

父母双方乙型肝炎病毒感染垂直传播的危险因素研究

张荣莲 王梅颖 陈起燕 修晓燕 任坤海 邱丽茵 黄欣欣

【摘要】 目的 探讨父母双方均为乙型肝炎病毒(HBV)感染者其垂直传播的危险因素及感染率。方法 选择2010年8月至2011年11月在福建省妇幼保健院行产前检查夫妻双方均为HBsAg阳性的46个孕妇家庭及其新生儿为研究对象。分娩时收集新生儿脐带血,进行血清HBV标志物(HBVM)、HBV-DNA检测,以脐带血HBV-DNA载量 $\geq 5 \times 10^2$ copies/ml为病例组,此值以下为对照组。结果 新生儿脐带血HBV-DNA阳性率为45.7%(21/46),HBsAg阳性率为34.8%(16/46),HBeAg阳性率为23.9%(11/46);母亲血清HBV-DNA阳性率为52.2%(24/46),HBeAg阳性率为39.1%(18/46);父亲血清HBV-DNA阳性率为69.6%(32/46),HBeAg阳性率为32.6%(15/46)。单因素分析表明,孕妇血清HBsAg阳性HBVM不同模式、HBeAg阳性、HBV-DNA阳性和HBV-DNA载量及其配偶血清HBsAg阳性HBVM不同模式、HBeAg阳性、HBV-DNA阳性和HBV-DNA载量为HBV垂直传播的危险因素, χ^2 值分别为8.731、8.414、8.932、9.663、10.823、3.962、13.638、36.501,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析表明,孕妇血清HBV-DNA阳性及其配偶血清HBV-DNA载量是夫妻双方HBV感染垂直传播的危险因素,OR值及其95%CI分别为17.6(1.3~238.4)和3.5(1.6~7.6);夫妻双方血清HBV-DNA载量均与脐带血HBV-DNA载量呈正相关,其血清HBV-DNA载量均 $>$ 脐带血HBV-DNA载量。随着父母双方血清HBV-DNA载量的升高,新生儿脐带血HBV-DNA载量也逐渐升高,两者存在剂量反应关系;ROC曲线分析表明,孕妇血清HBV-DNA载量为 10^3 copies/ml、其配偶血清HBV-DNA载量在 10^4 copies/ml时预测的敏感性与特异性较高,为预测HBV垂直传播发生的分界点,病例组和对照组新生儿结局差异均无统计学意义($P > 0.05$);对脐带血HBV-DNA阳性新生儿随访至第7个月时,阴转率为15.0%(3/20)。结论 母亲血清HBV-DNA阳性、父亲血清HBV-DNA载量是其亲子HBV垂直传播的危险因素;母亲血清HBV-DNA载量 $> 10^3$ copies/ml、父亲血清HBV-DNA载量 $> 10^4$ copies/ml时,HBV亲子垂直传播的阳性率增加。

【关键词】 乙型肝炎病毒;垂直传播;危险因素

Study on the risk factors related vertical transmission of HBV positive couples to their infant

ZHANG Rong-lian^{1,2}, WANG Mei-ying^{1,2}, CHEN Qi-yan¹, XIU Xiao-yan¹, REN Kun-hai¹, QIU Li-yin¹, HUANG Xin-xin¹. 1 Fujian Provincial Maternity and Child Health Hospital, Fuzhou 350001, China; 2 Postgraduates Education of College, Fujian Medical University

Corresponding author: ZHANG Rong-lian, Email: wpxzrl@163.com

This work was supported by grants from the Natural Science Foundation (No. 2011J01124) and Medical Innovation (No. 2011-CXB-17) of Fujian.

【Abstract】 **Objective** To explore the risk factors and the rate of HBV vertical transmission from HBsAg-positive couple to their infant. **Methods** 46 families who had antenatal examination at Fujian Provincial Maternal and Child Health Hospital during August 2010 and November 2011 were chosen as research object. Cord blood was sampled after delivery for HBVM and HBV-DNA quantification. Those with HBV-DNA load $\geq 5 \times 10^2$ copies/ml were involved in the case group while those having $< 5 \times 10^2$ copies/ml were chosen as controls. **Results** The average positive rate of neonatal cord blood HBV-DNA was 45.7% (21/46), while the positive rates of cord blood HBsAg and

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.020

基金项目:福建省自然科学基金(2011J01124);福建省医学创新课题(2011-CXB-17)

作者单位:350001 福州,福建省妇幼保健院(张荣莲、王梅颖、陈起燕、修晓燕、任坤海、邱丽茵、黄欣欣);福建医科大学研究生教育学院(张荣莲、王梅颖)

通信作者:张荣莲, Email: wpxzrl@163.com

HBeAg were 34.8% (16/46) and 23.9% (11/46) respectively. The positive rates of maternal serum HBV-DNA and paternal serum HBV-DNA were 52.2% (24/46) and 69.6% (32/46) respectively, with the positive rate of couple serum HBeAg as 39.1% (18/46) and 32.6% (15/46) respectively. Results from univariate analysis showed that hepatitis B surface markers, serum HBeAg-positive, serum HBV-DNA positive, and serum HBV-DNA load of the couples were risk factors to the HBV vertical transmission ($\chi^2=8.731, 8.414, 8.932, 9.663, 10.823, 3.962, 13.638, 36.501; P<0.05$). Data from the multivariate analysis showed that maternal serum HBV-DNA positive and paternal serum HBV-DNA load were risk factors to the HBV vertical transmission [$OR=17.6(1.3-238.4); OR=3.5(1.6-7.6)$]. Serum HBV-DNA loads of the couples were positively correlated with the cord blood HBV-DNA load, while the load levels of the couple's serum HBV-DNA were higher than cord blood HBV-DNA. There appeared dose-response relationship between couple's serum HBV-DNA load level and the cord blood HBV-DNA load level. Results from the analysis of ROC curve showed that both maternal serum HBV-DNA load level (10^1 copies/ml) and paternal serum HBV-DNA load level (10^4 copies/ml) were demarcation points to better forecast the occurrence of vertical transmission of HBV, because there showed higher sensitivity and specificity for the forecasting process. Neonatal outcomes showed no significant difference between the case group and the control group. The negative conversion rate became 15.0% (3/20) when the HBV-DNA positive infants were followed up for 7 months. **Conclusion** Both maternal serum HBV-DNA positive and paternal serum HBV-DNA load were risk factors of HBV vertical transmission. When the maternal serum HBV-DNA load appeared $>10^1$ copies/ml and paternal serum HBV-DNA load $>10^4$ copies/ml, the rate of HBV vertical transmission would increase.

【Key words】 Hepatitis B virus; Vertical transmission; Risk factors

乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)的母婴、父婴垂直传播已有较多研究,尤其是对母婴 HBV 垂直传播及其阻断方法的研究,但夫妻双方均为 HBV 感染者的垂直传播研究却鲜见报道。为探讨夫妻双方均为 HBV 感染者,其亲子垂直传播情况及其危险因素,开展了此项研究,结果报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2010 年 8 月至 2011 年 11 月在福建省妇幼保健院行产前初诊检查,且在询问病史中得知夫妻双方均为 HBsAg 阳性的孕妇,经双方知情同意后检测血清 HBV 标志物(HBVM)、HBV-DNA 载量确定为 HBV 感染者,并决定在该院分娩及其新生儿为研究对象。共有 58 个家庭符合入选条件,其中资料完整的 46 个家庭。

2. 研究方法:夫妻双方采血复查 HBVM 和 HBV-DNA,并跟踪随访孕妇至分娩时收集新生儿脐带血,进行 HBVM、HBV-DNA 载量检测[HBVM 采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒由中山生物工程有限公司提供;血清 HBV-DNA 采用载量荧光定量 PCR 法(FQ-PCR)检测,试剂盒由德国 ROCHE 公司提供];同时使用自制问卷进行调查,夫妻一人一表,由专人一对一面访。调查内容包括夫妻双方及其新生儿的临床和流行病学资料(双方年龄、文化程度、职业、HBV 携带时间、乙肝一级家族史、系统治疗情况、肝功能检查、婚检时检出 HBV 情况和 HBVM、HBV-DNA 载量及相关保健知识的知晓情况;新生儿的性别、出生体重、身长、Apgar 评分、高胆

红素血症、畸形、死亡及 HBV 感染等情况)。

3. 分组标准:以新生儿脐带血 HBV-DNA 载量分组,即 $\geq 5 \times 10^3$ copies/ml 为病例组, $< 5 \times 10^3$ copies/ml 为对照组。

4. 统计学分析:采用 SPSS 11.5 软件统计分析,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;计量资料采用 t 检验;相关性分析应用 Spearman 秩相关;多因素及因素间的交互作用采用 logistic 回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 垂直传播情况:46 个家庭中新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率为 45.7% (21/46),脐带血 HBVM 检测 HBsAg 阳性率为 34.8% (16/46),HBeAg 阳性率为 23.9% (11/46)。孕妇血清 HBV-DNA 阳性率为 52.2% (24/46),HBeAg 阳性率为 39.1% (18/46);其配偶血清 HBV-DNA 阳性率为 69.6% (32/46),HBeAg 阳性率为 32.6% (15/46)。

2. 垂直传播的危险因素:

(1)单因素分析:采用 χ^2 检验共筛选出孕妇血清 HBsAg 阳性 HBVM 不同模式 ($\chi^2=8.731$)、HBeAg 阳性 ($\chi^2=8.414, OR=6.5$)、HBV-DNA 阳性 ($\chi^2=8.932, OR=6.8$)、HBV-DNA 载量 ($\chi^2=9.663$) 及其配偶血清 HBsAg 阳性 HBVM 不同模式 ($\chi^2=10.823$)、HBeAg 阳性 ($\chi^2=3.962, OR=3.64$)、HBV-DNA 阳性 ($\chi^2=13.638, OR=1.92$)、HBV-DNA 载量 ($\chi^2=36.501$) 8 个变量为 HBV 垂直传播的危险因素 (P 值均 < 0.05)。而夫妻双方年龄、职业、文化程度、HBV

携带时间、乙肝一级家族史、肝功能、系统治疗、对乙肝传播途径及预防方法与 HBV 通过精子垂直传播的知晓程度、婚前检查是否检出 HBV、定期体检、新生儿妊娠结局为 HBV 亲子垂直传播的非危险因素 (P 值均 >0.05)。

(2) 多因素分析: 将单因素分析筛选 (采用前进步法, 筛除标准为 $P=0.05$) 出有统计学意义的 8 项因素进行多因素 logistic 回归分析, 最终保留在模型内的变量有母血清 HBV-DNA 阳性及父血清 HBV-DNA 载量, OR 值及其 95% CI 分别为 17.6 (1.3 ~ 238.4) 和 3.5 (1.6 ~ 7.6), 判定为双亲 HBV 感染其子垂直传播的危险因素 (表 1)。

表 1 父母双亲为 HBV 感染其垂直传播危险因素的
多因素分析

危险因素	β 值	s_e	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
母血清 HBV-DNA 阳性	2.868	1.330	4.650	0.031	17.6(1.3 ~ 238.4)
父血清 HBV-DNA 载量	1.263	0.390	10.504	0.001	3.5(1.6 ~ 7.6)

3. 父母双亲与新生儿的 HBV-DNA 载量关系: 将新生儿脐带血 HBV-DNA 载量分为 <2000 、 $2000 \sim 8000$ 和 >8000 copies/ml 三组分析, 结果父母双亲血清 HBV-DNA 载量与新生儿脐带血 HBV-DNA 载量间存在剂量反应关系 (图 1)。病例和对照两组新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率及 HBeAg 阳性率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

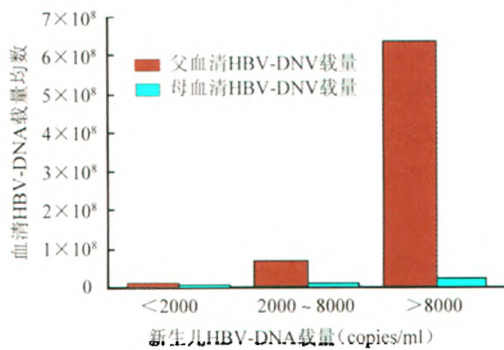


图 1 父母双亲血清 HBV-DNA 载量与新生儿脐带血 HBV-DNA 载量的关系

4. 父母双亲血清 HBV-DNA 载量与 HBV 垂直传播的关系: 本研究采用 ROC 曲线分析预测 HBV 垂直传播风险的最佳分界点, 即根据父母血清 HBV-DNA 载量 (copies/ml) 对数水平共分为 12 个切点, 分别计算各等级切点的敏感性 (Se)、特异性 (Sp) 和曲线下面积 (AUC)。结果显示: 母血清 HBV-DNA 切点在 10^3 copies/ml 时 $Se=0.762$, $Sp=0.760$ (假阳性 $=1 - Sp$), $AUC=0.761$; 父血清 HBV-DNA

切点在 10^4 copies/ml 时 $Se=0.714$, $Sp=0.920$ (假阳性 $=1 - Sp$), $AUC=0.817$ 。此两切点的 Se 、 Sp 值均较高, 且 AUC 最大 (图 2), 因此认为母血清 HBV-DNA 切点在 10^3 copies/ml、父血清 HBV-DNA 切点在 10^4 copies/ml 是最佳分界点, 适宜作 HBV 垂直传播发生的预测指标。再以母血清 HBV-DNA 载量 10^3 copies/ml 为界面, 即 $<10^3$ copies/ml 和 $\geq 10^3$ copies/ml 分别计算其 HBV 垂直传播的阳性率, 结果表明 (表 2) 阳性率间差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 以父血清 HBV-DNA 载量 10^4 copies/ml 为界面, 即 $<10^4$ copies/ml 和 $\geq 10^4$ copies/ml 分别计算其 HBV 垂直传播阳性率, 结果表明 (表 3) 阳性率间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

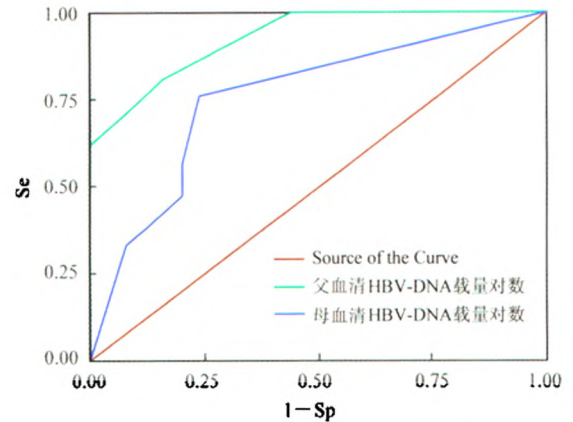


图 2 父母双亲血清 HBV-DNA 载量切点与 HBV 垂直传播水平的 ROC 曲线分析

表 2 母血清 HBV-DNA 载量界面与其 HBV 垂直传播水平的关系

母血清 HBV-DNA 载量 (copies/ml)	病例组	对照组	合计	P 值
$<10^3$	5(20.8)	19(79.2)	24(100.0)	<0.01
$\geq 10^3$	16(72.7)	6(27.3)	22(100.0)	
合计	21(45.7)	25(54.3)	46(100.0)	

表 3 父血清 HBV-DNA 载量界面与其 HBV 垂直传播水平的关系

父血清 HBV-DNA 载量 (copies/ml)	病例组	对照组	合计	P 值
$<10^4$	4(16.0)	21(84.0)	25(100.0)	<0.01
$\geq 10^4$	17(81.0)	4(19.0)	21(100.0)	
合计	21(45.7)	25(54.3)	46(100.0)	

5. 父母双亲不同血清 HBV-DNA 载量水平对新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率的影响: 本研究将双亲血清 HBV-DNA 载量由低到高分 0 ~ 5×10^2 、 $\sim 5 \times 10^3$ 、 $\sim 5 \times 10^4$ 、 $\sim 5 \times 10^5$ 、 $\sim 5 \times 10^6$ 、 $>5 \times 10^6$ copies/ml 6 个组进行比较。结果母血清 HBV-DNA 载量 $\geq 5 \times 10^3$ copies/ml、父血清 HBV-DNA 载量 \geq

5×10^4 copies/ml 时, 新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率最高(表 4)。

表 4 病例组与对照组在新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率的比较

分组	血清 HBV-DNA 载量 ($5 \times$ copies/ml)	病例组 ($n=21$)	对照组 ($n=25$)	新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率 (%)
母	$<10^2$	5	17	22.7
	$\sim 10^3$	3	2	60.0
	$\sim 10^4$	3	1	75.0
	$\sim 10^5$	3	2	60.0
	$>10^6$	7	3	70.0
父	$<10^2$	0	14	0.0
	$\sim 10^3$	4	6	40.0
	$\sim 10^4$	2	3	40.0
	$\sim 10^5$	2	0	100.0
	$\sim 10^6$	3	2	60.0
	$>10^6$	10	0	100.0

注:母血清 HBV-DNA 载量 $5 \times 10^4 \sim 10^6$ 无阳性数据

6. 新生儿结局及随访:本研究 46 例新生儿中男婴 26 例,女婴 20 例,平均体重(3.27 ± 0.44)kg,平均身长(49.52 ± 1.95)cm。病例组($n=21$)和对照组($n=25$)在孕母分娩方式、孕周、产程及新生儿体重、身长、性别、Apgar 评分、高胆红素血症、内外科疾病等方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组新生儿均无死亡、畸形等。本研究对 21 例脐带血 HBV-DNA 阳性新生儿中的 20 例进行随访,均接种 3 次乙肝疫苗和 2 次乙肝免疫球蛋白,在出生后第 7 个月时有 3 例(15.0%)HBV-DNA 阳性者转阴。

7. 三种垂直传播途径对新生儿脐带血 HBV-DNA、HBsAg 阳性率的影响:31 例母亲为 HBV 感染者、父亲为非 HBV 感染者,其新生儿 HBV-DNA 阳性率为 38.7%(12/31),HBsAg 阳性率为 25.8%(8/31);306 例父亲为 HBV 感染者、母亲为非 HBV 感染者,其新生儿 HBV-DNA 阳性率为 21.9%(67/306),HBsAg 阳性率为 17.6%(54/306);而父母双方为 HBV 感染者,其新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率为 45.7%(21/46),HBsAg 阳性率为 34.8%(16/46)。可见父母均为 HBV 感染者,其新生儿脐带血 HBV-DNA、HBsAg 阳性率均高于母婴、父婴传播途径,三者间的差异均有统计学意义($\chi^2 = 13.380, P < 0.01$; $\chi^2 = 7.123, P < 0.05$)。

讨 论

1. 父母双方 HBV 感染垂直传播的危险因素:目前报道 HBV 母婴、父婴垂直传播的危险因素,较

多且较为肯定的是 HBV-DNA 高载量和 HBeAg 阳性^[1],其他因素如乙肝一级家族史^[2]、避孕方式^[3]、性行为^[4]也有报道。但对父母双方均为 HBV 感染者,其亲子垂直传播的危险因素目前国内未见报道。本研究单因素分析发现,孕妇血清 HBsAg 阳性 HBVM 不同模式、HBeAg 阳性、HBV-DNA 阳性、HBV-DNA 载量及其配偶血清 HBsAg 阳性 HBVM 不同模式、HBeAg 阳性、HBV-DNA 阳性、HBV-DNA 载量 8 项因素有统计学意义($P < 0.05$),是 HBV 垂直传播的高危因素。经 logistic 多因素回归分析,排除混杂因素影响后仅孕妇血清 HBV-DNA 阳性与其配偶血清 HBV-DNA 载量两项仍有统计学意义,说明该两项为 HBV 感染其亲子垂直传播的危险因素。提示孕前使孕妇血清 HBV-DNA 阳性转阴、降低其配偶的血清 HBV-DNA 载量可减少 HBV 感染亲子垂直传播的危险。

2. 父母双方 HBV 感染的垂直传播情况:本研究中父母双方均为 HBV 感染的 46 个家庭,其新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率为 45.7%(21/46),脐带血 HBVM 检测 HBsAg 阳性率为 34.8%(16/46),HBeAg 阳性率为 23.9%(11/46)。张荣莲等^[5]曾报道父婴垂直传播新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率为 22.4%(36/161)。说明父母双方均为 HBV 感染者,其新生儿脐带血 HBV-DNA 阳性率及 HBsAg 阳性率明显高于父婴垂直传播。

3. 父母双亲与新生儿的脐带血 HBV-DNA 载量间关系:为便于分析本研究将不同水平的新生儿脐带血 HBV-DNA 载量分为三组。结果显示父母双方血清 HBV-DNA 载量均与新生儿脐带血 HBV-DNA 载量之间存在剂量反应关系,提示随着父母双方血清 HBV-DNA 载量的升高,新生儿脐带血 HBV-DNA 载量也逐渐升高。为进一步分析父母双亲血清 HBV-DNA 载量对 HBV 垂直传播的影响,本研究通过 ROC 曲线分析预测 HBV 垂直传播发生风险的最佳分界点,认为母血清 HBV-DNA 载量切点在 10^3 copies/ml、父血清 HBV-DNA 载量切点在 10^4 copies/ml 是最佳分界点,适宜作为 HBV 亲子垂直传播发生的预测指标。

本研究还以父母双亲血清 HBV-DNA 载量切点为界面,分别计算 HBV 亲子垂直传播的阳性率,其差异有统计学意义($P < 0.01$)。即父母双方血清 HBV-DNA 不同载量水平与 HBV 亲子垂直传播相关,提示父母血清 HBV-DNA 载量水平是影响 HBV 垂直传播的“浓度界面”,如使父母双方血清

HBV-DNA载量低于切点值,可明显降低HBV垂直传播的危险。但根据ROC曲线分析表明父母双方血清HBV-DNA载量是以哪个水平为界才能更有效降低HBV垂直传播的阳性率,还有待增加样本量进一步研究。

4. 父母双方均为HBV感染者其垂直传播的宫内感染判断标准:本研究以脐带血HBV-DNA阳性及HBsAg阳性作为判断宫内感染的标准,结果表明父母双方为HBV感染者,其新生儿HBV-DNA阳性率为45.7%(21/46),而HBsAg阳性率为34.8%(16/46),HBeAg阳性率为23.9%(11/46),新生儿病例组与对照组在HBsAg阳性率、HBeAg阳性率的比较,差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。

本研究共收集46例脐带血,采用ELISA法检测HBVM,共有11种模式:HBsAg、HBeAg、HBcAb均阳性占15.2%(7/46);HBsAg、HBeAb、HBcAb均阳性占10.9%(5/46);HBsAg、HBcAb均阳性占6.5%(3/46);HBsAb、HBeAg、HBcAb均阳性占2.2%(1/46);HBsAg、HBsAb均阳性占2.2%(1/46),与Colson等^[6]的研究结果相同。另1例HBsAb、HBeAb、HBcAb均阳性、2例HBeAg、HBcAb均阳性的脐带血存在低水平的病毒复制,仍具有一定的传染性,与Loriot等^[7]的报道结果一致。

5. 新生儿结局及随访:本研究病例组与对照组在新生儿结局(性别、体重、身长、Apgar评分、新生儿畸形、新生儿病理性黄疸、其他新生儿疾病)差异无统计学意义,且未发现死胎、死产、过期产的情况,提示本研究两组新生儿结局均衡可比,其父母双方均为HBV感染者,对胎儿的生长发育及妊娠结局无明显影响。本研究仅对20例脐带血HBV-DNA阳性的新生儿在出生后第7个月跟踪随访,有3例(15.0%)HBV-DNA阳性者转阴,16例脐带血HBsAg阳性新生儿随访到第7个月,3例(18.8%)转阴。有研究表明^[8],HBVM的自然阴转时间为1年,应延长随访的期限。

综上所述,母亲血清HBV-DNA阳性与父亲血清HBV-DNA载量是父母双方均为HBV感染者亲子垂直传播的危险因素。父母双方为HBV感染的新生儿脐带血HBsAg阳性率和HBV-DNA阳性率均

高于母婴、父婴垂直传播,因此若孕前能使孕妇血清HBV-DNA阳性转阴、降低父亲血清HBV-DNA载量可减少HBV垂直传播的危险。

参 考 文 献

- [1] Li WL, Peng P, Zhang YL, et al. Clinical research of vertical transmission of hepatitis B virus between fathers and babies. *J Pract Med*, 2005, 21(3): 277-278. (in Chinese)
李文玲,彭萍,张艳玲,等.乙型肝炎病毒父婴垂直传播的临床研究. *实用医学杂志*, 2005, 21(3): 277-278.
- [2] Liu ZY, Li XY, Yan XM, et al. Nested case-control study on the influence factors of perinatal stage transmission of hepatitis B virus. *Bull Cent South Univ: Med Sci*, 2007, 32(3): 451-454. (in Chinese)
刘智昱,李夏雨,颜雪梅,等.应用巢式病例对照探讨HBV围生期传播的影响因素. *中南大学学报:医学版*, 2007, 32(3): 451-454.
- [3] Kidd-Ljunggren A, Holmberg J, Blackberg B, et al. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect*, 2006, 64(4): 352-357.
- [4] Shao ZJ, Xu DZ, Xu JQ, et al. A retrospective study on the association of sexual behavior during pregnancy with intrauterine infection of hepatitis B virus. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(4): 232-235. (in Chinese)
邵中军,徐德忠,徐剑秋,等.孕期性行为与乙型肝炎病毒宫内感染关系的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(4): 232-235.
- [5] Zhang RL, Chen QY, Xie JX, et al. Study on the risk factors of vertical transmission of HBV from HBsAg-positive father to infant. *Chin J Obstet Gynecol*, 2009, 44(11): 805-808. (in Chinese)
张荣莲,陈起燕,谢静娴,等.乙型肝炎病毒父婴垂直传播的危险因素分析. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(11): 805-808.
- [6] Colson P, Borentain P, Motte A, et al. Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carriers. *Virology*, 2007, 367(1): 30-40.
- [7] Loriot MA, Marcellin P, Bismuth E, et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in the serum and the liver after spontaneous therapeutically induced HBeAg to anti-HBe or HBsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1992, 15(1): 32-36.
- [8] Ni YH. Natural history of hepatitis B virus infection: pediatric perspective. *J Gastroenterol*, 2011, 46(1): 1-8.

(收稿日期:2012-06-08)

(本文编辑:张林东)