

## ·综述·

## 隐匿性乙型肝炎病毒感染研究进展

和蓓露 孙丽华

新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 孙丽华, Email: sunlihua8579@126.com

**【摘要】** 隐匿性 HBV 感染属于 HBV 感染的一种特殊形式, 指患者血清中 HBsAg 无法被检测到, 但在患者血清和(或)肝脏组织中可检测到 HBV DNA。隐匿性 HBV 感染是一种临床诊断较为困难的 HBV 相关肝病, 可缓慢进展, 也可导致 HBV 再激活, 甚至肝硬化、肝细胞癌的发生。为防止隐匿性 HBV 感染者发生临床严重后果, 应尽早诊断、加强监测、积极控制相关危险因素。

**【关键词】** 肝炎病毒, 乙型; 隐匿性感染; 流行病学; 检测; 发病机制; 诊断

**基金项目:** 国家自然科学基金(82060121)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221205-00261

### Advances in occult hepatitis B virus infection

He Beilu, Sun Lihua

Department of Infectious Diseases and Hepatology Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: Sun Lihua, Email: sunlihua8579@126.com

**【Abstract】** Occult hepatitis B virus infection (OBI) is a special form of HBV infection, which means that serum HBsAg cannot be detected, but HBV DNA can be detected in the serum and/or liver tissue. OBI is a kind of HBV related liver disease that is difficult to diagnose clinically. It can progress slowly, and lead to HBV reactivation, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Early diagnosis, strengthened monitoring, and active control of relevant risk factors should be carried out to prevent the occurrence of severe clinical outcomes in patients with OBI.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Occult infection; Epidemiology; Detection; Pathogenesis; Diagnosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(82060121)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221205-00261

HBV 感染是一个极其严重的全球公共卫生问题, 全球约有 2.57 亿慢性 HBV 感染者, 每年约有 88.7 万人死于 HBV 感染相关疾病。我国慢性 HBV 感染者约 7 000 万例<sup>[1]</sup>, 是导致我国病毒性肝炎和肝硬化、肝癌、肝衰竭的主要病因。HBV 感染的主要特征是患者血清中可检测到 HBsAg, 但在临床实践中有部分人群血清中检测不到 HBsAg, 但血清和(或)肝脏组织中可检测到 HBV DNA, 这种现象被称为隐匿性 HBV 感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)。OBI 是一种进展缓慢乙型肝炎相关性疾病, 发病隐匿, 诊断困难, 容易漏诊。本文总结了 OBI 的定义、诊断、发病机制、流行现状、临床危害的最新观点, 为临床医生提高认识提供参考。

### 一、OBI 的定义

OBI 是指患者血清 HBsAg 无法被检测到, 但血清或肝组织中仍存在 HBV, 它是 HBV 感染的一种特殊形式。2008 年欧洲肝脏研究协会(EASL)将其定义为: 排除 HBV 窗口期感染, 用现有血清学检测技术测 HBsAg 阴性, 但肝组织中 HBV DNA 阳性, 对应血清 HBV DNA 低于检测下限或低值阳性(<200 IU/mL)<sup>[2]</sup>; 2018 年定义更新为: 应用目前 HBsAg 检测方法, 测出 HBsAg 为阴性的人体肝脏组织中, 可检测到存在复制能力强的 HBV DNA(即 cccDNA), 和(或)血清中 HBV DNA 阳性<sup>[3]</sup>。我国 2019 版指南将 OBI 定义为: 血清 HBsAg 阴性, 但血清和(或)肝组织中 HBV DNA 阳性<sup>[4]</sup>。美国肝病研究

学会(AASLD)及亚太肝脏研究协会(APASL)指南尚无针对 OBI 的定义。各指南对 OBI 定义的争议在于:血清 HBV DNA 检测下限如何界定,肝脏组织中检测到 cccDNA 是否是必要条件,肝组织中与血清中检测到 HBV DNA 两者是“和”还是“或”的关系。

## 二、OBI 的诊断

OBI 诊断的金标准是肝组织中检出 HBV DNA,但由于肝脏穿刺术属于有创检查,不便常规用于 OBI 诊断,所以一般通过检测患者血清中的 HBV DNA 来诊断 OBI。鉴于单独抗-HBc 阳性的 OBI 患者约占所有 OBI 患者 80%<sup>[4]</sup>,抗-HBc 可帮助初步判断 OBI 是否存在,有研究使用血清抗-HBc 作为替代标记物诊断 OBI<sup>[5]</sup>。但 Im 等<sup>[6]</sup>研究显示,抗-HBc 检测 OBI 的灵敏度为 77%(95% CI: 62%~88%), 特异度为 76%(95% CI: 68%~83%), 不建议将抗-HBc 作为唯一的血清标志物诊断 OBI,且其不能作为 HBV DNA 核酸检测的替代标记物。因此血清抗-HBc 是否可作为 OBI 的诊断方法有待进一步研究论证。

OBI 诊断的准确性受多种因素影响,主要取决于 HBsAg 和 HBV DNA 的检测灵敏度,前者可干扰 OBI 诊断,后者则可提高 OBI 诊断率。当检测 HBsAg 的方法灵敏度不足或者 HBV 基因 S 区变异导致 HBsAg 检测不到时,HBsAg 表现为假阴性,HBV 显性感染将误诊为 OBI。已建立的 HBsAg 商业检测分析最低检测下限(lower limit of detection, LLOD)为 0.05 IU/mL,而最近开发的 HBsAg 检测试剂的 LLOD 为 0.000 5 IU/mL,随着检测 HBsAg 准确度的提高,一部分 OBI 患者将会被诊断为 HBV 显性感染<sup>[4]</sup>。不同的研究人群、检测方法的灵敏度、是否在一个或多个时间点进行采样,都会影响到 OBI 患者血清中的 HBV DNA 检出率。OBI 患者血清中的 HBV DNA 是被间断性检测到,且病毒载量大多低于 200 IU/mL(约 1 000 拷贝/mL)<sup>[7]</sup>。建议诊断 OBI 时使用高灵敏的 HBV DNA 检测方法,若在某个时间点未检测出 HBV DNA,也不可轻易排除 OBI,对高度怀疑 OBI 的高危人群需要多次检测。

根据血清学特征,可将 OBI 患者分为血清学阳性 OBI 患者[抗-HBc 和(或)抗-HBs 阳性]和血清学阴性 OBI 患者[抗-HBc 和(或)抗-HBs 阴性]。血清学阳性 OBI 患者(单独抗-HBc 阳性)约占所有 OBI 患者的 80%<sup>[4]</sup>,主要见于获得 HBsAg 清除的 CHB 者,其次为急性乙型肝炎自愈者。上述两种情况可在一定时期后转变为血清学阴性 OBI。此外,接受了免疫阻断的 HBsAg 阳性的母亲分娩的新生儿,虽然血清 HBsAg 阴性、抗-HBs 阳性,但仍可从血清中检测到 HBV DNA,说明这些新生儿即使免疫阻断成功,也可能会发生 OBI<sup>[4]</sup>。血清学阴性 OBI 患者在所有 OBI 患者中占 1%~20%<sup>[3-4]</sup>,有可能是因

为乙型肝炎抗体(抗-HBc 和抗-HBs)进行性减少至消失,也有可能是从初始感染以来乙型肝炎抗体就一直为阴性。后一种情况已在隐性土拨鼠肝炎病毒(WHV)感染模型中描述<sup>[4]</sup>。上述不同情况所致的 OBI 对免疫功能的消耗也不相同,其传染性和发生并发症(肝硬化、HCC 和 HBV 再激活)的风险也不同,由获得 HBsAg 清除的 CHB 导致的 OBI 者传染性和发生并发症的风险要比急性自限性乙型肝炎和婴儿免疫阻断后 OBI 者要高<sup>[4]</sup>。

## 三、OBI 的发病机制

虽然 OBI 发病机制尚未完全阐明,但普遍认为 OBI 产生是多因素作用的结果。可能的发病机制包括以下几种。(1)HBV 基因突变:S 区基因突变可能会致 HBsAg 的抗原性受影响,表现为一级结构中的氨基酸替换、缺失或残基插入,造成 HBsAg 无法被识别,从而导致假阴性结果。HBsAg 的主要亲水区域(MHR)中的“ $\alpha$ ”决定簇(位于 HBsAg 的 aa 残基 124 和 147 之间)的基因突变会导致蛋白构象的改变(如 G145R、Q129R 和 M133T),从而影响了其免疫学性质,致使 HBsAg 无法检出。此外,HBV 基因组发生突变,会抑制 HBsAg 的表达、减少其分泌<sup>[8-9]</sup>。(2)HBV 表观遗传变异:HBV cccDNA 甲基化是一种重要的表观遗传机制,是一种宿主的防御机制。当发生感染 HBV 时,宿主肝细胞会作出反应,提高 DNA 甲基转移酶的表达量,使 HBV CpG 岛发生甲基化,抑制病毒的基因表达与减少病毒的复制<sup>[10]</sup>。(3)宿主免疫控制:这是 OBI 发生的重要机制。细胞免疫介导的免疫应答是终止 HBV 复制或清除的主要机制,机体抗病毒 T 淋巴细胞应答与 HBV 抑制有关,宿主免疫系统会抑制 HBV 的复制,将病毒复制抑制到低水平,造成 HBsAg 无法被检测到,形成 OBI<sup>[11]</sup>。在接受抗 CD20 单克隆抗体治疗的患者中会发生 HBV 再激活,提示体液免疫也可能在 OBI 患者控制 HBV 复制中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。此外,先天免疫也可能在 OBI 中的 HBV 控制起作用,但目前鲜见相关研究。(4)免疫复合物的形成:HBsAg 与抗-HBs 会形成免疫复合物致 HBsAg 无法检出。(5)其他因素:当合并慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染时,由于 HCV 的核心蛋白可以与 HBx 和 HBV 聚合酶(Pol)的作用,从而会抑制 HBV 基因表达和复制,导致 OBI 的发生<sup>[13]</sup>。

## 四、OBI 的流行现状

OBI 的全球流行情况差异很大,不同地域、不同人群中 OBI 流行率不尽相同,流行率 1%~87%<sup>[14]</sup>。造成这些差异的主要原因有:(1)检测 HBsAg 和 HBV DNA 的灵敏度不同;(2)存在不同 HBV 暴露的危险因素;(3)所在地区的 HBV 患病率不同;(4)各国乙型肝炎疫苗接种率不同;(5)被检人群可能合并其他肝脏疾病、严重程度等<sup>[15]</sup>。

目前关于 OBI 流行率的数据多来自献血、慢性肝病、血液透析、HIV 等人群。有研究显示在伊朗地区献血者中 OBI 的流行率为 0.004% (2/50 000), 隐性肝脏疾病患者中 OBI 的流行率为 14%<sup>[16-17]</sup>。以往数据显示,在埃及地区血液透析患者中 OBI 的流行率为 4.1%~26.8%,在我国地区乙型肝炎基因 B 型和 C 型的患者中 OBI 流行率为 45.5%,而在韩国乙型肝炎基因 C2 型的患者中 OBI 的流行率为 1.7%~6.6%<sup>[14-15]</sup>。Ji 等<sup>[18]</sup>研究显示高危人群中 OBI 的流行率也具有显著差异,HIV 人群中 OBI 的流行率为 1.01%~63.10%,慢性肝病患者中 OBI 的流行率为 0~70.37%,血液透析患者中 OBI 的流行率为 0~28.87%。

最近的一项研究显示,献血人群中 OBI 流行较低,HBsAg 阴性的献血人群中 HBV DNA 检出率一般低于 0.5%<sup>[4-7]</sup>。OBI 流行率在世界上乙型肝炎流行的地区较高,而有些研究认为在 HBV 感染高发的亚洲和非洲地区 OBI 流行率较低<sup>[11]</sup>。最近一项研究表明,OBI 流行率最高的国家是低社会人口指数 (SDI)和高 HBV 流行水平的国家。OBI 流行率在高 SDI 国家为 0.36% (95%CI: 0.20%~0.55%),在高-中 SDI 国家为 0.68% (95%CI: 0.44%~0.97%),在中等 SDI 国家为 0.36% (95%CI: 0.18%~0.57%),在中低 SDI 国家为 2.36% (95%CI: 1.34%~3.62%),在低 SDI 国家为 30.94% (95%CI: 26.89%~35.15%);在低 HBV 流行水平国家为 0.25% (95%CI: 0.14%~0.39%),中低级 HBV 流行水平国家为 4.58% (95%CI: 2.60%~7.05%),中高级 HBV 流行程度国家为 0.43% (95%CI: 0.30%~0.56%),高 HBV 流行水平国家为 18.04% (95%CI: 9.57%~28.43%)<sup>[18]</sup>。我国属于中等 SDI 水平,高 HBV 流行水平的国家,因此 OBI 流行情况可能被低估,需要引起重视。

Mak 等<sup>[9]</sup>研究显示存在 HBV 感染危险因素的人群中 OBI 流行率较高,HCV 感染者 (22%~73%)、血液透析者 (0~58%)、静脉药瘾者 (45%)、HIV 感染者 (10%~45%)、地中海贫血和血友病患者 (5%~15%) 存在 OBI。一些患有慢性肝病者 OBI 流行率也较高,如原位肝移植患者 (42%~64%)、HCC 患者 (62%)、隐性肝硬化患者 (32%) 存在 OBI。Ji 等<sup>[18]</sup>研究表明普通人群 OBI 流行率为 0.82% (95%CI: 0.69%~0.96%),HIV 人群为 16.26% (95%CI: 10.97%~22.34%),其他肝病者为 13.99% (95%CI: 8.33%~20.79%),血液透析患者为 4.25% (95%CI: 1.64%~7.87%),其他危险因素患者为 5.14% (95%CI: 2.26%~9.01%)。最近的两项研究显示在非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 人群中也有 OBI 流行。其中一项研究收集 374 份 NAFLD 患者血清学 (HBsAg 阴性) 样本,使用替代标记物抗-HBc 作为确诊方法,OBI 流行率为 15.5% (58/374),且该研究表明 OBI 可能是导致 NAFLD 患者肝脏疾病进展的一个

危险因素<sup>[9]</sup>。另一项研究纳入 226 例接受减肥手术的非酒精性肝炎 (NASH) 患者,对其使用 OBI 检测金标准 (肝脏穿刺活检) 进行肝组织 HBV DNA 检测,结果显示 OBI 流行率为 12.8% (29/226),该研究认为 OBI 是接受减肥手术肥胖人群中罹患 NASH 较强的危险因素之一<sup>[9]</sup>。皇旭等<sup>[20]</sup>通过回顾性分析 481 例低病毒载量 [HBV DNA  $\leq$  2 000 IU/mL ( $10^4$  拷贝/mL)] HBV 相关肝硬化患者中发现 95 例 HBsAg 阴性的患者,OBI 流行率为 19.75%。

## 五、OBI 的临床危害

### 1. OBI 存在传播风险

有 OBI 的献血者可致受血者感染 HBV,因此需要定期对献血者检测抗-HBc,无论抗-HBs 滴度如何,一旦抗-HBc 阳性,则应放弃使用该血液,同时应对其进一步检测 HBV DNA。最近 Candotti 等<sup>[7]</sup>研究发现 3 名 HBsAg、高灵敏 HBV DNA 均为阴性的献血者将 HBV 传播给了 9 名受血者,这是因为导致 HBV 感染的病毒载量比当前的核酸检测下限值还低。该研究建议将既往预测 HBV 感染最低剂量由 20 IU/mL 降为 3.0 IU/mL,并将核酸检测灵敏度从目前的 3.4 IU/mL 降至 0.15 IU/mL。

当器官移植 (肝脏、肾脏、骨髓、心脏) 的供体为血清学阳性的 OBI 者时亦可造成血清学阴性的受者感染 HBV<sup>[21]</sup>,OBI 是否会对移植患者的长期预后产生影响尚存争议。有研究通过随访 30 例因 HCV 肝移植患者中发现有 14 例患者移植肝脏样本存在 OBI,在接受肝移植的受体中,OBI 更容易发生于老年供体者,且它可能导致 HCV 阳性患者移植后肝脏疾病进展更快<sup>[22]</sup>。一项研究纳入 1 385 例接受了供体为 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的肾脏器官的肾移植患者,移植后有 0.3% 患者 HBsAg 转阳、2.3% 患者抗-HBc 阳性。虽然这种 HBV 感染风险很低,但仍应该进行抗病毒治疗以防止 HBV 感染。目前对于这些非肝移植受者的预防性治疗最佳持续时间尚未确定,但多数建议持续时间为 6~12 个月<sup>[23]</sup>。最近有研究表明 1 名 OBI 多器官捐献者最初血清检测 HBsAg 与 HBV 核酸检测均阴性,但抗-HBc 阳性,骨样本携带 HBV DNA。1 名接受该捐献者肝脏的受者移植前 HBsAg 阴性、抗-HBc 阴性,在移植后 24 h 内接种了乙型肝炎疫苗。该受者在器官移植后 19 个月抗-HBc 呈阳性,抗-HBs 增加 (从移植前的  $< 10$  IU/L 增加到 14 IU/L),HBsAg 保持阴性,说明即使外周血中未检测到病毒,HBV 仍可存在于骨髓中导致 HBV 传播<sup>[24]</sup>。

### 2. OBI 者可以出现病毒再激活,导致肝病进展

OBI 患者在接受免疫抑制治疗和 (或) 癌症化疗时会发生病毒再激活导致肝炎活动,甚至肝衰竭。OBI 患者在接受抗 CD20 和造血干细胞移植治疗时再激活风险较高 ( $> 10\%$ ),

研究发现 HBV 再激活的决定因素包括年龄 $\geq 50$ 岁及慢性移植抗宿主病,基于这些参数的治疗策略需要防止 HBV 再激活和随后的并发症。同时建议所有接受利妥昔单抗或奥伐单抗治疗的患者都需要进行 HBsAg 和抗-HBc 筛查,并进一步评估是否需要病毒学监测和抗病毒治疗<sup>[25-26]</sup>。

OBI 患者在接受其他抗癌治疗、大剂量皮质类固醇、TNF- $\alpha$  或器官移植等这些治疗中,HBV 再激活风险为中度(1%~10%)或低度(<1%)。有研究表明当 OBI 患者接受 TNF 抑制剂治疗期间发生 HBV 再激活的风险为 5%,接受 TNF- $\alpha$  抑制剂(依那西普、英夫利昔单抗和阿达木单抗)发生 HBV 再激活的风险为 0~5%,在使用 6-巯基嘌呤治疗发生 HBV 再激活的风险很有可能低于 0.1%<sup>[26-27]</sup>。Giannitti 等<sup>[27]</sup>研究发现,131 例脊柱关节炎和 HBV 既往感染患者接受 TNF- $\alpha$  治疗前或治疗期间均未使用抗病毒治疗,随访结束时均未发生病毒再激活,该研究认为预防性抗病毒治疗可能不是必要的常规措施,但需严格监测 AST/ALT 水平、血清学标志物和 HBV DNA,以识别早期病毒再激活。同时,也有新近研究表明 OBI 患者进行肿瘤坏死因子抑制剂治疗<sup>[28]</sup>和使用直接抗病毒药物治疗 HCV<sup>[29]</sup>发生再激活风险极低。OBI 合并 HIV 感染者使用抗逆转录病毒药物兼有抗 HBV 活性,因而 HBV 再激活现象很罕见<sup>[30]</sup>。因此,针对 OBI 患者 HBV 再激活的不同风险级别应采取不同的防治策略,对于高风险分级(>10%)必须预防性抗病毒治疗,中风险分级(1%~10%)建议预防性抗病毒治疗,也可以密切随访,当有 HBV 再激活表现时立即抗病毒治疗,低风险分级(<1%)应密切随访。

### 3. OBI 增加肝细胞癌(HCC)发生风险

OBI 是发生 HCC 的危险因素,与 HCC 疾病进展、预后关系密切。研究发现 HBsAg 阴性的慢性肝炎患者中 HCC 大多来源于隐匿性 HBV 携带者,土拨鼠动物实验模型证实了 OBI 持续性的致病力以及其会导致 HCC<sup>[4]</sup>。OBI 导致 HCC 的机制尚未明确,但可能与 HBV DNA 整合对肝细胞周期的影响、促癌蛋白的产生、持续性低度的坏死性炎症等有关<sup>[4]</sup>。在亚洲和欧洲一些隐源性肝 HCC 者的回顾性研究中,发现 60%~70% 的患者肝脏组织中存在 HBV<sup>[4,31]</sup>。Wong 等<sup>[31]</sup>对 110 例行肝脏切除或肝脏活检的 HBsAg 阴性患者(90 例 HCC 患者和 20 例非 HCC 患者)研究发现,69%(62/90)HCC 患者存在 OBI,47%(29/62)HCC 合并 OBI 者肝细胞中检测到 cccDNA,69%(43/62)HCC 合并 OBI 患者的肝细胞 DNA 与 HBV DNA 发生整合。33 例肝组织中检测不到 cccDNA 的患者中有 29 例(88%)出现 HBV DNA 整合,29 例肝组织存在 cccDNA 患者中有 14 例(48%)出现 HBV DNA 整合( $P=0.001$ )。研究表明 OBI 可能是隐源性 HCC 的主要始动因素,HBV DNA 整合到

肝细胞 DNA,此外 HBV DNA 整合主要发生在与肝癌相关的基因附近,这可能会促进 HCC 的发展。Xia 等<sup>[32]</sup>研究发现,OBI 相关 HCC 在 HBV 相关 HCC 中约占 19.8%(138/698),该研究认为老年男性(79.7%)、香烟(55.8%)和酒精(47.8%)是 OBI 相关 HCC 的前三个危险因素。

## 六、结语

总之,以往针对 OBI 研究更多关注输血安全和免疫抑制和移植后安全,而目前更多关注 OBI 在诱发和(或)加重隐源性肝病、其他非乙型肝炎肝病、甚至相关肝硬化、HCC、肝衰竭中的作用。OBI 的流行率、确切发病机制、在其他原因慢性肝病中的长期影响均需要进一步明确。未来尚待解决的问题有:(1)开发更灵敏、便捷的血液和肝组织 HBV DNA 检测方法,提高 OBI 诊断率;(2)OBI 患者如何管理、何时需要抗病毒治疗、获益如何;(3)是否有必要把 OBI 患者纳入扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗范围。综上所述,为防止 OBI 患者发生临床严重结局,应该尽早诊断、加强监测、积极控制相关危险因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(6):423-446. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [2] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2008, 49(4): 652-657. DOI:10.1016/j.jhep.2008.07.014.
- [3] 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. DOI:10.1016/j.jhep.2019.03.034.
- [4] Mak LY, Wong DK, 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. DOI:10.1016/j.jhep.2020.05.042.
- [5] Saitta C, Caruso A, Maimone S, et al. Antibody to hepatitis B virus core antigen positivity is a predictor of non-alcoholic fatty liver disease severity[J]. Intern Emerg Med, 2022, 17(6): 1609-1616. DOI:10.1007/s11739-022-02971-5.
- [6] 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. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00201-1.
- [7] Candotti D, Assennato SM, Laperche S, et al. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose[J]. Gut, 2019, 68(2): 313-321.

- DOI:10.1136/gutjnl-2018-316490.
- [8] Wang H, Wang M, Huang J, et al. Novel hepatitis B virus surface antigen mutations associated with occult genotype B hepatitis B virus infection affect HBsAg detection[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(9): 915-921. DOI:10.1111/jvh.13309.
- [9] Bi X, Tong S. Impact of immune escape mutations and N-linked glycosylation on the secretion of hepatitis B virus virions and subviral particles: role of the small envelope protein[J]. *Virology*, 2018, 518: 358-368. DOI:10.1016/j.virol.2018.03.011.
- [10] Dandri M. Epigenetic modulation in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(2): 173-185. DOI:10.1007/s00281-020-00780-6.
- [11] Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection: an update[J]. *Viruses*, 2022, 14(7): 1504. DOI: 10.3390/v14071504.
- [12] Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation[J]. *BMJ*, 2020, 370: m2200. DOI: 10.1136/bmj.m2200.
- [13] Zhang K, Lai X, Song J, et al. A novel cell culture model reveals the viral interference during hepatitis B and C virus coinfection[J]. *Antiviral Res*, 2021, 189: 105061. DOI: 10.1016/j.antiviral.2021.105061.
- [14] Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(39): 8720-8734. DOI:10.3748/wjg.v22.i39.8720.
- [15] Kim H, Kim BJ. Association of preS/S mutations with occult hepatitis B virus (HBV) infection in South Korea: transmission potential of distinct occult HBV variants[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6):13595-13609. DOI: 10.3390/ijms160613595.
- [16] Alizadeh Z, Milani S, Sharifi Z. Occult hepatitis B virus infection among Iranian blood donors: a preliminary study[J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(2): 106-107.
- [17] Hashemi SJ, Hajiani E, Masjedizadeh A, et al. Occult hepatitis B Infection in patients with cryptogenic liver cirrhosis in southwest of Iran[J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2015, 8(3): e16873. DOI: 10.5812/jjm.16873.
- [18] Ji DZ, Pang XY, Shen DT, et al. Global prevalence of occult hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(5): 317-329. DOI:10.1111/jvh.13660.
- [19] Raimondo G, Saitta C, Lombardo D, et al. Occult hepatitis B virus infection predicts non-alcoholic steatohepatitis in severely obese individuals from Italy[J]. *Liver Int*, 2020,40(7):1601-1609. DOI:10.1111/liv.14473.
- [20] 皇旭, 姚磊, 邓泽润, 等. 481 例低病毒载量 HBV 相关肝硬化患者临床特征分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(3): 227-233. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200302-00081.
- [21] Pondé RA. Molecular mechanisms underlying HBsAg negativity in occult HBV infection[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(9): 1709-1731. DOI:10.1007/s10096-015-2422-x.
- [22] Toniutto P, Minisini R, Fabris C, et al. Occult hepatitis B virus infection in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: relationship with donor age and fibrosis progression[J]. *Clin Transplant*, 2009, 23(2): 184-190. DOI:10.1111/j.1399-0012.2009.00964.x.
- [23] Terrault NA, Lok A, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018,67(4):1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [24] Mirabet V, Álvarez M, Luis-Hidalgo M, et al. Detection of hepatitis B virus in bone allografts from donors with occult hepatitis B infection[J]. *Cell Tissue Bank*, 2017, 18(3): 335-341. DOI:10.1007/s10561-017-9644-3.
- [25] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1451-1461. DOI:10.1002/hep.29022.
- [26] Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(1): 30-40. DOI:10.7326/M15-1121.
- [27] Giannitti C, Lopalco G, Vitale A, et al. Long-term safety of anti-TNF agents on the liver of patients with spondyloarthritis and potential occult hepatitis B viral infection: an observational multicentre study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35(1): 93-97.
- [28] Pauly MP, Tucker LY, Szpakowski JL, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(12): 1964-1973.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.033.
- [29] Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(3): 172-180. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30002-5.
- [30] Soriano V, Aguilera A, Gonzalez R, et al. Occult hepatitis B and HIV infection[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(11): 1403-1407. DOI:10.1097/MEG.0000000000001417.
- [31] Wong DK, Cheng S, Mak LL, et al. Among patients with undetectable hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma, a high proportion has integration of HBV DNA into hepatocyte DNA and no cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 449-456. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.06.029.
- [32] Xia R, Peng J, He J, et al. The serious challenge of occult hepatitis B virus infection-related hepatocellular carcinoma in China [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 840825. DOI: 10.3389/fmicb.2022.840825.