

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200819.1900.012.html\(2020-08-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200819.1900.012.html(2020-08-20))

## 重庆地区血液筛查核酸联检与鉴别检测结果不一致标本 OBI 确认\*

尹丹<sup>1</sup>, 欧阳熊妍<sup>1</sup>, 陈雪<sup>2</sup>, 黎美君<sup>1</sup>, 魏兰<sup>1</sup>, 毕蕾静<sup>1</sup>, 王芳<sup>1△</sup>

(1. 重庆市血液中心 400052; 2. 四川省成都市血液中心 610041)

**[摘要]** **目的** 了解重庆地区血液筛查核酸联检与鉴别检测结果不一致标本中隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)状况,同时评估现行检测策略的合理性。**方法** 从重庆市血液中心 2017 年 8 月至 2018 年 11 月采集的 192 830 例无偿献血者标本中,收集了 194 例核酸检测(NAT)联检单反应性/鉴别非反应性标本,通过重复鉴别检测、定量检测、血清学补充实验、NAT 混样检测和超高速离心浓缩富集等技术对标本进行 OBI 确认。**结果** 194 例标本中,有 61 例重复鉴别为乙型肝炎病毒(HBV)DNA 阳性,其乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)阳性为 47.5%(29/61),乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性为 96.7%(59/61),全部确认为 OBI,其中 13 例 HBV DNA 定量结果为检出。133 例重复鉴别为 HBV DNA 阴性的标本,抗-HBs 阳性为 63.9%(85/133),抗-HBc 阳性为 79.7%(106/133)。100 例 NAT 联检单反应性/鉴别 HBV DNA 反应性的标本,92.0%(92/100)确认为 OBI。NAT 联检与鉴别检测结果不一致组和一致组的抗-HBc 阳性分别为 85.1%(165/194)和 90.0%(90/100)。133 例重复鉴别为 HBV DNA 阴性标本,有 2 例 NAT 混样检测为 HBV DNA 阳性。3 例随机选取的 HBV DNA 重复鉴别和 NAT 混样检测均为非反应性的标本,经超高速离心浓缩富集,有 2 例标本重复鉴别 HBV DNA 阳性,确认为 OBI,且离心后病毒含量均小于 20 IU/mL。**结论** 在重庆地区,极低病毒浓度的 OBI 是导致 NAT 联检和鉴别检测结果不一致的主要原因。现行的检测策略是降低输血风险的合理举措,能最大限度地保障血液安全。

**[关键词]** 血液筛查;核酸检测;隐匿性乙型肝炎病毒感染;血液安全**[中图分类号]** R446 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3376-05

## Confirmation of occult hepatitis B virus infection among specimens with inconsistent results between combined NAT and differential NAT in blood screening of Chongqing area\*

YIN Dan<sup>1</sup>, OUYANG Xiongyan<sup>1</sup>, CHEN Xue<sup>2</sup>, LI Meijun<sup>1</sup>, WEI Lan<sup>1</sup>, BI Leijing<sup>1</sup>, WANG Fang<sup>1△</sup>

(1. Chongqing Municipal Blood Center, Chongqing 400052, China;

2. Chengdu Municipal Blood Center, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To understand the status of occult hepatitis B virus infection (OBI) among the specimens with inconsistent results between combined nucleic acid test (NAT) and differential nucleic acid test in blood screening of Chongqing area and to simultaneously evaluate the rationality of the current screening strategy. **Methods** One hundred and ninety-four specimens with reactivity in combined NAT but non-reactivity in differential NAT were collected among 192 830 specimens in volunteer blood donors from August 2017 to November 2018. The repeated identification testing, quantitative testing, serological supplement experiments, minipool NAT detection and ultra-high speed centrifugation enrichment were used to confirm OBI on the specimens. **Results** Among the 194 specimens, 61 cases were repeatedly identified as HBV DNA (+), anti-HBs (+) was 47.5% (29/61) and anti-HBc (+) was 96.7% (59/61), which were all confirmed as OBI. Among them, 13 cases of HBV DNA quantitative test were detected. Among 133 specimens of HBV DNA (-) by the repeated identification, anti-HBs (+) was 63.9% (85/133) and anti-HBc (+) was 79.7% (106/133). Among 100 specimens with both reactivity in combined NAT and HBV DNA differential test, 92.0% (92/100)

\* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科研计划面上项目(2017MSXM130)。 作者简介:尹丹(1986-),主管技师,硕士,主要从事血液

筛查相关研究。△ 通信作者, E-mail:358225370@qq.com。

were confirmed as OBI. The anti-HBc (+) in the inconsistent and consistent groups between the combined NAT and HBV DNA differential test were 85.1% (165/194) and 90.0% (90/100), respectively. Among 133 specimens repeatedly identified as HBV DNA (-), 2 cases were detected as HBV DNA (+) by the mix specimen NAT. Among 3 non-reactive specimens by randomly selected HBV DNA repeated identification test and mix specimen NAT, after ultra-high speed centrifugation and enrichment, 2 cases were HBV DNA (+) by the specimen repeated identification, OBI was verified, moreover the virus content after centrifugation was less than 20 IU/mL. **Conclusion** OBI with extremely low virus concentration is the main reason for the inconsistent results between combined NAT and differential NAT in Chongqing area. The current detection strategy is a reasonable measure to reduce the risk of blood transfusion, which is able to guarantee blood safety to the greatest extent.

**[Key words]** blood screening; nucleic acid test; occult hepatitis B virus infection; blood safety

隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)是指个体的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)为阴性而肝脏或血清中乙型肝炎病毒(HBV)DNA持续阳性,且病毒含量通常较低( $<200$  IU/mL)<sup>[1-2]</sup>。有研究表明,OBI献血者可通过输血传播HBV,给血液安全带来风险<sup>[3]</sup>。重庆市血液中心自2012年开展核酸检测(NAT)以来,采用基于转录介导扩增(TMA)的单人份核酸检测系统对HBV DNA、人类免疫缺陷病毒(HIV)RNA、丙型肝炎病毒(HCV)RNA进行联合检测。根据前期研究数据,本中心NAT联检单反应性标本的鉴别反应率为32.8%<sup>[4]</sup>,即仅有约1/3的标本有明确的鉴别结果。根据现行的检测策略,一旦NAT联检呈反应性,血液即被判为不合格,鉴别检测结果不作为血液放行的指标。为了解重庆地区献血者中这约2/3不能明确感染状态标本中OBI的状况及评估现行检测策略的合理性,笔者收集了重庆市血液中心2017年8月至2018年11月采集的194例NAT联检与鉴别检测结果不一致的献血者标本,采用多种方法对上述标本进行OBI确认,现将研究情况报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本中心2017年8月至2018年11月采集的无偿献血者标本192 830例,每位献血者留取2份标本,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝的5 mL真空采血管留取标本用于血清学检测,EDTA-K<sub>2</sub>抗凝且带有惰性分离胶的8 mL真空采血管(无菌、无DNA酶和RNA酶)留取标本用于核酸检测。所有核酸标本采集后于2~8℃保存, $<4$  h  $2\ 000\times g$ 离心15 min, $<48$  h完成检测,NAT联检反应性标本于第2天进行鉴别检测。将NAT联检单反应性/鉴别非反应性的标本和对应的血浆袋标本纳入本次研究。共留取194例NAT联检单反应性/鉴别非反应性标本(NAT联检与鉴别检测结果不一致组),连同分装后的血浆袋标本保存于-80℃,用于后续实验;另收集了100例NAT联检单反应性/鉴别HBV DNA反应性标本作为对照组(NAT联检与鉴别检测结果一致组),留样和标本保存方式同上述一致。

### 1.2 仪器

血液病毒核酸检测系统(Procleix Tigris System, 西班牙 Grifols),血液病毒核酸检测系统(COBAS s201, 瑞士 Roche),全自动病毒载量仪(COBAS Ampliprep/ COBAS Taqman, 瑞士 Roche),全自动酶联免疫分析系统(Microlab FAME 2430, 瑞士 Hamilton),全自动加样仪(Xantus, 深圳爱康),超速冷冻离心机(Optima L-80XP, 美国 Beckman Coulter)。

### 1.3 试剂

单人份核酸定性检测试剂盒(Procleix Ultrio Plus HBV、HIV、HCV联合及配套鉴别检测试剂, 西班牙 Grifols),6人份混样核酸定性检测试剂盒(COBAS TaqScreen MPX HBV、HIV、HCV联合检测试剂, 美国 Roche),HBV DNA荧光定量PCR检测试剂盒(COBAS Ampliprep/ COBAS Taqman HBV Test, 美国 Roche)。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒:HBsAg试剂盒(北京万泰和意大利索林),抗-HCV试剂盒(北京万泰和美国强生),HIV p24Ag&抗-HIV(1+2)试剂盒(北京万泰和美国伯乐),梅毒螺旋体抗体筛查试验(抗-TP)试剂盒(北京万泰和上海科华),乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)试剂盒(北京万泰),乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)试剂盒(北京万泰),乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)试剂盒(北京万泰),乙型肝炎e抗体(抗-HBe)试剂盒(北京万泰),所有试剂均在有效期内使用。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 ELISA和NAT检测

ELISA和NAT进行同步检测,ELISA采用2个厂家的试剂,4个项目均以S/Co值0.8作为临界值。若单试剂S/Co $\geq$ 0.8,则用相同试剂进行双孔复试,复试只要有1孔S/Co $\geq$ 0.8即判为反应性;双试剂反应性则直接判定为反应性。采用基于TMA的HBV/HIV/HCV联合检测试剂进行单人份NAT检测,若S/Co $\geq$ 1.0,判定NAT联检反应性,第2天用配套的鉴别试剂进行检测,若S/Co $\geq$ 1.0,则判定对应的项目为反应性。ELISA所有项目非反应性NAT联检反应性的标本判为NAT联检单反应性。

### 1.4.3 HBV DNA 重复鉴别检测

对 NAT 联检单反应性/鉴别非反应性的标本进行 5 次 HBV DNA 重复鉴别检测,任意 1 次为反应性判为 HBV DNA 阳性。

### 1.4.4 HBV DNA 定量检测

对重复鉴别检测为 HBV DNA 阳性的标本进行 PCR 荧光定量检测。

### 1.4.5 HBV 血清学补充实验

用 ELISA 法检测抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc。

### 1.4.6 NAT 混样检测

用 COBAS s201 检测系统对重复鉴别仍为非反应性的标本进行 NAT 混样检测(6 个标本为 1 个 pool),若混样出现反应性,则进行拆分检测,混样和拆分均为反应性,则判对应的项目为阳性。

### 1.4.7 超高速离心浓缩富集实验

随机选取 3 例 HBV DNA 重复鉴别检测和 NAT 混样检测均为非反应性的标本进行超高速离心,取 52 mL 血浆袋标本平均分装在 4 个离心管内,4 °C 下 233 000×g 离心 2 h 的标本弃去上清液,每次离心含 1 个阴性对照(各项检测均合格的阴性血浆),每管留取底部 1.5 mL 浓缩液,收集合并各管浓缩液再用 0.5 mL 上清液补足体积,得到 8 倍浓缩富集的标本,再次进行 HBV DNA 重复鉴别检测,任意 1 次有反应性的标本再进行荧光定量 PCR 检测。

### 1.4.8 OBI 的判断标准<sup>[1]</sup>

(1)血清学阳性的 OBI:HBV DNA 阳性且抗-HBs 阳性和(或)抗-HBc 阳性;(2)血清学阴性的 OBI:HBV DNA 阳性且抗-HBs 阴性和抗-HBc 阴性。

## 1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 HBV DNA 重复鉴别结果

194 例 NAT 联检单反应性/鉴别非反应性标本中,有 61 例 5 次重复鉴别至少有 1 次为 HBV DNA 阳性,占比 31.4%,其中仅 1 次为阳性的有 34 例(55.7%),2 次为阳性的有 18 例(29.5%),3 次为阳性的有 9 例(14.8%),其余 133 例标本重复鉴别均为 HBV DNA 阴性。

### 2.2 HBV DNA 定量检测结果

61 例重复鉴别为 HBV DNA 阳性的标本,有 13 例 HBV DNA 定量检测结果为检出,且病毒含量均小于 20 IU/mL,其余 48 例定量检测结果为未检出。

### 2.3 HBV 血清学补充实验结果

61 例重复鉴别为 HBV DNA 阳性的标本,其血清学标志物反应性率为 100.0%(61/61),抗-HBs 阳性为 47.5%(29/61),抗-HBc 阳性率为 96.7%(59/

61),全部确认为 OBI;133 例重复鉴别为 HBV DNA 阴性的标本,其血清学标志物反应性率为 91.0%(121/133),抗-HBs 阳性率为 63.9%(85/133),抗-HBc 阳性率为 79.7%(106/133),仅有抗-HBs 阳性的标本为 15 例,另有 12 例未检测到血清学标志物。100 例 NAT 联检单反应性/鉴别 HBV DNA 反应性的标本中,有 92.0%(92/100)确认为 OBI,其余 8 例标本因未进行追踪随访,无法确定为血清学阴性的 OBI 还是 HBV 感染窗口期。194 例 NAT 联检单反应性/鉴别非反应性的标本和 100 例 NAT 联检单反应性/鉴别 HBV DNA 反应性的标本,其抗-HBc 阳性率分别为 85.1%(165/194)和 90.0%(90/100),见表 1、2。

表 1 不同组别 HBV 血清学反应性数(n)

组别	n	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc
HBV DNA 重复鉴别阳性组	61	29	0	9	59
HBV DNA 重复鉴别阴性组	133	85	0	16	106
联检和鉴别不一致组	194	114	0	25	165
联检和鉴别一致组	100	35	1	20	90

表 2 不同组别 HBV 血清学模式(n)

血清学模式	联检和鉴别不一致组		联检和鉴别一致组	
	重复鉴别阳性组	重复鉴别阴性组	合计	/
抗-HBc 阳性/抗-HBs 阳性	27	70	97	33
抗-HBc 阳性/抗-HBs 阴性	32	36	68	57
抗-HBc 阴性/抗-HBs 阳性	2	15	17	2
抗-HBc 阴性/抗-HBs 阴性	0	12	12	8
合计	61	133	194	100

### 2.4 NAT 混样检测结果

133 例重复鉴别为 HBV DNA 阴性的标本,用 COBAS s201 核酸检测系统检出 2 例 HBV DNA 阳性,结合血清学补充实验结果,均为 OBI,见表 3。

表 3 NAT 混样检测结果(Ct 值)

标本编号	混样	拆分	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc
33	39.3	38.3	+	-	-	+
60	47.2	38.1	-	-	-	+

+,阳性;-:阴性。

### 2.5 超高速离心浓缩富集检测结果

3 例随机选取的 HBV DNA 重复鉴别检测和 NAT 混样检测均为非反应性的标本,经过超高速离心浓缩富集后,有 2 例标本 HBV DNA 重复鉴别出现反应性,结合血清学补充实验结果,均为 OBI。将这 2 例标本做 HBV DNA 定量检测,其病毒含量均小于 20 IU/mL,见表 4。

表 4 超速离心浓缩富集检测结果

标本编号	离心后重复鉴别结果(S/Co)	离心前定量结果(IU/mL)	离心后定量结果(IU/mL)	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc
177	23.56,0.00,23.88,25.80,0.04	未检出	<20	+	-	-	+
185	0.00,0.22,0.05,0.27,0.17	未检出	未检出	+	-	-	+
186	0.17,21.45,21.48,3.81,0.18	未检出	<20	+	-	-	+

+: 阳性; -: 阴性。

### 3 讨 论

OBI 已被确认为影响血液安全的潜在危险因素之一<sup>[5-6]</sup>, OBI 与 HBV 基因变异、病毒复制和表达水平过低及宿主免疫方面等因素有关<sup>[7]</sup>。此项研究以本中心前期研究结果为切入点, 旨在了解重庆地区血液筛查核酸联检与鉴别检测结果不一致标本的 OBI 状况, 同时对现行检测策略的合理性进行评估。

61 例重复鉴别为 HBV DNA 阳性的标本, 呈非重复反应性的特点, 即不是每次检测都能检出, 55.7% 的标本 5 次重复检测中只有 1 次呈反应性, 这与病毒浓度较低有关<sup>[8-9]</sup>。因病毒颗粒在标本中呈 Poisson 分布<sup>[10]</sup>, 吸取样本的随机性导致检测结果呈现非重复反应性, 且标本中病毒浓度越低, 吸取到病毒颗粒的概率也越低。这 61 例标本的定量检出率较低, 即便检出也无法精确定量, 除了上述原因外, 可能还与检测试剂的最低检出限有关。Ultrio plus 试剂对 HBV DNA 的最低检出限为 3.4 IU/mL, 而 COBAS Ampliprep/COBAS Taqman 定量试剂对 HBV DNA 的最低检出限为 20 IU/mL, 其余 48 例标本定量未检出可能是病毒含量低于试剂的检出限, 也有可能是病毒含量正好处于检出限附近, 存在机会性检出。本中心曾对 63 例 NAT 联检和鉴别检测结果一致的 OBI 标本进行 HBV DNA 定量检测, 其中位数为 108.6 IU/mL<sup>[11]</sup>, 明显高于本次研究, 进一步说明 NAT 联检与鉴别检测结果不一致标本中的 OBI 实际病毒含量极低。通过增加重复检测次数固然可以提高对低浓度标本的检出率, 但检测时间和成本也会随之增加, 在实际工作中可操作性不强。133 例 HBV DNA 重复鉴别阴性的标本中, 有 12 例未检测到 HBV 血清学标志物, 这部分标本为生物学假反应性的可能性较大; 有 15 例仅抗-HBs 阳性, 这部分标本可能为生物学假反应性, 也有可能为病毒含量更低的 OBI。通常将抗-HBc 阳性作为 HBV 既往或现正感染的标志物, HBV DNA 重复鉴别阳性组的抗-HBc 阳性高于 HBV DNA 重复鉴别阴性组 ( $\chi^2 = 9.531$ ,  $P < 0.05$ ); 相反, 抗-HBs 作为 HBV 的保护性抗体, HBV DNA 重复鉴别阳性组抗-HBs 低于 HBV DNA 重复鉴别阴性组 ( $\chi^2 = 4.625$ ,  $P < 0.05$ ), 亦说明 HBV DNA 重复鉴别阴性的标本有一部分为生物学假反应性。将通过鉴别检测确定为 HBV DNA 阳性的标本分为抗-HBc 阳性和抗-HBc 阴性两个组别, 无论是在联检和鉴别一致组还是联检和鉴别不一致组,

抗-HBc 阳性比例均显著高于抗-HBc 阴性, 说明 HBV DNA 阳性与抗-HBc 之间有着密切关系。联检和鉴别一致组与不一致组的抗-HBc 阳性差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.404$ ,  $P > 0.05$ ), 且占比均较高, 说明联检和鉴别结果不一致的大部分献血者亦有 HBV 的感染史。根据上述结果, 可以得出以下推断: (1) 抗-HBc 阳性献血者经输血传播 HBV 的风险明显高于抗-HBc 阴性献血者, 但由于我国是 HBV 高流行地区, 人群中抗-HBc 阳性率为 16%~90%<sup>[12-13]</sup>, 如果将抗-HBc 列入筛查指标, 将会流失更多的献血者; (2) NAT 联检和鉴别一致组与不一致组, 曾经有过 HBV 暴露史的概率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 故 NAT 联检呈单反应性, 即便鉴别为非反应性, 从输血安全的角度考虑, 这部分血液仍然有潜在的风险。

不同的方法学可互为补充, 提高 HBV 的检出率。本研究采用基于 PCR 的 NAT 混样检测系统对 133 例 HBV DNA 重复鉴别阴性的标本进行检测, 有 2 例标本 HBV DNA 阳性, 其中 60 号标本混样检测的 Ct 值仅有 47.2, 亦进一步说明病毒的浓度很低。超高速离心浓缩技术可以有效富集病毒, 有助于提高 NAT 联检反应性, 但鉴别检测无法甄别的这类不确定标本的鉴别率<sup>[14]</sup>。随机选取的 3 例 HBV DNA 重复鉴别和 NAT 混样检测均为非反应性的标本, 其中 2 例经超高速离心处理后, HBV DNA 重复鉴别出现反应性且病毒含量均小于 20 IU/mL, 均可确认为 OBI。8 倍浓缩富集后的标本病毒含量仍然小于 20 IU/mL, 亦进一步说明 NAT 联检与鉴别检测结果不一致标本中的 OBI 标本病毒含量非常低。由于检测平台的限制, 无法对所有标本进行超高速离心, 这也是本次研究的不足之处。但基于从 HBV DNA 重复鉴别阴性标本中再次确认了 OBI 及抗-HBc 阳性的高比例, 笔者认为其余未能确认为 OBI 的标本中仍有病毒含量更低的 OBI 存在的可能性, 故实际的 OBI 应大于此次确认的 33.5% (65/194)。

此类低浓度标本呈现出来的非重复反应性给血液筛查和血液安全带来了严峻的挑战。为此, 有的地区根据当地 HBV 的流行情况, 制定了更为严格的筛查策略。如南非对初次单人份 NAT 联检为反应性的标本需再进行 1 次重复检测, 重复检测为非反应性, 则进行抗-HBc 检测, 重复检测为反应性才进行鉴别检测, 接着还需用血浆袋标本再次进行 NAT 联检和鉴别检测以确认感染状况, 但无论 NAT 联检重复结

果如何,对 NAT 联检初次反应性的血液都进行淘汰处理<sup>[15]</sup>。

需要说明的是,根据本中心既往 0.15% 的 HIV 窗口期检出率<sup>[16]</sup>,以及自开展 NAT 检测以来未发现 HCV 窗口期的现状,我们未对 HIV RNA 和 HCV RNA 进行重复鉴别检测和其他针对 HIV 和 HCV 的补充试验。

综上所述,本研究采用多种补充实验和技术手段,对 NAT 联检和鉴别检测结果不一致标本进行了 OBI 的确认,但确认过程复杂且需要多种设备、较长的检测时间和高昂的检测成本,不适用于一般的筛查实验室。在重庆地区,极低病毒浓度的 OBI 是导致 NAT 联检和鉴别检测结果不一致的主要原因。因此,现行的检测策略是降低输血风险的合理举措,能最大限度地保障血液安全。同时,我们也应认识到,即便采用了灵敏度更高的 NAT 检测,在面对类似的低浓度标本时,仍然存在无法检出的情况。

## 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]. *J Hepatol*, 2019, 71(2):397-408.
- [2] ALLAIN J P. Global epidemiology of occult HBV infection[J]. *Ann Blood*, 2017, 2(7):1-13.
- [3] CANDOTTI D, BOIZEAU L, LAPERCHE S. Occult hepatitis B infection and transfusion-transmission risk[J]. *Transfus Clin Biol*, 2017, 24(3):189-195.
- [4] 尹丹, 毕蕾静, 黄秀琳, 等. 基于转录介导扩增的单人份核酸检测在血液筛查中的应用分析[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(6):604-607.
- [5] FOPA D, CANDOTTI D, TAGNY C T, et al. Occult hepatitis B infection among blood donors from Yaoundé, Cameroon [J]. *Blood Transfusion*, 2019, 17(6):403-408.
- [6] 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*, 2017, 57(3pt2):841-849.
- [7] CHEMIN I, TREPO C. Clinical impact of occult HBV infections[J]. *J Clin Virol*, 2005, 34(Suppl 1):S15-21.
- [8] CHARLEWOOD R, FLANAGAN P. Ultrio and Ultrio Plus non-discriminating reactivities: false reactivities or not? [J]. *Vox Sang*, 2013, 104(1):7-11.
- [9] CANDOTTI D, LIN C K, BELKHIRI D, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence[J]. *Gut*, 2012, 61(12):1744-1753.
- [10] SHYAMALA V. Nucleic acid technology (NAT) testing for blood screening impact of individual donation and mini pool-NAT testing on analytical sensitivity, screening sensitivity and clinical sensitivity[J]. *ISBT Sci Series*, 2014, 9(2):315-324.
- [11] 张涛, 廖红梅, 张春红, 等. 重庆地区无偿献血人群隐匿性乙型肝炎病毒感染的特征[J]. *传染病信息*, 2017, 30(1):44-47.
- [12] LIU C J, CHEN D S, CHEN P J. Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: emphasis on occult HBV infection and the role of NAT[J]. *J Clin Virol*, 2006, 36(Suppl 1):S33-44.
- [13] CHEN C J, WANG L Y, YU M W. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(Suppl 2):S3-6.
- [14] 王卓妍, 龚晓燕, 宋美兰, 等. 超速离心浓缩技术富集 HBV 和 HCV 颗粒的效果研究[J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(12):1295-1296.
- [15] CABLE R, LELIE N, BIRD A. Reduction of the risk of transfusion-transmitted viral infection by nucleic acid amplification testing in the Western Cape of South Africa: a 5-year review [J]. *Vox sanguinis*, 2013, 104(2):93-99.
- [16] 李维, 尹丹, 毕蕾静, 等. 献血者 HIV RNA 窗口期标本的追踪和随访[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(6):611-614.

(收稿日期:2020-03-08 修回日期:2020-06-07)