·实验技术及其应用·

# 隐匿性乙型肝炎病毒感染的献血者血浆对肝细胞系 L-02 感染性的实验研究

张晨[1,2],孙可望[3],黄象艳[2]

1.山东第二医科大学医学检验学院,山东 潍坊 261053;2.解放军联勤保障部队第九六〇医院输血医学科,山东 济南 250031;3.泰安市疾病预防控制中心微生物检验科

**摘要:目的**　通过 L-02 肝细胞系体外乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染模型研究献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染(occult hepatitis B virus infection,OBI)血浆对人肝细胞的感染性。**方法**　在 54 446 例献血者中收集 OBI 血浆标本 28 例作为实验组,同时随机选取 28 例乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)阳性献血者血浆标本作为对照组;对照组标本感染 L-02 肝细胞后检测 HBV 标志物以建立体外肝细胞感染模型;采用相同实验方法研究实验组标本对 L-02 肝细胞系的感染性。**结果**　对照组标本除 1 例外,其他 27 例标本均于感染 L-02 肝细胞后在肝细胞裂解液中检测到 HBV DNA;28 例 OBI 标本中仅有 1 例标本可在肝细胞裂解液中检测到 HBV DNA。**结论**　OBI 献血者血浆感染肝细胞的几率远低于 HBsAg 阳性献血者血浆,但仍存在经输血传播 HBV 的风险。高滴度乙型肝炎表面抗体的存在可能是防止 OBI 经输血传播 HBV 的关键因素之一。

**关键词**:献血者;隐匿性乙型肝炎病毒感染;L-02 肝细胞系;感染性;输血安全

**中图分类号**:R513.62;R373.2　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1003-8507(2026)05-921-06

**DOI**:10.20043/j.cnki.MPM.202508348

# Experimental study on the infectivity of plasma from blood donors with occult hepatitis B virus infection in the L-02 human hepatocyte cell line

ZHANG Chen*, SUN Ke-wang, HUANG Xiang-yan

*School of Medical Laboratory, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China*

**Abstract: Objective** The infectivity of plasma from blood donors with occult hepatitis B virus infection (OBI) in human hepatocyte cells was investigated through an in vitro hepatitis B virus (HBV) infection model using the L-02 hepatocyte cell line. **Methods** Among 54 446 blood donors, 28 OBI plasma samples were collected as the experimental group, and 28 plasma samples from hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive blood donors were randomly selected as the control group. The control group samples were used to infect L-02 hepatocytes to establish an in vitro hepatocyte infection model. The infectivity of the experimental group samples to L-02 hepatocytes was studied using the same experimental method. **Results** Except for one case, HBV DNA was detected in the lysate of L-02 hepatocytes in all 27 specimens of the control group after infection. In contrast, only one of the 28 OBI specimens had detectable HBV DNA in the lysate of hepatocytes. **Conclusion** The probability of OBI donor plasma infecting hepatocyte cells is much lower than that of HBsAg-positive donor plasma, but there is still a risk of HBV transmission through blood transfusion. The presence of high-titer hepatitis B surface antibodies may be one of the key factors in preventing HBV transmission through blood transfusion from OBI.

**Keywords**: Blood donor; Occult hepatitis B virus infection; L-02 hepatocyte cell line; Infectivity; Transfusion safety

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染是全球范围内威胁生命健康的公共卫生问题,血液传播仍然是全球 HBV 感染的主要途径。世界卫生组织 2021 年发布的数据显示,全球约有 2.96 亿人感染 HBV[1]。世界卫生组织的一个主要目标是到 2030 年将病毒性肝炎的发病率降低 72%~90%[2]。然而,隐匿性乙型肝炎病毒感染(occult hepatitis B virus infection,OBI)的存在成为实现这一目标的关键障碍;1978 年,Hoofnagle 首次提出 HBV 可从乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody,HBcAb 或抗-HBc)单阳性的献血者传播,此后有关 OBI 的报道逐渐增加[3]。OBI 被定义为通过目前可用的检测方法检测乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)阴性个体的肝脏和/或血液中存在 HBV DNA[2,4]。OBI 患者携带的病毒载量极低,通常低于 200IU/ml[5-7];实际上,在大多数 OBI

**基金项目**:山东省自然科学基金(ZR2020MH325)

**作者简介**:张晨(2000—),女,硕士在读,研究方向:隐匿性乙肝病毒感染特征和传播风险的研究

**通信作者**:黄象艳,E-mail:xiangyan73@aliyun.com

患者中，其 HBV DNA 载量仅为 20IU/ml 左右[8]，且部分 OBI 有时还存在间歇性感染性[9-10]，这无疑使得 OBI 通过输血传播 HBV 的风险进一步增加。有关 OBI 是否能通过输血传播存在争议，有报道 OBI 可通过输血传播 HBV，从而在受血者中发展为典型的 HBV[9]。由于 OBI 献血者 HBV 感染性的回顾性或追溯性调查存在现实困难，目前，关于献血者 OBI 传播风险的研究数据仍非常有限，因此，无法对献血者 OBI 的传播风险做出可靠的估计。L-02 肝细胞系具有 HBV 易感且与人感染一致的优点[11-13]，本研究拟利用 L-02 肝细胞系研究 OBI 血浆的感染性，以评估 OBI 经输血传播 HBV 的风险。该研究结果将有助于全面了解 OBI 献血者经输血传播 HBV 感染的风险，为更科学、更合理、更客观地选择血液筛查策略提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

1.1.1 标本收集 收集 2020 年 1 月—2023 年 7 月解放军联勤保障部队第九六〇医院和山东省血液中心 54 446 例献血者标本中 HBsAg 阴性但 HBV DNA 阳性的献血者标本。纳入标准：年龄在 18～55 周岁，无其他病毒感染，丙氨酸氨基转移酶水平＜50U/L。排除标准：乙型肝炎五项全阴献血者随访确定窗口期感染，丙氨酸氨基转移酶水平＞50U/L，近期服用核苷类似物及干扰素等乙型肝炎治疗药物，有肝脏手术史。最终纳入实验组 OBI 标本 28 例（A1-28），男性 24 例，女性 4 例，入组平均年龄为（34.7 ± 11.5）岁，平均循环阈值（cycle threshold，CT）为（37.5 ± 2.6）。从本单位献血者中选取同等例数 HBsAg+ 且 HBV DNA+ 的 HBV 标本(B1-28)，用于建立体外肝细胞感染模型并设为对照组，该组男性 26 例，女性 2 例，入组平均年龄为（41.1 ± 7.0）岁，CT 值为（24.5 ± 6.2）。研究获得解放军第九六〇医院伦理委员会审核并通过，审批件编号：(2021)科研伦理审第(104)号。

1.1.2 主要试剂 ELISA 法 HBsAg 测定试剂盒（北京万泰，英科新创）；化学发光法乙型肝炎五项测定试剂盒（上海希森美康医疗设备）；QIAamp MinElute 病毒核酸离心纯化试剂盒（德国，Qiagen 公司）；HBV 血筛核酸检测试剂盒（PCR- 荧光法）（广州达安基因股份有限公司），HBV 核酸测定高敏试剂盒（PCR- 荧光探针法）（广州达安基因股份有限公司）；细胞裂解及核酸提取试剂盒（南京诺唯赞生物科技股份有限公司）；磷酸缓冲盐溶液（北京索莱宝科技有限公司）；无噬菌体低内毒素特级胎牛血清（浙江天杭生物科技股份有限公司）；人白蛋白测定试剂盒（酶联免疫法）（上海博湖生物科技有限公司）；1640 基础培养基（含谷氨酰胺）（赛默飞世尔科技公司）。L-02 人正常肝细胞购自商城北纳创联生物科技有限公司；肝细胞系在 37℃、5%$CO_2$+95% 空气的培养条件下，经培养传代至第三代后进行献血者 OBI 血浆感染实验。

1.1.3 主要仪器 多管架自动平衡离心机（TDZ5-WS）（湖南湘仪实验室仪器开发有限公司）；实时荧光定量 PCR 仪（杭州安杰思医学科技有限公司）；酶标仪（瑞士，Tecan Austria GmbH）；恒温孵育振荡器（Titramax 1000）（德国，海道尔夫实验室设备供应商）；Glison Piprtman 移液枪（法国吉尔森 Gilson）；生物安全柜（HR-ⅡA2）（青岛海尔生物医疗股份有限公司）；HF240 二氧化碳培养箱（力康生物医疗科技有限公司）；双目倒置显微镜（CKX31）（日本，奥林巴斯株式会社）。

### 1.2 方法

1.2.1 HBV 血清学检测 实验组和对照组标本使用 ELISA 试剂复查 HBsAg，实验组使用化学发光法检测乙型肝炎五项；试验操作严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 HBV DNA 提取 实验组和对照组标本使用 QIAamp MinElute 病毒核酸提取试剂盒从 200 μl 血浆中提取病毒核酸；试验操作严格按照试剂盒说明书依次进行样本裂解、结合核酸、核酸纯化以及洗脱核酸等步骤。

1.2.3 HBV DNA 检测 使用实时荧光定量 PCR 仪，采用 HBV 血筛核酸检测试剂盒（PCR- 荧光法，半定量）检测实验组和对照组 HBV DNA；设置扩增条件如下：50℃，15 min，1 个循环；95℃，15 min，1 个循环；94℃，15 s→55℃，45 s（采集荧光），45 个循环；25℃，1 min，1 个循环。鉴于实验组 HBV DNA 载量太低，进而采用 HBV 核酸测定高敏试剂盒（PCR- 荧光探针法，定量）检测实验组 HBV DNA，设置扩增条件如下：50℃，2 min，1 个循环；95℃，15 min，1 个循环；94℃，15 s→55℃，45 s(收集荧光)，45 个循环。

1.2.4 L-02 肝细胞系体外培养 复苏 L-02 肝细胞系培养 24 h 后，在倒置显微镜下观察：人肝细胞系单层贴壁生长，形态为扁平不规则多角形，呈上皮细胞样，肝细胞伸展较好，基本铺满培养瓶；经台盼蓝染色后计算细胞存活率大于 91%；计算公式：细胞存活率（%）= 活细胞总数 /（活细胞总数 + 死细胞总数）× 100%。观察肝细胞复活性好、细胞形态无异常、细胞密度达到 80%～90%，即可进行 OBI 血浆感染肝细胞实验。肝细胞感染前后生长良好，肝细胞不同时段感染状态见图 1。每隔 48 h 对肝细胞系换液并留取上清液检测白蛋白含量，结果显示，肝细胞系在体外培

养 11 d 后，上清液中白蛋白含量没有明显下降。

1.2.5　L-02 肝细胞系感染模型建立和对照组感染　调整肝细胞密度至 $1\times10^5$ 个 /ml，分别取 B1～28 血浆 1 ml，各加入 4 ml 完全培养基［1640 基础培养基（含谷氨酰胺）、胎牛血清和青链霉素混合液］，充分混匀后分别感染肝细胞；阴性对照采用检测合格献血者血浆进行肝细胞感染实验。感染肝细胞 24 h 后用磷酸缓冲盐溶液（phosphate bulfered saline,PBS）将肝细胞润洗 2～3 次，留取最后一次洗液待检，确保感染血浆已清洗干净，没有残留血浆；之后每隔两天留取上清液待检直到第五天裂解细胞，结束感染实验。以上所有实验步骤均严格无菌操作

1.2.6　OBI 血浆感染 L-02 肝细胞系　用 28 例献血者 OBI 血浆标本（A1～28）进行肝细胞系感染实验，在调整好肝细胞密度后（$1\times10^5$ 个 /ml），取 OBI 感染血浆 1ml，各加入 4ml 完全培养基，充分混匀后分别感染肝细胞，并同时进行阴性对照实验，实验操作方法同前一步骤所述。

1.2.7　感染后肝细胞裂解及核酸提取　调整 T25 培养瓶中肝细胞总量不可超过 $5\times10^6$ 个。经离心收集肝细胞后，依次加入 PBS 和蛋白酶 K 等试剂，56℃水浴 10 min，加入 150 μl 无水乙醇，振荡混匀；转移上述裂解混合液至吸附柱中，离心后弃滤液，于吸附柱中顺序加入两种缓冲液依次离心后弃滤液，向吸附柱膜中央加入洗脱液以洗脱吸附柱上的基因组 DNA。以上实验严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.8　对照组和实验组感染检测　使用 HBV 血筛核酸检测试剂盒（PCR- 荧光法，半定量）检测上清液和肝细胞裂解液中的 HBV DNA，扩增条件同上述 HBV DNA 检测方法。

1.2.9　统计学分析　通过 Fisher 精确检验分析两组感染率的统计学差异，检验水准 $\alpha=0.05$。

## 2　结　果

2.1　血清学检测结果和 HBV DNA 定量结果　实验组和对照组 HBsAg 复查结果与献血者血筛结果一致。实验组中 28 例献血者 OBI 标本血清学检测结果显示，乙型肝炎表面抗体（hepatitis B surface antibodies,HBsAb 或抗 -HBs）阳性占比 89.3%，抗 -HBc 阳性占比 50%；OBI 标本 DNA 定量结果显示，病毒载量（单位：IU/ml）＞1 000、100～1 000、10～100 和＜10 的人数所占比例分别为 11%、14%、29% 和 46%（PCR 扩增曲线 40 个循环之内有对数增长期提示 DNA 定量结果有反应性，但 DNA 浓度低于试剂盒的检测下限 10IU/ml 的标本，其 DNA 载量以＜10IU/ml 记录）。最后，根据血清学检测结果，将 28 例 OBI 标本划分为 4 种血清学模式，各血清学模式占比见表 1。

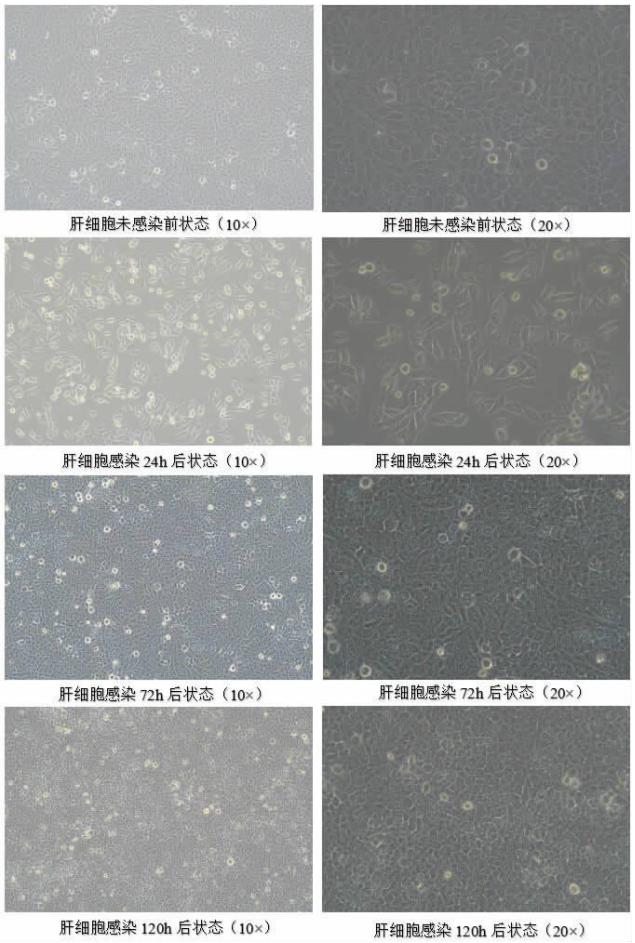



**图 1**　肝细胞感染前后显微镜下的状态

**Figure 1**　The microscopic conditions of hepatocyte cells before and after infection

**表 1**　OBI 标本的血清学模式

**Table 1**　The serological pattern of OBI specimens

| 血清学模式 | 例数 | 占比(%) |
|---|---|---|
| Anti -$HBs^+$/ Anti -$HBc^-$ | 12 | 42.9 |
| Anti -$HBs^+$/ Anti -$HBc^+$ | 13 | 46.4 |
| Anti -$HBs^-$/ Anti -$HBc^+$ | 1 | 3.6 |
| Anti -$HBs^-$/ Anti -$HBc^-$ | 2 | 7.1 |

2.2　L-02 肝细胞系感染结果　OBI 血浆感染肝细胞后，24h 最后一次洗液 HBV DNA 检测阴性，说明感染血浆已清洗干净，没有残留血浆，肝细胞感染结果有意义；依据肝细胞裂解液中 HBV DNA 是否有反应性判断肝细胞是否发生感染。对照组中，HBsAg 阳性的献血者标本（B1～28）感染肝细胞后，除 B28（CT=38.18）标本外，其他 27 例标本可在肝细胞裂解液中检测到 HBV DNA［CT 值（24±5.7）］，其中 16 例标本在 72 h 或 120 h 上清液中已检出 HBV DNA［CT 值（32.3±6.4）］；表明体外肝细胞感染模型可用，对照

组标本绝大多数可成功感染肝细胞。实验组中,28 例 OBI 血浆标本感染肝细胞后，仅有一例标本 A22（HBV DNA 载量为 17.3IU/ml,抗 -HBs 呈阴性）感染肝细胞后可在其裂解液中检测到 HBV DNA（CT 值 37.3),表明 OBI 标本仅 1 例发生肝细胞感染。合格献血者血浆感染的肝细胞,经检测上清液和细胞裂解液中 HBV DNA 均无反应性,表明合格献血者血浆不会发生肝细胞 HBV 感染。实验组与对照组之间感染肝细胞的比例差异具有高度统计学显著性。见表 2。

**表 2**　实验组和对照组对肝细胞的感染分析

**Table 2**　Analysis of hepatocyte infection in the experimental group and the control group

| 献血者 | 例数 | 肝细胞 HBV 感染例数（感染后裂解液 CT 值） | *P* 值 |
|---|---|---|---|
| 实验组（OBI） | 28 | 1（37.3） | <0.05 |
| 对照组（HBsAg+） | 28 | 27（24 ± 5.7） | |

## 3　讨　论

OBI 是一个严重的全球性公共卫生问题,对输血安全构成了严重威胁。本研究无偿献血者血液标本 54 446 例中 OBI 发生率约为 0.051%。我国是 HBV 高流行国家,OBI 发生率较高;有研究报道,我国至少有 2 100 万 OBI 患者[14],献血者中 OBI 流行率为 0.094%[15]。尽管自 20 世纪 70 年代初以来实施了 HBsAg 检测,并从 2000 年起在多个血液机构中实施了 HBV DNA 筛查，但通过输血传播 HBV 感染的情况仍然存在[16-17],且 OBI 的传播风险一直存有争议[7]。世界不同地区的 OBI 患病率并不相同,献血者中 OBI 的患病率可从 HBV 低流行国家的 0.06%到高流行国家的 0.98%;在 HBV 高流行国家,大约每 100 名 HBsAg 阴性献血者中就有一名可能是 OBI 携带者[7, 18-19]。另外,根据 HBsAg 阴性人群中 OBI 患病率报告的研究,多次输血患者的患病率最高（41%）[20];且回顾性研究估计,OBI 在受血者中的传播感染率在 2% ~ 48%的范围内[21]。可见,OBI 的传播感染风险不可低估,对输血安全的威胁不容忽视，充分了解 OBI 经输血传播 HBV 的风险对于保障血液安全至关重要。

迄今为止,OBI 的发生机制尚未完全阐明，目前主要认为 OBI 与 *HBV* 基因突变,表观遗传调控以及宿主免疫应答等机制有关[1]。*HBV* 基因突变可通过改变 HBsAg 抗原性、减少 HBsAg 的分泌以及使 HBsAg 单克隆抗体的亲和力下降进而阻碍特异性抗体对抗原的有效识别,从而导致 OBI[1, 22-23]。本研究 28 例 OBI 标本中有一半患者出生于 1992 年之后，他们发生 OBI 的原因可能与 HBV 疫苗接种产生的免疫压力有关；有报道称，一些基因突变可与 HBV 疫苗接种后 HBV 感染有关,因为 HBV 免疫球蛋白可以增加免疫压力,致使病毒发生突变[24-25]。在台湾,25 年的监测显示，在婴儿全面免疫接种后,OBI 的频率增加了 3.1%[26]。相应地,OBI 的发生还可能与抗原抗体免疫复合物有关,在存在抗 -HBs/HBsAg 免疫复合物的情况下,过量的抗 -HBs 可能会掩盖 HBsAg 的检测,从而形成隐匿性感染[10]。已有研究发现 OBI 献血者中无法检出 HBsAg 的主要原因是 HBsAg 循环免疫复合物的形成[27]。此外,OBI 发生的另一机制可能为机体免疫应答使病毒复制保持在低水平状态从而限制了 HBsAg 表达,导致其低于当前可检测水平[4, 28],最终产生 OBI。综上,OBI 的发生受诸多因素影响,但其确切发生机制尚有待于在实践中进一步探索,但是,不同的发生机制有可能导致其通过输血传播 HBV 的几率不一样。

本研究 28 例 OBI 标本中有 8 例标本病毒载量（29%）介于 10 ~ 100IU/ml,13 例标本病毒载量（46%）低于 10IU/ml,这与现有文献报道的大多数 OBI 样本中 HBV DNA 载量处于低水平一致[1, 23]。研究结果显示,HBsAg 阳性标本中仅 B28 标本（CT=38.18）未感染肝细胞，这表明肝细胞发生 HBV 感染与病毒载量高低显著相关。然而,在 OBI 献血者中,唯一感染肝细胞的是 A22 标本，其病毒载量为 17.3IU/ml,抗 -HBs 呈阴性;这强烈表明,尽管 OBI 病毒载量低,但仍存在经输血传播 HBV 的风险。然而,病毒载量高于 17.3IU/ml 的其他 13 例标本均未感染肝细胞,其中除 A2 标本外的 12 例标本抗 -HBs 均为阳性。这提示抗 -HBs 的存在可能是防止 OBI 经输血传播 HBV 感染的重要因素;血清学结果显示,OBI 献血者中抗 -HBs 阳性献血者占比 89.3%，抗 -HBs 阴性献血者占比 10.7%。众所周知，抗 -HBs 是中和 HBsAg 和预防 HBV 感染的保护性抗体。然而,有研究提出,抗 -HBs 的存在并不总是能预防 OBI，抗 -HBs 缺乏（< 10IU/L）与 OBI 风险增加显著相关[29-30]。相应地,一项对间歇性低 DNA 水平 <10IU/ml 且抗 -HBs > 2 000IU/L 的供体的随访研究发现,7 年内未发生输血后 HBV 感染[10]。由上述可知,抗 -HBs 缺乏可能无法抵抗 HBV 感染，高滴度的抗 -HBs 可能是有效阻止 OBI 经输血传播 HBV 的关键因素之一。发人深思的是,A2 标本的病毒载量 (482IU/ml) 高于 A22 标本（17.3IU/ml),且抗 -HBs 同为阴性,但结果显示 A2 标本并未感染肝细胞；造成该结果可能的原因有 *HBV* 基因组发生突变、病毒整合状态以及病毒株的差异性等[10, 24],如病毒转录因子的丢失导致 A2 标本感染性减弱等[31]。

鉴于本研究标本量和研究方法有限，尚不能对

OBI 血液标本感染肝细胞的影响因素得出准确推论；但是，从研究结果可以推断出，OBI 献血者使肝细胞发生 HBV 感染的几率虽远低于 HBsAg 阳性的献血者，但 OBI 献血者仍存在输血传播 HBV 的风险。OBI 的发生和传播风险受诸多因素影响，OBI 献血者通过输血传播 HBV 可能与 HBV DNA 载量、抗 -HBs 的滴度以及与受血者接受献血者 OBI 血浆的量密切相关。为防止 OBI 通过输血传播，有些国家增加抗 -HBc 检测以识别献血者中潜在的 OBI[32]；抗 -HBc 在无症状感染期间以及从 HBV 感染恢复后的一生中均可检测到，是急性、慢性或已消退 HBV 感染的标志物，也是所有 OBI 患者的危险标志[14, 33]。在本研究中，OBI 献血者抗 -HBc 阳性率为 50%，可见，检测抗 -HBc 用以排除 OBI 献血者对于预防输血传播 HBV 具有一定意义。但考虑，在 HBV 高流行地区将抗 -HBc 作为一项血筛项目，可能会导致无 HBV 感染风险的献血者大量流失[6]，因此，不建议将抗 -HBc 作为检测 OBI 的替代标志物。值得关注的是，几种新型 OBI 潜在生物标志物被陆续报道[10, 34-35]，如 miR451a 和前基因组 RNA，可与现有 OBI 检测标志物相结合，为今后献血者血液检测提供新的筛查策略。

L-02 肝细胞系在 OBI 的传播风险研究中虽具有独特优势，但本研究也存在一定局限性：鉴于 OBI 在献血人群中占比低，研究样本量有限，统计效力有待提高；而 L-02 肝细胞则在生理相关性和人体复杂系统模拟上存在短板。未来研究还可以扩大样本量和提高 OBI 血浆的加入比例进行细胞感染实验，或使用人工肝小鼠开展 OBI 感染实验，以进一步探索 OBI 经输血传播 HBV 的风险。

**利益冲突声明**　本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献


[1] He CS, Liu Y, Jiang XD, et al. Frequency of HBsAg variants in occult hepatitis B virus infected patients and detection by ARCHITECT HBsAg quantitative [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024, 14: 1368473.

[2] Franzè MS, Pollicino T, Raimondo G, et al. Occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus negative chronic liver diseases[J]. Liver International, 2022, 42(5): 963-972.

[3] He P, Zhang PX, Fang YP, et al. The role of HBV cccDNA in occult hepatitis B virus infection [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2023, 478(10): 2297-2307.

[4] De Almeida NAA, De Paula VS. Occult hepatitis B virus (HBV) infection and challenges for hepatitis elimination: a literature review [J]. Journal of Applied Microbiology, 2022, 132(3): 1616-1635.

[5] 肖晨. 隐匿性乙肝病毒感染献血者 HBV 分子生物学特性及追踪研究[J]. 生命科学仪器，2024，22(3)：71-74.
Xiao C. HBV molecular biological characteristics and follow-up of occult hepatitis B virus infection in voluntary blood donors [J]. Life Science Instruments, 2024, 22(3): 71-74.(In Chinese)

[6] Fu MX, Simmonds P, Andreani J, et al. Ultrasensitive PCR system for HBV DNA detection: Risk stratification for occult hepatitis B virus infection in English blood donors [J]. Journal of Medical Virology, 2023, 95(10): e29144.

[7] Im YR, Jagdish R, Leith D, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(10): 932-942.

[8] 王全慧，潘彤，樊晶. 隐匿性乙型肝炎病毒感染的输血传播风险及防范[J]. 检验医学与临床，2024，21(6)：838-841, 861.
Wang QH, Pan T, Fan J. Risk and prevention of blood transfusion transmission of occult hepatitis B virus infection [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2024, 21(6): 838-841, 861.(In Chinese)

[9] Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection: an update[J]. Viruses, 2022, 14(7): 1504.

[10] Fu MX, Simmonds P, Andersson M, et al. Biomarkers of transfusion transmitted occult hepatitis B?virus infection: Where are we and what next?[J]. Reviews in Medical Virology, 2024, 34(2): e2525.

[11] Ni Y, Urban S. Hepatitis B virus infection of HepaRG cells, HepaRG-hNTCP cells, and primary human hepatocytes[J]. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), 2017, 1540: 15-25.

[12] Xu RR, Hu PP, Li YW, et al. Advances in HBV infection and replication systems in vitro[J]. Virology Journal, 2021, 18(1): 105.

[13] Chen Z, Li YX, Fu HJ, et al.Hepatitis B virus core antigen stimulates IL-6 expression via p38, ERK and NF-κB pathways in hepatocytes [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2017, 41(1): 91-100.

[14] Xia RX, Peng J, He J, et al. The serious challenge of occult hepatitis B virus Infection-Related hepatocellular carcinoma in China [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 840825.

[15] Jiang XY, Chang L, Yan Y, et al. Role of S protein transmembrane domain mutations in the development of occult hepatitis B virus infection [J]. Emerging Microbes & Infections, 2022, 11 (1): 2184-2196.

[16] Dzudzor B, Nsowah KK, Agyemang S, et al.Overt and occult hepatitis B virus infection detected among chronic kidney disease patients on haemodialysis at a Tertiary Hospital in Ghana [J]. PLOS One, 2024, 19(3): e0290917.

[17] Fu MX, Faddy HM, Candotti D, et al. International review of blood donation screening for anti-HBc and occult hepatitis B virus infection[J]. Transfusion, 2024, 64(11): 2144-2156.

[18] Jiang XY, Tian JY, Song L, et al. Multi-omic molecular characterization and diagnostic biomarkers for occult hepatitis B infection and HBsAg-positive hepatitis B infection [J]. Frontiers in Endocrinology, 2024, 15: 1409079.

[19] Araújo SDR, Malheiros AP, Sarmento VP, et al. Molecular investigation of occult hepatitis B virus infection in a reference center in Northern Brazil[J]. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2022, 26(3): 102367.

[20] Azzam A, Khaled H, El-kayal ES, et al.Prevalence of occult hepatitis B virus infection in Egypt: a systematic review with meta-analysis[J]. Journal of The Egyptian Public Health Association, 2023, 98(1): 13.

[21] Mak LY, Wong DKH, Pollicino T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: Epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance [J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(4): 952-964.

[ 22 ] Yi M, Dai SC, Fang L, et al. Influence of occult hepatitis B infection on blood transfusion safety and its countermeasures [J]. Pathogens, 2025, 14(4): 301.

[ 23 ] Song S, Su Q, Yan Y, et al. Identification and characteristics of mutations promoting occult HBV infection by ultrasensitive HBsAg assay[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2025, 63(5): e0207124.

[ 24 ] Delghandi S, Raoufinia R, Shahtahmasbi S, et al. An overview of occult hepatitis B infection (OBI) with emphasis on HBV vaccination [J]. Heliyon, 2024, 10(17): e37097.

[ 25 ] Hsu HY, Chen HL, Wu JF, et al. Occult hepatitis B virus infection in immunized infants born to untreated and Tenofovir-Treated highly viremic mothers [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2021, 19(7): 1494-1496.

[ 26 ] Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al.Universal infant immunization and occult hepatitis B virus infection in children and adolescents: a population-based study[J]. Hepatology, 2015, 61(4): 1183-1191.

[ 27 ] Yan Y, Sun HZ, Chang L, et al. Circulating immune complexes and mutations of HBsAg are associated with the undetectable HBsAg in anti-HBs and HBeAg positive occult hepatitis B virus infection[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 1063616.

[ 28 ] Alrashdan Y, Al-Jaff K, Najdawi M, et al. Occult hepatitis B in blood donation centers [J]. Journal of Medicine and Life, 2023, 16(4): 571-578.

[ 29 ] Mo YP, Jin F, Li DL, et al. Prevalence and molecular characteristics of occult hepatitis B virus infection among blood donors in Huzhou City, eastern China[J]. Gene, 2024, 927: 148718.

[ 30 ] Mitsumoto-Kaseida F, Murata M, Takayama K, et al. Prevalence and characteristics of occult hepatitis B virus infection in Japanese human immunodeficiency virus-infected patients [J]. Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 26(1): 28-32.

[ 31 ] Xia YC, Carpentier A, Cheng XM, et al. Human stem cell-derived hepatocytes as a model for hepatitis B virus infection, spreading and virus-host interactions [J]. Journal of Hepatology, 2017, 66(3): 494-503.

[ 32 ] Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection [J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(39): 8720-8734.

[ 33 ] Ye XL, 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]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 699217.

[ 34 ] 刘强,余薇,王芳. miR451a 与无偿献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志,2025,33(2):546-551.
Liu Q, Yu W, Wang F. The correlation between miR451a and occult hepatitis B virus infection in voluntary blood donors [J]. Journal of Experimental Hematology, 2025, 33(2): 546-551.(In Chinese)

[ 35 ] 彭兰新,向瑜. 隐匿性乙型肝炎病毒感染相关的血清学标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2025,46(3):340-344.
Peng LX, Xiang Y. Advances in serological markers associated with occult hepatitis B virus infection [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2025, 46(3): 340-344.(In Chinese)

**收稿日期**:2025-08-23

(上接第 907 页)

版社,2017.
Liu J, Rong WS. Oral health surveys basic methods [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.(In Chinese)

[ 9 ] Xu M, Cheng M, Gao X, et al. Factors associated with oral health service utilization among adults and older adults in China, 2015-2016 [J]. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2020, 48(1): 32-41.

[ 10 ] 叶红兵,高静,王玺,等. 贵州省毕节市七星关区燃煤污染型地方性氟中毒精准干预试点村防控效果评价[J]. 微量元素与健康研究,2020,37(2):51-53.
Ye HB, Gao J, Wang X, et al. Evaluation of the prevention and control effectiveness in pilot villages for precise intervention of local fluoride poisoning from coal pollution in Qixingguan District, Bijie City, Guizhou Province [J]. Studies of Trace Elements and Health, 2020, 37(2): 51-53.(In Chinese)

[ 11 ] Gökçek SC, Ilisulu SC. Assessment of oral hygiene parameters in association to eating behaviors and healthy eating self-efficacy in school-aged children[J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 1551.

[ 12 ] Selvaraj S, Naing NN, Wan-Arfah N, et al. Assessment on oral health knowledge, attitude, and behaviour and its association with sociodemographic and habitual factors of South Indian population[J]. Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr, 2021, 21: e0135.

[ 13 ] Wong ML, Lee YH, Sim YF, et al. Oral health knowledge, attitudes and behaviours of adults: Findings from a National Oral Health Survey in Singapore[J]. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2024, 52(3): 292-301.

[ 14 ] Liang L, Aris IM. Minimal changes in daily flossing behavior among US adults from 2009 through 2020 [J]. Journal of the American Dental Association, 2024, 155(7): 587-596.e2.

[ 15 ] Jiang R, Yu JL, Islam R, et al. Dental caries prevention knowledge, attitudes, and practice among patients at a university hospital in Guangzhou, China [J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2023, 59(9): 1559.

[ 16 ] Cao CL, Liao SD, Cao WW, et al. Differences in the association of oral health knowledge, attitudes, and practices with frailty among community-dwelling older People in China [J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 782.

[ 17 ] 肖青,苏萍,黄佩贞. 社区中老年居民健康信息素养与行为习惯的相关性研究及影响因素分析[J]. 中国健康教育,2023,39(11):1039-1045.
Xiao Q, Su P, Huang PZ. Correlation between health information literacy and behavior habits among middle-aged and elderly residents in community [J]. Chinese Journal of Health Education, 2023, 39(11): 1039-1045.(In Chinese)

[ 18 ] Zhang WJ, Meng HD, Yang SJ, et al. Changes in Hypertension-Related knowledge and behavior and their associations with socioeconomic status among recently urbanized residents in China: 2013-2016[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018, 15(8): 1701.

[ 19 ] Edwards CB, Randall CL, Mcneil DW. Development and validation of the oral health values scale [J]. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2021, 49(5): 454-463.

**收稿日期**:2025-07-15