

# PreS/S基因变异乙型肝炎病毒隐匿感染及其对严重肝功能损伤的影响

梁志洪 陈结贞 古文鑫 陈永雪 吴泽华 谢颖欣

**【摘要】目的** 分析隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)患者的HBV preS/S基因突变,探讨其对严重肝功能损伤进展的影响。**方法** 收集于广州市番禺区市桥医院体检、门诊及住院的HBsAg阴性患者共689例,对其血清样本进行荧光定量PCR扩增,共检出76例OBI患者作为研究组,另外选取HBsAg阳性患者87例作为对照组。对两组患者血清样本进行preS/S区基因测序,统计HBcAb、HBeAb、HBeAg、HBcAb/HBsAb阳性检出率,比较两组患者HBV DNA载量和preS/S区各基因突变频率。**结果** 研究组76例OBI患者标本中HBcAb、HBeAb、HBeAg、HBcAb/HBsAb阳性者分别为14例(18.42%)、9例(11.84%)、27例(35.53%)和26例(34.21%);preS/S区检出基因型B型患者11例(14.5%),C型患者65例(85.5%)。对照组标本S区检出B型患者19例(21.8%),C型患者68例(78.2%),两组患者均未检出D型HBV,基因型差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.794$ 、 $P = 0.180$ )。研究组患者HBV DNA载量为 $76 \sim 1\,989$  IU/ml(中位数为186.6 IU/ml),显著低于对照组[573.7 (108~5 689) IU/ml],差异有统计学意义( $Z = 25.775$ 、 $P < 0.001$ )。研究组OBI伴严重肝损伤( $ALT \geq 120$  U/L)患者HBV DNA载量为 $76 \sim 1\,989$  IU/ml(中位数为193 IU/ml),显著高于该组中无严重肝功能损伤者[178.6 (77~1 325) IU/ml],差异有统计学意义( $Z = 14.638$ 、 $P < 0.001$ ),但显著低于对照组伴严重肝功能损伤患者[623.7 (217~5 689) IU/ml],差异有统计学意义( $Z = 21.396$ 、 $P < 0.001$ )。研究组患者preS/S区G185R、T118R/K/A/M、L175S、I126s及preS缺失突变频率均显著高于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ );研究组OBI伴严重肝功能损伤患者中I126S突变频率稍低于该组中无严重肝功能损伤患者,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.508$ 、 $P = 0.476$ );G185R、T118R/K/A/M、L175S及preS缺失则显著高于该组中无严重肝功能损伤患者( $P$ 均 $< 0.05$ )。研究组OBI伴严重肝功能损伤患者的I126s稍高于对照组伴严重肝功能损伤者,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.287$ 、 $P = 0.070$ );而G185R、T118R/K/A/M、L175S及preS缺失突变频率则显著高于对照组中伴严重肝功能损伤患者( $P$ 均 $< 0.05$ )。**结论** OBI患者中以HBeAg、HBcAb/HBsAb阳性检出者居多,突变基因型与HBsAg阳性基本一致。但OBI患者与HBsAg阳性患者HBV DNA载量以及基因突变存在较大差异,G185R、T118R/K/A/M、L175S及preS缺失突变可能是OBI患者发生严重肝功能损伤的重要检测指标。

**【关键词】** 隐匿性乙型肝炎; 基因; 突变; 肝功能损伤

## Occult infection of hepatitis B virus with preS/S variation and its effect on severe liver function injury

Liang Zhihong, Chen Jiezheng, Gu Wenxin, Chen Yongxue, Wu Zehua, Xie Yingxin. Shiqiao Hospital of Guangzhou Panyu District, Guangzhou 511400, China

Corresponding author: Liang Zhihong, Email: liang503@126.com.

**【Abstract】Objective** To investigate the mutation of HBV preS/S gene in patients with occult hepatitis B virus (OBI) infection, and to explore its effect on the progress of severe liver function injury.

**Methods** Total of 689 patients with negative HBsAg were collected from Shiqiao Hospital of Panyu District, Guangzhou. The serum samples were detected by fluorescence quantitative PCR amplification. Among the 689 patients, 76 patients with OBI were selected as research group, while 87 patients with HBsAg positive were selected as control group. The preS/S gene of HBV was sequenced of patients in both groups. The positive rates of HBcAb, HBeAb, HBeAg and HBcAb/HBsAb were calculated, respectively. The load of HBV DNA and gene mutation frequency in preS/S region between the two groups were compared, respectively.

**Results** Total of HBsAg negative serum samples from 76 cases with OBI with OBI were detected, among which, 14 samples (18.42%), 9 samples (11.84%), 27 samples (35.53%) and 26 samples (34.21%) were positive for HBcAb, HBeAb, HBeAg and HBcAb/HBsAb, respectively. There were 11 cases (14.5%) detected with HBV genotype B and 65 cases (85.5%) with genotype C in preS/S region; but no genotype D of HBV was detected in both groups, without significant difference in genotypes between the two groups ( $\chi^2 = 1.794$ ,  $P = 0.180$ ). The load of HBV DNA in research group was 76-1 989 IU/ml (the median was 186.6 IU/ml), significantly lower than that of the control group [573.7 (108-5 689) IU/ml], with significant difference ( $Z = 25.775$ ,  $P < 0.001$ ). HBV DNA load of patients with OBI and severe liver function injury in research group was 76-1 989 IU/ml (median was 193 IU/ml), significantly higher than that of those patients without severe liver function injury in this group [178.6 (77-1 325) IU/ml], with significant difference ( $Z = 14.638$ ,  $P < 0.001$ ), however, it was significantly lower than that of control group with severe liver function injury [623.7 (217-5 689) IU/ml], with significant difference ( $Z = 21.396$ ,  $P < 0.001$ ). The frequencies of G185R, T118R/K/A/M, L175S, I126s and preS deletion mutations in preS/S region of patients in research group were significantly higher than those of the control group (all  $P < 0.05$ ). The mutation frequency of I126s in patients with OBI and severe liver function injury was slightly lower than those of the cases without severe liver function injury in research group, but without significant difference ( $\chi^2 = 0.508$ ,  $P = 0.476$ ). The deletion of L175S and preS in G185R, T118R/K/A/M and L175S were significantly higher than those of patients without severe liver function injury (all  $P < 0.05$ ). The I126S of patients with severe liver function injury in research group were slightly higher than those of the control group, but without significant difference ( $\chi^2 = 3.287$ ,  $P = 0.070$ ); but the frequencies of G185R, T118R/K/A/M, L175S and preS were significantly higher than those of cases with severe liver function injury in control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** HBeAg and HBcAb/HBsAb positive dection were the most among patients with OBI, and the mutant genotype was basically consistent with the positive rate of HBsAg. However, the difference of HBV DNA load and gene mutation between patients with OBI and patients with HBsAg positive was significant. The deletion of G185R, T118R/K/A/M, L175S and preS may be important detection indexes for patients with OBI and severe liver function injury.

**【Key words】** Occult hepatitis B virus infection; Gene; Mutation; Liver injury

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染分为急性HBV感染与慢性HBV感染, 最主要区别急性HBV感染具有一定的自限性, 即患者体内HBV DNA低于检测下限, HBcAg、HBsAg转阴, 伴各项肝功能指标转阴。但以往研究表明<sup>[1-3]</sup>, 急性HBV感染者中存在一定概率的隐匿性乙型肝炎病毒感染 (occult hepatitis B virus infection, OBI), 此类患者体内持续对HBV发生免疫应答, 患者血清、肝脏等仍存在HBV, 从而导致HBsAg持续阴性、HBV DNA阳性, 同时患者存在不同程度的慢性HBV感染症状。

多项研究表示<sup>[4-7]</sup>, OBI可能发生于有HBV感染史的群体, 也可能发生于HBV表面标志物均为阴性的健康人群。因此, 全球已逐步增加对献血人群OBI的检测, 以保证临床输血的安全。同时, 有研究表明<sup>[8-10]</sup>OBI与严重肝功能损伤、肝细胞癌存在一定关联, 但具体相关性各研究报道不一。HBV变异大多发生在preS/S区, 故本研究主要从OBI患者的preS/S区基因型、基因测序分析探讨其

对严重肝功能损伤的影响, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集广州市番禺区市桥医院2015年10月至2018年2月体检、门诊及住院患者的血清样本, 共筛选出689例HBsAg阴性患者进行OBI筛查, 其中男性371例, 女性318例, 年龄14~67岁, 平均年龄为 $(36.8 \pm 7.2)$ 岁, 均伴不同程度肝脏炎症, 其中有8例患者诊断为肝硬化, 3例患者诊断为肝癌; 将所筛查出的76例OBI患者作为研究组。

同期收集87例HBsAg阳性患者为对照组, 其中男性49例, 女性38例, 年龄16~63岁, 平均年龄 $(38.2 \pm 5.6)$ 岁, 均伴有不同肝脏炎症, 最终10例患者诊断为肝硬化, 2例患者诊断为肝癌。

样本收集均排除HBc-IgM阳性患者 (急性HBV感染者)。本研究肝脏炎症判定标准主要以丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase,

ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)为主,检测值 $> 40$  U/L则表示肝脏发生炎症,该值越高则表示炎症程度越重,当 $ALT \geq 3$  ULN(120 U/L)时,则判定为严重肝功能损伤。

## 二、试剂与方法

1. HBV DNA载量检测: HBV核酸提取的荧光定量PCR试剂盒由湖南圣湘生物科技有限公司提供,在ABI 7500型号PCR仪进行HBV DNA载量检测,按说明书操作并读取结果。

2. 血清学检测: 检测试剂由希森美康医用电子(上海)有限公司提供,检测仪器由Sysmex公司提供,对HBcAb、HBeAb、HBeAg、HBsAb及HBsAg等进行检测。

3. PCR扩增及基因型分析: 对两组标本的HBV preS/S区进行PCR扩增,引物设计、PCR扩增体系与程序、基因分型与测序均由广州华银医学检验中心有限公司完成。

## 三、统计学处理

采用SPSS 18.0软件处理数据,两组患者的HBV DNA载量为非正态分布,以中位数(最小值~最大值)[M (Min, Max)]表示,采用秩和检验;各基因检出率、preS/S区基因突变频率等为计数资料,采用百分比表示,行Pearson  $\chi^2$ 卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、HBsAg阴性OBI血清标本检出及两组患者基因型分型

689例HBsAg阴性血清标本中共检出76例OBI

血清,检出率为11%; 76例OBI标本中HBcAb、HBeAb、HBeAg和HBcAb/HBsAb阳性检出分别为14例(18.42%)、9例(11.84%)、27例(35.53%)和26例(34.21%)。研究组76例OBI患者中preS/S区检出HBV基因型B型11例(14.5%)和C型65例(85.5%),对照组患者preS/S区检出B型19例(21.8%)和C型68例(78.2%),两组患者均未检出D型基因,见表1。

### 二、两组患者HBV DNA载量

研究组患者HBV DNA载量为76~1 989 IU/ml(中位数为186.6 IU/ml),显著低于对照组患者HBV DNA载量[108~5 689 IU/ml(中位数为573.7 IU/ml)],差异有统计学意义( $Z = 25.775$ 、 $P < 0.001$ )。研究组OBI伴严重肝功能损伤患者HBV DNA载量显著高于无严重肝功能损伤者,差异有统计学意义( $Z = 14.638$ 、 $P < 0.001$ ),但显著低于对照组伴严重肝功能损伤患者( $Z = 21.396$ 、 $P < 0.001$ ),详见表2。

### 三、两组患者preS/S区基因突变频率

研究组患者preS/S区G185R、T118R/K/A/M、L175S、I126S及preS缺失突变频率均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );研究组OBI患者中伴严重肝功能损伤者的I126S突变频率稍低于无严重肝功能损伤患者( $\chi^2 = 0.508$ 、 $P = 0.476$ ),G185R、T118R/K/A/M、L175S及preS缺失率均显著高于无严重肝功能损伤患者,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ );研究组OBI伴严重肝功能损伤患者的I126S稍高于对照组伴严重肝功能损伤患者,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.287$ 、 $P = 0.070$ );G185R、T118R/K/A/M、L175S及preS缺失突变频率则显著高于对照组伴严重肝功能损伤患者,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表3~5。

表1 不同基因型患者的HBV表面标志物[例(%)]

组别	例数	HBcAb阳性	HBeAb阳性	HBeAg阳性	HBcAb/HBsAb阳性	合计
研究组	76					
B型		2 (2.6)	1 (1.3)	4 (5.3)	4 (5.3)	11 (14.5)
C型		12 (15.8)	8 (10.5)	23 (30.3)	22 (28.9)	65 (85.5)
对照组	87					
B型		5 (5.7)	4 (4.6)	10 (11.5)	0 (0.0)	19 (21.8)
C型		20 (23.1)	19 (21.8)	29 (33.3)	0 (0.0)	68 (78.2)
$\chi^2$ 值				1.794		
$P$ 值				0.180		

表2 两组患者 HBV DNA 载量 [M (Min, Max), IU/ml]

组别	例数	HBV DNA载量
研究组	76	186.6 (76~1 989)
严重肝功能损伤	37	193 (76~1 989)
无严重肝功能损伤	39	178.6 (77~1 325)
对照组	87	573.7 (108~5 689)
严重肝功能损伤	41	623.7 (217~5 689)
无严重肝功能损伤	46	412.3 (108~4 327)
Z值		25.775
P值		< 0.001

注: HBV DNA 载量: 研究组中严重肝功能损伤者 vs. 无严重肝功能损伤者:  $Z = 14.638$ 、 $P < 0.001$ ; 研究组严重肝功能损伤者 vs. 对照组严重肝功能损伤者:  $Z = 21.396$ 、 $P < 0.001$

表3 两组患者 preS/S 区基因突变频率 [例 (%)]

组别	例数	G185R	T118R/K/A/M	L175S	I126s	preS缺失
研究组	76	13 (17.1)	30 (39.5)	18 (23.7)	23 (30.0)	14 (18.4)
对照组	87	3 (3.4)	7 (8.0)	8 (9.2)	6 (6.9)	3 (3.4)
Pearson $\chi^2$ 值		10.201	27.396	6.042	17.733	11.584
P值		0.001	< 0.001	0.014	< 0.001	0.001

表4 研究组伴严重肝功能损伤与无严重肝功能损伤患者 preS/S 区基因突变频率

研究组	例数	G185R	T118R/K/A/M	L175S	I126S	preS缺失
伴严重肝功能损伤患者	37	11 (14.5)	25 (32.9)	15 (19.7)	10 (13.2)	12 (15.8)
无严重肝功能损伤患者	39	2 (2.6)	5 (6.6)	3 (4.0)	13 (16.8)	2 (2.6)
Pearson $\chi^2$ 值		9.056	21.821	11.799	0.508	10.429
P值		0.003	< 0.001	0.001	0.476	0.001

表5 研究组和对照组中伴严重肝功能损伤患者 preS/S 区基因突变频率

组别	例数	G185R	T118R/K/A/M	L175S	I126S	preS缺失
研究组伴严重肝功能损伤者	37	11 (14.5)	25 (32.9)	15 (19.7)	10 (13.2)	12 (15.8)
对照组伴严重肝功能损伤者	41	2 (2.3)	5 (5.7)	6 (6.9)	5 (5.7)	2 (2.3)
Pearson $\chi^2$ 值		9.672	23.751	7.104	3.287	11.071
P值		0.002	< 0.001	0.008	0.070	0.001

## 讨 论

OBI在全球范围均有发生,但各地区检测方法与指标并未完全统一,导致不同地区所检出OBI发生率不同。我国为HBV感染高流行区,OBI检测较多应用在献血及输血中,故检出率很低<sup>[11-14]</sup>。既往研究表明<sup>[15-17]</sup>,OBI突变大多数发生在HBV前-S区及S区(即preS/S区),故本研究采取PCR扩增法对样本preS/S区进行检测,可有效提高检测效率,减少样本收集及分析工作量。本研究显示,689例HBsAg阴性患者中检出OBI共76例(11%)。因本研究收集的HBsAg阴性血清样本会同时检测其HBcAb、HBeAb、HBeAg、HBcAb/HBsAb等指标,导致OBI感染率显著高于普通人群。故笔者认为临床上HBcAb、HBeAb、HBeAg及HBcAb/

HBsAb中任一指标阳性的HBsAg阴性患者OBI发生率均高于普通HBsAg阴性群体。另外,本研究OBI检出标本中以HBeAg和HBcAb/HBsAb阳性居多,与国内外相关报道有一定差异<sup>[18-19]</sup>。此外,本研究中OBI患者preS/S区的HBcAb/HBsAb阳性率较HBcAb阳性率高,笔者认为HBsAb对HBcAb起到了一定的保护作用。本研究两组样本所检出基因型均为B型与C型,未检出D型,可能跟样本量有关,因基因D型极少出现在preS/S区<sup>[20-21]</sup>。但两组患者B型、C型比例差异无统计学意义,一定程度上提示OBI的发生与基因型不具有关联性。

本研究中两组患者HBV DNA载量分析显示,OBI患者HBV DNA载量显著低于对照组,分析可能是因对照组慢性HBV感染者体内长期HBsAg阳性导致HBV DNA载量升高<sup>[22-23]</sup>,但研究组发生严

重肝功能损伤患者37例(占48.7%),对照组中41例(占比47.1%),差异无统计学意义,提示即使HBV DNA低载量的OBI患者也可能发生严重肝功能损伤,临床应注意监测OBI患者发生HBV DNA载量。另有文献表明<sup>[24-25]</sup>,HBsAg阴性患者发生严重肝功能损伤主要因这些患者体内HBV仍具有引发严重肝功能损伤的风险,因此,本研究组OBI伴严重肝功能损伤患者的HBV DNA载量显著高于组内无严重肝功能损伤患者;提示HBsAg阴性患者发生严重肝功能损伤可能与OBI有关。

本研究中基因突变分析显示,OBI患者preS/S区G185R、T118R/K/A/M、L175S、I126S和preS缺失突变频率均显著高于对照组。同时,研究组OBI伴严重肝功能损伤患者G185R、T118R/K/A/M、L175S和preS缺失突变频率均显著高于无严重肝功能损伤的OBI患者和对照组伴严重肝功能损伤患者,而两组患者的I126S差异则无统计学意义;与已发表文献报道一致<sup>[26-28]</sup>。提示这些突变不仅与OBI存在较大关联,且在OBI发展为严重肝功能损伤过程中,G185R、T118R/K/A/M、L175S及preS缺失可能发挥一定作用,而I126S突变是否与严重肝功能损伤相关尚不明确,具体发生机制仍需从分子生物学与免疫学方面加以证实。

综上,本研究通过研究组OBI患者与对照组HBsAg阳性患者基因分型对比发现,两组患者突变基因型基本一致,差异无统计学意义。但OBI患者与HBsAg阳性患者HBV DNA载量以及基因突变存在显著差异,建议应及时监测OBI患者的HBV DNA载量,同时应注意G185R、T118R/K/A/M、L175S及存在preS缺失突变的OBI患者。

## 参 考 文 献

- [1] Mitri MSD, Cassini R, Bernardi M. Hepatitis B virus-related hepatocarcinogenesis: Molecular oncogenic potential of clear or occult infections[J]. *Eur J Cancer*,2010,46(12):2178-2186.
- [2] Candotti D, Lin CK, Belkhir 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.
- [3] 李工厂,吴尚为. 隐匿性乙型肝炎病毒感染的实验室检测与诊断[J]. *中国感染控制杂志*,2015,14(6):429-432.
- [4] 叶贤林,李彤,孙淑君,等. 核心抗体阳性合格献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染分子生物学特性及追踪结果的研究[J]. *中国输血杂志*,2016,29(9):890-894.
- [5] Fuente RADL, Gutiérrez ML, Garciasamaniego J, et al.

Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*,2011,17(12):1543.

- [6] 何水珍,苏成豪,沈理通,等. 厦门市自然人群中乙型肝炎病毒隐匿性感染状况调查[J]. *中华预防医学杂志*,2015,49(2):132-136.
- [7] 黄象艳,石庆芬,黄涛. 隐匿性乙型肝炎病毒感染研究进展[J]. *中华流行病学杂志*,2017,38(5):688-692.
- [8] Trigo C, Brasil PEAA, Costa MJM, et al. Occult hepatitis B virus infection: clinical implications in tuberculosis treatment[J]. *J Viral Hepat*,2016,23(12):1027-1035.
- [9] 陈骋,胡昆鹏,姚志成,等. 隐匿性肝癌患者中隐匿性乙肝病毒感染研究[J]. *中华实验外科杂志*,2015,32(11):2888-2889.
- [10] 陈骋,李灼日,周开伦,等. 隐匿性乙型肝炎病毒感染在隐匿性肝癌发生中的作用[J]. *中华肝胆外科杂志*,2017,23(8):513-516.
- [11] 叶贤林,杜鹏,冯旭,等. 深圳市18-25岁抗-HBc阳性合格献血者隐匿性乙肝病毒感染的血清学和分子生物学特性分析[J]. *中国输血杂志*,2014,27(11):1112-1116.
- [12] 邹峥嵘,谢云峥,伍晓菲,等. 上海地区无偿献血者乙型肝炎病毒隐匿性感染情况和突变分析[J]. *中国输血杂志*,2013,26(8):701-704.
- [13] 纪勇平,赵龙友,周斌,等. 丽水地区无偿献血者中隐匿性乙型肝炎病毒感染调查与分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2011,25(6):457-459.
- [14] 李婷婷,黎诚耀. 献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染研究进展[J]. *临床输血与检验*,2014,16(3):331-336.
- [15] 郭燕,蔡斌,段勇,等. HBsAb阳性隐匿性乙型肝炎病毒感染患者HBVPreS-S区基因突变研究[J]. *现代检验医学杂志*,2017,32(4):16-20.
- [16] 容莹,郑欣,叶贤林,等. 无偿献血者隐匿性乙型肝炎病毒Pre-S/S区变异的研究[J]. *中国输血杂志*,2011,24(7):565-571.
- [17] 景媛媛,段勇,郭燕. preS/S区基因变异与隐匿性HBV感染的关系[J]. *广西医学*,2015,37(9):1209-1211.
- [18] Ramezani A, Banifazl M, Eslamifaz A, et al. Serological pattern of anti-HBc alone infers occult hepatitis B virus infection in high-risk individuals in Iran[J]. *J Infect Dev Countr*,2010,4(10):658.
- [19] 庞婧,邓志华. 隐匿性乙型肝炎病毒感染发生机制的研究进展及临床意义[J]. *广西医学*,2015,37(11):1645-1647.
- [20] 王东,邓雪莲,周璐,等. 大连地区无偿献血者隐匿性乙型肝炎病毒感染pre-S/S区基因分析[J]. *中国输血杂志*,2015,28(1):26-31.
- [21] 林红,蒋昵真,汤心怡,等. 江苏地区HBsAg-/HBV DNA+献血者血清学和分子生物学特点分析[J]. *中国输血杂志*,2016,29(3):264-268.
- [22] 刘建芳,张玉喜,李又平,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织中HBsAg, HBcAg的表达与血清HBV-DNA含量的关系[J]. *宁夏医学杂志*,2007,31(9):782-783.
- [23] 吴晓瑛,喻剑华,施军平,等. 慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平与HBcAg, HBV-DNA载量的关系[J]. *中国医刊*,2011,46(6):47-49.
- [24] Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection[J]. *Gastroenterology*,2004,126(1):102-110.
- [25] 袁琴,伍春霞,刘飞飞,等. HBsAg阴性患者HBV隐匿性感染:110例临床分析[J]. *解放军医学杂志*,2015,40(2):133-136.
- [26] 陈长荣. 无偿献血者中隐匿性乙型肝炎病毒感染及表面抗原突变分析[J]. *病毒学报*,2009,25(3):178-184.
- [27] 张辉. 苏州地区抗-HBc阳性合格青年献血人群隐匿性HBV感染的血清学及分子生物学特性分析[J]. *国际检验医学杂志*,2017,38(21):2990-2992.
- [28] 吴蓓颖,蔡刚,林佳菲,等. 隐匿性乙型肝炎患者乙肝病毒preS/S基因突变分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*,2011,31(8):724-728.

(收稿日期:2018-11-16)

(本文编辑:孙荣华)

梁志洪,陈结贞,古文鑫,等. PreS/S基因变异乙型肝炎病毒隐匿感染及其对严重肝功能损伤的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(4):305-309.