

- mas; a case series and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2021, 145(1): 90-98.
- [27] NAMBIRAJAN A, JAIN D. Recent updates in thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor [J]. Semin Diagn Pathol, 2021, 38(5): 83-89.
- [28] SIMEONE N, FREZZA A M, ZAFFARONI N, et al. Tazemetostat for advanced epithelioid sarcoma: current status and future perspectives[J]. Future Oncol, 2021, 17(10): 1253-1263.
- [29] KASHYAP D, RASTOGI S, GARG V, et al. Epithelioid sarcoma and its outcome: a retrospective analysis from a tertiary care center in North India[J]. Future Sci OA, 2022, 8(9): FSO822.
- [30] KURASHIMA K, KASHIWAGI H, SHIMOMURA I, et al. SMARCA4 deficiency-associated heterochromatin induces intrinsic DNA replication stress and susceptibility to ATR inhibition in lung adenocarcinoma [J]. NAR Cancer, 2020, 2(2): zcaa005.
- [31] KUNIMASA K, OKAMI J, TAKENAKA S, et al. Con-
- 临床研究 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.029
- version surgery for advanced thoracic SMARCA4-Deficient undifferentiated tumor with atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin treatment; a case report[J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 2(11): 100235.
- [32] 熊焰, 张波, 聂立功, 等. 胸部 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤的病理诊断与联合免疫检测点抑制剂治疗[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(2): 351-356.
- [33] SHINNO Y, YOSHIDA A, MASUDA K, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in SMARCA4-Deficient thoracic tumor[J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23(5): 386-392.
- [34] NAMBIRAJAN A, DUTTA R, MALIK P S, et al. Cytology of SMARCA4-deficient thoracic neoplasms: comparative analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinomas and SMARCA4-deficient thoracic sarcomas [J]. Acta Cytol, 2021, 65(1): 67-74.
- (收稿日期: 2023-08-04 修回日期: 2024-01-15)

全外显子组测序诊断 Rothmund-Thomson 综合征的临床研究

王晓玲¹, 郭若兰², 王江涛¹, 郭俊², 陈元颖², 郝婵娟²

1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院小婴儿病房, 河南郑州 450000;

2. 北京市儿科研究所出生缺陷遗传学研究北京市重点实验室/国家儿童医学中心遗传与出生缺陷防治中心/儿科重大疾病研究教育部重点实验室/首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045

摘要:目的 探讨 1 例 Rothmund-Thomson 综合征(RTS)患儿的临床表现及诊断, 并进行文献复习, 以提高对该病的认识。方法 分析 2019 年 5 月河南省儿童医院小婴儿病房收治的 1 例 RTS 患儿的临床资料, 抽取患儿及其父母外周静脉血各 2 mL, 利用高通量测序进行一家三口全外显子组测序检测。以 Rothmund-Thomson 综合征、RECQL4 基因、Rothmund-Thomson syndrome、RECQL4 为检索词, 分别在中国知网、万方数据库、PubMed 数据库进行中英文文献检索(检索时间从建库至 2023 年 8 月)。结果 患儿出生后即出现反复腹泻, 生长发育落后, 3 个月后出现颜面部、臀部皮肤色素脱失。测序结果提示 RECQL4 基因存在复合杂合突变:c. 3237-2A>T 和 c. 1593_1594delTC。2 个突变均为数据库和文献未见报道的新突变位点, 分别来自患儿父母。文献检索结果: 符合检索条件的中文文献 10 篇、英文文献 131 篇。结合病例分析和文献复习, 该文主要从临床症状及致病基因突变角度出发, 重点叙述 Rothmund-Thomson 综合征的临床特点、成因、诊断及高肿瘤风险。**结论** RTS 是罕见的常染色体隐性遗传病, 以皮肤异色症、白内障、骨骼发育异常或缺如等为主要临床表现, 并涉及多个系统受累。RECQL4 基因突变检测有助于确诊。该研究发现 2 个新突变丰富了 RECQL4 基因突变谱。

关键词: Rothmund-Thomson 综合征; RECQL4 基因; 全外显子测序; 基因突变; 诊断

中图分类号: R758.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)06-0857-05

Rothmund-Thomson 综合征(RTS)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 1868 年由德国眼科医生 Rothmund 首次报道, 后由英国皮肤科医生 Thomson 等相继描述。RTS 主要临床表现为皮肤异色症, 毛发稀疏, 腹泻, 骨骼发育异常或畸形, 指甲营养不良或牙齿异常, 矮小, 青少年白内障, 早衰, 高肿瘤风险等^[1]。

目前研究认为该病发生与 RECQL4 基因(OMIM: 603780; NM_004260.3)突变有关, 人类基因突变数据库(HGMD)已收录该基因致病或可能致病变异 141 个, 包括错义突变、无义突变、剪接位点突变、小的插入/缺失突变等多种变异类型。本研究通过高通量测序对河南省儿童医院小婴儿病房收治的 1 例先天多

发畸形患儿进行一家三口全外显子组测序,基因结果提示该患儿携带 2 个 RECQL4 基因新突变,分别来自父母双方,最终确诊为 RTS。现将该病例报道如下,以提高对该病的认识,并丰富 RECQL4 基因突变谱。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,女,3 月 24 d,以“腹泻 3 月余,咳嗽 10 d”为代主诉入院;患儿生后数天即出现腹泻,呈黄色稀糊状便,≥10 次/天,量少。体质量增长差,先后在当地医院及诊所治疗,间断口服肠道益生菌、蒙脱石散等治疗(具体用药及剂量不详),患儿腹泻无好转。10 d 前患儿出现咳嗽,呈阵发性连声咳,3~5 声/次,≥10 次/天,有痰不易咳出,无发热、喘息、呼吸困难等,病初在家自行口服金振口服液、氨溴特罗口服液等治疗 3 d,效果差,后至当地医院住院治疗,诊断为“支气管肺炎”,治疗 6 d,给予哌拉西林/他唑巴坦、氨溴索等药物输注(具体用药剂量不详),患儿咳嗽无明显好转,遂转至河南省儿童医院就诊。门诊以“支气管肺炎”收入院。发病来,患儿精神反应一般,食欲欠佳,大便稀,≥10 次/天,小便量减少。患儿系孕 40 周⁺¹ 生产,出生体质量 2 kg,出生后人工喂养,出生后因低出生体质量、四肢畸形在当地新生儿科住院治疗 1 周,好转出院。

入院查体:体质量 3.2 kg,身高 56 cm,神志清楚,精神反应差,营养不良貌,皮下脂肪菲薄,毛发稀疏,面色苍白,颜面部、臀部可见较多片状色素减退斑,双下肢可见 2 处咖啡牛奶斑,头颅无畸形,头围 36 cm,前囟平软,直径 0.8 cm×0.8 cm,口唇稍苍白,口腔黏膜光滑,无高腭弓,颈软,胸廓对称无畸形,三凹征阴性,双肺呼吸音粗,可闻及粗湿啰音,心音有力,HR 140 次/分,律齐,心前区可闻及 2/6 级柔和收缩期杂音,腹软,肝脾肋下未触及,未扪及包块,肠鸣音正常,四肢末梢暖,双手拇指关节缺如,仅有皮瓣与手掌相连,双手其余四肢及双足趾关节无明显畸形,四肢肌张力低,腱反射未引出,不会竖头,追视追听未引出。见图 1~5。



图 1 患儿就诊时颜面部色素脱失斑

入院检查:血尿粪常规、生化全套、甲状腺功能 5 项、血氨、血气分析、血尿遗传代谢检查均未见明显异

常。痰培养显示:大肠埃希菌。心脏彩超显示:卵圆孔未闭,轻度肺动脉高压;腹部彩超未见异常。四肢 X 线片未见关节脱位及骨骼发育异常。



图 2 患儿就诊时臀部色素脱失斑



图 3 1 月后随访时患儿颜面部皮疹改变



图 4 1 月后随访时患儿臀部皮疹改变



图 5 患儿手指发育畸形

1.2 基因检测方法 经患儿父母知情同意和河南省

儿童医院伦理委员会批准,使用 EDTA 抗凝真空管采集患儿及其父母外周血各 2 mL,利用天根生化科技有限公司血液基因组 DNA 提取试剂盒(DP348)进行基因组 DNA 提取。对患儿及父母基因组 DNA,利用 Agilent SureSelect 人外显子组 V6 捕获试剂盒构建文库,使用 Illumina Nova 6000 测序平台进行 2×150 bp 双端测序。测序数据经质量控制、冗余数据过滤、基因组参考序列比对等,得到患儿及父母全外显子组的 SNV 及 Indel 等突变。应用千人基因组数据库(1 000 Genomes)、ExAC、gnomAD 等人群数据库过滤等位基因人群频率大于 5%的突变,应用多个在线预测软件(MutationTaster、SIFT、Polyphen-2、NNSPLICE 等)预测基因突变的有害性,查阅 ClinVar、HGMD 数据库以及 PubMed 中相关文献报道,并依据美国遗传学会(ACMG)2015 年发布的致病变异分级指南^[2],综

合判断突变致病性。

1.3 测序结果 一家三口全外显子组高通量测序结果提示,患儿携带 RECQL4 基因复合杂合突变:c. 3237-2A>T 和 c. 1593_1594delTC,分别遗传自患儿父亲和母亲,并且通过一代测序进行了验证(图 6)。

笔者查阅 dbSNP 数据库、千人基因组数据库、ExAC 数据库以及 gnomAD 数据库,未发现以上 2 个突变的人群频率报道,提示均为罕见变异。检索 HGMD、Clinvar 数据库以及 PubMed,未见到 2 个突变的致病病例报道,鉴定为 RECQL4 基因的 2 个新突变。根据美国遗传学会(ACMG)2015 年发布的致病变异分级指南,c. 3237-2A>T 和 c. 1593_1594delTC 突变均满足 PVS1、PM2、PP3 的致病性证据,评级为致病变异。综合患儿临床表型及 RECQL4 基因结果,确诊为 RTS。

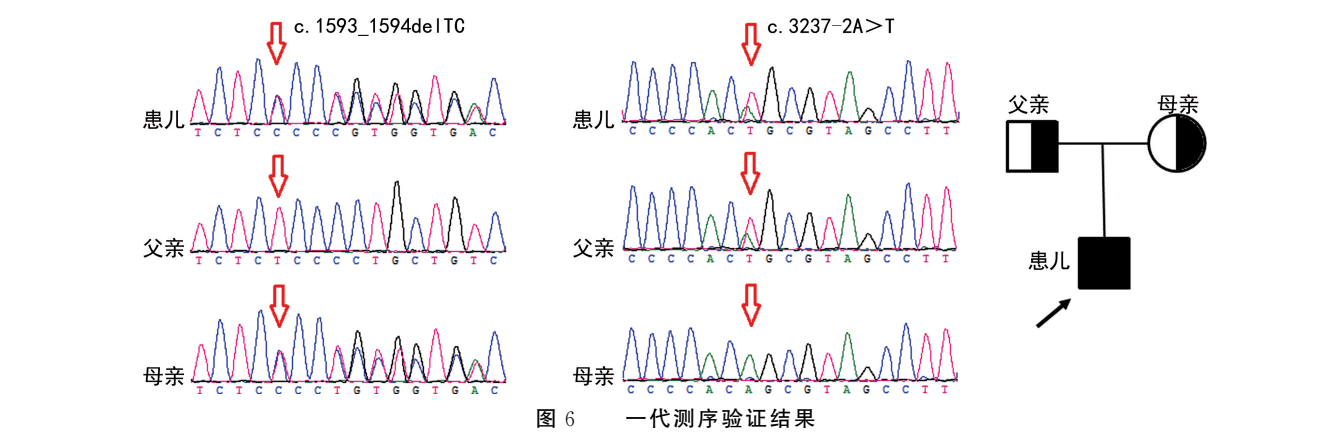


图 6 一代测序验证结果

2 文献复习

分别以 Rothmund-Thomson 综合征、RECQL4 基因、Rothmund-Thomson syndrome、RECQL4 为检索词,在中国知网、万方数据库、PubMed 数据库进行中英文文献检索(检索时间从建库至 2023 年 8 月)。共检索到中文文献 10 篇,英文文献 131 篇,目前共报道 RTS 病例 400 余例^[3]。

2.1 成因 约 60%的 RTS 是由 RECQL4 突变导致,10%的 RTS 是由 ANAPC1 突变导致^[4];通过分子遗传学检测,到目前为止 RTS 分为 2 种临床亚型:RTS-I 型是不常见的亚型(35%~40%),与 ANAPC1 基因突变相关^[5],临床特征包括皮肤异色症、外胚层发育不良和青少年白内障。RTS-II 型较常见(60%~65%),是由于 RECQL4 基因复合杂合突变或纯合突变导致。其临床特征为皮肤异色症、先天性骨缺损和高肿瘤风险^[6-7]。

2.2 诊断 RTS 的诊断取决于临床表现和(或)双等位基因的致病变异。RTS 被认为是一种累及多系统的遗传性皮肤病,高达 90%的患者皮肤损害表现为面部红斑、水肿以及脸颊上的水疱,在出生后的最初几

个月可能会延伸至耳郭、前额、颈部和四肢。随着患儿的生长,皮肤异色症的特征性病变(毛细血管扩张、萎缩、色素沉着过度或色素沉着不足的斑块)会出现,并持续存在;30%的病例可能会出现掌跖角化过度,30%的病例会出现头发和指甲的异常,主要表现为头发细、头发稀疏、局部脱发、指甲营养不良或无甲。其他症状包括身材矮小、骨骼畸形、牙齿发育不全、性腺功能减退、白内障、缺损或圆锥角膜^[8]。对于临床表现提示为 RTS 的患者应尽早进行分子诊断。

2.3 高肿瘤风险 RECQL4 基因突变会导致基因组不稳定,增加恶性肿瘤风险。SIMON 等^[9]提出,RECQL4 截短突变的患者发生癌症的风险较高。骨肉瘤的患病率约为 30%,皮肤癌(鳞状细胞癌)的患病率约为 5%,其他肿瘤包括恶性纤维组织细胞瘤、基底细胞癌、鲍文氏病、骨髓增生异常、急性髓系白血病^[10]。

3 讨论

RTS 多在 3~6 个月发病,典型的临床表现为皮肤异色症,皮肤异色多开始于面部,逐渐发展至四肢、臀部^[11]。婴儿期可出现胃肠道症状,包括长期呕吐腹泻,生长落后,毛发稀疏,牙齿萌出延迟或龋齿,指甲

营养不良,骨骼发育障碍(表现为桡骨缺失或发育不良、拇指缺失等)。约 40% 患者 4~7 岁时发生白内障,晶状体浑浊伴角膜变性;部分患者智力发育正常或低下,性腺发育不良或功能低下^[12]。骨肉瘤或其他恶性肿瘤的发病率明显增高^[13]。本例患儿发病早,主要表现为面部、臀部皮肤异色症样改变,腹泻,拇指畸形,生长发育迟滞,毛发稀疏。随访 1 月后皮肤异色症加重,呈大理石样外观,生长发育明显落后于同龄儿,乳牙未萌出;尚未出现白内障,骨肉瘤及其他恶性肿瘤等,后期需长期随访。

RTS 与 Baller-Gerold 综合征(BGS)和 Rapadilino 综合征在临床表型上有重叠现象^[14]。BGS 是一种罕见的伴有桡骨发育不全和颅缝早闭的常染色体隐性遗传病(OMIM 218600),其临床表现为颅缝早闭,桡骨缺损,生长迟滞^[15]。Rapadilino 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传综合征,其命名来源于主要临床特征的首字母缩略词,包括桡骨发育不良或缺如、髌骨缺如、腭裂或高腭弓、腹泻、关节脱臼、身材矮小、肢体畸形、鼻子细长,智力正常,发病者多为芬兰人^[16]。RTS 与 Rapadilino 综合征鉴别点为皮肤异色症;具有特征性的皮肤异色症可被认为是 RTS 的特殊表现^[17]。RTS 与 BGS 的鉴别点为后者存在颅缝早闭^[18]。但 RECQL4 基因突变可出现在这 3 种疾病中,因此,以上综合征中的基因型与表型之间的相关性需要进一步研究。

RECQL4 基因定位在常染色体 8q24.3,有 21 个外显子,编码包含 1 208 个氨基酸的 RECQL4 蛋白,属于 RECQ DNA 解旋酶家族成员,其功能为在 DNA 复制和修复过程中解开 DNA 双链。RECQL4 基因在保持 DNA 稳定及 DNA 代谢等多个方面有重要作用^[19]。在过去几年积累的证据表明,RECQL4 不仅在癌症发生、发展中起关键作用而且在早衰过程中也发挥重要作用^[20]。

研究表明,RECQL4 基因突变是大多数 RTS 病例的发病原因。本例患儿 RECQL4 基因携带 2 个杂合突变:c. 3237-2A>T 和 c. 1593_1594delTC,分别来自其父亲和母亲,为复合杂合突变,符合常染色体隐性遗传规律。c. 3237-2A>T 为剪接位点变异,位于 19 号外显子 5' 端上游 -2 位,是经典的剪接受体位点。通过 NNSPLICE 0.9 version (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html)、Human Splicing Finder 3.1 (<http://www.umd.be/HSF/HSF.shtm>)等在线软件预测,该位置突变可导致剪接受体位点丧失,发生剪接异常。c. 1593_1594delTC 位于 9 号外显子,为小的缺失突变,可引起基因的编码阅读框发生框移突变。该突变位置序列在多个物种间高度保守,可导致编码氨基酸第 533 位由亮氨酸突变为丙

氨酸,并在突变第 6 位提前出现终止密码子。基因突变后的产物 RNA 预计会通过“无义介导的 mRNA 衰减”机制降解或产生截短蛋白,从而导致等位基因的活性大部分丧失。同时,通过公共数据库与已发表文献的检索,本病例报道的 2 个突变均为之前未报道的新突变,丰富了 RECQL4 基因的突变谱。

4 面临的问题

从首次描述这种疾病至今 100 多年间,大约在 60% 的 RTS 患者中观察到 RECQL4 基因突变,10% 的 RTS 患者存在 ANAPC1 突变,因此约 30% 的患者仍未确诊致病基因,新 RTS 致病基因的鉴定在近些年停滞不前。另外,RTS 患者的 RECQL4 基因突变具有罹患恶性肿瘤的高风险,早期发现肿瘤对患者预后及预期寿命有重要影响。由于这种疾病的罕见性,目前尚未为 RTS-II 型患者制定规范的癌症监测方案。

5 展 望

随着测序技术的发展,与 RTS 相关的新的基因将会被鉴定。而基因型与表型的差异,不同基因变异如何导致相似的临床表现,RTS 相关基因背后是否存在共同机制? 这些问题是进一步研究这种复杂疾病背后的分子和病理生理机制的方向。

综上所述,RTS 综合征是以皮肤异色症为主要表现、并累及多个系统的罕见遗传病,部分患者有白内障、脱发、骨质减少等早衰表现及肿瘤易感性^[13],生存期目前尚缺乏相关数据。RECQL4 基因突变检测有助于确诊本病,基因型与表型之间的关联性仍需进一步研究。

参考文献

- [1] HAYTAÇ M C, OZTUNÇ H, METE U O, et al. Rothmund-Thomson syndrome: a case report[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002, 94(4): 479-484.
- [2] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [3] ZHANG Y, QIN W, WANG H, et al. Novel pathogenic variants in the RECQL4 gene causing Rothmund-Thomson syndrome in three Chinese patients[J]. J Dermatol, 2021, 48(10): 1511-1517.
- [4] JIANG C, ZHANG H, ZHAO C, et al. De novo myelodysplastic syndrome in a Rothmund-Thomson syndrome patient with novel pathogenic RECQL4 variants[J]. Blood Sci, 2023, 5(2): 125-130.
- [5] AJEAWUNG N F, NGUYEN T T, LU L, et al. Muta-

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)