

· 临床论著 ·

HBV感染免疫耐受期孕妇不同孕周应用核苷(酸)类似物阻断母婴传播的疗效

尹迎辉 王玫

【摘要】目的 探讨核苷(酸)类似物用于慢性HBV感染免疫耐受期孕妇抗病毒治疗的起始孕周。**方法** 2013年1月1日~2016年4月1日于解放军第302医院妇产中心产检并住院分娩且完成产后1年随访的孕期应用核苷(酸)类抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇共213例。根据开始抗病毒治疗时间分为孕24周组和孕28周组,分析两组患者血清HBV DNA下降、母婴阻断成功率、母婴并发症以及停药后肝功能异常发生率。**结果** 孕24周组和孕28周组孕妇抗病毒治疗4周时HBV DNA载量分别为 $(4.53 \pm 0.59) \log_{10} \text{IU/ml}$ 和 $(4.42 \pm 0.43) \log_{10} \text{IU/ml}$ ($t = 1.58, P = 0.07$),较基线水平下降约 $3.4 \log_{10} \text{IU/ml}$;两组患者抗病毒治疗8周时HBV DNA载量分别为 $(3.82 \pm 0.43) \log_{10} \text{IU/ml}$ 和 $(3.68 \pm 0.39) \log_{10} \text{IU/ml}$ ($t = 0.06, P = 2.44$);抗病毒治疗4周至8周两组患者HBV DNA平均下降约 $0.7 \log_{10} \text{IU/ml}$;两组患者分娩前HBV DNA载量分别为 $(2.82 \pm 0.48) \log_{10} \text{IU/ml}$ 和 $(3.30 \pm 0.53) \log_{10} \text{IU/ml}$ ($t = 3.83, P = 0.07$)。两组新生儿7月龄和12月龄时HBsAg均为阴性,母婴阻断成功率均为100%。两组患者母婴并发症、新生儿生长发育指标、出生缺陷率以及停药后ALT升高发生率差异均无统计学意义。**结论** 高HBV载量的免疫耐受期孕妇无需提前抗病毒治疗,可根据需要适当推迟用药,但需保证至少4周抗病毒治疗疗程。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;核苷酸类;妊娠;母婴垂直传播

Efficacy of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B virus Yin Yinghui, Wang Mei. Department of Obstetrics and Gynecology, The 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wang Mei, Email: wangmei1965@126.com

【Abstract】Objective To investigate the initial gestational week of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on interrupting mother-to-child transmission (MTCT) of hepatitis B virus (HBV). **Methods** From January 1st, 2013 to April 1st, 2016, a total of 213 women with chronic HBV infection who received nucleos(t)ide antiviral treatment during maternal examinations at the Maternity Center of the 302 Military Hospital were hospitalized and completed one year follow-up after delivery. According to the initial antiviral time, these patients were divided into 24-week group (74 cases) and 28-week group (149 cases). The levels of serum HBV DNA decline, success rate of maternal and child block, complication in maternal and children as well as liver dysfunctions after antiviral therapy withdrawal between two groups were compared, respectively. **Results** The HBV DNA levels of pregnant women in the 24-week group and 28-week groups after 4 weeks of antiviral treatment were $(4.53 \pm 0.59) \log_{10} \text{IU/ml}$ and $(4.42 \pm 0.43) \log_{10} \text{IU/ml}$, with significant difference ($t = 1.58, P = 0.07$), which was approximately $3.4 \log_{10} \text{IU/ml}$ lower than the baseline level. The HBV DNA levels of pregnant women in the 24-week group and 28-week groups after 8 weeks of antiviral therapy were $(3.82 \pm 0.43) \log_{10} \text{IU/ml}$ and $(3.68 \pm 0.39) \log_{10} \text{IU/ml}$ ($t = 0.06, P = 2.44$), with significant difference. The mean decrease level of HBV DNA in pregnant women during 4-8 weeks antiviral treatment was approximately $0.7 \log_{10} \text{IU/ml}$. The HBV DNA levels of prelaber in the two groups were $(2.82 \pm 0.48) \log_{10} \text{IU/ml}$ and $(3.30 \pm 0.53) \log_{10} \text{IU/ml}$, with significant difference ($t = 3.83, P = 0.07$). HBV DNA groups were negative for HBsAg at 7 months and 12 months of age, and the success rate of maternal and infant blocks was 100%. There was no significant difference in maternal and child complications, neonatal growth and development indicators, birth defect rate and the incidence of ALT elevation after discontinuation. **Conclusions**

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.02.014

基金项目:北京市科技计划项目(No. D161100002716004)

作者单位:100039 北京,解放军302医院妇产中心

通信作者:王玫, Email: wangmei1965@126.com

Patients with high viral load of chronic HBV infection were not required to treat in advance in pregnancy, and could be delayed according to clinical needs, but should be guaranteed for at least 4 weeks.

【Key words】 Hepatitis B virus; Nucleotides; Pregnancy; Mother-to-child vertical transmission

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高发的国家, 2006年卫生部组织的全国1~59岁乙型肝炎病毒流行病学调查^[1]显示, HBsAg流行率为7.18%, 其中15~49岁育龄期妇女HBsAg流行率为6.61%, 推算我国每年出生新生儿中母亲HBsAg阳性者约100万。HBsAg阳性育龄妇女中, HBeAg流行率为23.51%, HBsAg和HBeAg双阳性母亲所生新生儿中95%可被HBV感染, 其中85%~95%将成为携带者, 而HBeAg阴性母亲所生新生儿感染率< 10%, 几乎无携带者。虽然通过乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白双重阻断, HBV母婴阻断率可达90%, 但每年仍有约3万新生儿感染HBV。自对HBV DNA高载量孕妇妊娠中晚期应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]抗病毒治疗后, 母婴阻断成功率几乎达100%, 真正接近HBV母婴零传播的目标。但对于核苷(酸)类抗病毒药物在孕期的应用仍有很多尚未明确的问题, 其中对HBV感染免疫耐受期孕妇开始抗病毒治疗的时间, 多数学者支持妊娠中晚期用药, 但多少孕周开始应用更为适宜迄今尚无定论, 临床上还需要更多的循证医学证据。

现回顾性分析2013年1月至2016年4月于本院产检、分娩并完成产后1年随访的HBV感染的免疫耐受期孕妇的病例资料, 研究不同孕周开始抗病毒治疗的疗效及安全性, 旨在探讨更为安全合理的开始抗病毒治疗的孕周, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2013年1月1日~2016年4月1日于解放军第302医院妇产中心产检并住院分娩且完成产后1年随访的孕期应用核苷(酸)类抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇共213例。

二、纳入和排除标准

1. 纳入标准: 慢性HBV感染孕妇; HBsAg阳性; 既往未曾抗病毒治疗; 多次检测ALT及AST≤40 U/L; HBV DNA≥10⁶ IU/ml。

2. 排除标准: 肝硬化或肝癌; 合并HIV感染、HCV感染、梅毒、感染、甲型肝炎或戊型肝炎等。

三、分组

孕24周开始给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗者为孕24周组; 孕28周开始给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗者为孕28周组。

四、研究方法

孕妇24周检测血清HBV DNA ≥ 10⁶ IU/ml, 根据DNA序列测定或YMDD检测结果无变异者给予替比夫定(telbivudine, LdT) 600 mg/d, 有变异者给予替诺福韦酯(tenofovir disproxil, TDF) 300 mg/d, 产后42 d停药。所有新生儿出生后12 h内不同部位注射乙肝疫苗10 μg和乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 100 IU, 出生后21 d再次注射乙肝疫苗200 IU, 出生后1个月和6个月注射第二针和第三针乙肝疫苗。新生儿7个月时检查其HBV DNA载量, 若HBsAg阳性或HBV DNA阳性则定义为HBV母婴传播(mother-to-child transmission, MTCT)。

五、观察指标

HBV DNA载量下降和低于检测下限; e抗原转阴及血清学转换; 母婴垂直传播情况; 抗病毒药物的不良反应; 母婴并发症、新生儿生长发育情况(身高、体重、Apgar评分); 新生儿畸形发生率。

六、检测方法

HBV DNA采用实时荧光定量PCR系统检测(罗氏公司LC-480PCR仪), 检测下限为40 IU/ml; 血清学标志物HBsAg等检测采用化学发光法(美国Abbott公司); 肝脏生物化学指标检测用日本Olympus生物化学检测仪, 试剂为英国道朗公司产品。

七、统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计分析。患者的年龄、分娩孕周、HBV DNA载量、胎龄、5 min Apgar评分和平均出生体重为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组患者比较采用两独立样本t检验, 其余资料为计数资料, 统计分析采用 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或Fisher确切概率检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者的基本资料

2013年1月至2016年4月于解放军第302医院

妇产中心产检并住院分娩且完成产后1年随访的孕期应用核苷(酸)类抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇共213例。其中孕24周组74例,孕28周组149例;两组患者年龄、产次、分娩方式、分娩孕周、基因型及抗病毒药差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表1。两组新生儿7月龄和12月龄HBsAg均阴性,母婴阻断成功率均为100%。

二、两组患者HBV DNA载量

两组患者HBV DNA的基线水平,抗病毒治疗第4周、第8周,分娩前以及产后6周HBV DNA载量差异均无统计学意义(P 均 >0.05),详见表2和图1。两组患者抗病毒治疗4周后,治疗4周至8周,分娩至产后6周HBV DNA载量较基线水平分别下降

约 $3.4 \log_{10}$ IU/ml、 $0.7 \log_{10}$ IU/ml和 $0.3 \log_{10}$ IU/ml。

三、母婴安全性指标

1. 围产期并发症:孕24周组和孕28周组胎膜早破、妊娠期高血压、FGR、产后出血发生率比较,差异均无统计学意义。两组均无因药物不良反应停药患者,见表3。

2. 婴儿生长发育指标和出生缺陷率:孕24周组和孕28周组胎龄(周)、5 min Apgar评分、平均出生体重比较,差异均无统计学意义。孕24周组1例发生六指畸形,孕28周组2例发生副耳畸形,见表3。

3. 停药后ALT升高率:孕24周组和孕28周组停药后6周ALT $>2 \times$ ULN例数及ALT $>5 \times$ ULN例数差异均无统计学意义,两组均无重症肝炎发生,见表3。

表1 入组患者的基本资料

指标	孕24周组(74例)	孕28周组(149例)	统计量	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.48 \pm 5.27	28.91 \pm 6.35	$t = 0.67$	0.85
产次[例(%)]			$\chi^2 = 0.65$	0.75
初产	51 (68.9)	107 (71.8)		
经产	23 (31.1)	42 (28.2)		
分娩方式[例(%)]			$\chi^2 = 0.95$	1.00
阴道分娩	46 (62.2)	92 (61.7)		
剖宫产	28 (37.8)	57 (38.3)		
分娩孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	38.49 \pm 1.71	38.13 \pm 1.58	$t = 1.56$	0.23
基因型[例(%)]			$\chi^2 = 0.39$	0.44
B	48 (64.9)	105 (70.5)		
C	26 (35.1)	44 (29.5)		
抗病毒用药[例(%)]			$\chi^2 = 0.49$	0.52
替比夫定	53 (71.6)	113 (75.8)		
替诺福韦酯	21 (28.4)	36 (24.2)		

表2 两组患者HBV DNA载量和ALT水平

	孕24周组(74例)	孕28周组(149例)	统计量	P值
HBV DNA水平($\bar{x} \pm s$, \log_{10} IU/ml)				
D0	7.93 \pm 0.41	7.85 \pm 0.51	$t = 1.17$	0.07
D4w	4.53 \pm 0.59	4.42 \pm 0.43	$t = 1.58$	0.07
D8w	3.82 \pm 0.43	3.68 \pm 0.39	$t = 0.06$	2.44
P0	2.82 \pm 0.48	3.30 \pm 0.53	$t = 3.83$	0.07
P6w	2.48 \pm 1.71	2.98 \pm 1.82	$t = 1.18$	0.25
HBV DNA下降($\bar{x} \pm s$, \log_{10} IU/ml)				
基线~D4w	3.40 \pm 0.57	3.43 \pm 0.51	$t = 0.40$	0.08
D4w~D8w	0.71 \pm 0.53	0.74 \pm 0.51	$t = 0.41$	0.07
P0~P6w	0.34 \pm 1.23	0.32 \pm 1.37	$t = 0.11$	0.19
停药后ALT升高率[例(%)]				
ALT $>2 \times$ ULN	5 (6.8)	11 (7.4)	$\chi^2 = 0.86$	1.00
ALT $>5 \times$ ULN	2 (2.7)	5 (3.4)	$\chi^2 = 1.00$	1.00

注: D0指基线; D4w指抗病毒治疗第4周; D8w指抗病毒治疗第8周; P0指分娩前; P6w指产后6周。

讨 论

本研究结果显示, HBV感染免疫耐受期无论孕24周还是孕28周开始抗病毒治疗, 均可获得满意的母婴阻断结局。多项研究表明对高HBV DNA载量孕妇妊娠中晚期应用NAs干预, 可以显著提高母婴阻断率, 而阻断成功的关键在于降低分娩前HBV DNA载量^[2-4]。各国乙型肝炎防治指南和共识^[5-6]建议以抗病毒药物预防母婴传播的孕妇血清HBV DNA阈值均在 10^6 IU/ml以上, 即分娩前孕妇血清HBV DNA载量降至 10^6 IU/ml以下, 可显著降低母婴传播风险。

Han等^[7]纳入454例高HBV DNA载量免疫耐受期孕妇, 分别于孕中期及孕晚期开始LdT抗病毒治疗, 分娩前HBV DNA分别降至 $2.47 \log_{10}$ 拷贝/ml和 $3.34 \log_{10}$ 拷贝/ml, 对照组患者HBV DNA载量为 $7.94 \log_{10}$ 拷贝/ml, 各组新生儿7个月时HBsAg阳性率分别为0% (0/257)、0% (0/105) 和9.3% (8/86)。Greenup等^[8]自孕32周始将TDF和LdT用于HBV DNA $> 7 \log_{10}$ IU/ml妊娠患者的母婴阻断, 分娩前HBV DNA水平分别降至 $(3.64 \pm 0.9) \log_{10}$ 拷贝/ml和 $(2.81 \pm 1.33) \log_{10}$ 拷贝/ml, 新生儿9个月时HBsAg阳性率分别为2% (1/44) 和0% (0/43), 而未用药组为20%

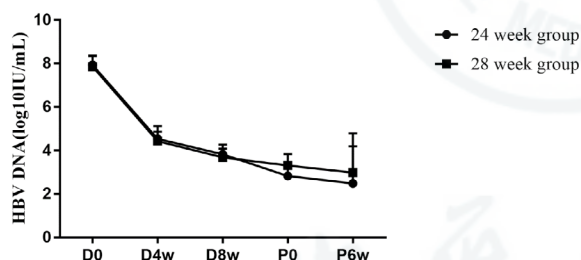


图1 抗病毒治疗降低HBV DNA的速率

(2/10)。可见母婴阻断成功的关键不在开始抗病毒治疗的孕周, 而在于分娩前HBV DNA处于较低水平。

本研究显示, 抗病毒治疗初始4周, HBV DNA载量显著下降, 平均下降 $3.4 \log_{10}$ IU/ml; 继而下降速度明显减缓, 抗病毒治疗4~8周平均下降 $0.7 \log_{10}$ IU/ml, 分娩时至产后6周平均下降 $0.3 \log_{10}$ IU/ml。妊娠期间, 为避免对胎儿的排异, 母体趋于免疫耐受状态, 而分娩后免疫功能相对增强, 故围生期血清HBV DNA对于核苷(酸)类抗病毒药物的反应与非孕期不尽相同^[9-11]。为提高母婴阻断成功率, 同时兼顾减少药物对母婴安全的影响, 国内外已有诸多针对妊娠期HBV感染, 尤其是处于免疫耐受期高的病毒载量孕妇应用核苷(酸)类似物安全性和有效性的研究, 其中均涉及药物抗病毒疗效及HBV DNA下降速率。Zhang等^[12]报道一项前瞻性研究显示孕28周始用LdT至分娩前HBV DNA下降 $4 \log_{10}$ 拷贝/ml, 分娩前HBV DNA平均载量为 $3.16 \log_{10}$ 拷贝/ml。Han等^[7]报道孕中期开始服用LdT者的基线HBV DNA为 $7.91 \log_{10}$ 拷贝/ml, 分娩前 $2.47 \log_{10}$ 拷贝/ml, 降幅为 $5.44 \log_{10}$ 拷贝/ml; 孕中期开始服用LdT者的基线HBV DNA为 $7.83 \log_{10}$ 拷贝/ml, 分娩前为 $3.34 \log_{10}$ 拷贝/ml, 降幅 $4.49 \log_{10}$ 拷贝/ml。台湾学者Chen等^[13]前瞻性多中心研究HBV感染免疫耐受期患者自孕32~34周开始应用TDF, 基线HBV DNA为 $(8.25 \pm 0.45) \log_{10}$ IU/ml, 治疗4周HBV DNA载量为 $(4.94 \pm 0.78) \log_{10}$ IU/ml, 下降 $(3.89 \pm 0.78) \log_{10}$ IU/ml, 分娩前为 $(4.29 \pm 0.93) \log_{10}$ IU/ml。由此可见, 针对免疫耐受期母婴阻断的抗病毒治疗起始孕周无需提前, 但需至少完成4周抗病毒疗程, 方可保证分娩前HBV DNA降至较满意的水平。

表3 两组母婴的安全性指标

指标	孕24周组 (74例)	孕28周组 (149例)	统计量	P值
胎膜早破 [例 (%)]	16 (21.6)	33 (22.1)	$\chi^2 = 0.93$	1.00
妊娠期高血压 [例 (%)]	9 (12.2)	16 (10.7)	$\chi^2 = 0.82$	0.75
FGR [例 (%)]	5 (6.8)	10 (6.7)	$\chi^2 = 1.00$	1.00
产后出血 [例 (%)]	5 (6.8)	13 (8.7)	$\chi^2 = 0.61$	0.79
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	38.55 ± 1.56	38.23 ± 1.36	$t = 1.57$	0.20
5 min Apgar评分	9.58 ± 0.31	9.61 ± 0.29	$t = 1.62$	0.18
平均出生体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	3.46 ± 0.54	3.51 ± 0.64	$t = 0.58$	0.09
停药6周ALT水平 [例 (%)]				
ALT $> 2 \times$ ULN	5 (6.8)	10 (6.7)	$\chi^2 = 1.00$	1.00
ALT $> 5 \times$ ULN	2 (2.7)	4 (2.7)	$\chi^2 = 1.00$	1.00

本研究显示孕24周组及孕28周组母婴均未发生严重不良反应及并发症,同时两组新生儿发育指标无显著差异。已有研究^[7]比较孕20~27周和孕28~32周开始应用LdT抗病毒治疗,发现用药期间不良反应发生率、新生儿生长发育指标、随访12个月婴儿不良反应发生率及先天缺陷率差异均无统计学意义。但目前研究^[14-17]均为短期母婴安全性指标,抗病毒药物对婴幼儿乃至成年后的远期影响尚不明确,故从用药安全角度考虑在不降低疗效的基础上孕期越晚用药越安全^[18-19]。

本研究显示两组患者产后42 d停药后ALT升高及肝炎发作两组无显著差异。既往研究^[7, 12, 13]显示产后患者ALT升高多于停药约4周出现,持续4~8周,绝大部分能自行恢复,个别患者需要药物治疗,产后7~12个月复查肝功能多恢复正常,无重症肝炎发作。

综上,对慢性HBV感染的免疫耐受期孕妇以母婴阻断为目的的抗病毒治疗,既往多自孕28周^[8, 20-22]开始,也有研究^[16, 23]提出对HBV DNA载量为 $7 \log_{10}$ IU/ml以上者,是否应该提前开始抗病毒治疗,但根据本研究结果,孕24周组和孕28周组患者分娩前HBV DNA水平虽有差异,但均已降至较低水平,且母婴阻断成功率均达100%,出生缺陷率、母婴不良反应反应及产后肝功能异常发生率亦无显著差异,故对于高病毒载量慢性HBV感染的免疫耐受期孕妇无需提前抗病毒治疗,从降低潜在孕期用药风险角度^[8, 24-25]可以考虑适当推迟用药,但需保证完成至少4周抗病毒治疗疗程。但本研究样本量较小,且为回顾性研究,尚需前瞻性、大样本的研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 郑徽,崔富强,龚晓红,等.我国育龄期妇女乙型肝炎病毒表面抗原及e抗原流行现状分析[J].中国疫苗和免疫,2010,16(6):496-499.
- [2] Zhang Z, Chen C, Li Z, et al. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34):12056-12061.
- [3] 李振华,解宝江,张艳丽,等.高病毒载量HBV感染妇女孕晚期应用替比夫定抗病毒治疗疗效及安全性[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(6):558-561.
- [4] 吴全新.替比夫定阻断HBV母婴传播的效果观察及其对HBsAg, HBeAg及抗-HBc胎盘透过率的影响[D].重庆:第三军医大学,2013:1-45.
- [5] 庄辉.预防乙型肝炎病毒母婴传播中值得注意的几个问题[J].中华肝脏病杂志,2016,24(12):881-884.
- [6] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].

中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.

- [7] Han GR, Jiang HX, Yue X, et al. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(9):754-762.
- [8] Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. J Hepatol, 2014, 61(3):502-507.
- [9] Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63(1):319-333.
- [10] 刘苗苗,贾胜男,张倩,等.妊娠期肝病的临床研究进展[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):386-389.
- [11] 柳雅立,田亚坤,孙文锦,等. HBV感染自然史研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2009,4(5):374-377.
- [12] Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. Hepatology, 2014, 60(2):468-476.
- [13] Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. Hepatology, 2015, 62(2):375-386.
- [14] Sun W, AUID- Oho, Zhao S, et al. Telbivudine treatment started in early and middle pregnancy completely blocks HBV vertical transmission[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1):51-54.
- [15] 庄辉.预防乙型肝炎病毒母婴传播中值得注意的几个问题[J].中华肝脏病杂志,2016,24(12):881-884.
- [16] Tan Z, Yin Y, Zhou J, et al. Telbivudine treatment of hepatitis B virus-infected pregnant women at different gestational stages for the prevention of mother-to-child transmission: Outcomes of telbivudine treatment during pregnancy[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(40):484-457.
- [17] Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, et al. Indications for antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnant mothers[J]. BMJ Case Rep, 2016, 12(2):234-257.
- [18] 万谟彬.重视核苷(酸)类似物的妊娠安全性[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2008,2(3):127-130.
- [19] 王崇,曹梦琢,王川,等.妊娠期应用替比夫定降低HBV母婴传播风险的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(4):746-750.
- [20] Hu YH, Liu M, Yi W, et al. Tenofovir rescue therapy in pregnant females with chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8):2504-2509.
- [21] 魏宏,庞秋梅.妊娠期抗病毒治疗阻断HBV母婴传播研究进展[J].传染病信息,2016,33(2):73-76.
- [22] 韩国荣,丁祎.慢性乙型肝炎育龄妇女及孕妇的抗病毒治疗指征与时机的选择[J].中华肝脏病杂志,2015,23(11):806-809.
- [23] 陈新月,张世斌,鲁俊峰.重视慢性乙型肝炎病毒感染者妊娠相关的抗病毒治疗问题[J].中华肝脏病杂志,2015,23(11):803-805.
- [24] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24):2324-2334.
- [25] Jourdain G, AUID- Oho, Ngo-Giang-Huong N, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(8):393-399.

(收稿日期:2017-05-19)

(本文编辑:孙荣华)

尹迎辉,王玫. HBV感染免疫耐受期孕妇不同孕周应用核苷(酸)类似物阻断母婴传播的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2):169-173.