

36(6):683-685.

响[J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(10):16-18.

[31] 肖振辉. 中医内科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:144-146.

[33] 林升萍. 中医耳穴埋豆在小儿骨科手术后镇痛中的应用效果[J]. 中外医学研究, 2017, 15(17):141-142.

[32] 杨春雪, 赵瑶. 中医循经抚触联合复方丹参注射液对新生儿缺血缺氧性脑病脑电图、NBNA 评分和 Tau 蛋白的影响

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-08-22)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.038

隐匿性乙型肝炎病毒感染与输血传播风险

刘丹综述, 邓雪莲, 臧亮 审校

辽宁省大连市血液中心, 辽宁大连 116001

关键词: 隐匿性乙型肝炎病毒感染; 血液安全; 输血传播; 核酸检测

中图分类号: R457

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)23-3490-04

尽管乙型肝炎疫苗普遍免疫接种且抗病毒治疗技术不断提高, 但乙型肝炎病毒(HBV)的持续感染仍是全球面临的主要公共卫生问题。据报道, 全球共有 20 多亿人口曾经感染过 HBV, 并且有 2 亿多人呈慢性感染状态^[1]。HBV 慢性感染可通过血液中检测到的 HBV 表面抗原(HBsAg)浓度进行判断, 但随着分子生物学诊断技术的发展, 发现了 HBsAg 阴性的 HBV 长期携带者, 被确定为隐匿性 HBV 感染(OBI)。

在 HBV 的许多传播途径中, 防止输血传播至关重要。有研究显示, 50 年前, 约有 6% 的患者通过多次输血感染了 HBV, 当时尽管有高灵敏度和高特异度的血清学方法对 HBsAg 和乙型肝炎病毒核心抗体(抗 HBc)进行血液检测^[2]; 后来在 2004—2008 年全球范围内实施了 HBV DNA 核酸检测(NAT), 缩短了诊断前血清抗体转换窗口期(WP)且发现了 OBI, 也减少了 HBV 经输血传播的风险^[2]。然而, 已有研究证明, 仍然可以发生由 HBsAg 阴性的血液成分引起的 HBV 传播^[3]。同时, HBV 输血传播的风险主要与 HBsAg 阴性的献血者标本有关, 含有极低载量的病毒 DNA 具有潜在传染性, 目前 NAT 仍然存在漏检^[4]。本文就如何降低 HBV 输血传播风险以及 OBI 的临床特点进行以下综述。

1 降低 HBV 输血传播的风险

1.1 献血者的选择 选择合格的献血者是减少输血传播感染(TTI)的第一步。与普通人群相比, 输注合格献血者血液发生 TTI 的概率显著降低。

1.2 HBsAg、抗 HBc 检测 HBsAg 检测是献血者 HBV 筛查的首要步骤, 但 HBV 基因型的结构变化和突变可能会对分析和临床应用产生一定影响^[5]。HBsAg 与乙型肝炎病毒表面抗体(抗 HBs)之间形成的循环免疫复合物也可能导致检测失败, 因为该复合物较难被试验中 HBsAg 捕获抗体识别。抗 HBc 在

感染的恢复阶段形成并且终生携带, 若血液中存在则表明曾存在 HBV 感染。目前, 抗 HBc 检测仍在 HBV 低流行率的国家开展, 以防止 HBsAg 阴性献血者潜在的 HBV 传播。

1.3 NAT 对 HBV 的检测 NAT 分转录介导的扩增(TMA)和聚合酶链式反应(PCR)两种。前者是单检(ID-NAT), 后者是 6 样混检(MPX-6)。NAT 发现了 HBsAg 阴性 HBV DNA 阳性献血者, 也发现了持续低水平慢性感染的献血者, 即 OBI^[4]。国外有报道显示, NAT 使 WP 和 OBI 病例检出率达到 28% 和 72%^[6], 其中 ID-NAT 灵敏度更高, 使 WP 显著减少到 13~15 d^[2]。NAT 还可以检测出血清学筛查不到的免疫变异病毒^[7]。HBV DNA 检测性能不仅取决于 NAT 内在灵敏度, 还取决于样本量以及使用血浆池加入稀释液的量^[8]。OBI 献血者 HBV DNA 病毒载量极低, 即使是 ID-NAT 也未能重复检测, 因此, 还应在其他方面进行研究, 包括采取多次重复试验, 增加提取量来提高检测灵敏度, 或采用巢式 PCR 或者实时 PCR 进行 DNA 测序^[9]。

2 OBI

2.1 OBI 定义和特点 OBI 是肝脏中检测到 HBV DNA, 血清中 HBsAg 阴性伴 HBV DNA 阳性或阴性^[2]。当 HBV DNA 阳性时, HBV DNA 水平通常非常低(<200 IU/mL); 当血清 HBV DNA 水平与明显 HBV 感染病例检测到的水平相当时, 通常是由于 S 基因突变体的罕见感染导致, 不是 OBI。OBI 患病率在不同区域、不同人群之间不同, 全球传播也与 HBV 基因型无关。在首次献血群体中, OBI 检出率为 1:58 000~1:3 500; 在重复献血群体中 OBI 检出率为 1:65 000~1:6 000^[6]。OBI 不能单纯对肝脏造成损害, 但合并丙型肝炎病毒(HCV)或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染, OBI 即为慢性肝损害和肝细胞癌(HCC)的高风险因素^[10]。此外, 一些 OBI 菌株的基

因组中也描述了与肝癌相关的 HBV X 基因突变^[11]。为了确定献血者 OBI 临床进展风险,仍需要进行长期随访研究。

2.2 OBI 的发生机制 OBI 血液中 HBV DNA 病毒载量极低且持续复制。OBI 病毒载量通常为 10~50 IU/mL^[2]。病毒持续低水平存在的机制包括:(1)其他病毒(HIV、HCV)的干扰;(2)表观遗传变化(即共价闭环 DNA 甲基化);(3)基因组整合导致破坏 HBV 基因组;(4)病毒特异性突变损害 HBV 复制能力;(5)HBV 感染的免疫控制力不完全及病毒对该免疫的适应性增加^[8]。此外,主要表位以外的突变也可能通过影响 HBV 感染性、细胞亲嗜性、病毒形态和 HBsAg 排泄能力而有助于形成 OBI。

3 OBI 的输血传播

3.1 献血者的 OBI 目前,关于 HBsAg 阴性献血者的 HBV 传播的报道较少,因为只能通过回顾或追溯调查来评估 HBV 传播。回顾调查包括系统地识别和测试输血者,在采血之前将献血者标记为 OBI;追溯调查是在输血者临床感染后调查输血原因。追溯调查依赖于临床证据和对 HBV 感染的正确诊断。然而,在 65%~80% 的潜伏期患者中,原发性 HBV 病毒感染并无症状,在免疫系统受损或有主动或被动中和抗体的输血患者中,潜伏期可延长至 6 个月以上^[9]。国外数据显示,因为缺乏献血者的临床资料,回顾性研究的效力有限,而且在输血后 6~12 个月有基础疾病的患者病死率为 0%~50%,因此很难追踪输血者^[12]。同时,输血者一旦缺乏输血前的 HBV 检测结果,就无法排除先前的 HBV 暴露,特别是在 HBV 流行率偏高的地区,应考虑社区获得性感染、医院感染或先前恢复的感染^[13]。通常只能由献血者和输血者感染的病毒株序列同源性来确定是否为 HBV 输血传播。在一项回顾性研究中,49 例输血者中共追踪到 10 例 OBI 献血者;然而,结果显示只有 1 例输血者的 HBV 毒株与献血者的 HBV 毒株具有 95% 的序列同源性^[14],这表明随后发展为乙型肝炎的大多数输血者并未通过 OBI 献血者感染。此外,还有研究显示,将 2 个 OBI 献血者血清标本接种到 4 只嵌合小鼠后,只有 1 只小鼠可测出 HBV DNA^[14]。由于 OBI 献血者无法检测到或间断地检测到 HBV DNA 或在开始调查研究时机体自身清除了病毒,因此在输血者中很难检测到病毒 DNA。然而部分研究显示,间接血清学证据证实与 OBI 献血者血液制品相关的 HBV 输血传播的概率较高^[15]。

已有研究显示,新鲜冰冻血浆(FFP)和血小板浓缩物(PC)悬浮在 200 mL 血浆中的传播率要高于含有 20~50 mL 血浆的红细胞(RBC)制剂的传播率^[16]。传染性和输注血浆量之间的关系表明,病毒载量尤其是输注传染性病毒粒子的量,是传播的关键因

素;来自 WP 献血者血液制品的传播率比来自 OBI 献血者血液制品的传播率高出 10 倍以上^[15]。相关研究估计,在不存在抗 HBs 的情况下,输血的一半感染量为 20~200 IU(100~1 000 个病毒体)^[16]。

然而,在传染性和非传染性 OBI 献血者中观察到相似的病毒载量,并且来自同一 OBI 献血者的血液成分在某些输血患者中具有传染性,但在血液中传染性与病毒载量之间没有明确的关系^[17]。这表明存在与 HBV 传播有关的其他因素。大量证据表明,在献血者或输血者中同时存在中和性抗 HBs 时,HBV 传播速率会显著降低^[15-16]。但是,有关抗 HBs 的保护水平仍存在争论。有学者报告,HBV 输血传播与具有抗 HBs 滴度高的 OBI 献血者有关,而在另一献血者中未观察到含有 <100 IU/L 抗 HBs 成分的传播证据^[16]。同时,抗 HBs <50 IU/L 的 HBV 传播病例较少,这表明在抗 HBs 阳性的 OBI 献血者中,波动的病毒载量甚至可以暂时克服低水平的抗 HBs^[18]。在 50% 的 OBI 献血者中存在抗 HBs 安全性较高,因为同时存在潜在的传染性免疫逃逸 HBV 变体与之抗衡^[19]。

由于大多数 OBI 毒株整个基因组中存在突变的积累,缺乏传染性也可能与病毒适应性改变有关,结构基因的突变可能影响病毒的复制。在 OBI 毒株的前 S1 肝细胞配体域内的突变率特别高,也可能会干扰病毒与靶细胞的结合^[20]。然而,无论是通过输血还是自然传播,OBI 毒株均未显示新感染个体复制特性发生改变^[12]。另一种可能性是存在由 HBV 前基因组 RNA 的可变剪接产生的非传染性缺陷病毒^[8]。然而,在超过 50% 的 OBI 献血者中鉴定出了包含全长且具有明显功能基因组的病毒颗粒^[7]。到目前为止,许多研究已经证实了 OBI 毒株的遗传变异性,但仍需进行功能分析。

3.2 在免疫抑制下重新激活 OBI 输血者的免疫状态也可能与获得 HBV 感染的风险有关。自然免疫受损的老年人和接受免疫抑制剂治疗的患者即使在存在抗 HBs 的情况下,也可能被较低的病毒载量感染。在机体存在免疫缺陷的情况下,体内原有的 HBV 还可以重新激活基因复制和表达。这一发现在临床上很重要,此现象可能与肝功能障碍有关,有时会导致危及生命的肝衰竭,并且通常需要中断化疗^[21]。当免疫系统重组后,细胞毒性 T 细胞介导肝细胞损伤发生,导致肝炎和伴随肝坏死。

4 OBI 的残余传播风险

国外的研究报告显示,OBI 献血者血液制品的传播率在 FFP 中为 1.2%~85.0%,在 RBC 中为 2.2%~24.0%,在 PC 中为 1.2%~51.0%,变化较大^[13]。以上数据说明筛查方法、HBV 流行病学和每个研究的固有局限性可能是造成这些差异的原因。

部分样本量有限并通过献血者与输血者序列同源性分析证实了 HBV 的输血传播的研究中,传播率可能较低。相反,在缺乏遗传分析和输血前数据的情况下,基于间接血清学数据考虑存在 HBV 传播时,传播率可能较高。

NAT 实施后,根据 HBV 流行率,通过输血传播 HBV 的总体残余风险为 0.000 12%~0.001 74%^[14]。但是,在没有进行抗 HBc 检测的情况下,ID-NAT 未检测到 HBV DNA 水平的 OBI 献血者可能会传播 HBV 的相关报道较少^[22]。国外开发了一个数学模型来估计与 OBI 相关的 HBV 残留传播风险,该模型基于随机选择的 OBI 献血者中病毒载量的概率分布,给定的病毒载量仍然无法估计被 NAT 检测到的概率以及该病毒载量在输血者中引起感染的概率;该模型估计 ID-NAT 未检测到 3.3% 的 OBI 献血者[95% 检出限 (LOD):3 IU/mL]可能导致含有 20 mL 血浆的 RBC 感染;对于 200 mL FFP 输血,估计风险增加高达 14%^[23]。另一个基于回溯数据的模型提供了 ID-NAT 筛选的血液制品的 OBI 传播残留估计值为 2%~3% (95% LOD:3~12 IU/mL)^[24]。这些风险估计值可能会根据所使用的测试算法、NAT 的灵敏度和流行病学背景而有所不同。

5 减少病原体的程序

病原体灭活和大规模接种 HBV 疫苗都可以减少 TTI。目前将不同的病原体灭活系统应用于血浆和血小板浓缩液,其失活率相对较低^[24]。在我国,20 年前就开始对新生儿实施“0-1-6”计划进行乙型肝炎疫苗接种,使乙型肝炎发病率有所下降。然而,接种疫苗可能出现逃逸突变体,并且抗 HBs 浓度也会逐渐降低,接种疫苗的人群可能反而会感染 HBV,尤其是感染非疫苗基因型(HBV 基因型 A2)的病毒^[25]。

6 小 结

通过不断改进献血者招募以及分子生物学检测和血清学筛查方法,HBV 输血传播的风险已逐步降低,HBsAg 和 ID-NAT 联合检测拦截了大多数 HBV 感染献血者。然而,HBV 传播的风险与 OBI 献血者的血液成分有关,即使通过 NAT 筛查,也存在假阴性结果发生的风险,ID-NAT 并不能重复检测到极低载量的 HBV DNA。因此,今后仍需要更多的研究来正确评估 OBI 残余风险,包括了解与 OBI 相关的分子机制及其 HBV 感染的变化等。还要不断调整献血者招募策略,改善血液筛查策略,完善献血者归队管理,优化数据管理系统,尽最大可能降低 OBI 输血传播风险。另外本文中提到的抗 HBc 检测和减少病原体的程序也可能进一步提高血液的安全性。

参考文献

[1] World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, 2017

[EB/OL]. [2020-10-11]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

- [2] ROTH W K, BUSCH M P, SCHULLER A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 2009 to 2016[J]. *Vox Sang*, 2017, 102(1): 82-90.
- [3] SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK R T, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection; a systematic review of data published between 2005 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10): 1546-1555.
- [4] 邓雪莲, 李婷婷, 郭笑寒, 等. 核酸检测非重复反应性的 HBsAg 阴性血 HBV 感染的确认[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(9): 1050-1054.
- [5] THIBAUT V, SERVANT-DELMAS A, LY T D, et al. Performance of HBsAg quantification assays for detection of Hepatitis B virus genotypes and diagnostic escape-variants in clinical samples[J]. *Clin Virol*, 2017, 89(1): 14-21.
- [6] LELIE N, BRUHN R, BUSCH M, et al. Detection of different categories of hepatitis B virus (HBV) infection in a multi-regional study comparing the clinical sensitivity of hepatitis B surface antigen and HBV-DNA testing[J]. *Transfusion*, 2017, 57(1): 24-35.
- [7] POLIZZOTTO M N, WOOD E M, INGHAM H, et al. Reducing the risk of transfusion-transmissible viral infection through blood donor selection: the Australian experience 2000 through 2006[J]. *Transfusion*, 2008, 48(1): 55-63.
- [8] SPREAFICO M, BERZUINI A, FOGLIENI B, et al. Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy[J]. *Hepatology*, 2015, 63(1): 106-116.
- [9] 郭笑寒, 周磊, 邓雪莲, 等. PEG 沉降病毒富集法对极低载量 HBV 感染血浆的确认效果评价[J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(1): 17-21.
- [10] SQUADRITO G, SPINELLA R, RAIMONDO G. The clinical significance of occult HBV infection[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 27(1): 15-19.
- [11] ALLAIN J P, BELKHIRI D, VERMEULEN M, et al. Characterization of occult hepatitis B virus strains in South African blood donors[J]. *Hepatology*, 2019, 49(12): 1868-1876.
- [12] CANDOTTI D, ALLAIN J P. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2017, 51(5): 798-809.
- [13] SLOT E, JANSSEN M P, MARIJT-VAN DER KREEK T, et al. Two decades of risk factor and transfusion-transmissible infections in Dutch blood donors[J]. *Transfusion*, 2018, 56(2): 203-214.
- [14] HOLLINGER F B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult[J]. *Transfusion*, 2018, 48(4): 1001-1026.

查,这与郑东春等^[10]研究结果一致。目前大多数医院住院患者多,医护人员工作繁忙,压力较大,在有医院感染实时监测系统的情况下,由于软件使用依从率不良,因此还要继续使用传统的床旁现患率调查方法来确保数据的准确性,无疑是一项重复的工作。如果能克服医院感染实时监测软件使用中存在的问题,提高软件使用的依从率和准确性,医院感染监测系统在现患率调查中的应用,将会极大减轻医务人员、医院感染专职人员的工作量,提高了工作效率,可以把更多的精力和时间用在控制医院感染的其他工作中,不断提高医院感染质量,保障医疗安全^[13]。

参考文献

[1] 段雪亚,韩成义,蒋雪松. 基于医院感染现患率调查的发病率估算研究[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 590-592.

[2] 付强,刘运喜. 医院感染监测基本数据集及质量控制指标集实施指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:102-105.

[3] 张海英,刘光启,尚延春. 2009—2019 年某院骨科手术患者医院感染调查分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28(3): 365-367.

[4] 易和平,刘荣辉. 2019 年宜昌市医院感染现患率调查分析[J]. 巴楚医学, 2020, 3(4): 81-85.

[5] 张刚,曹文成,林芳,等. 某肿瘤专科医院 2016—2018 年医院感染横断面调查[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(12): 938-944.

[6] 喻玲丽,艾力亚力·艾力,刘艳,等. 某医院新冠肺炎疫情前后医院感染现患率变化对比研究[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(12): 599-601.

[7] 张燕华,常洪美,柴建华,等. 2013—2017 年某三级医院医院感染与社区感染现患率对比分析[J]. 预防医学情报杂志, 2019, 35(9): 980-990.

[8] 许川,熊薇,徐敏,等. 2014—2018 年某三甲医院医院感染现患率调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(8): 1229-1233.

[9] 包名银,汪平,何旻,等. 2017 年贵州省西部某三甲医院现患率调查分析[J]. 当代医学, 2019, 25(20): 59-61.

[10] 郑东春,李静玫,张岩东,等. 医院感染现患率不同调查方法结果比较[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(8): 746-750.

[11] MAGILL S S, HELLINGER W, COHEN J, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(3): 283-291.

[12] METSINI A, VAZQUEZ M, SOMMERSTEIN R, et al. Point prevalence of healthcare-associated infections and antibiotic use in three large Swiss acute-care hospitals [J]. Swiss Med Wkly, 2018, 148: w14617.

[13] 王鹏,张菊,刘聚源,等. 医疗机构每年开展现患率调查的辩证思考[J]. 中国医院感染学杂志, 2019, 29(7): 1109-1112.

(收稿日期:2021-03-21 修回日期:2021-08-02)

(上接第 3492 页)

[15] SEED C R, MALONEY R, KIELY P, et al. Infectivity of blood components from donors with occult hepatitis B infection results from an Australian lookback programme [J]. Vox Sang, 2015, 10(1): 113-122.

[16] ALLAIN J P, MIHALJEVIC I, GONZALEZ-FRAILE M I, et al. Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection[J]. Transfusion, 2018, 53(10): 1405-1415.

[17] VERMEULEN M, DICKENS C, LELIE N, et al. Hepatitis B virus transmission by blood transfusion during 4 years of individual-donation nucleic acid testing in South Africa: estimated and observed window period risk[J]. Transfusion, 2017, 52(4): 880-892.

[18] DEAN C L, WADE J, ROBACK D. Transfusion-transmitted infections: an update on product screening, diagnostic techniques, and the path ahead[J]. Clin Microbiol, 2018, 56(2): 352-358.

[19] SU T H, CHEN P J, CHEN T C, et al. The clinical significance of occult hepatitis B transfusion in Taiwan a look back study[J]. Transfus Med, 2018, 21(1): 33-41.

[20] 黄丽丽,吴玉璘,许豪勤,等. 前 S1 抗原检测在献血人群的 HBV 感染筛查中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6745-6748.

[22] LIESHOUT-KRIKKE R W, VAN KRAAIJ M G J, DANA NAVIC F, et al. Rare transmission of hepatitis B virus by Dutch donors with occult infection [J]. Transfusion, 2016, 56(4): 691-698.

[21] VANDE LAAR T J, MARIJT-VAN DER KREEK T, MOLENAAR-DE BACKER M W, et al. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low-endemic country[J]. Transfusion, 2015, 55(5): 1206-1213.

[23] CANDOTTI D, ASSENNATO S M, LAPERCHE S, et al. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections revising the minimal infectious dose[J]. Gut, 2019, 68(2): 313-321.

[24] 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(4): 841-849.

[25] STRAMER S L, WEND U, CANDOTTI D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors[J]. N Engl J Med, 2017, 36(2): 236-247.

(收稿日期:2021-02-26 修回日期:2021-08-12)