

乙型肝炎病毒感染与父婴传播的研究进展

杨澳逸, 蒲 军*

重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2025年11月25日; 录用日期: 2025年12月19日; 发布日期: 2025年12月29日

摘 要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染仍然是全世界的重大健康问题。它可以导致不同程度的肝损伤, 并与肝硬化和肝细胞癌的发生发展密切相关。越来越多的研究表明由于男性HBV患者精液、精子中HBV的存在, 使得HBV父婴传播的存在不仅成为可能, 还可能通过父婴传播影响下一代的HBV感染, 影响子代健康。目前, 关于HBV感染与父婴传播的研究也取得了一定的进展。由于HBV父婴传播是一个有趣的话题, 并且在控制HBV传播方面具有全球重要性, 因此, 本文现对HBV父婴传播存在的证据、可能机制以及防治措施进行综述, 以期对阻遏HBV父婴传播提供新思路。

关键词

乙型肝炎病毒, HBV父婴传播, 机制

Research Progress of Hepatitis B Virus Infection and Transmission from Father to Infant

Aoyi Yang, Jun Pu*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 25, 2025; accepted: December 19, 2025; published: December 29, 2025

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a major health problem worldwide. It can lead to different degrees of liver damage, and is closely related to the occurrence and development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. More and more studies have shown that the existence of HBV in the semen and sperm of male patients with HBV makes the existence of HBV paternal transmission not

*通讯作者。

only possible, but also may affect the infection of HBV in the next generation and affect the health of the offspring. At present, the research on HBV infection and paternal transmission has also made some progress. Since paternal transmission of HBV is an interesting topic and of global importance in the control of HBV transmission, this article reviews the evidence, possible mechanisms, and prevention and treatment measures of paternal transmission of HBV, in order to provide new ideas for preventing paternal transmission of HBV.

Keywords

Hepatitis B Virus, HBV Transmission from Father to Infant, Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

HBV 感染是一个重大的全球健康问题, 根据世卫组织最新统计, 全球约 2.96 亿人发生 HBV 慢性感染, 每年约有 150 万人新感染[1]。据最新报道, 约 15%~40% 的慢性 HBV (Chronic hepatitis B, CHB) 患者可能发展为肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC), 甚至造成死亡[2]。HBV 主要通过血液和血制品传播、垂直传播、日常生活接触传播、性接触传播等。虽然 HBV 垂直传播通常发生在母婴之间, 但是慢性 HBV 感染的父亲通过其生殖细胞系将 HBV 垂直传播给子代的可能性也被广泛讨论[3][4]。近年来, HBV 父婴垂直传播对于控制 HBV 传播和预防子代慢性感染具有潜在的重要性, 本文就此主要讨论了以下三个主题: (1) 男性 HBV 感染; (2) 支持 HBV 父婴垂直传播的证据和可能机制; (3) 预防和阻断 HBV 父婴传播的措施。

2. 男性 HBV 感染

HBV 是一种很小的包膜病毒, 属于肝病病毒科[5]。HBV 病毒基因组是长约 3.2 kb、小环形的部分双链 DNA, 以共价闭合环状 ccc DNA 的形式存在于肝细胞核内, 可造成持续的慢性感染, 从而导致炎症性肝病、纤维化、肝硬化和肝细胞癌[6][7]。值得注意的是, HBV 感染患者中有很很大一部分是男性患者。虽然关于 HBV 感染的性别差异还没有得到严格的研究, 但是 Baruch Blumberg [8]于 1972 年首次描述了 HBV 的性别差异, 发现与女性相比, 男性更容易发生慢性 HBV 感染。多项研究表明, 可能是由于病毒因素、肝脏微环境和宿主属性等因素导致男性慢性 HBV 感染及其并发症的风险增加[9][10]。最近的一些研究指出, 男性 HBV 感染患者血清中的乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性率和病毒载量 HBV DNA 明显高于女性[11][12]。以上结果表明, 相比于女性, 男性更容易造成持续的慢性 HBV 感染, 导致慢性肝炎、肝纤维化, 甚至终末期肝病的发生。

3. HBV 父婴传播

3.1. HBV 父婴传播的概述及其证据

HBV 垂直传播定义为发生在妊娠期间或围产期从感染 HBV 的母亲到胎儿或儿童的传播。垂直传播是 HBV 传播和扩散的有效途径, 是导致成人慢性乙肝感染的主要原因[13]。并且, HBV 的垂直传播更易引起子代慢性 HBV 感染[14]。因此, 有效的阻断 HBV 的垂直传播就能更好地控制子代 HBV 感染的发生。HBV 的垂直传播主要包括母婴传播和父婴传播。一直以来, 关于 HBV 父婴传播的了解和研究相较

于母婴传播甚少。但是, 近年来越来越多的学者聚焦于 HBV 的父婴传播, 旨在进一步阻断 HBV 的垂直传播, 为 CHB 的防治提供新思路。父婴传播的定义是指患有乙型肝炎的父亲将 HBV 病毒直接或间接传给胎儿的过程。1977 年, Blumberg [15]首次推测 HBV 可能通过整合到宿主生殖细胞的基因组中将 HBV 传给子代。1985 年, Hadchouel 等人[3]从 17 例急性乙型肝炎患者的精液中检测出有 3 例患者的精液中存在 HBV DNA, 而且 2 例患者的精细胞基因组中发现了整合的 HBV DNA 序列, 首次提出了 HBV 经精细胞进行垂直传播的可能。随后, 有研究表明, HBV 可以自由通过血睾屏障侵入到男性生殖细胞核中整合在宿主染色质中, 进而在子代中传递[16]。2002 年, Huang 等人[17]利用荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)技术, 在 9 例慢性持续性乙型肝炎患者中的 1 例患者的精子染色体上发现了 HBV DNA 的特异性荧光信号点, 表明 HBV 可以整合到人类精子染色体中。后来, 又有研究对 8 例男性 HBV 携带者及其 8 例宫内感染的引产胎儿进行了核苷酸序列测定, 发现男性 HBV 携带者精液和精子中均检测到 HBV DNA, 父亲与胎儿 HBV 基因序列同源性很高。本研究结果提示 HBV 存在父婴垂直传播, 携带 HBV 的父亲可通过精子细胞将病毒传给胎儿[18]。在分子生物学水平上, 也有研究[19][20]证实父代与子代的 HBV DNA 同源序列达到了 98%~100%。并且, 通过实验动物模型可以观察到整合到人精子中的乙型肝炎病毒基因在传给胚胎后可以复制和表达[21][22]。张等人[23]通过随访和采集 HBV 感染男性患者的精子, 以及其配偶妊娠期的血液进行 HBV DNA 定量检测, 发现男性血清 HBV DNA 阳性、血清 HBeAg 阳性、精液 HBV DNA 阳性是 HBV 父婴传播的危险因素, 当父亲血清 HBV DNA 载量 $> 10^5$ 拷贝/ml 和精液 HBV DNA 载量 $> 10^3$ 拷贝/ml 时, HBV 父婴传播阳性率增加。HBV 具有泛嗜性, 精液中 HBV 的检出, 以及精子染色体上 HBV DNA 的整合存在, 表明男性生殖道可能是 HBV 感染患者的 HBV 储存库, 这些患者可能在受精时将病毒传播给后代, 进一步为 HBV 通过父婴垂直传播提供了强有力的证据。

3.2. HBV 父婴传播的可能机制

HBV 感染严重威胁人类健康, 不仅影响感染者自身, 还可能对其后代的健康产生不良影响。研究表明, 要使 HBV 从父亲向孩子垂直传播, HBV 基因组必须整合到男性生殖细胞染色体中, 其基因必须表达。目前关于 HBV 父婴传播的机制, 绝大多数学者认为子代的 HBV DNA 主要是通过父代精子细胞上整合的 HBV DNA 在受精卵中复制表达而来。Huang 等人[24]发现 HBV 侵入精子后, HBV DNA 在人精子染色体上可以呈多位点、随机、非特异性的整合。另外的研究也证实 HBV 病毒是可以穿过血睾屏障进入精子, 将 HBV DNA 整合到精子染色体中, 并且当形成受精卵以后, HBV DNA 可以在受精卵中复制、表达, 完成 HBV 的父婴传播[16][25]。值得注意的是, 精液中 HBV DNA 载量越高, HBV 父婴传播的危险性越高, 即使是母亲抗-HBs 抗体阳性也无法完全阻断 HBV 的父婴垂直传播[26]。父代 HBV 侵入精子的机制, 目前的研究[27][28]认为, HBV 主要通过乙肝表面 S 蛋白(*hepatitis B virus S protein*, HBs)与人精子表面的去唾液酸糖蛋白受体(*asialoglycoprotein receptor*, ASGP-R)结合, 从而侵入精子。除此之外, 有研究通过检测 HBV 感染男性患者精子中父系印记基因, 发现 HBV 感染可能会通过精子 DNA 的甲基化来影响父源 HBV 感染[29]。通过构建动物 HBV 感染模型, 比较 HBV 感染者和健康对照者精子畸变率, 发现 HBV 感染可通过改变遗传成分和(或)诱导染色体畸变产生广泛的遗传效应, 并有可能通过种系垂直传播给下一代[24]。以父亲 HBsAg 阳性, 母亲 HBsAg 以及 HBV DNA 均阴性的 56 对夫妻作为研究对象, 收集夫妻双方血清以及新生儿的脐带血血清, 检测血清中乙型肝炎标志物、HBV DNA 载量。男性血清 HBV DNA 阳性并且载量 $> 10^6$ 拷贝/mL 是 HBV 父婴垂直传播的重要影响因素[30]。

4. HBV 父婴传播的阻断与防治

HBV 可以经体液传播, HBV 可以存在于男性患者的精液中。一系列研究证实 HBV 病毒可以侵入并

整合到精子染色体上, 并且存在于精子的不同发育阶段[17] [24]。HBV 感染除了可以通过影响精子、受精过程和免疫系统等导致男性不育外, 还可能会通过父婴垂直传播导致子代慢性 HBV 感染的发生[31]-[33]。垂直传播是导致 HBV 慢性感染的主要途径之一, 因此积极阻断和防治 HBV 的传播具有非常重要的意义。

目前, 有以下几种措施可以阻断 HBV 父婴传播: 首先, 通过接种乙肝疫苗或者通过特异性乙肝免疫球蛋白(Hepatitis B immunoglobulin, HBIG)被动免疫获得的抗-HBs 抗体已被证明能有效预防 HBV 的传播, 特别是在阻断母婴垂直传播方面。然而, 它在预防 HBV 父婴传播方面的潜力仍不确定。有趣的是, 一项研究表明, 母体存在的抗-HBs 抗体能够显著阻断通过父代生殖细胞传播 HBV 的能力, 特别是当这些抗体水平高于 400 IU/ml 时[34]。这些数据使我们相信, 这些抗体可能有助于清除精子所携带的 HBV, 从而降低 HBV 病毒通过男性生殖细胞传播的可能性。其次, 对于 HBsAg 阳性的男性患者, 在计划孕育前积极抗病毒治疗, 采取措施降低血液、精液中 HBV DNA 含量, 也可能避免父婴垂直传播[35]。目前有 2 种经批准的 HBV 抗病毒治疗方案, 包括核苷酸类似物(Nucleotide analogs, NAs)和聚乙二醇干扰素- α (polyethylene glycol interferon- α , PEG-IFN- α)。除此之外, 通过利用辅助生殖技术(特别是精子洗涤技术)来减少甚至去除 HBV 患者精浆中的病毒载量, 从而达到阻断 HBV 传播的目的。近年来, 辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)已成为有效的生育手段[36]。有研究表明, 精液中 HBV DNA 达到一定载量时, HBV 才会侵入精子, 因此可以考虑通过受精前精子洗涤技术来阻断 HBV 父婴传播[37]。但是此项技术在临床开展有很大难度, 并且不能完全保证子代不感染 HBV。最后, 通过对刚出生的新生儿注射抗乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗接种, 也同样能阻断 HBV 的父婴传播。

5. 总结与展望

HBV 对人类健康的危害已日趋严重, 迫切需要从源头上阻断疾病的进展。我国属于乙肝大国, 特别是男性 HBV 感染患者占比更大。所以, 鉴于 HBV 的高流行率, 研究 HBV 感染的父婴传播具有重要意义。现有数据显示, 男性 HBV 患者的精液、精子中存在 HBV, 并且 HBV 会通过父婴传播导致子代 HBV 感染, 影响子代健康。但是目前的研究也有一定的局限性: 首先, HBV 父婴传播存在的最直接证据以及 HBV 父婴传播的机制还需要大量研究来证实; 其次, 对于 HBV 父婴传播的预防和防治并没有具体的措施得以开展, 需要做进一步的调研。那么, 定期进行男性 HBV 感染筛查以及 HBV 感染的治疗和管理对于阻遏 HBV 父婴传播的发生发展至关重要。

参考文献

- [1] Wong, G.L. (2024) Updated Guidelines for the Prevention and Management of Chronic Hepatitis B—World Health Organization 2024 Compared with China 2022 HBV Guidelines. *Journal of Viral Hepatitis*, **31**, 13-22. <https://doi.org/10.1111/jvh.14032>
- [2] Vo-Quang, E. and Lemoine, M. (2024) Global Elimination of HBV: Is It Really Achievable? *Journal of Viral Hepatitis*, **31**, 4-12. <https://doi.org/10.1111/jvh.13955>
- [3] Hadchouel, M., Scotto, J., Huret, J.L., Molinie, C., Villa, E., Degos, F., et al. (1985) Presence of HBV DNA in Spermatozoa: A Possible Vertical Transmission of HBV via the Germ Line. *Journal of Medical Virology*, **16**, 61-66. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890160109>
- [4] 赵连三, 刘晓松, 张智翔, 等. 乙型肝炎病毒感染经精子传播的可能性研究[J]. 中华传染病杂志, 1998(3): 26-29.
- [5] Seeger, C. and Mason, W.S. (2000) Hepatitis B Virus Biology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **64**, 51-68. <https://doi.org/10.1128/mmbr.64.1.51-68.2000>
- [6] Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., Alam, N., Alemayohu, M.A., et al. (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Journal of the American Medical Association Oncology*, **3**, 1683-1691.
- [7] Bertuccio, P., Turati, F., Carioli, G., Rodriguez, T., La Vecchia, C., Malvezzi, M., et al. (2017) Global Trends and

- Predictions in Hepatocellular Carcinoma Mortality. *Journal of Hepatology*, **67**, 302-309. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.011>
- [8] Blumberg, B.S., Sutnick, A.I., London, W.T. and Melartin, L. (1972) Sex Distribution of Australia Antigen. *Archives of Internal Medicine*, **130**, 227-231. <https://doi.org/10.1001/archinte.1972.03650020057011>
 - [9] Wang, S., Chen, P. and Yeh, S. (2015) Gender Disparity in Chronic Hepatitis B: Mechanisms of Sex Hormones. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 1237-1245. <https://doi.org/10.1111/jgh.12934>
 - [10] Buettner, N. and Thimme, R. (2019) Sexual Dimorphism in Hepatitis B and C and Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 203-211. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0727-4>
 - [11] Yip, T.C., Chan, H.L., Wong, V.W., Tse, Y., Lam, K.L. and Wong, G.L. (2017) Impact of Age and Gender on Risk of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *Journal of Hepatology*, **67**, 902-908. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.019>
 - [12] Ruggieri, A., Gagliardi, M.C. and Anticoli, S. (2018) Sex-Dependent Outcome of Hepatitis B and C Viruses Infections: Synergy of Sex Hormones and Immune Responses? *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 2302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02302>
 - [13] Liu, J., Chen, T. and Zhao, Y. (2021) Vertical Transmission of Hepatitis B Virus: Propositions and Future Directions. *Chinese Medical Journal*, **134**, 2825-2831. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001800>
 - [14] Tsai, K., Kuo, C. and Ou, J.J. (2018) Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends in Microbiology*, **26**, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.006>
 - [15] Blumberg, B.S. (1977) Australia Antigen and the Biology of Hepatitis B. *Science*, **197**, 17-25. <https://doi.org/10.1126/science.325649>
 - [16] 黄建民, 黄天华, 陈晓虹, 等. 乙型肝炎病毒 DNA 在肝炎患者精子染色体上的整合[J]. 中华医学遗传学杂志, 1999(4): 70-71.
 - [17] Huang, J.M., Huang, T.H., Qiu, H.Y., Fang, X.W., Zhuang, T.G. and Qiu, J.W. (2002) Studies on the Integration of Hepatitis B Virus DNA Sequence in Human Sperm Chromosomes. *Asian Journal of Andrology*, **4**, 209-212.
 - [18] Wang, S., Peng, G., Li, M., Xiao, H., Jiang, P., Zeng, N., et al. (2003) Identification of Hepatitis B Virus Vertical Transmission from Father to Fetus by Direct Sequencing. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, **34**, 106-113.
 - [19] 王珊珊, 李文玲, 彭桂福, 等. 父婴传播的乙型肝炎病毒 S 基因进行树分析[J]. 中华医学杂志, 2003(6): 15-18.
 - [20] Tajiri, H., Tanaka, Y., Kagimoto, S., Murakami, J., Tokuhara, D. and Mizokami, M. (2007) Molecular Evidence of Father-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Journal of Medical Virology*, **79**, 922-926. <https://doi.org/10.1002/jmv.20916>
 - [21] Ali, B., Huang, T. and Xie, Q. (2005) Detection and Expression of Hepatitis B Virus X Gene in One and Two-Cell Embryos from Golden Hamster Oocytes *in Vitro* Fertilized with Human Spermatozoa Carrying HBV DNA. *Molecular Reproduction and Development*, **70**, 30-36. <https://doi.org/10.1002/mrd.20185>
 - [22] Ahmed, M.M.M., Huang, T. and Xie, Q. (2008) An Improved Experimental Model for Studying Vertical Transmission of Hepatitis B Virus via Human Spermatozoa. *Journal of Virological Methods*, **151**, 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.03.014>
 - [23] 张荣莲, 王梅颖, 陈起燕, 等. HBV 感染者精液 HBV-DNA 载量对子代垂直传播的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(2): 117-120.
 - [24] Huang, J., Huang, T.H., Qiu, H.Y., Fang, X.W., Zhuang, T.G., Liu, H.X., et al. (2003) Effects of Hepatitis B Virus Infection on Human Sperm Chromosomes. *World Journal of Gastroenterology*, **9**, 736-740. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i4.736>
 - [25] 傅洋. 乙型肝炎病毒 HBx 蛋白对人精子功能及胚胎发育影响的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2018.
 - [26] 姜丹丹. 父亲血清 HBV-DNA 水平与父婴垂直传播的相关性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(46): 9-11.
 - [27] 徐婕, 方军, 靳镭, 等. 去唾液酸糖蛋白受体在乙型肝炎病毒感染精子中表达的初步研究[J]. 生殖医学杂志, 2012, 21(1): 8-11.
 - [28] 刘世伟, 靳镭, 方军, 等. 乙肝病毒父婴垂直传播分子机制的初步研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(36): 6007-6010.
 - [29] Wu, B., Sheng, Y., Yu, W., Ruan, L., Geng, H., Xu, C., et al. (2024) Differential Methylation Patterns in Paternally Imprinted Gene Promoter Regions in Sperm from Hepatitis B Virus Infected Individuals. *BMC Molecular and Cell Biology*, **25**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12860-024-00515-7>
 - [30] 杨静, 吴晓曼. 父亲血清中 HBV-DNA 载量与 HBV 父婴垂直传播的相关性分析[J]. 中国热带医学, 2017, 17(4):

421-423.

- [31] 温子娜, 崔淑艳, 段礼, 等. 乙肝病毒携带者不育男性精液质量分析[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(1): 59-62.
- [32] Han, T., Huang, J., Li, L., Liao, X., Meng, X., Wen, Z., *et al.* (2024) Integration of Hepatitis B Virus into Patients' Sperm Genome and Its Clinical Risks. *Andrology*, **12**, 1787-1798. <https://doi.org/10.1111/andr.13618>
- [33] Han, T., Huang, J., Gu, J., Xie, Q., Zhong, Y. and Huang, T. (2021) Hepatitis B Virus Surface Protein Induces Sperm Dysfunction through the Activation of a Bcl2/Bax Signaling Cascade Triggering AIF/Endo G-Mediated Apoptosis. *Andrology*, **9**, 944-955. <https://doi.org/10.1111/andr.12965>
- [34] Cao, L., Li, Y., Wang, S., Liu, Z., Sun, S., Xu, D., *et al.* (2015) Effect of Hepatitis B Vaccination in Hepatitis B Surface Antibody-Negative Pregnant Mothers on the Vertical Transmission of Hepatitis B Virus from Father to Infant. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **10**, 279-284. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2483>
- [35] Mak, J.S.M. and Lao, T.T. (2020) Assisted Reproduction in Hepatitis Carrier Couples. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **68**, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.013>
- [36] 王明月. 感染性疾病对辅助生殖技术临床结局的影响和安全性分析[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [37] Liu, X., Chen, C., Jiang, D., Yan, D., Zhou, Y., Ding, C., *et al.* (2022) Psychological Stress; Knowledge, Attitude and Practice and Acceptance of Antiviral Therapy in Pregnant Women with Hepatitis B in Zhejiang, China: A Case Comparison Study. *BMJ Open*, **12**, e055642. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055642>