

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.008

## HBV 宫内感染危险因素病例对照研究\*

李祥, 胡超, 王太武, 张耀, 李亚斐<sup>△</sup>

(第三军医大学军事预防医学院军队流行病学教研室, 重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 探索乙型肝炎病毒(HBV)宫内感染的危险因素,为预防 HBV 宫内感染提供科学依据。**方法** 将 2013 年 4 月至 2015 年 5 月妊娠后经筛选 HBsAg 阳性 312 例孕妇作为研究对象,观察至婴儿出生后 6 个月,以 HBsAg 和(或)HBV DNA 检测阳性婴儿的母亲为宫内感染病例组,其余婴儿的母亲为对照组,采用 Logistic 回归分析法对 HBV 宫内感染危险因素进行分析。采用问卷调查法收集基本资料,时间分辨免疫荧光分析法检测 HBsAg,PCR 方法检测 HBV DNA 的水平,自动生化分析仪检测 ALT、AST、三酰甘油、胆固醇等肝功能指标。**结果** 单因素分析结果显示 HBeAg、HBV DNA、羊水污染、孕期性行为与 HBV 宫内感染有关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归结果显示:孕妇 HBeAg 阳性( $OR = 2.76, 95\%CI = 1.19 \sim 7.94$ )、孕妇 HBV DNA 阳性( $OR = 9.62, 95\%CI = 2.58 \sim 35.33$ )、孕期性行为( $OR = 1.53, 95\%CI = 1.07 \sim 6.40$ )是宫内感染的危险因素。**结论** 孕妇 HBeAg 和 HBV DNA 阳性、孕期性行为可能是新生儿 HBV 宫内感染的高危因素。

**[关键词]** 肝炎病毒,乙型;宫内感染;危险因素;巢式病例对照研究**[中图分类号]** R512.6+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)16-2187-03

## A case-control study on risk factors for intrauterine HBV infection\*

Li Xiang, Hu Chao, Wang Taiwu, Zhang Yao, Li Yafei<sup>△</sup>

(Teaching and Research Section of Epidemiology, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors for hepatitis B virus (HBV) intrauterine infection to provide a scientific evidence for its prevention. **Methods** Three hundred and twelve pregnant women of HBsAg positive screened from April 2013 to May 2015 served as the research subjects and were followed up until 6 months after birth. The infantile mothers of HBsAg and/or HBV DNA positive were selected as the intrauterine infection case group, while other mothers served as the control group. The Logistic regression analysis was adopted to analyze the risk factors for intrauterine HBV infection. The questionnaire survey method was used to collect the basic data and time-resolved immunofluorescence assay was used to detect HBsAg. PCR was adopted to measure level of HBV DNA and automatic biochemistry analyzer was used to measure the hepatic functional parameters including ALT, AST, triglyceride and cholesterol. **Results** The single factor analysis results indicated that HBeAg, HBV DNA, contamination of amniotic fluid and sexual behavior during pregnancy were related to HBV intrauterine infection( $P < 0.05$ ). The multiple variate Logistic regression results showed that positive HBeAg( $OR = 2.76, 95\%CI = 1.19 - 7.94$ ), positive HBV DNA( $OR = 9.62, 95\%CI = 2.58 - 35.33$ ), and sexual behaviors during pregnancy( $OR = 1.53, 95\%CI = 1.07 - 6.40$ ) were the risk factors for intrauterine HBV infection. **Conclusion** Pregnant women with positive HBeAg, positive HBV DNA and sexual behavior during pregnancy may be the high risk factors for neonatal intrauterine HBV infection.

**[Key words]** hepatitis B virus; intrauterine infection; risk factor; a case-control study

全球大约有 2.4 亿人感染乙型肝炎病毒(HBV)<sup>[1]</sup>。在中国,HBsAg 阳性率为总人口的 10%~15%<sup>[2-3]</sup>。据报道,中国孕妇的血清 HBsAg 阳性率在 5.9%~21.3%<sup>[4-5]</sup>。胎儿或婴儿感染 HBV 后有 90%的可能性发展为慢性乙肝,而其他人群的则不超过 5%<sup>[6]</sup>。母婴传播的途径很多,如宫内感染、分娩、喂养、日常接触及免疫接种失败<sup>[7-8]</sup>。从 1992 年在全民推荐使用乙肝疫苗后,HBsAg 阳性率明显下降。然而由于疫苗接种效果有限等各种原因<sup>[9-10]</sup>,HBV 宫内感染依然不能完全被阻断,依然有大约 20%的婴儿在联合免疫接种后依然被感染<sup>[4,11-12]</sup>。关于 HBV 宫内感染的影响因素和机制尚不完全清楚,因此探索 HBV 宫内感染的危险因素对于预防和控制 HBV 宫内感染具有重要意义。本文采用了病例对照研究的方法对 HBV 宫内感染危险因素进行研究,为预防 HBV 宫内感

染提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 4 月至 2015 年 5 月在重庆市妇幼保健院和泸州医学院附属医院定期做产检,经筛选 HBsAg 阳性的孕妇作为研究对象纳入研究队列,随访至分娩后 6 个月。收集孕妇分娩前的静脉血、脐带血以及婴儿出生 6 个月后的静脉血,收集孕妇产前、产中、产后及其新生儿的临床流行病学资料。主要调查内容包括孕妇和新生儿基本信息、孕妇 HBV 感染情况、本次妊娠情况、生产及新生儿健康情况等。通过研究和检测各种指标,进行 HBV 宫内感染研究。

## 1.2 方法

**1.2.1 病例对照研究方法** 本文采用病例对照研究。妊娠后经筛选 HBsAg 阳性孕妇作为研究队列,收集每一个孕妇的相

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81202220)。 作者简介:李祥(1976-),在读硕士,副教授,主要从事传染病分子流行病学研究。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:liyafei2008@hotmail.com。

关信息和生物标本,随访到婴儿满 6 个月为止,发生 HBV 宫内感染婴儿妈妈为病例组,未发生 HBV 宫内感染婴儿妈妈为对照组,然后对已收集到的两组妈妈怀孕期间相关信息和生物标本检测结果进行分析找出 HBV 宫内感染危险因素。研究遵从赫尔辛基宣言。研究方案经第三军医大学伦理委员会的批准。

**1.2.2 HBV 宫内感染诊断标准** 新生儿出生时经过常规乙肝疫苗接种及乙肝免疫球蛋白注射接种后,6 个月查静脉血为 HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性者诊断为 HBV 宫内感染<sup>[13]</sup>。

**1.2.3 实验室检测** 采用时间分辨免疫荧光分析法检测乙肝标志物,PCR 方法检测 HBV DNA 的水平。采用 Siemens ADVIA2400 自动分析仪进行 ALT、AST、三酰甘油、胆固醇等肝功能检测。

**1.2.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件对数据进行分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两样本均数比较采用  $t$  检验。乙型肝炎病毒性肝炎宫内感染危险因素分析采用单因素和多因素 Logistic 回归分析法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 基本情况** 总共有 312 对孕妇和婴儿纳入研究,其中 190 例来自重庆妇幼保健院,122 例来自泸州医学院附属医院。

在纳入的研究对象中,38 例婴儿被确定为宫内感染(26 例来自重庆妇幼保健院,12 例来自泸州医学院附属医院),总感染率为 12.18%,38 例 HBsAg 阳性,26 例 HBsAg 和 HBV DNA 均是阳性。

**2.2 基线资料** 对纳入的研究对象分组进行基线资料分析,结果显示两组研究对象在母亲年龄、母亲教育水平、分娩时长、婴儿出生体质量、身高及 Apgar 评分等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 病例组与对照组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	病例组( $n=38$ )	对照组( $n=274$ )	$t$	$P$
孕妇				
年龄(岁)	28.46±3.62	27.72±3.97	0.418	0.477
教育年限(年)	11.17±2.35	11.44±3.02	0.223	0.601
产程(h)	6.33±3.28	6.96±3.75	0.688	0.413
婴儿				
出生体质量(kg)	3.28±0.52	3.05±0.47	1.172	0.239
出生身高(cm)	48.85±3.96	49.00±2.37	0.311	0.737
Apgar 评分	8.49±0.62	8.76±0.71	0.792	0.408

表 2 HBV 宫内感染单因素 Logistic 回归分析

研究因素	$B$	$S.E.$	$Walds$	$df$	$Sig.$	$OR$	95%CI for $OR$
年龄	0.014	0.052	0.071	1	0.790	1.104	0.916~1.122
HBsAg	0.000	0.004	0.064	1	0.800	1.001	0.944~1.008
HBsAb	-0.202	0.125	2.614	1	0.106	0.817	0.640~1.044
HBeAg	1.762	0.519	0.252	1	0.001	5.269	1.921~15.690
HBeAb	-0.201	0.314	0.408	1	0.523	0.818	0.442~1.514
HBcAb	-0.035	0.269	0.017	1	0.897	0.966	0.570~1.636
HBV DNA	2.224	0.467	19.678	1	0.000	9.171	2.987~22.072
总胆固醇	0.372	0.237	2.464	1	0.117	1.450	0.912~2.306
三酰甘油	-0.149	0.230	0.423	1	0.515	0.861	0.549~1.351
ALT	-0.032	0.021	2.306	1	0.129	0.968	0.929~1.009
AST	0.021	0.012	3.068	1	0.080	1.022	0.997~1.046
先兆流产	0.727	0.608	1.430	1	0.232	2.070	0.629~6.816
孕次	0.558	0.714	0.609	1	0.453	1.747	0.431~7.085
产次	-0.742	1.031	0.518	1	0.472	0.476	0.063~3.592
孕期性生活	1.492	0.701	4.596	1	0.019	4.275	1.128~9.799
羊水污染	1.261	0.658	3.675	1	0.045	3.529	1.072~12.809
宫内窘迫	0.002	0.002	0.627	1	0.429	1.002	0.978~1.057
孕期妊高症	1.637	1.318	1.542	1	0.214	5.138	0.312~14.226

表 3 HBV 宫内感染单因素 Logistic 回归分析

研究因素	$B$	$S.E.$	$Wald$	$df$	$Sig.$	$OR$	95%CI for $OR$
HBV DNA	2.450	0.484	11.324	1	0.000	9.62	2.58~35.33
HBeAg	1.317	0.525	4.126	1	0.004	2.76	1.19~7.94
孕期性生活	0.919	1.312	7.283	1	0.030	1.53	1.07~6.40

**2.3 单因素 Logistic 回归分析结果** 对纳入研究的所有可疑

因素作为自变量,以是否有 HBV 宫内感染作为因变量,进行

单因素 Logistic 回归分析,结果显示仅有母体 HBeAg 阳性、HBV DNA 阳性、孕期性行为以及羊水污染与宫内 HBV 感染有关( $P < 0.05$ ),而其他因素如 HBsAg、HBeAb、HBeAb、总胆固醇、三酰甘油、ALT、AST、先兆流产以及怀孕、分娩次数无关( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.4 多因素回归分析** 为排除混杂因素、比较各因素在宫内感染中的独立作用,将单因素分析中  $P < 0.10$  的因素作为自变量,以是否有 HBV 宫内感染作为因变量,进行 Logistic 回归。结果显示:HBeAg 阳性、HBV DNA 阳性、孕期性行为是 HBV 宫内感染的独立危险因素。见表 3。

### 3 讨 论

HBV 宫内感染是导致人群中众多 HBV 感染形成的重要原因。母体 HBV DNA 水平是研究最多的宫内感染因素,本研究 and 大多数研究一样获得阳性结果,OR 为 9.26。然而不同文献结果差异较大,在文献[14-16]研究中是阳性结果,而在 Guo 等<sup>[17]</sup>却差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。即使同样是阳性研究结果,母体 HBV DNA 水平与 HBV 宫内感染的结果也是差异各异。如在 Wiseman 等<sup>[14]</sup>研究中,在 HBV DNA 水平低于  $10^8$  copy/mL 时不存在宫内感染,而在 Lv 等<sup>[15]</sup>中,在 HBV DNA 水平高于  $10^7$  copy/mL 时显示存在显著性差异,以及利用建模的方式发现大于 156 copy/mL 时就存在宫内感染的危险<sup>[18]</sup>。

在本研究中也发现 HBeAg 与宫内感染存在显著关系,单因素与多因素分析 OR 值分别是 5.269 和 2.76。HBeAg 阳性是病毒复制活跃、传染性强的标志。导致宫内感染的原因可能是 HBeAg 的可溶性和小颗粒<sup>[19]</sup>,其可通过胎盘进入胎儿体内。对 HBeAg 阳性的育龄妇女加强健康教育,抗病毒治疗,尽量使其 HBeAg 转阴后才妊娠,从而减少 HBV 宫内感染。

在本研究中发现孕期性行为是另一个重要的 HBV 宫内感染的独立危险因素。在 Shao 等<sup>[20]</sup>的研究中也发现孕中期性行为 and HBV 宫内感染具有显著的相关关系。同时有研究报道孕期性行为采用避孕措施能够降低 HBV 宫内感染的危险<sup>[21]</sup>。因此为了降低宫内感染的风险,孕期,无论是孕早期和孕晚期性行为,还是孕中期性行为,对于孕妇 HBsAg 阳性人群都应当尽量避免。孕期性行为可通过健康教育等手段容易改变,通过进一步研究后,可考虑在孕妇 HBsAg 阳性人群中进行健康教育,可避免不必要的宫内感染。

本研究还探索了羊水污染与宫内感染的关系,其仅在单因素分析中存在差异。然而,在文献[17]中,发现羊水污染与宫内感染存在显著联系。羊水是胎儿在母体内的生长环境,因此在 HBsAg 阳性的母亲,HBV 有可能通过胎盘或者脐血传播而造成宫内感染<sup>[16,22]</sup>。同时本文还分析了一系列其他因素,如母亲 HBsAg、HBeAb、HBeAb、总胆固醇、三酰甘油、ALT、AST、先兆流产、孕次和产次等,均显示和宫内感染差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在其他研究中发现具有阳性结果的因素如月经不规则、早孕反应<sup>[17]</sup>、胎膜早破<sup>[23]</sup>等,以及没有显著联系或者结果不稳定的因素等没有纳入本研究进行进一步探讨。本研究采用病例对照研究的方法显示 HBeAg、HBV DNA 和孕期性行为是 HBV 宫内感染的高危险因素。针对 HBeAg 阳性、HBV DNA 水平较高的育龄妇女,孕前应该加强健康教育,指导其正确认识宫内感染的危害,并采取正确的预防阻断措施,通过加强乙型肝炎病毒血清学指标监测,积极进行科学系统的治疗,新生儿免疫等手段,能有效阻断 HBV 宫内感染,早

日实现中华医学会感染病学分会与肝病学会共同提出的“乙型肝炎母婴零传播”目标。

### 参考文献

- [1] 世界卫生组织.慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南[J].中国病毒病杂志,2015,17(5):342-346.
- [2] 张丽,颜丙玉,李立明.隐匿性乙型肝炎病毒感染流行现状及其临床和公共卫生学意义[J].中华流行病学杂志,2008,29(11):1149-1152.
- [3] Fang Y,Shang QL,Liu JY,et al.Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China[J].J Infect,2009,58(5):383-388.
- [4] Huang K,Lin S.Nationwide vaccination;a success story in Taiwan[J].Vaccine,2000,18(Suppl 1):S35-38.
- [5] Jaiswal SP,Jain AK,Naik G,et al.Viral hepatitis during pregnancy[J].Int J Gynaecol Obstet,2001,72(2):103-108.
- [6] Koyama T,Matsuda I,Sato S,et al.Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate,Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy[J].Hepatol Res,2003,26(4):287-292.
- [7] Wang J,Zhu Q,Zhang X.Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis[J].Chin Med J,2002,115(10):1510-1512.
- [8] Yang J,Zeng XM,Men YL,et al.Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus-a systematic review[J].Virol J,2008,5(1):100-106.
- [9] Li P,Liu XR,Cheng W,et al.Clinical study on the effect of long period and high dosage HBV immunoglobulin in treatment of preventing HBV's intrauterine spreading [J].Practical J Clin Med,2010,4(7):30-31.
- [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] 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.
- [12] Buchanan C,Tran TT.Management of chronic hepatitis B in pregnancy[J].Clin Liver Dis,2010,14(3):495-504.
- [13] 邴爱贞,肖小敏.乙肝病毒宫内感染临床诊断标准的探讨[J].中国妇幼保健,2007,22(4):475-477.
- [14] Wiseman E,Fraser MA,Holden S,et al.Perinatal transmission of hepatitis B virus;an Australian experience[J].Med J Aust,2009,190(9):489-492.
- [15] Lv N,Chu XD,Sun YH,et al.Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission;nested case-control study [J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2014,26(11):1286-1291.
- [16] Xu DZ,Yan YP,Choi BC,et al.Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus;a case-control study[J].J Med Virol,2002,67(1):20-26.
- [17] Guo Z,Shi XH,Feng YL,et al.Risk (下转第 2192 页)

欧洲地区, HIFU 治疗技术从初步应用至今已获得了较好的经验和良好的效果<sup>[13-15]</sup>。HIFU 治疗的基本原理是将超声波在焦点处聚焦并产生生物学效应, 整个靶区病灶瞬间凝固性坏死, 周围组织的生理结构不被破坏, 从而避免了手术切除带来的破坏和风险。中晚期胰腺癌相关性疼痛是影响患者生活质量的重要因素之一, 临床表现往往是上腹部胀痛, 可放射至后腰部, 当肿瘤侵及腹腔神经丛, 疼痛症状常常加重, 故缓解疼痛是中晚期胰腺癌姑息性治疗控制病情改善生活质量延长生存期的重要目标。HIFU 治疗在靶区产生 70~100℃ 的高温不仅使肿瘤发生凝固性坏死, 阻断肿瘤浸润神经引起的疼痛, 而且能够破坏腹腔神经丛, 阻断痛觉神经冲动的传入, 使疼痛感消失, 从而起到彻底止痛的作用。本组研究显示, HIFU 治疗晚期胰腺癌不受肿瘤位置、肿瘤大小的限制, 且完全无创, 是安全有效的治疗方法。

本研究结果表明, HIFU 治疗胰腺癌是安全有效的; HIFU 治疗胰腺癌有突出的临床受益: 能够显著改善疼痛; 能够显著提高生活质量; 消融后能够使胰腺癌病灶显著缩小; 住院时间短, 仅 1~3 d; HIFU 治疗后病灶缩小, 可能降期接受根治性手术; 不影响同期化疗。

HIFU 治疗能有效改善不能手术胰腺癌的患者生活质量、有效缓解疼痛、延长生存期。

#### 参考文献

- [1] Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomized phase III trial comparing gemtamine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(6): 908-915.
- [2] 吴春晓, 鲍萍萍, 黄哲雷, 等. 上海市消化系统常见恶性肿瘤发病现况和时间趋势分析[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(9): 513-520.
- [3] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(1): 1-5.
- [4] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(1): 1-10.
- [5] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: esti-

mates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1374-1403.

- [6] 卫生部. 胰腺癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(11): 1026-1032.
- [7] Ghosn M, Kourie HR, EL Karak F, et al. Optimum chemotherapy in the management of metastatic pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2352-2357.
- [8] Keane MG, Bramis K, Pereira SP, et al. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2267-2278.
- [9] Temprero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2. 2012 featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(6): 703-713.
- [10] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. *The Lancet*, 2011, 378(9791): 607-620.
- [11] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 792-800.
- [12] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. *CA J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [13] Gao HF, Wang K, Meng ZQ, et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer [J]. *Hepatogastroenterol*, 2013, 60(128): 1906-1910.
- [14] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations [J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 195(3): 245-252.
- [15] Sotuni A, Moriyasu F, Sano T, et al. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(3): 295-303.

(收稿日期: 2017-02-08 修回日期: 2017-4-10)

(上接第 2189 页)

- factors of HBV intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(5): 317-321.
- [18] 宋秀霞, 李铁钢, 原琛利, 等. HBsAg 阳性孕妇血清乙型肝炎病毒含量与 HBV 宫内感染关系的研究[J]. *疾病控制杂志*, 2006, 10(2): 142-145.
  - [19] Zhu YY, Mao YZ, Wu WL, et al. Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(12): 1836-1841.
  - [20] 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 pro-

spective case-control study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(2): 165-170.

- [21] 张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 2001.
- [22] Lin HH, Lee TY, Chen DS, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus[J]. *J Pediatr*, 1987, 111(6 Pt 1): 877-881.
- [23] Chen LZ, Zhou WQ, Zhao SS, et al. A nested case-control study of maternal-neonatal transmission of hepatitis B virus in a Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(31): 3640-3644.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-04-08)