

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00631

· 论 著 ·

上海市浦东新区乙型肝炎病毒母婴传播的发生率及其影响因素研究

谢震宇¹, 傅益飞¹, 浦蕊², 丁一波², 沈秋霞², 殷建华², 张宏伟^{2*}, 孙乔^{1*}

1. 上海市浦东新区疾病预防控制中心, 上海 200136

2. 第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 研究乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播情况及其影响因素,为乙肝防治工作提供依据。**方法** 从上海市浦东新区4家医疗机构中招募445名HBV表面抗原(HBsAg)阳性产妇开展流行病学问卷调查,分别采集母亲外周血和新生儿脐带血检测乙肝血清学指标及HBV DNA滴度。新生儿脐带血HBsAg阳性与HBV DNA阳性者定义为新生儿HBV阳性。新生儿均按国家规定注射疫苗,对104名新生儿开展出生后随访到7月龄,采集血样进行乙肝血清学与HBV DNA滴度检测,7月龄婴儿HBsAg阳性定义为儿童HBV突破免疫感染。**结果** HBsAg阳性产妇所生新生儿HBV阳性率为8.0%。HBsAg和HBV e抗原(HBeAg)双阳性产妇的新生儿HBV阳性率高于HBsAg单阳性产妇的新生儿(26.7% vs 1.8%, $P < 0.05$);HBV DNA大于 10^6 copies/mL产妇的新生儿HBV阳性率高于HBV DNA小于 10^6 copies/mL产妇的新生儿(23.6% vs 2.3%, $P < 0.05$)。产后7个月,婴儿突破免疫感染率为3.8%,其母亲均为HBsAg和HBeAg双阳性者。**结论** 母体HBeAg阳性与HBV DNA高浓度是新生儿HBV阳性的主要危险因素,并可能导致新生儿免疫失败。

[关键词] 乙型肝炎病毒;母婴传播;乙型肝炎表面抗原;乙型肝炎e抗原

[中图分类号] R 512.62

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2014)06-0631-06

Incidence of mother to child transmission of hepatitis B virus and its influencing factors in Pudong New Area of Shanghai

XIE Zhen-yu¹, FU Yi-fei¹, PU Rui², DING Yi-bo², SHEN Qiu-xia², YIN Jian-hua², ZHANG Hong-wei^{2*}, SUN Qiao^{1*}

1. Center for Disease Control and Prevention of Pudong New Area, Shanghai 200136, China

2. Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To study the transmission of hepatitis B virus (HBV) from mother to child and the related influencing factors, so as to provide evidence for HBV control. **Methods** An epidemiological survey was conducted on 445 mother-infant pair participants with positive maternal HBsAg from 4 hospitals in Pudong New area of Shanghai. Peripheral blood samples of mothers and the umbilical cord blood samples of the infants were collected to detect the markers and DNA titer of HBV. HBsAg positive and HBV DNA positive in umbilical cord blood were defined as HBV positive in the infants. All the newborns received vaccination after birth according to the national regulation. Of the 445 participants, 104 newborns were followed for 7 months after birth, and the blood samples were collected and the markers and DNA titer of HBV were examined. HBsAg positive after 7 months was defined as immune failure. **Results** The positive rate of HBV in the newborns was 8.0% for mothers with positive HBsAg in our study. The HBV positive rate of newborns whose mothers were positive for both HBsAg and HBeAg was significantly higher than whose mothers were only HBsAg positive (26.7% vs 1.8%, $P < 0.05$). The HBV positive rate was significantly higher in newborns whose mothers with HBV DNA $> 10^6$ copies/mL compared with those with HBV DNA $< 10^6$ copies/mL (23.6% vs 2.3%, $P < 0.05$). The immune failure rate of hepatitis B vaccine was 3.8% 7 months after birth in our study, with all their mothers being positive for both HBsAg and HBeAg. **Conclusion** The maternal HBeAg positivity and the high concentration of HBV DNA are the main risk factors of neonatal infection, and they may lead to

[收稿日期] 2014-01-08 **[接受日期]** 2014-05-08

[基金项目] 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划(PWRq2011-31). Supported by Young Medical Talent Training Program of Health System of Pudong New Area, Shanghai(PWRq2011-31).

[作者简介] 谢震宇, 硕士, 主管医师. E-mail: zyxie@pdcdc.sh.cn

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-81871061, E-mail: hwzhang@smmu.edu.cn; Tel: 021-50352884, E-mail: qsun@pdcdc.sh.cn

non-response to hepatitis B vaccine.

[Key words] hepatitis B virus; mother-to-child transmission; hepatitis B surface antigens; hepatitis B e antigens

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(6): 631-636]

我国是病毒性乙型肝炎(乙肝)的高发地区,全国约有9 400万乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者,占全世界HBV感染者的1/3左右^[1]。HBV感染是我国主要公共卫生问题之一,慢性HBV感染者中约40%最终发展成肝硬化和肝细胞癌^[2-3]。在HBV流行区,慢性HBV感染者中有40%~50%是母婴传播造成的^[4],我国每年约有8万新生儿通过母婴传播成为乙肝病毒表面抗原(HBsAg)阳性携带者^[5],因此阻断母婴传播是控制乙肝流行的关键。本课题组在上海市浦东新区开展HBV母婴传播及其影响因素的研究,为进一步制定相应的预防控制措施提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 于2012年3月至2013年3月从上海市浦东新区城市与农村地区各选择分娩量最多的2家医疗机构(该4家医疗机构分娩量占全区62.5%),从4家医疗机构中招募445名入院分娩的HBsAg阳性产妇及其新生儿作为研究对象,所有产妇均为浦东新区常住人口并有完整的产前检查记录,均签署知情同意书。

对445对产妇与新生儿开展基线调查,并采集产妇外周静脉血与新生儿脐静脉血标本以检测HBV感染情况。其中24对未采集到产妇外周静脉血与新生儿脐静脉血或血样本不足,8对经实验室复核检测产妇HBsAg阴性,最终入选的有效调查对象为413对。对413名新生儿开展出生后到7月龄随访调查,并在7月龄后采集外周静脉血,其中309名因未获得知情同意、联系电话错误、离开上海等原因失访,共有效调查婴儿104名。

1.2 产妇与新生儿基线调查 HBsAg阳性产妇入院待产时由统一培训的护士进行流行病学问卷调查和外周血标本采集;产妇生产后,由产房护士采集新生儿脐静脉血并填写新生儿调查问卷。产妇调查内容包括产妇基本情况、健康状况、疾病史、家族史、乙肝感染与治疗情况、孕期肝功能检测结果、乙肝阻断情况等;新生儿调查内容包括新生儿基本情况、分娩情况、乙肝主动和被动免疫情况等。产妇外周静脉

血与新生儿脐静脉血采集后及时送项目实验室检测乙肝二对半[HBsAg、表面抗体(抗-HBs)、e抗原(HBeAg)、e抗体(抗-HBe)、核心抗体(抗-HBc)]及HBV DNA等。新生儿脐静脉血HBV DNA和HBsAg同时阳性定义为新生儿HBV阳性^[6-8]。

1.3 7月龄婴儿随访调查 由经过统一培训的调查员通过询问婴儿监护人进行流行病学问卷调查,内容包括喂养方式、乙肝主动和被动免疫情况、婴儿7个月内健康情况等。由护士采集婴儿静脉血并及时送项目实验室检测乙肝二对半及HBV DNA等,评估乙肝疫苗免疫效果,包括免疫阻断失败、免疫无应答、免疫成功等^[9]。7月龄婴儿HBsAg阳性定义为儿童HBV突破免疫感染^[10]。

1.4 实验室检测方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定性检测HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc,试剂购自上海科华生物工程股份有限公司,所用仪器为Bio-tek自动洗板机和Bio-tek微孔板分光光度计。采用荧光PCR法检测血清中HBV DNA含量,荧光探针实时定量PCR试剂盒购自上海复星医药(集团)股份有限公司,所用仪器为LightCycler 480。

1.5 统计学处理 采用EPI DATA 3.0软件建库,资料录入前经过严格核对,录入后进行资料核查。运用SPSS 16.0软件进行数据统计学分析。计数资料各样本组间分布的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以新生儿HBV是否阳性为因变量,产妇基本情况、乙肝感染与治疗情况、孕期乙肝阻断情况、分娩情况等变量为自变量,进行单因素非条件logistic回归分析,将单因素分析有意义的变量引入多因素模型,进行多因素非条件logistic回归分析。谷氨酰胺转氨酶、HBV DNA等计量资料转换成二分类计数资料后进行logistic回归分析。HBV DNA定量等非正态分布数据采用几何均数计算平均水平,经对数转换后,用线性回归分析产妇HBeAg和产妇HBV DNA的相关性。本研究所有统计学检验均为双侧检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 产妇基本情况 413名产妇平均年龄为(27.2±4.8)岁,民族以汉族为主(402名,占97.3%),170名(41.2%)为首次怀孕。175名(42.4%)产妇在孕期首次发现HBsAg阳性;33名(8.0%)在本次怀孕前接受过抗病毒治疗;5名(1.2%)在孕期进行了抗病毒药物干预;2名在孕期接受高效价乙肝免疫球蛋白(HBIG)干预;141名(34.1%)家庭中有其他成员感染HBV。

413名产妇HBsAg均为阳性,HBeAg阳性133名(32.2%),抗-HBc阳性394名(95.4%),抗-HBe阳性224名(54.2%)。208名(50.4%)产妇HBV DNA水平 $\geq 10^3$ copies/mL,平均水平为 5.25×10^5 copies/mL。收集到387名产妇的肝功能检测结果,其中总胆红素均值为(7.55±2.94) μ mol/L;直接胆红素均值为(1.91±5.99) μ mol/L;丙氨酸转氨酶均值为(30.01±15.40)U/L,>40 U/L者有55名(14.6%);谷氨酰转氨酶均值为(19.80±8.91)U/L,>40 U/L者有5名(1.3%)。

2.2 新生儿基本情况 在413名新生儿中,剖宫产210名(占50.8%),男女性别比为1.16:1;HBsAg阳

性110名(26.6%),HBeAg阳性122名(29.5%),抗-HBc阳性387名(93.7%),抗-HBe阳性223名(54.0%);41名(9.9%)新生儿HBV DNA水平 $\geq 10^3$ copies/mL。所有新生儿均在出生24h内接种首针乙肝疫苗,其中303名(73.4%)同时自费接种100 IU HBIG。以新生儿脐静脉血HBV DNA和HBsAg同时阳性作为新生儿HBV阳性的依据,新生儿HBV阳性率为8.0%(33/413)。

2.3 新生儿HBV阳性的影响因素 单因素非条件logistic回归分析显示,产妇谷氨酰转氨酶超过40 U/L(OR=7.885)、HBeAg阳性(OR=14.667)和HBV DNA滴度大于 10^3 copies/mL(OR=6.222)是新生儿HBV阳性的危险因素,而产妇抗-HBe阳性(OR=0.100)和抗-HBc阳性(OR=0.214)是新生儿HBV阳性的保护因素,详见表1。将单因素分析有意义的变量引入多因素非条件logistic回归模型进行分析,结果表明,产妇HBeAg阳性为新生儿HBV阳性情况发生的独立危险因素(表2)。HBsAg、HBeAg双阳性产妇的新生儿HBV阳性率为26.7%,而HBsAg单阳性产妇的新生儿HBV阳性率仅为1.8%(OR=10.149, $P<0.05$)。

表1 新生儿HBV阳性影响因素的单因素非条件logistic回归模型分析

Tab 1 Single-variable logistic regression analysis of factors influencing HBV infection of newborns

Factor	HBV positive		OR(95%CI)	P
	No n	Yes n		
Maternal ALT ^a				0.439
≤40 U/L	296	25	1	
>40 U/L	49	6	1.450(0.566, 3.715)	
Maternal γ -GT ^a				0.027
≤40 U/L	343	29	1	
>40 U/L	3	2	7.885(1.266, 49.101)	
Maternal family members infected with HBV				0.508
No	252	20	1	
Yes	128	13	1.280(0.617, 2.655)	
Delivery				0.245
Natural labor	190	13	1	
Caesarean section	190	20	1.538(0.744, 3.182)	
Maternal HBeAg				<0.001
Negative	275	5	1	
Positive	105	28	14.667(5.517, 38.992)	
Maternal HBeAb				<0.001
Negative	160	29	1	
Positive	220	4	0.100(0.035, 0.291)	
Maternal HBcAb				0.006
Negative	14	5	1	
Positive	366	28	0.214(0.072, 0.638)	
Maternal HBV DNA				<0.001
≤ 10^3 copies/mL	200	5	1	
> 10^3 copies/mL	180	28	6.222(2.353, 16.457)	

^a: With missed data. HBV: Hepatitis B virus; ALT: Alanine aminotransferase; γ -GT: γ -Glutamyl transpeptidase

表2 新生儿HBV阳性影响因素的非条件多因素

logistic 回归模型分析

Tab 2 Multi-variable logistic regression analysis of factors influencing HBV infection of newborns

Factor	Wald	P	OR(95%CI)
Maternal HBeAg	4.429	0.035	10.149(1.172, 87.855)
Maternal HBsAb	0.043	0.836	0.784(0.078, 7.840)
Maternal HBcAb	2.546	0.111	0.368(0.108, 1.256)
Maternal HBV DNA	1.291	0.256	2.096(0.585, 7.508)
Maternal γ -GT	2.580	0.108	0.100(0.006, 1.662)

HBV: Hepatitis B virus; γ -GT: γ -Glutamyl transpeptidase

由于产妇HBeAg和产妇HBV DNA这两个变量彼此间存在较强的相关性,存在一定程度的共线性($r=0.539, P=0.000$),所以将产妇HBV DNA进行分层,产妇不同HBV DNA水平与HBeAg阳性率和新生儿HBV阳性率之间均有剂量-反应关系,随着HBV DNA水平升高,产妇的HBeAg阳性率、新生儿HBV阳性率也随之上升,见表3。当HBV DNA $\geq 10^6$ copies/mL时,新生儿HBV阳性率由2.3%上升为23.6%,是新生儿HBV阳性情况发生的危险因素,发病风险OR为13.088(95%CI: 5.489~31.211)。因此,产妇HBeAg阳性与HBV DNA高浓度($\geq 10^6$ copies/mL)均是新生儿HBV阳性的影响因素。

表3 产妇HBV DNA水平与HBeAg阳性及新生儿HBV阳性的关系

Tab 3 Relationship between HBV infection of newborns with maternal HBV DNA level and HBeAg positive status

Level of maternal HBV DNA(copies \cdot mL ⁻¹)	N	Maternal HBeAg positive rate	HBV positive rate of newborns
<10 ³	205	14(6.8)	5(2.4)
10 ³ -	55	3(5.5)	0(0)
10 ⁴ -	31	3(9.7)	2(6.4)
10 ⁵ -	12	5(41.7)	0(0)
10 ⁶ -	37	36(97.3)	8(21.6)
10 ⁷ -	64	63(98.4)	15(23.4)
10 ⁸ -	9	9(100.0)	3(33.3)

The relationship between maternal HBV DNA level and maternal HBeAg positive; linear $\chi^2=41.000, P<0.001$; the relationship between maternal HBV DNA level and HBV infection of newborns; linear $\chi^2=255.179, P<0.001$. HBV: Hepatitis B virus

2.4 7月龄后新生儿乙肝疫苗免疫效果 104名婴儿中,4名(3.8%)HBsAg阳性且HBV DNA \geq

10³ copies/mL(免疫阻断失败),突破免疫感染;3名(2.9%)HBsAg和抗-HBs均阴性(免疫无应答);97名(93.3%)新生儿HBsAg阴性、抗-HBs阳性(免疫成功);22名(21.2%)抗-HBc阳性。其中HBV阳性的新生儿乙肝疫苗免疫阻断失败率为20.0%;产妇HBsAg与HBeAg双阳性新生儿免疫阻断失败率为10.0%;产妇HBV DNA $\geq 10^6$ copies/mL新生儿免疫阻断失败率为11.8%。新生儿HBV阳性、产妇HBeAg阳性和产妇HBV DNA $\geq 10^6$ copies/mL是HBV母婴传播免疫阻断失败的危险因素,见表4。

表4 HBV母婴传播的免疫阻断失败情况

Tab 4 Immunoprophylaxis failure in mother to child transmission of HBV

Factor	N	Immunoprophylaxis failure n(%)	Fisher's P
HBV infection of newborns			0.045
Negative	94	2(2.1)	
Positive	10	2(20.0)	
Maternal HBeAg			0.020
Negative	64	0(0)	
Positive	40	4(10.0)	
Maternal HBV DNA			0.010
<10 ⁶ copies/mL	70	0(0)	
$\geq 10^6$ copies/mL	34	4(11.8)	
Breast feed			1.000
No	92	4(4.3)	
Yes	12	0(0)	
Hepatitis B vaccination by routine immunization			0.392
No	12	1(8.3)	
Yes	92	3(3.3)	
Injecting HBIG			0.196
No	22	2(9.1)	
Yes	82	2(2.4)	

HBV: Hepatitis B virus; HBIG: Hepatitis B hyper-immune globulin

3 讨论

母婴传播是儿童乙肝慢性感染的主要途径。HBV由母体感染新生儿的途径包括宫内感染、分娩时感染和产后感染。宫内感染即通过感染胎盘绒毛血管并破坏绒毛结构,使含有HBV的母血直接进入胎儿的血循环造成感染。因研究样本量、检测方法灵敏度、观察指标等不同,研究报道的HBV宫内感染率差异较大,从9.1%至36.7%不等^[11-14]。早

期研究都以婴儿出生时外周血或脐血检测到 HBsAg 阳性即为宫内感染,近年来的研究显示新生儿血循环系统检测到 HBV DNA 阳性与母婴传播相关性更大^[15-16]。本研究以新生儿脐静脉血检测到 HBsAg 和 HBV DNA 同时阳性为新生儿 HBV 阳性的依据,结果显示 HBsAg 阳性产妇的新生儿 HBV 阳性率为 8.0%。

母体外周血中的 HBsAg、HBcAg、HBeAg 抗原及抗-HBs、抗-HBe 和抗-HBc 抗体均可通过胎盘屏障渗透到胎儿侧。本研究显示母体 HBsAg 阳性的新生儿脐带血 HBeAg、抗-HBc 和抗-HBe 检出率与母体基本一致,胎儿的 HBeAg、抗-HBc 和抗-HBe 均是由母体获得,提示新生儿脐带血中检出 HBeAg、抗-HBc 和抗-HBe,可能是通过胎盘屏障渗透到胎儿侧,并非是胎儿病毒感染的标志。因此,新生儿 HBeAg、抗-HBc 和抗-HBe 阳性对诊断宫内感染临床意义有限。

HBeAg 是临床常用的反映 HBV 感染者传染性强弱的指标,HBeAg 阳性代表感染者体内 HBV 复制能力强。母体的 HBeAg 可通过胎盘屏障传递给新生儿^[17]。本研究显示,母体为 HBsAg、HBeAg 双阳性者,新生儿 HBV 阳性率为 26.7%,而母体为 HBsAg 单阳性者,新生儿 HBV 阳性率仅为 1.8%,同时多因素分析发现 HBeAg 阳性是 HBV 母婴传播的独立危险因素之一。说明 HBV 母婴传播与孕妇 HBeAg 状态有关,这与 Wiseman 等^[18]、Shao 等^[19]学者的研究结果一致。

本次研究显示产妇 HBV DNA 水平大于等于 10^6 copies/mL 时,其新生儿 HBV 阳性率为 23.6%;而当产妇 HBV DNA 水平低于 10^6 copies/mL 时,其新生儿 HBV 感染率仅为 2.3%。提示 HBV DNA 高水平会增加母婴传播的风险,与多项研究结果^[20-22]一致。

部分研究显示剖宫产可减少婴儿 HBV 感染的可能性。本次研究中 50.8% 的 HBsAg 阳性孕妇选择剖宫产,但不同分娩方式者其新生儿 HBV 阳性率差异无统计学意义,推测其可能原因是分娩过程中产道 HBV 暴露主要感染新生儿外周血,尚未污染脐血;但也有可能不同分娩方式对 HBV 的母婴传播并无显著影响。

HBeAg 对人类宿主有免疫调节功能^[23]。既往

研究证实母体 HBeAg 传给新生儿,妨碍 T 细胞对 HBV 的识别,对乙肝疫苗的主要抗原成分产生免疫耐受,易导致疫苗免疫阻断失败,发生 HBV 感染^[22,24]。Zou 等^[12]认为 HBV DNA 高浓度是 HBV 母婴传播免疫阻断失败的独立危险因素。本研究对 7 月龄婴儿进行随访,结果显示发生宫内传播、产妇 HBsAg 与 HBeAg 双阳性、产妇 HBV DNA 高浓度的婴儿免疫阻断失败率分别为 20.0%、10.0%、11.8%,高于未发生宫内传播、产妇 HBsAg 单阳性、产妇 HBV DNA 低浓度的婴儿,提示新生儿 HBV 阳性、产妇 HBeAg 阳性、产妇 HBV DNA 高浓度是 HBV 免疫阻断失败的危险因素。

抗-HBc 阳性是 HBV 曾感染或感染期出现的标志。本研究显示,21.2% 的 7 月龄婴儿抗-HBc 阳性,提示虽然仅 6.7% 婴儿发生免疫失败或免疫无应答,但在免疫成功的婴儿中在出生后 7 个月内感染过 HBV。

综上所述,本研究探讨了新生儿 HBV 阳性与免疫阻断失败的主要影响因素,根据本研究结果,建议卫生行政部门在孕产妇与儿童保健管理中,在现有乙肝两对半检查的基础上,增加 HBV DNA 滴度的检测,对于 HBsAg、HBeAg 双阳性以及 HBV DNA 水平较高的孕产妇进行针对性的随访与指导,并跟踪新生儿 HBV 感染情况,开展相关干预措施,减少儿童 HBV 慢性感染的风险。但本研究对 7 月龄婴儿随访时失访率较高,较难全面反映乙肝疫苗免疫效果,今后将进一步开展儿童乙肝感染情况及免疫效果研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Cheung K W, Seto M T, Wong S F. Towards complete eradication of hepatitis B infection from perinatal transmission: review of the mechanisms of in utero infection and the use of antiviral treatment during pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 169: 17-23.
- [2] Wright T L. Introduction to chronic hepatitis B infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 Suppl 1: S1-S6.
- [3] Nguyen V T, Law M G, Dore G J. Hepatitis B-related

- hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16: 453-463.
- [4] The initiation or withdrawal of treatment for high-risk newborns. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn[J]. *Pediatrics*, 1995, 96 (2 Pt 1): 362-363.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 157.
- [6] Chen Y, Wang L, Xu Y, Liu X, Li S, Qian Q, et al. Role of maternal viremia and placental infection in hepatitis B virus intrauterine transmission[J]. *Microbes Infect*, 2013, 15: 409-415.
- [7] Bai G Q, Li S H, Yue Y F, Shi L. The study on role of peripheral blood mononuclear cell in HBV intrauterine infection[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283: 317-321.
- [8] Guo Y, Liu J, Meng L, Meina H, Du Y. Survey of HBsAg-positive pregnant women and their infants regarding measures to prevent maternal-infantile transmission [J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 26.
- [9] FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong?; Milan, Italy, 17-18 November 2011[C]. *Vaccine*, 2013, 31: 584-590.
- [10] Chen H L, Lin L H, Hu F C, Lee J T, Lin W T, Yang Y J, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142: 773-781.
- [11] 唐加敏, 范冰梅, 王宪华, 郭素莲. 乙型肝炎病毒宫内感染的研究进展[J]. *实用妇产科杂志*, 1998, 14: 19-20.
- [12] Xu D Z, Yan Y P, Choi B C, Xu J Q, Men K, Zhang J X, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study [J]. *J Med Virol*, 2002, 67: 20-26.
- [13] Ngui S L, Andrews N J, Underhill G S, Heptonstall J, Teo C G. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors[J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 27: 100-106.
- [14] Yu M, Jiang Q, Gu X, Ju L, Ji Y, Wu K, et al. Correlation between vertical transmission of hepatitis B virus and the expression of HBsAg in ovarian follicles and placenta[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e54246.
- [15] 张薇莉, 赵隽, 李伟. 乙型肝炎病毒母婴传播影响因素探讨[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13: 644-646.
- [16] Choe B H, Lee J H, Jang Y C, Jang C H, Oh K W, Kwon S, et al. Long-term therapeutic efficacy of lamivudine compared with interferon-alpha in children with chronic hepatitis B: the younger the better [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 44: 92-98.
- [17] Wang J S, Chen H, Zhu Q R. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 3582-3585.
- [18] Wiseman E, Fraser M A, Holden S, Glass A, Kidson B L, Heron L G, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience [J]. *Med J Aust*, 2009, 190: 489-492.
- [19] Shao Z J, Xu D Z, Xu J Q, Li J H, Yan Y P, Men K, 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: 165-170.
- [20] Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19: e18-e25.
- [21] Liu S L, Dong Y, Zhang L, Li M W, Wo J E, Lu L W. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in eastern China[J]. *Arch Virol*, 2009, 154: 437-443.
- [22] Han L, Zhang H W, Xie J X, Zhang Q, Wang H Y, Cao G W. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 4321-4333.
- [23] Milich D, Liang T J. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2003, 38: 1075-1086.
- [24] Aganelli M, Stephenne X, Sokal E M. Chronic hepatitis B in children and adolescents[J]. *J Hepatol*, 2012, 57: 885-896.