

广东省河源地区献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染的血清学及分子生物学特征分析

刘丽华¹, 叶贤林², 程丽娜¹, 聂湘辉¹, 黄璐¹, 叶登凰¹, 李彤²

(1. 河源市中心血站, 广东河源 517000; 2. 深圳市血液中心, 广东深圳 518035)

摘要: **目的** 了解河源地区献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染 (occult hepatitis B virus infection, OBI) 的情况, 分析其血清学及分子生物学特征。 **方法** 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 和核酸检测 (nucleic acid testing, NAT) 方法筛查河源地区 2016 年 1 月 ~ 2018 年 5 月 44 596 人份无偿献血标本。对 HBsAg-/HBV DNA+ 标本进一步采用电化学发光法进行乙肝病毒血清标志物定性, HBsAg 及抗-HBs 定量检测; 大容量提取 HBsAg-/HBV DNA+ 血浆标本病毒核酸, 采用巢式 PCR 扩增 BCP 和 S 区基因序列, 对 S 片段阳性产物进行基因分型, 同时应用实时荧光定量 PCR (quantitative PCR, qPCR) 测定病毒载量。 **结果** 共确认 69 例 HBsAg-/HBV DNA+ 标本, 其中 OBI 68 例, OBI 检出率为 0.15% (1:656)。OBI 检出率男性高于女性, 高年龄组高于低年龄组, 初次献血者高于重复献血者, 河源籍高于非河源籍, 差异均具有统计学意义 ($\chi^2=4.371, 28.403, 5.157$ 和 $7.378, P=0.037, 0.000, 0.023$ 和 0.007)。病毒载量测定 10 例不可定量, 其余 58 例病毒载量范围为 1.08~1 383.93 IU/ml (中位数 34.38 IU/ml); 不同血清学模式病毒载量分布差异有统计学意义 ($U=333.000, P=0.008$)。43 例可分型的 OBI 标本中, B 基因型 41 例 (95.3%), C 基因型 2 例 (4.7%)。 **结论** 河源地区献血人群 OBI 检出率相对较高, 以 B 基因型为主。应选用灵敏度更高的单人份核酸检测系统以进一步提高 OBI 标本的检出率, 降低经输血传播 HBV 风险。

关键词: 河源地区; 献血者; 隐匿性乙型肝炎病毒感染; 乙肝病毒血清标志物; 聚合酶链反应; 基因型

中图分类号: R512.62; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 04-032-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.008

Analysis of Serological and Molecular Characterization of Occult Hepatitis B Virus Infection among Blood Donors in Heyuan, Guangdong

LIU Li-hua¹, YE Xian-lin², CHENG Li-na¹, NIE Xiang-hui¹, HUANG Lu¹, YE Deng-huang¹, LI Tong²

(1. Heyuan Center Blood Bank, Guangdong Heyuan 517000, China; 2. Shenzhen Blood Center, Guangdong Shenzhen 518035, China)

Abstract: Objective To understand the status of occult Hepatitis B virus infection (OBI) among blood donors in Heyuan and analyze its serological and molecular characteristics. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and nucleic acid testing (NAT) were used to screen the samples of 44 596 voluntary blood donors in Heyuan from January 2016 to May 2018. The samples of HBsAg-/HBV DNA+ were further tested for qualitative Hepatitis B virus serum markers, quantitative HBsAg and anti-HBs by electrochemical luminescence method. HBsAg-/HBV DNA+ plasma was extracted in large capacity for viral nucleic acid, the gene sequences of BCP and S region were amplified by nested PCR, the positive products of S fragment were genotyped, and the viral load was determined by real-time fluorescent quantitative PCR (qPCR). **Results** 69 cases were confirmed with HBsAg-/HBV DNA+, of 68 cases with OBI, OBI detection rate was 0.15% (1:656). OBI detection rate was higher in men than in women, the high age group blood donors was higher than the low age group, the first time blood donors was higher than the repeated blood donors, and the blood donors of Heyuan cadastral was higher than the non Heyuan cadastral, the differences were statistically significant ($\chi^2=4.371, 28.403, 5.157$ and $7.378, P=0.037, 0.000, 0.023$ and 0.007). The viral load of the 58 cases ranged from 1.08 to 1 383.93 IU/ml (median 34.38 IU/ml), the other 10 cases were undetectable. The distribution of viral load in different serological models was statistically significant ($U=333.000, P=0.008$). Of the 43 samples of classifiable OBIs, 41 (95.3%) were of B genotype and 2 (4.7%) were of C genotype. **Conclusion** The OBI detection rate of blood donors was relatively high in Heyuan, B genotype was dominant. Individual-donation nucleic acid detection system with higher sensitivity should be used to further improve the detection rate of OBI specimens and reduce the risk of HBV transmission

基金项目: 河源市社会发展科技计划项目 (项目编号: 河科 [2016]56 号 -66), 深圳市自然科学基金 (项目编号: JCYJ20190806112201646)。

作者简介: 刘丽华 (1985-), 女, 学士, 主管技师, 主要从事输血安全研究, E-mail: llh_2009@126.com。

通讯作者: 叶贤林 (1966-), 男, 硕士, 教授, 主任技师 (三级), 主要从事输血安全研究, E-mail: yexianlin90@hotmail.com。

through blood transfusion.

Keywords: Heyuan; blood donors; occult hepatitis B virus infection; hepatitis B virus serum markers; polymerase chain reaction; genotype

隐匿性乙型肝炎病毒感染 (occult hepatitis B virus infection, OBI) 定义为根据现有检测方法机体 HBsAg 检测阴性, 肝脏和 / 或血液存在 HBV DNA 的一种状态, 根据是否存在血清学标记物抗 -HBe 和 / 或抗 -HBs 分为血清学阳性 OBI 与血清学阴性 OBI^[1]。OBI 可经输血或器官移植等方式传播 HBV, 与慢性肝损伤或肝细胞癌有关; OBI 个体在免疫功能下降或处于免疫抑制状态时可导致 HBV 活化^[2]。迄今为止国内外已对 OBI 在流行病学、发生机制、临床意义等方面做了大量调查研究^[2-5], 但广东河源地区无相关报道。河源市中心血站自 2016 年 1 月 1 日起对所有献血标本在两种酶免试剂检测的基础上增加了 HBV, HCV, HIV 混合分项目核酸检测 (nucleic acid test, NAT), 筛查出了比其他地区更多的 HBsAg-/HBV DNA+ 标本, 提示河源可能为 OBI 流行地区, 输血安全受到严重威胁。为了解本地区献血者 OBI 的血清学及分子生物学流行特征, 为输血安全防控提供数据支撑, 特对 HBsAg-/HBV DNA+ 标本进行了多方法检测和确认, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2016 年 1 月 1 日 ~ 2018 年 5 月 31 日河源市中心血站采集的 47 021 例无偿献血者, 所有献血者经体检、乙肝表面抗原胶体金试纸条快速检测、谷氨酸氨基转移酶 (ALT) 罗氏干式试纸条初筛及血红蛋白初筛合格。采集无偿献血者 EDTA-K₂ 抗凝全血标本两支, 分别用于 NAT (8 ml, 带分离胶) 和 ELISA, ALT (5 ml, 不带分离胶) 检测。所有无偿献血者都签署知情同意书, 符合医学伦理学。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器: 深圳爱康 Xantus44/OH-150 全自动加样仪; UranusAE 268 全自动酶免仪; 德国西门子 BEPIII 全自动酶免分析仪; 深圳迈瑞 BS-420 全自动生化分析仪; 上海浩源 ChiTas BSS1200 全自动血液核酸检测仪; 美国 ABI 7500 是实时荧光定量 PCR 仪; 美国罗氏 Cobas E602 全自动电化学发光分析仪; 美国 ABI9700 巢氏 PCR 扩增仪; 德国 Eppendorf5804 台式离心机; 美国 AgilentMX3005P 实时荧光定量仪; 姜堰市新康医疗 420B 电热恒温水浴锅; 北京百晶六一 2502 水平式电泳仪; 北京鼎国 UV254 暗箱式紫外透射仪; 上海山富 Biotop5C810 凝胶成像系统。

1.2.2 试剂: ELISA 检测试剂: HBsAg 采用法国伯乐及珠海丽珠公司试剂; 抗 -HCV 采用北京万泰及珠海丽珠公司试剂; HIV-Ag/Ab 采用法国伯乐及

珠海丽珠公司试剂; 抗 -TP 采用北京万泰及珠海丽珠公司试剂。ALT 的检测采用迈瑞公司试剂。NAT 采用上海浩源公司试剂。乙肝病毒血清标志物定量采用罗氏公司试剂。病毒提取采用美国罗氏公司 (High Pure Viral Nucleic Acid Large Volume Kit) 试剂。HBV 病毒载量测定采用大连宝生物公司的 Premix Ex Taq(Perfect Real Time)。血源筛查试剂均为国家检定权威机构批检合格产品。

1.3 方法

1.3.1 血清学检测: 采用 2 个不同生产厂家的 ELISA 试剂对所有研究对象标本进行 HBsAg, 抗 -HCV, 抗 -TP 及 HIV-Ag/Ab 检测。如双试剂或任一试剂 S/CO \geq 0.8, 判为不合格; 双试剂 S/CO < 0.8, 判为合格。ALT 速率法检测结果 >50U/L 判为不合格。实验室常规筛查 HBsAg-/HBV DNA+ 的标本外送第三方检验机构广州金域医学检验中心有限公司做电化学发光 HBsAg, 抗 -HBs 定量及 HBeAg, 抗 -HBe, 抗 -HBc 定性检测。

1.3.2 核酸检测: 排除 HBsAg, 抗 -HCV, 抗 -TP, HIV-Ag/Ab 及 ALT 检测不合格标本, 对 ELISA 及 ALT 检测结果合格的 44 596 例标本, 采用上海浩源公司的 ChiTas BSS1200 全自动血液核酸检测仪以 150 μ l \times 8 混样模式提取血浆标本病毒核酸, 进行荧光 PCR HBV, HCV, HIV 分项目检测, 对混样检测阳性的标本进行单人份拆分检测, 拆分阳性判为不合格。对实验室常规筛查 HBsAg-/HBV DNA+ 标本取 2.5 ml 血浆做病毒核酸大容量提取, 提取过程严格按照试剂说明书操作。目的基因扩增及病毒载量测定方法参考文献 [6]。

1.3.3 进化树的构建: 在国际基因库选取 A~I 基因型 HBV 野毒株各 3 例, 用 MEGA7.0 系统进化软件以邻接法验证复数 1 000, 构建系统进化树。

1.3.4 HBsAg-/HBV DNA+ 判定标准: 2 个不同厂家 ELISA 试剂及电化学发光试剂检测 HBsAg 结果均为阴性则判为 HBsAg 确证阴性。对于上海浩源 NAT HBV DNA 阳性的标本, 满足以下 2 种情况的任意一种即为 HBV DNA 确证阳性: ①巢式 PCR S 片段或者 BCP 片段其中 1 个阳性; ②实时荧光定量 PCR (qPCR) 阳性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析, 分类变量资料采用 χ^2 检验, 连续变量资料中两个独立样本非参数检验采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OBI 总体检出情况 2016年1月1日~2018年5月31日共对44 596例ELISA及ALT合格标本进行NAT, 检出浩源HBV DNA阳性标本83例, 其中3例电化学发光法检测HBsAg阳性, 为无症状慢性感染, 69例确认HBsAg-/HBV DNA+。其中1例血清学标志物全阴, 为窗口期感染; 其余68例血清学标志物抗-HBc或抗-HBs阳性, 确认为OBI, OBI检出率为0.15%(68/44 596, 1:656)。

68例OBI献血者包括男性59例(86.8%), 女性9例(13.2%); 初次献血者40例(58.8%), 重复献血者28例(41.2%); 河源籍57例(83.8%), 非河源籍11例(16.2%)。OBI检出率男性高于女性, 初次献血者高于重复献血者, 河源籍高于非河源籍, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄段OBI检出率差异有统计学意义($P<0.05$), 其中18~26岁组检出率最低, 随年龄增长检出率增高。见表1。

表1 OBI在不同性别、年龄及献血次数的献血者中的分布特征

类别	NAT筛查人数 (n=44 596)	OBI人数 (n=68)	检出率	χ^2	P	
性别	男	33 864	59	0.174	4.371	0.037
	女	10 732	9	0.084		
年龄(岁)	18~26	14 594	8	0.055	28.403	0.000
	27~36	13 192	22	0.167		
	37~46	12 409	20	0.161		
	≥47	4 401	18	0.409		
献血次数	初次	20 126	40	0.199	5.157	0.023
	重复	24 470	28	0.114		
户籍	河源	30 566	57	0.186	7.378	0.007
	非河源	14 030	11	0.078		

注: 不同年龄组间OBI检出率两两比较, 除了27~36岁组与37~46岁组比较差异无统计学意义, 其余各组间比较差异均有统计学意义。

2.2 OBI血清学标志物检测情况 OBI血清学模式见表2, 其中抗-HBs-抗-HBc+ 40例(58.8%), 抗-HBs+抗-HBc+ 27例(39.7%), 抗-HBs+抗-HBc- 1例(1.5%)。抗-HBs定量38例(55.9%)小于10 IU/L, 21例(30.9%)为10~100 IU/L, 9例(13.2%)大于100 IU/L。不同血清学模式抗-HBs定量分布差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表2 OBI献血者血清学标志物模式 (n=68)

项目	n	占比(%)
抗-HBs(+)	1	1.5
抗-HBc(+)	10	14.7
抗-HBs(+), 抗-HBc(+)	11	16.2
抗抗-HBe(+), 抗-HBc(+)	30	44.1
抗-HBs(+), 抗-HBe(+), 抗-HBc(+)	16	23.5

表3 不同血清学模式OBI抗-HBs浓度及病毒载量分布情况

项目	血清学模式	n	中位数	范围	U	P
抗-HBs定量(IU/L)	2,5	12	47.71	12.19~>1 000	78.500	0.297
	2,4,5	17	53.85	15.68~>1 000		
病毒载量(IU/ml)	5/4,5	40	44.11	<5~1 383.93	333.000	0.008
	2,5/2,4,5	27	15.16	<5~207.14		

注: 2: 抗-HBs; 4: 抗-HBe; 5: 抗-HBc; 数字及其组合代表相应病原标志物为阳性。

2.3 OBI病毒载量测定情况 见表3。68例OBI标本, 10例不可定量, 其余58例(85%)获得定量结果, 病毒载量范围为1.08~1 383.93 IU/ml(中位数34.38 IU/ml), 见图1。不同血清学模式病毒载量分布差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 OBI PCR检测及基因分型情况 见表4。联合

巢式PCR BCP区, S区扩增及qPCR对实验室常规NAT检测阳性的标本进行确认, 其中三项检测结果均为阳性23例(33.8%), 任意两项阳性48例(70.6%), 任意一项阳性68例(100%)。43例可分型的OBI标本中, B基因型41例(95.3%), C基因型2例(4.7%)。

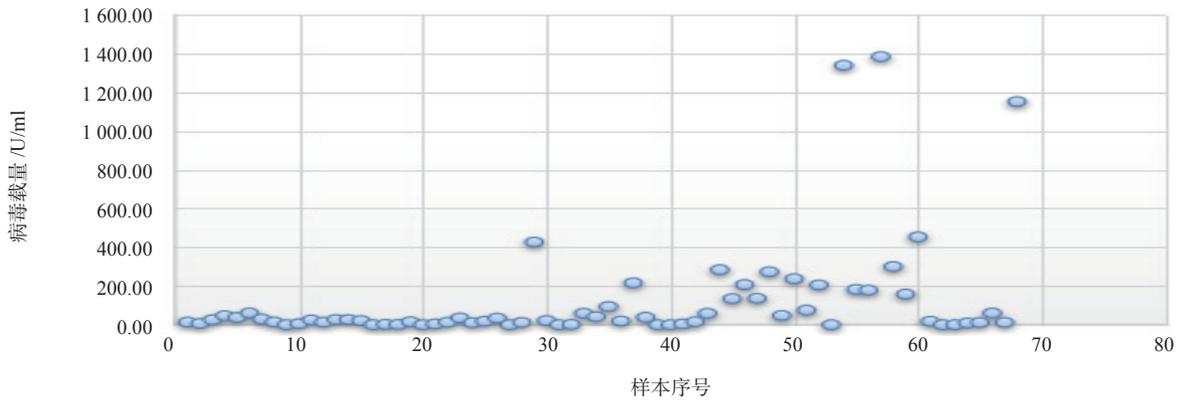


图1 OBI 病毒载量分布图

表4 巢式 PCR 联合 qPCR 检测情况 (n=68)

检测结果	n	合计 [n (%)]
BCP(+)/S(+)/qPCR(+)	23	23(33.8)
BCP(+)/S(+)	27	48(70.6)
BCP(+)/qPCR(+)	25	
S(+)/qPCR(+)	41	
BCP(+)	31	68(100)
S(+)	47	
qPCR (+)	63	

3 讨论

OBI 作为 HBV 感染的一种特殊形式，其流行率根据 HBV 流行病学特点在不同的地理区域和人群之间存在差异。此外，研究所用的检测方法及其特异度和敏感度，选择的被检测材料（例如原样管血浆、血袋浆）等均影响 OBI 的检出率。我国 2 个由国家临床检验中心组织的涉及 826 044 和 1 205 796 标本量的跨越南北多中心联合调查研究显示 OBI 的检出率分别为 0.08%(1:1 200) 和 0.07%(1:1 527)^[7-8]。河源地区献血人群 OBI 检出率为 0.15%(1:656)，高于上述全国平均水平，同时高于同为粤北的韶关（0.09%,1:1 126）^[9]，低于深圳（0.22%，57/26 263）^[6]。本研究在实验室常规筛查方法的基础上分别采用灵敏度更高的电化学发光法、巢式 PCR 及 qPCR 对 HBsAg-/HBV DNA+ 标本进行确认，已最大程度降低了假阳性对 OBI 检出率的干扰。数据统计显示河源籍 OBI 检出率为 0.186%，非河源籍 OBI 检出率 0.078%，与全国平均水平相当，说明河源地区 OBI 检出率偏高的主要原因为河源当地 HBV 感染基数较高。我国总体献血人群献血后 ELISA 检测阳性率为 0.7%^[7]，而河源地区献血人群献血后 ELISA 检测阳性率为 1.11%^[10]，远高于全国平均水平，也提示河源地区 HBV 感染基数较高。深圳献血人群 HBsAg 阳性率低于河源，而同期 OBI 检出率却比河源高^[6]，在两研究对 HBsAg 和 HBV DNA 确认标准及 OBI 判

定标准一致的基础上，分析主要原因为两地采用的 NAT 体系灵敏度有差异，深圳采用灵敏度较高的第二代单人份检测体系，而河源采用的是 8 样本混合检测体系。若河源地区采用单人份 NAT 体系，预计 OBI 检出率将高于深圳报道的 0.22%。这提示目前河源地区采用的 8 样本混合检测体系存在较高的 OBI 血液漏检风险，应选用灵敏度更高的单人份 NAT 系统以进一步提高 OBI 标本的检出率，降低经输血传播 HBV 风险。

与嘉兴地区^[11]报道的相同，本研究 OBI 检出率在不同性别、年龄及献血次数人群间差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ），男性高于女性，初次献血者高于重复献血者，并随年龄增长检出率增高，其中 18~26 岁组检出率最低。1992 年我国把乙肝疫苗纳入免疫规划，18~26 岁年龄段人群为计划免疫后出生群体，推测乙肝疫苗的接种降低了该年龄段献血人群 HBV 感染的风险，与叶贤林、HSU^[6, 12]等研究结论相符。OBI 检出率随年龄增长而增高，提示长期反复暴露在 HBV 环境中是导致 OBI 的一个重要原因。CANDOTTI 等^[13]表示除了撒哈拉以南非洲地区外，OBI 献血者的年龄趋向于 45 岁以上，表明 OBI 处于慢性 HBV 携带后期。本研究统计 OBI 献血者年龄范围为 20~56 岁（中位年龄 38.5 岁，平均年龄 39 岁），不足以说明 OBI 处于慢性 HBV 携带后期的观点。国内报道的 OBI 献血者相对年轻，如江苏平均 36.9 岁^[14]、福建平均 37.4 岁^[15]。有观点认为非洲与东南亚地区 HBV 主要通过母婴垂直传播或者在幼童时期感染，而欧洲地区 HBV 的感染主要是在 15 岁后通过毒品注射或性传播，因此发展为 OBI 的年龄也相对较大^{[16] 40}。此外，不同区域 OBI 感染者的年龄差异是否与不同区域间基因型差异有关有待进一步研究确认。

乙肝病毒血清标志物检测结果显示河源地区 OBI 献血者绝大多数（98.5%）是以抗 -HBc 阳性为主的血清学阳性 OBI，1 例（1.5%）单独抗 -HBs 阳性。

在血清学阳性的 OBI 献血者中, HBsAg 可能在急性 HBV 感染自限性恢复后或慢性 HBV 感染数十年后变为阴性。抗 -HBc 与 HBV 的自然感染有关, 存在于免疫能力正常个体慢性感染的全过程, 即使在感染康复后依然持续存在, 常作为 OBI 的替代检测标记。1 例单独抗 -HBs 阳性献血者出生于实行计划免疫后的 1994 年, 可能为疫苗突破性感染。

澳大利亚 SEED 等^[17] 经过回顾性分析认为绝大多数与 OBI 血液相关的输血感染抗 -HBs 均不高于 10 IU/L。国内外均有报道认为血液中抗 -HBs 大于 100 IU/L 时, 血液是相对安全的^{[18], [16] 190-199}。日本则认为对于抗 -HBc 阳性的血液, 抗 -HBs 大于或等于 200 IU/L 才相对安全^{[16] 190-199}。本研究 59 例 (86.8%) OBI 献血者抗 -HBs 定量小于 100 IU/L, 38 例 (55.9%) 小于 10 IU/L, 提示有较高的经输血传播 HBV 风险。当然, OBI 经输血传播 HBV 的概率应综合考虑献血者、受血者双方的抗体水平, 受血者免疫状态、输入血浆的量以及血液病毒载量等因素。

对河源地区 OBI 标本进行病毒载量测定显示其中 10 例不可定量, 其余 58 例病毒载量中位数为 34.38 IU/ml, 与报道的中位数通常在 10 ~ 50 IU/ml 相符^[13]。血液中 HBV DNA 的持续低水平复制是 OBI 的一大特点, 急性或慢性 HBV 感染后 HBsAg 消失所致 OBI 血清 HBV DNA 水平通常很低^[19]; HBV S 基因剪接突变所致的 OBI 病毒载量低或检测不到, S 基因逃逸突变或启动子突变所致 OBI 病毒载量与显性感染者相当^[1]。推测本研究中 3 例病毒载量大于 1 000 IU/ml 献血者, 可能为 S 基因逃逸突变或启动子突变所致。经统计, 抗 -HBs 阳性 OBI 献血者病毒载量明显低于抗 -HBs 阴性 OBI 献血者 ($U=333.000, P=0.008$)。结合该统计数据, 针对目前受到广泛关注的单检鉴别阴性或混检拆分阴性标本仍存在 HBV 残存风险的问题, 若引入抗 -HBc 及抗 -HBs 检测, 淘汰抗 -HBc+/抗 -HBs- 标本应能进一步降低 HBV 残存风险。

本研究联合巢式 PCR S 区, BCP 区扩增及 qPCR 对实验室常规 NAT 检测阳性的标本进行确认, 其中三项检测结果均为阳性 23 例 (33.8%), 任意两项阳性 48 例 (70.6%), 任意一项阳性 68 例 (100%), 提示联合多种检测方法可以提高 OBI 检出率。基因分型显示 95.3% (41/43) 为 B 基因型, 4.7% (2/43) 为 C 基因型, 2 例 C 基因型献血者户籍分别为河南省与山东省, 符合我国南方 HBV 以 B 型为主的分布规律^[20]。

综上所述: 河源地区献血人群 OBI 检出率相对较高, 以 B 基因型为主。应选用灵敏度更高的单人

份核酸检测系统以进一步提高 OBI 标本的检出率, 降低经输血传播 HBV 风险。

参考文献:

- [1] RAIMONDO G, LOCARNINI S, POLLICINO T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 71(2): 397-408.
- [2] 鲁凤民, 廖昊, 刘永振, 等. 隐匿性乙型肝炎病毒感染再认识[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(5): 445-449.
LU Fengmin, LIAO Hao, LIU Yongzhen, et al. Re-recognition of occult hepatitis B virus infection[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2019, 53(5): 445-449.
- [3] SAMAL J, KANDPAL M, VIVEKANANDAN P. Molecular mechanisms underlying occult hepatitis B virus infection[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2012, 25(1): 142-163.
- [4] 李伟, 武文, 黄象艳. 隐匿性乙肝病毒感染发生机制和临床意义研究进展[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2018, 32(2): 220-224.
LI Wei, WU Wen, HUANG Xiangyan. A review on mechanism and clinical implication of occult hepatitis B virus infection[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2018, 32(2): 220-224.
- [5] 郭燕, 蔡斌, 段勇, 等. HBsAb 阳性隐匿性乙型肝炎病毒感染 HBV PreS-S 区基因突变研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(4): 16-20.
GUO Yan, CAI Bin, DUAN Yong, et al. Study on PreS-S gene mutation of HBV in occult hepatitis B virus infected persons with positive HBsAb[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(4): 16-20.
- [6] 叶贤林, 李懿, 李彤, 等. 计划免疫前后出生的献血者 HBV DNA 阳性状况及其 HBV 感染的血清学和分子病毒学特征分析[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(10): 1138-1142.
YE Xianlin, LI Yi, LI Tong, et al. Serological and molecular characterization of hepatitis B virus infection in blood donors before and after the universal HBV vaccination program[J]. *Chinese Journal of Blood Transfusion*, 2017, 30(10): 1138-1142.
- [7] WANG Lunan, CHANG Le, XIE Yunzheng, et al. What is the meaning of a nonresolved viral nucleic acid test-reactive minipool[J]. *Transfusion*, 2015, 55(2): 395-404.
- [8] GOU Hongna, PAN Yang, GE Hongwei. Evaluation of an individual-donation nucleic acid amplification testing algorithm for detecting hepatitis B virus infection in Chinese blood donors[J]. *Transfusion*, 2015, 55(9): 2272-2281.
- [9] 李慧文, 霍宝锋, 张国英, 等. 韶关市无偿献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染状况分析[J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(3): 255-258.
LI Huiwen, HUO Baofeng, ZHANG Guoying, et al. A study on occult hepatitis B virus infection in Shaoguan blood donors[J]. *Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine*. 2018, 20(3): 255-258.
- [10] 刘丽华, 聂湘辉, 程丽娜, 等. 河源地区无偿献血人群乙型肝炎病毒感染标志物检测结果分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(24): 196-199.