-regional study comparing the clinical sensitivity of hepatitis B surface antigen and HBV-DNA testing [J].

Transfusion (Paris), 2017, 57(1): 24-35.

[10] World Health Organization. Hepatitis B [EB/ OL]. (2020-07-27) [2023-08-05]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

[11] NISHIYA A S, LEVI J E, DE ALMEIDA-NETO C, et al. Occult and active hepatitis B virus detection in donated blood in São Paulo, Brazil [J]. *Transfusion (Paris)*, 2021, 61(5): 1495-1504.

[12] MOHAMED Z, KIM J U, MAGESA A, et al. High prevalence and poor linkage to care of transfusion-transmitted infections among blood donors in Dar-es-Salaam, Tanzania [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(6): 750-756.

[13] BADAWI M M, ATIF M S, MUSTAFA Y Y. Systematic review and meta-analysis of HIV, HBV and HCV infection prevalence in Sudan [J]. *Virol J*, 2018, 15(1): 148.

[14] ELTOM K, ALBEELY A, EL HUSSEIN A R M, et al. Occult hepatitis B virus infection in Sudan; a systematic review and Meta-analysis [J]. *JGH Open*, 2020, 4(5): 800-807.

[15] PELIGANGA L B, MELLO V M, DE S P, et al. Transfusion transmissible infections in blood donors in the province of biangola, during a 15-year follow-up, imply the need for pathogen reduction technologies [J]. *Pathogens*, 2021, 10(12): 1633-1642.

[16] AKINTULE O A, OLUSOLA B A, ODAIBO G N, et al. Occult HBV infection in Nigeria [J]. *Arch Basic Appl Med*, 2018, 6(1): 87-93.

[17] 蒋菲菲, 吕蓉, 李敏, 等. 华东地区献血者人群隐匿性乙型肝炎病毒感染及 S 区变异分析 [J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(7): 762-766.

[18] 王娜, 方建华, 刘玉振. 乙肝表面抗原阴性核酸阳性无偿献血者的特点 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(25): 4753-4756.

[19] 马维娟. 青岛地区无偿献血者 HBV 感染的人群特征及病毒特征分析 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.

[20] 张毓, 孙国栋, 张丽, 等. 献血人群隐匿性乙型肝炎的血清学分布特征分析 [J]. *临床输血与检验*, 2019, 21(5): 480-485.

[21] 晁春梅, 喂传香, 金正英, 等. 2015—2019 年云南省献血者血清阳性隐匿性乙型肝炎病毒感染流行病学特征 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(5): 650-652, 669.

[22] YE X L, LIU L H, CHEN L N, et al. High-Frequency notable HBV mutations identified in blood donors with occult hepatitis B infection from heyuan city of southern China [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 754383.

[23] 孙妮, 谢毓滨, 张会平, 等. 长沙地区无偿献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染情况分析 [J]. *实用预防医学*, 2022, 29(5): 560-563.

[24] 张琼, 张锋, 蔡淑锋, 等. 温州地区献血者隐匿性乙型肝炎流行病学特征 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2019, 46(3): 228-230.

[25] JI D Z, PANG X Y, SHEN D T, et al. (下转第 861 页)

tions in ANAPC1, encoding a scaffold subunit of the anaphase-promoting complex, cause rothmund-thomson syndrome type 1[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(3): 625-630.

[6] WANG L L, GANNAVARAPU A, KOZINETZ C A, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome[J]. *J Nat Cancer Insti*, 2003, 95(9): 669-674.

[7] SALIH A, INOUE S, ONWUZURIKE N. Rothmund-Thomson syndrome (RTS) with osteosarcoma due to RECQL4 mutation[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 23: 1-4.

[8] LU L, JIN W, LIU H, et al. Aging in Rothmund-Thomson syndrome and related RECQL4 genetic disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33: 30-35.

[9] SIMON T, KOHLHASE J, WILHELM C, et al. Multiple malignant diseases in a patient with Rothmund-Thomson syndrome with RECQL4 mutations: case report and literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(6): 1575-1579.

[10] MARTINS D J, DI LAZZARO FILHO R, BERTOLA D R, et al. Rothmund-Thomson syndrome, a disorder far from solved[J]. *Front Aging*, 2023, 4: 1296409.

[11] 刘素琴, 赵天恩. Rothmund-Thomson 综合征 1 例[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2015, 31(11): 695-697.

[12] 王思思, 易晓青, 肖延凤. Rothmund-Thomson 综合征伴 RECQL4 基因突变 1 例[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(1): 113-114.

[13] 王政强, 于红刚. Rothmund-Thomson 综合征责任基因 RECQL4 与肿瘤关系的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(1): 36-39.

[14] SUTER A A, ITIN P, HEINIMANN K, et al. Rothmund-Thomson syndrome: novel pathogenic mutations and frequencies of variants in the RECQL4 and USB1 (C16orf57) gene[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2016, 4(3): 359-366.

[15] YADAV S, THAKUR S, KOHLHASE J, et al. Report of two novel mutations in Indian patients with Rothmund-Thomson syndrome[J]. *J Pediatr Genet*, 2019, 8(3): 163-167.

[16] MARMOLEJO CASTAÑEDA D H, CRUELLAS LAPENA M, CARRASCO LÓPEZ E, et al. A case of Rothmund-Thomson syndrome originally thought to be a case of Bloom syndrome[J]. *Fam Cancer*, 2023, 22(1): 99-102.

[17] YANG J Y, SOHN Y B, LEE J S, et al. Rare presentation of Rothmund-Thomson syndrome with predominantly cutaneous findings[J]. *JAAD Case Reports*, 2017, 3(3): 172-174.

[18] PIARD J, ARAL B, VABRES P, et al. Search for RECQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes [J]. *Clin Genet*, 2015, 87(3): 244-251.

[19] GUI B H, SONG Y N, HU X Y, et al. Novel pathogenic RECQL4 variants in Chinese patients with Rothmund-Thomson syndrome[J]. *Gene*, 2018, 654: 110-115.

[20] VAN RIJ M C, GRIJSEN M L, APPELMAN-DIJKSTRA N M, et al. Rothmund-Thomson syndrome and osteoma cutis in a patient previously diagnosed as COPS syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(2): 279-283.

(收稿日期: 2023-08-06 修回日期: 2024-01-24)

(上接第 841 页)

Global prevalence of occult hepatitis B: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(3): 317-329.

[26] CANDOTTI D, ASSENNATO S M, LAPERCHE S, et al. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose[J]. *Gut*, 2019, 68(2): 313-321.

[27] MAK L Y, WONG D K H, POLLICINO T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 952-964.

[28] WEUSTEN J, VAN DRIMMELEN H, VERMEULEN M, et al. A mathematical model for estimating residual transmission risk of occult hepatitis B virus infection with different blood safety scenarios [J]. *Transfusion (Paris)*, 2017, 57(3pt2): 841-849.

[29] SHINKAI N, KUSUMOTO S, MURAKAMI S, et al. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay[J]. *Liver Int*, 2017, 37(8): 1138-1147.

[30] MATSUMOTO A, IMAIZUMI M, TANAKA Y, et al. Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface antigen, including that complexed with hepatitis B surface antibody[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(3): 376-384.

[31] ESPOSITO A, SABIA C, IANNONE C, et al. Occult hepatitis infection in transfusion medicine: screening policy and assessment of current use of anti-HBc testing [J]. *Transfus Med Hemother*, 2017, 44(4): 263-272.

[32] DODD R Y, NGUYEN M L, KRYSZTOF D E, et al. Blood donor testing for hepatitis B virus in the United States: is there a case for continuation of hepatitis B surface antigen detection? [J]. *Transfusion (Paris)*, 2018, 58(9): 2166-2170.

[33] YE X L, ZHAO Y, LI R, et al. High frequency occult hepatitis B virus infection detected in Non-Resolved donations suggests the requirement of anti-HBc test in blood donors in southern China [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699217.

(收稿日期: 2023-08-07 修回日期: 2024-01-20)