

HBsAg 阳性母亲 HBeAg 状态和分娩方式对 HBV 宫内传播的影响及交互作用

温海秀 张芳 王婷 王斌 王雪飞 许喜喜 付振东 郭健 张临瑞 高怡
汪波 王素萍

030001 太原,山西医科大学流行病学教研室(温海秀、张芳、王婷、王斌、王雪飞、许喜喜、付振东、郭健、张临瑞、王素萍),毒理学教研室(高怡); 030001 太原市第三人民医院妇产科(汪波)

通信作者:王素萍, Email: spwang88@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.010

【摘要】 目的 了解 HBsAg 阳性母亲 HBeAg 状态与分娩方式对新生儿 HBV 宫内传播的影响及交互作用。方法 采用病例对照研究的方法,选择 2011 年 7 月至 2013 年 1 月在太原市第三人民医院妇产科分娩的 344 对 HBsAg 阳性孕妇及其新生儿,收集其一般人口学特征及分娩情况等资料,采用电化学发光法(ECLIA)和荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)分别检测母亲及新生儿血清 HBV 标志物与 HBV DNA,根据新生儿是否有 HBV 宫内传播分为病例组(42 例)和对照组(302 例)。采用单因素 χ^2 检验和非条件 logistic 回归分析,探讨母亲 HBeAg 状态和分娩方式对 HBV 宫内传播的影响及交互作用。结果 344 例 HBsAg 阳性母亲新生儿 HBV 宫内传播率为 12.21%(42/344),母亲 HBeAg 阳性和阴性两组新生儿 HBV 宫内传播率分别为 18.52%(30/162)和 6.59%(12/182),阴道产和剖宫产两组新生儿 HBV 宫内传播率分别为 22.22%(34/153)和 4.19%(8/191)。非条件 logistic 回归分析显示, HBeAg 阳性母亲所生新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是 HBeAg 阴性母亲所生新生儿的 3.003 倍($OR=3.003, 95\%CI: 1.368 \sim 6.593$),分娩方式为阴道产时新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是剖宫产的 7.333 倍($OR=7.333, 95\%CI: 3.108 \sim 17.302$)。母亲 HBeAg 状态和分娩方式存在相加交互作用,其超额相对危险度($RERI$)、交互作用归因比(AP)和交互作用指数(SI)分别为 14.229($95\%CI: -8.479 \sim 36.938$)、0.587($95\%CI: 0.271 \sim 0.903$)和 2.579($95\%CI: 1.100 \sim 6.047$),但不存在相乘交互作用($OR=1.084, 95\%CI: 0.720 \sim 1.632$)。结论 母亲 HBeAg 阳性和阴道产可能是新生儿 HBV 宫内传播的危险因素,母亲 HBeAg 状态与分娩方式存在相加交互作用。建议 HBeAg 阳性母亲行剖宫产的方式结束分娩。

【关键词】 乙型肝炎病毒宫内传播; 乙型肝炎 e 抗原; 分娩方式; 交互作用

基金项目:国家自然科学基金(81072341)

Effects related to HBeAg status and mode of delivery as well as the interactions on intrauterine transmission among HBsAg-positive mothers Wen Haixiu, Zhang Fang, Wang Ting, Wang Bin,

Wang Xuefei, Xu Xixi, Fu Zhendong, Guo Jian, Zhang Linrui, Gao Yi, Wang Bo, Wang Suping

Department of Epidemiology (Wen HX, Zhang F, Wang T, Wang B, Wang XF, Xu XX, Fu ZD, Guo J, Zhang LR, Wang SP), Department of Toxicology (Gao Y), Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; Department of Obstetrics and Gynecology, the Third People's Hospital of Taiyuan, Taiyuan 030001, China (Wang B)

Corresponding author: Wang Suping, Email: spwang88@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between HBeAg status, mode of delivery and intrauterine transmission of the HBsAg-positive mothers as well as their interactions. **Methods** A total of 344 HBsAg-positive pregnant women and their infants were enrolled in this study. The mothers were recruited from the Third People's Hospital of Taiyuan, from July 2011 to January 2013. Serum HBV-M and HBV DNA were measured using the electro-chemiluminescence immune-assay (ECLIA) kits and fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) assay, respectively. Univariate analysis and unconditional logistic regression analysis were used to explore

the risk factors on intrauterine transmission. **Results** Among 344 neonates born to HBsAg-positive mothers, 42 were validated as HBV intrauterine transmitted, with the rate of intrauterine transmission as 12.21% (42/344). The rates of intrauterine transmission among HBeAg-positive and HBeAg-negative mothers were 18.52% (30/162) and 6.59% (12/182), respectively. The rates of intrauterine transmission were 22.22% (34/153) and 4.19% (8/191) in the groups of vaginal birth or caesarean delivery, respectively. Results from unconditional logistic regression analysis showed that after adjusting the confounding factors, HBeAg-positive mothers ($OR=3.003$, 95% CI : 1.368–6.593) and vaginal birth ($OR=7.333$, 95% CI : 3.108–17.302) might serve as the risk factors for the HBV intrauterine transmission. Data from the interaction analysis showed that there were additive interactions [relative excess risk due to interaction ($RERI$) as 14.229; the attributable proportion (AP) due to interaction as 0.587; the synergy index (SI) as 2.579] and multiplicative interaction ($OR=1.084$, 95% CI : 0.720–1.632) between HBeAg status and the modes of delivery. **Conclusion** Vaginal birth and HBeAg-positive might serve as the risk factors for HBV intrauterine transmission. There also appeared additive interactions between HBeAg status and the mode of delivery.

【Key words】 HBV intrauterine transmission; Hepatitis B e antigens; Delivery mode; Interaction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81072341)

我国是HBV感染中高流行区。HBV宫内传播是HBV重要的传播途径,是形成慢性乙型肝炎的重要原因。HBV宫内传播机制复杂,而多项研究表明母亲HBeAg阳性是HBV宫内传播的危险因素^[1-6],其中分娩方式与HBV宫内传播的相关研究结论不一。国内外关于HBV宫内传播影响因素之间交互作用的流行病学研究较少,邵中军等^[7]研究发现孕中期性行为与母亲HBeAg有协同作用;魏俊妮等^[8]研究发现母-胎细胞转运与孕妇PBMC HBV DNA是HBV宫内感染的危险因素,但二者之间未显示交互作用;冯永亮等^[9]研究发现HLA-DR3和HBV DNA阳性是HBV宫内传播的危险因素,但未发现其交互作用;而关于母亲HBeAg状态及分娩方式是否存在交互作用尚不可知。为此本研究调查344对HBsAg阳性孕妇及其新生儿,分析HBsAg阳性母亲HBeAg状态及分娩方式对HBV宫内传播的影响及交互作用。

对象与方法

1. 调查对象:选择344对2011年7月至2013年1月在山西省太原市第三人民医院行产前检查并分娩的HBsAg阳性且无其他妊娠并发症及合并症的母亲及其新生儿。采集母亲分娩前肘静脉血及新生儿出生后24 h内,主、被动免疫前股静脉血各5 ml,保存备检。

2. 方法

(1) 血清HBV标志物检测:采用电化学发光法(ECLIA)检测产妇及其新生儿血清HBV血清标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc),操作按试剂盒(瑞士罗氏诊断有限公司)说明书进行。

(2) HBV DNA含量检测:采用PE5700基因扩

增仪行荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)检测,试剂购自中山大学达安基因股份有限公司。HBV DNA含量 $\leq 1 \times 10^3$ 拷贝/ml诊断为HBV DNA阴性,HBV DNA含量 $> 1 \times 10^3$ 拷贝/ml诊断为HBV DNA阳性。

3. HBV宫内传播诊断标准:新生儿出生24 h内,主、被动免疫前,股静脉血HBsAg阳性和/或HBV DNA阳性者判为发生HBV宫内传播^[10]。

4. 统计学分析:采用SAS软件进行统计学分析,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,利用非条件logistic回归分析因素调整后的OR值。相乘交互作用分析中同时将主效应变量和交互变量放入logistic回归模型,分析相加交互作用时采用Andersson等^[11]编制的Excel软件,计算超额相对危险度($RERI$)、交互作用归因比(AP)和交互作用指数(SI),当 $RERI$ 和 AP 的可信区间包含0、 SI 的可信区间包含1时,认为两因素无相加交互作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:共收集有效问卷344份,母亲年龄18~49岁,平均(27.1 \pm 4.3)岁。344例新生儿中,发生HBV宫内传播者42例,宫内传播率为12.21% (42/344),男女比例为1.18:1。

2. HBV宫内传播与母亲HBeAg状态及分娩方式:HBeAg阳、阴性母亲分别为162例和182例。344例新生儿中,HBeAg阳性新生儿为146例(13.37%),其中141例(96.58%)为HBeAg阳性母亲所生。母亲HBeAg阳性和HBeAg阴性所生的新生儿HBV宫内传播率分别为18.52% (30/162)、6.59% (12/182)。344例HBsAg阳性母亲中,153例母亲进

行阴道产分娩,其所生新生儿发生 HBV 宫内传播率为 22.22%(34/153),191 例母亲实施剖宫产进行分娩,所生新生儿发生 HBV 宫内传播率为 4.19%(8/191)。

3. HBV 宫内传播的因素:

(1)单因素分析:母亲 HBeAg 状态、分娩方式、孕妇年龄、母亲 HBV DNA 及其载量与 HBV 宫内传播有关,未发现母亲文化程度、家族感染史、母亲注射 HBIG 与 HBV 宫内传播相关(表 1)。

(2)多因素分析:以 HBV 宫内传播作为因变量,以单因素分析中有统计学意义的 5 个变量作为自变量引入非条件 logistic 回归模型进行多因素分析。结果显示,控制混杂因素后,HBeAg 阳性母亲的新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是 HBeAg 阴性母亲的 3.003 倍($OR=3.003, 95\%CI: 1.368 \sim 6.593$),分娩方式为阴道产时新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是剖宫产的 7.333 倍($OR=7.333, 95\%CI: 3.108 \sim 17.302$),见表 2。

4. 母亲不同 HBeAg 状态下分娩方式与新生儿 HBV 宫内传播的关系:根据母亲 HBeAg 状态是否阳性分为两组,分析不同 HBeAg 状态下分娩方式与 HBV 宫内传播的关系。经调整混杂因素后,HBeAg 阴性母亲中,采取阴道产分娩所生新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是采取剖宫产的 8.683 倍($OR=8.683, 95\%CI: 1.654 \sim 45.579$);HBeAg 阳性母亲中,采取阴道产分娩所生新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是采取剖宫产的 8.925 倍($OR=8.925, 95\%CI: 2.958 \sim 26.927$),见表 3。

5. 母亲 HBeAg 状态和分娩方式与新生儿 HBV 宫内传播的交互作用分析:根据母亲 HBeAg 为阴性、阳性和分娩方式为阴道产、剖宫产分层,以剖宫产和母亲 HBeAg 阴性为参照,控制混杂因素后,分娩方式为阴道产但 HBeAg 阳性母亲所生新生儿发生 HBV 宫内传播的风险增加 21.938 倍($OR=21.938, 95\%CI: 4.812 \sim 100.022$)。分娩方式和母亲 HBeAg 状态存在相加交互作用($RERI=14.229, 95\%CI: -8.479 \sim 36.938; AP=0.587, 95\%CI: 0.271 \sim 0.903; SI=2.579, 95\%CI: 1.100 \sim 6.047$),但不存在相乘交互作用($OR=1.084, 95\%CI: 0.720 \sim 1.632$),见表 4。

讨 论

本文 HBsAg 阳性母婴 HBV 宫内传播率为 12.21%,与以往研究基本一

表 1 新生儿 HBV 宫内传播的单因素分析

分 组	HBV 宫内传播例数 (n=42)	非 HBV 宫内传播例数 (n=302)	χ^2 值	P 值
母亲 HBeAg			11.371	0.001
阳性	30	132		
阴性	12	170		
分娩方式			25.775	<0.001
剖宫产	8	183		
阴道产	34	119		
年龄组(岁)			5.579	0.018 ^a
<24	13	49		
24~	23	179		
30~	6	74		
母亲 HBV DNA			4.230	0.040
阳性	27	143		
阴性	15	159		
母亲 HBV DNA 载量 (拷贝/ml)			3.931	0.047 ^a
<10 ³	15	159		
10 ³ ~	8	50		
10 ⁵ ~	3	11		
10 ⁷ ~	16	82		
文化程度			0.774	0.379 ^a
初中以下	15	110		
高中及大专	22	121		
本科及以上	5	71		
家族 HBV 感染史			0.976	0.323
有	24	148		
无	18	154		
母亲注射 HBIG			0.023	0.879
有	0	5		
无	42	297		

注:^a采用趋势 χ^2 检验

致^[7, 12-14]。研究中显示,HBV 宫内传播与母亲 HBeAg 状态、分娩方式有关,且母亲 HBeAg 状态与分娩方式存在相加交互作用。多项研究表明孕妇 HBeAg 阳性和/或 HBV DNA 阳性是 HBV 宫内传播的危险因素^[1-6]。本文 HBeAg 阳性母亲 HBV 宫内传播的发生率为 18.52%,HBeAg 阴性母亲 HBV 宫内

表 2 新生儿 HBV 宫内传播的多因素分析

变 量	β 值	s_e	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
母亲 HBeAg 阳性	1.100	0.401	7.515	0.006	3.003(1.368 ~ 6.593)
阴道产	1.993	0.438	20.670	<0.001	7.333(3.108 ~ 17.302)
常数	-5.060	1.081	21.912	<0.001	-

表 3 母亲不同 HBeAg 状态的分娩方式与 HBV 宫内传播的 logistic 回归模型

母亲 HBeAg	分娩方式	HBV 宫内传播率(%)	OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI) ^a
阴性	剖宫产	1.94	1.000	1.000
	阴道产	12.66	7.319(1.555 ~ 34.439)	8.683(1.654 ~ 45.579)
阳性	剖宫产	6.82	1.000	1.000
	阴道产	32.43	6.560(2.509 ~ 17.154)	8.925(2.958 ~ 26.927)

注:^a调整因素包括母亲年龄、母亲 HBV DNA 及母亲 HBV DNA 载量

表 4 母亲 HBeAg 状态和分娩方式在发生 HBV 宫内传播中的交互作用

母亲 HBeAg	分娩方式	HBV 宫内传播		OR 值(95%CI)	调整 OR 值(95%CI) ^c
		有	无		
阴性	剖宫产 ^a	2	101	1.000	1.000
阴性	阴道产	10	69	7.319(1.555 ~ 34.439)	7.197(1.504 ~ 34.436)
阳性	剖宫产	6	82	2.991(0.726 ~ 18.796)	2.991(0.576 ~ 15.536)
阳性	阴道产 ^b	24	50	24.240(5.508 ~ 106.674)	22.197(4.844 ~ 101.707)
交互作用 相加模型		RERI=14.229(95%CI:-8.479 ~ 36.938), P>0.05			
		AP=0.587(95%CI:0.271 ~ 0.903), P<0.05			
		SI=2.579(95%CI:1.100 ~ 6.047), P<0.05			
相乘模型		OR=1.084(95%CI:0.720 ~ 1.632), P>0.05			

注: ^a为分析相加交互作用中参照组; ^b为分析相加交互作用中联合作用组; ^c调整因素包括母亲年龄、母亲 HBV DNA 及 HBV DNA 载量

传播的发生率为 6.59%, 非条件 logistic 回归分析显示母亲 HBeAg 阳性是 HBV 宫内传播的危险因素, HBeAg 相对分子质量小, 以游离态和结合态(IgG)存在, 结合态的 HBeAg 在妊娠及分娩过程中通过胎盘屏障感染胎儿^[15]; 同时, HBeAg 或其衍生肽可能通过胎盘而抑制, 甚至清除胎儿体内 HBeAg 特异的 Th 细胞进而发生免疫耐受, 不能清除病毒^[16]。本研究单因素分析显示, 母亲 HBV DNA 阳性及 HBV DNA 高载量可能是 HBV 宫内传播的危险因素, 而多因素分析未将母亲 HBV DNA 阳性及 HBV DNA 载量引入回归方程, 其原因可能是 HBV DNA 阳性的孕妇产前注射 HBIG 可能一定程度降低了外周血 HBV 含量, 减少了 HBV 宫内传播的发生; 也可能由于 HBV CpG 岛 II 型甲基化能显著降低病毒核心 DNA 的复制和闭合环状 DNA(cccDNA)的转录^[17], 减少 HBV 宫内传播的发生。

分娩方式与 HBV 宫内传播的关系目前尚无定论。Lv 等^[1]和 Zhang 等^[6]的研究显示, 分娩方式与 HBV 宫内传播无关, 而 Dwivedi 等^[5]和 Guo 等^[12]的研究发现阴道分娩是 HBV 宫内传播的危险因素。本研究发现分娩方式为阴道产时新生儿发生 HBV 宫内传播的风险高于剖宫产(OR=7.333, 95%CI: 3.108 ~ 17.302), 与后两项研究结果相符。可能机制为: 阴道产可以引起子宫的剧烈收缩, 局部压力增高, 胎盘完整性可能受到损害; 分娩时, 母血可经过胎盘微细伤口进入胎儿血循环, 使胎儿感染 HBV; 阴道产分娩过程中, 胎儿接触已被污染的母亲血液、羊水或阴道分泌物的时间和量可能多于剖宫产。本研究进一步将母亲 HBeAg 状态分层分析发现, 无论在母亲 HBeAg 阳性组或 HBeAg 阴性组, 阴道产均是 HBV 宫内传播的危险因素。

母亲 HBeAg 阳性与阴道产是否在引起新生儿

发生 HBV 宫内传播方面具有交互作用, 国内外研究尚未见相关报道。本研究发现, 分娩方式和母亲 HBeAg 状态存在相加交互作用, 两因素同时存在时新生儿发生 HBV 宫内传播的风险是两者单独存在时风险之和的 2.579 倍(SI), 其中有 58.7%(AP)新生儿发生 HBV 宫内传播的风险可归因于母亲 HBeAg 状态与分娩方式的交互作用。通过 logistic 回归模型纳入乘积项的方法未发现母亲 HBeAg 状态与分娩方式之间存在相乘交互作用, Rothman^[18]认为生物学交互作用的评价应基于相加尺度而非相乘尺度。因此, 本研究结果提示, 当母亲为 HBeAg 阳性时, 行阴道分娩发生 HBV 宫内传播的风险增加。

综上所述, 母亲 HBeAg 阳性和阴道产是 HBV 宫内传播的危险因素, 且两者存在相加交互作用。这将有助于临床医生采取最佳的分娩方式来结束妊娠且及时采取有效对策, 为进一步降低新生儿 HBV 宫内传播率提供理论依据。由于本文发生 HBV 宫内传播的新生儿仅 42 例, 可能存在局限性, 对研究结果的应用还需采用更大样本量深入探讨与论证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Lv N, Chu XD, Sun YH, et al. Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(11): 1286-1291. DOI: 10.1097/MEG.000000000000189.
- [2] Shao ZJ, Xu DZ, Xu JQ, et al. Maternal hepatitis B virus (HBV) DNA positivity and sexual intercourse are associated with HBV intrauterine transmission in China: a prospective case-control study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(2): 165-170. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04462.x.
- [3] Shao ZJ, Zhang L, Xu JQ, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience [J]. J Med Virol, 2011, 83(5): 791-795. DOI: 10.1002/jmv.22043.
- [4] Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants [J]. J Viral Hepat, 2011, 18(7): 468-473. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01333.x.
- [5] Dwivedi M, Misra SP, Misra V, et al. Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission [J]. Indian J Gastroenterol, 2011, 30(2): 66-71. DOI: 10.1007/s12664-011-0083-y.
- [6] Zhang Z, Li AZ, Xiao XM. Risk factors for intrauterine infection with hepatitis B virus [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(2): 158-161. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.10.028.

[7] 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[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(4):232-235.
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[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(4): 232-235.

[8] 魏俊妮,王素萍,双杰玉. 母胎细胞转运与乙型肝炎病毒宫内感染关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(4):240-244.
Wei JN, Wang SP, Shuang JY. Study on the relationship between fetomaternal cellular traffic and hepatitis B virus intrauterine infection[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(4):240-244.

[9] 冯永亮,王素萍,魏俊妮,等. 乙型肝炎病毒宫内感染危险因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(2):132-135.
Feng YL, Wang SP, Wei JN, et al. Comprehensive study on the risk factors of hepatitis B virus intrauterine infection[J]. Chin J Epidemiol, 2008, 29(2):132-135.

[10] Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(21):3215-3217.

[11] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7):575-579. DOI:10.1007/s10654-005-7835-x.

[12] Guo Z, Shi XH, Feng YL, et al. Risk factors of HBV intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5):317-321. DOI:10.1111/jvh.12032.

[13] 朱启镛,顾绍庆,俞惠,等. 细胞因子基因多态性与乙型肝炎病毒宫内感染易感性的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(4):236-239.
Zhu QR, Gu SQ, Yu H, et al. Relationship between cytokine gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(4):236-239.

[14] Zhang SL, Yue YH, Bai GQ, et al. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(3):437-438. DOI:10.3748/wjg.v10.i3.437.

[15] 王建设,朱启镛. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(4):308-310. DOI:10.3760/j.issn:1007-3418.2002.04.028.
Wang JS, Zhu QR. Interruption of the transmission of hepatitis B virus from mother to babies [J]. Chin J Hepatol, 2002, 10(4): 308-310. DOI:10.3760/j.issn:1007-3418.2002.04.028.

[16] 岳欣,江红秀,韩国荣,等. 婴儿出生时乙型肝炎e抗原对联合免疫应答的影响[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(7):413-416. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.07.008.
Yue X, Jiang HX, Han GR, et al. The influence of HBeAg in new born infants on the response to anti-hepatitis B immunoglobulin combined with hepatitis B vaccination [J]. Chin J Infect Dis, 2013, 31(7):413-416. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2013.07.008.

[17] Zhang YM, Mao RC, Yan R, et al. Transcription of hepatitis B virus covalently closed circular DNA is regulated by CpG methylation during chronic infection [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110442. DOI:10.1371/journal.pone.0110442.

[18] Rothman KJ. Epidemiology: an introduction [M]. New York: Oxford University Press, 2002:168-180.

(收稿日期:2015-11-04)

(本文编辑:张林东)

中华预防医学会流行病学分会第七届委员会名单

(按姓氏笔画排序)

主任委员	李立明(北京)					
副主任委员	刘天锡(宁夏)	杨维中(北京)	吴凡(上海)	何耀(北京)	汪华(江苏)	胡永华(北京)
	姜庆五(上海)	詹思延(北京)				
常务委员	王岚(北京)	叶冬青(安徽)	余宏杰(北京)	汪宁(北京)	沈洪兵(江苏)	陆林(云南)
	陈坤(浙江)	周晓农(上海)	赵根明(上海)	段广才(河南)	贺雄(北京)	唐金陵(香港)
	曹务春(北京)	崔莹林(北京)				
委员	于雅琴(吉林)	么鸿雁(北京)	王岚(北京)	王蓓(江苏)	王开利(黑龙江)	王文瑞(内蒙古)
	王定明(贵州)	王素萍(山西)	王效俊(新疆)	仇小强(广西)	叶冬青(安徽)	冯子健(北京)
	毕振强(山东)	吕筠(北京)	庄贵华(陕西)	刘天锡(宁夏)	刘殿武(河北)	闫永平(陕西)
	许汴利(河南)	严延生(福建)	杜建伟(海南)	李丽(宁夏)	李琦(河北)	李凡卡(新疆)
	李申龙(北京)	李立明(北京)	李亚斐(重庆)	李俊华(湖南)	李增德(北京)	杨维中(北京)
	吴凡(上海)	吴先萍(四川)	邱洪斌(黑龙江)	何耀(北京)	何剑峰(广东)	余宏杰(北京)
	汪宁(北京)	汪华(江苏)	沈洪兵(江苏)	张晋(湖北)	张颖(天津)	陆林(云南)
	陈坤(浙江)	陈可欣(天津)	陈维清(广东)	岳建宁(青海)	周宝森(辽宁)	周晓农(上海)
	单广良(北京)	孟蕾(甘肃)	项永兵(上海)	赵亚双(黑龙江)	赵根明(上海)	胡东生(广东)
	胡代玉(重庆)	胡永华(北京)	胡志斌(江苏)	胡国良(江西)	段广才(河南)	俞敏(浙江)
	施榕(上海)	施国庆(北京)	姜晶(吉林)	姜庆五(上海)	贺雄(北京)	贾崇奇(山东)
	夏洪波(黑龙江)	栾荣生(四川)	唐金陵(香港)	曹广文(上海)	曹务春(北京)	崔莹林(北京)
	董柏青(广西)	程锦泉(广东)	詹思延(北京)	蔡琳(福建)	戴江红(新疆)	魏文强(北京)
秘书长	王岚(北京)					
副秘书长	吕筠(北京)					