

替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播不同停药时间的安全性评价

彭凌^{1,2} 杨柳青¹ 彭婷婷^{1,2} 彭静涵¹ 袁静¹ 陈凤¹ 马拯华¹ 刘映霞¹

【摘要】目的 探讨采用替诺福韦酯(TDF)阻断乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播的高HBV DNA载量孕妇分娩后不同停药时间对母婴安全性的影响。**方法** 招募2015年1月至2017年12月于深圳市第三人民医院就诊的免疫耐受期HBsAg阳性孕妇109例,均于孕24~28周开始服用TDF治疗,根据简单随机化方法将入组患者分为分娩时停药组(58例)和分娩后4~12周停药组(51例)。定量检测两组孕妇抗病毒治疗后4周、8周、12周、停药时与停药后4周、8周、12周、24周的HBV DNA载量和ALT水平,并定量检测新生儿产后4周HBsAg和HBsAb水平。**结果** 所有孕妇分娩前HBV DNA载量均显著降低,较基线水平差异有统计学意义(分娩时停药组: $Z = 8.459$ 、 $P < 0.001$;分娩后4~12周停药组: $Z = 7.760$ 、 $P < 0.001$)。停药时两组产妇HBV DNA载量差异有统计学意义($Z = 2.242$ 、 $P = 0.025$)。停药后4周两组产妇HBV DNA载量差异无统计学意义($Z = 1.041$ 、 $P = 0.298$),且较基线水平差异均无统计学意义(分娩时停药组: $Z = 0.155$ 、 $P = 0.877$;分娩后4~12周停药组: $Z = 0.376$ 、 $P = 0.707$)。随访至停药后24周,两组产妇ALT升高的发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.319$ 、 $P = 0.251$),两组产妇ALT升高的中位时间点均在停药后4周,差异无统计学意义($Z = 0.196$ 、 $P = 0.844$)。孕期ALT升高可能引起分娩停药后ALT升高,但并非独立危险因素。20例新生儿在产后4周行外周血HBsAg、HBsAb定量检测,HBsAg均为阴性,均产生保护性抗体。**结论** 妊娠中晚期使用替诺福韦酯能有效阻断HBV母婴传播;随访24周发现分娩后停药与延后停药对产后安全性的无显著影响,新生儿4周龄即能产生保护性抗体并有效发挥作用,母乳喂养是安全的。

【关键词】 替诺福韦酯; 肝炎, 乙型, 慢性; 母婴传播; 停药; 安全性

Safety of withdrawal during treatment with tenofovir disoproxil of mothers and infants at various time-points Peng Ling^{1,2}, Yang Liuqing¹, Peng Tingting^{1,2}, Peng Jinghan¹, Yuan Jing¹, Chen Feng¹, Ma Zhenghua¹, Liu Yingxia¹. ¹State Key Discipline of Infectious Diseases, Department of Infectious Diseases, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China; ²Department of Infectious Diseases, University of South China Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China
Corresponding author: Liu Yingxia, Email: yingxialiu@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the safety of different withdraw timepoint of tenofovir disoproxil (TDF) for pregnant women with high hepatitis B virus (HBV) DNA load in blocking mother-to-child transmission of HBV. **Methods** From January 2015 to December 2017, a total of 109 pregnant women with HBsAg positive and immunoresistance were recruited from Shenzhen Third People's Hospital, all patients were treated with TDF at 24-28 weeks of gestation, who were divided into two groups according to simple randomized grouping method: withdrawal immediately after delivery group (58 cases) and withdrawal 4-12 weeks after delivery group (51 cases). The levels of HBV DNA and ALT were measured quantitatively at 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks after antiviral therapy, at withdrawal and 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks and 24 weeks after TDF discontinuation in both groups. Quantitative HBsAg and HBsAb levels of newborns at

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.01.003

基金项目: “十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项课题(No. 2017ZX10201201); 国家自然科学基金(No. 2015, Grant81570552); 深圳市卫计委临床研究项目(No. SZLY2017014)

作者单位: 518112 深圳市, 感染病国家重点学科, 深圳市第三人民医院感染科¹; 518112 深圳市, 南华大学深圳市第三人民医院感染科²

通信作者: 刘映霞, Email: yingxialiu@hotmail.com

4 weeks after birth were detected. **Results** HBV DNA levels of all pregnant women before delivery were significantly lower than those of the baseline (withdrawal immediately after delivery group: $Z = 8.459$, $P < 0.001$; withdrawal 4-12 weeks after delivery group: $Z = 7.760$, $P < 0.001$). HBV DNA levels at the timepoint of withdrawal between the two groups were significantly different ($Z = 2.242$, $P = 0.025$). The difference of HBV DNA level 4 weeks after withdrawal between the two groups was not significant ($Z = 1.041$, $P = 0.298$), and no significant differences were found compared with the baseline levels (withdrawal immediately after delivery group: $Z = 0.155$, $P = 0.877$; withdrawal at 4-12 weeks after delivery group: $Z = 0.376$, $P = 0.707$). The difference of postpartum ALT levels between the two groups following up until 24 weeks after withdrawal was not significantly different ($\chi^2 = 1.319$, $P = 0.251$). The median timepoint of ALT elevation of both groups was 4 weeks after withdrawal, with no significant difference ($Z = 0.196$, $P = 0.844$). The level of ALT increase during pregnancy may cause ALT increase after delivery, but it is not an independent risk factor. Total of 20 newborns were quantitatively detected for peripheral blood HBsAg and HBsAb at 4 weeks postpartum, all of them were HBsAg negative and successfully produced protective antibody. **Conclusions** TDF application in middle and late pregnancy could effectively block HBV transmission from mother to child. Following up for 24 weeks showed that there was no difference in postpartum safety between postpartum withdrawal and delayed withdrawal. Newborns produce protective antibody 4 weeks after birth and breast feeding was safe.

【Key words】 Tenofovir disoproxil; Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Withdrawal; Safety

全世界约有2.4亿人感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)^[1-2]。我国育龄妇女HBV感染率为6%~8%,母婴传播(mother-to-child transmission, MTCT)为重要传播途径^[3],新生儿在围产期感染HBV后90%发展为慢性感染,且可能转变为肝硬化、肝癌^[4-5]。阻断母婴传播对控制HBV感染十分重要,对HBsAg阳性母亲分娩的新生儿进行联合免疫,90%以上可以阻断成功,但仍有5%~10%新生儿感染HBV,而对于高病毒载量孕妇,新生儿感染HBV的概率高达30%^[6-7]。多项研究已证实,替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)可通过降低HBsAg阳性孕妇病毒载量进一步降低HBV母婴传播率^[8-10],目前已成为阻断HBV母婴传播的首选药物^[2, 11]。但停药时间的选择以及母乳喂养是否安全仍存在争议。本文为前瞻性研究,旨在探讨TDF阻断HBV母婴传播分娩后不同停药时间对母婴安全性影响,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象和方法

招募2015年1月1日至2017年12月31日于深圳市第三人民医院肝病门诊就诊的免疫耐受期HBsAg

阳性妊娠妇女共109例。

入组标准:①妊娠妇女HBsAg阳性, HBeAg阳性,孕早期两次检测HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/ml,孕前及孕早期检测ALT正常;②年龄为20~49岁;③患者在研究开始前签署知情同意书,于孕24~28周自愿服用TDF抗病毒治疗。

排除标准:①合并甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染或者其他性传播疾病;②既往有抗病毒治疗史(在前1次妊娠中使用抗病毒药物用于预防母婴传播,并在本次妊娠前6个月停止使用者除外);③存在肝功能不全、肝硬化、肝癌等影响肝功能的疾病;④肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr) < 100 ml/min (Cockcroft-Gault方法)或存在低磷血症;⑤胎儿生物学父亲有HBV感染。

符合入组标准的妊娠期妇女均于孕24~28周开始服用替诺福韦酯治疗(口服300 mg/次、1次/d),并按照简单随机化分组方法分为分娩时停药组和分娩后4~12周停药组。记录治疗前、分娩前、停药后各随访点丙氨酸氨基转移酶(alanine

aminotransferase, ALT)、HBV DNA载量检测结果;并按照孕产妇停药后是否出现ALT升高分为两组,ALT正常组和ALT升高组,从而分析孕妇产后ALT升高的危险因素。本研究入组孕妇产后新生儿在出生后12 h内肌注100 IU乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和10 μ g第1针重组酵母乙肝疫苗,第2针、第3针乙肝疫苗分别于新生儿出生后4周及24周予以肌肉注射;新生儿出生后4周行HBsAg、HBsAb定量检测,并随访至产后7~12个月。

停药后ALT升高的定义如下:①高于1倍正常上限值(ULN),但小于2倍ULN视为ALT轻度升高;②高于2倍ULN,但小于10倍ULN视为ALT中度升高;③ALT升高至ULN的10倍或更多倍视为ALT重度升高。

母婴阻断成功的判断标准:新生儿在完成全程免疫接种程序后,于7~12月龄时检测HBsAg阴性、HBsAb阳性、HBV DNA低于检测下限,可认为HBV母婴阻断成功。根据孕产妇停药后是否出现ALT升高分为两组,ALT正常组(46例)和ALT升高组(45例)。

二、实验室检测试剂

HBV标志物滴度采用雅培公司试剂盒进行检测;肝功能由全自动生化分析仪检测;HBV DNA滴度采用凯杰生物工程有限公司核酸提纯或纯化试剂盒和PCR荧光探针法定量检测,< 100 IU/ml判为阴性。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。患者年龄为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组患者

比较用 t 检验;患者HBsAg、HBeAg、HBV DNA、ALT水平、ALT升高出现的时间、ALT最高值为计量资料呈非正态分布,采用M(25%~75%IQR)表示,两组间比较采用秩和检验方法进行统计处理;其余资料为计数资料,采用卡方检验;危险因素筛选应用多因素的Logistic回归。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、研究对象的一般资料

本研究共招募109例符合要求的孕妇,其中18例孕妇因孕期反复出现ALT升高、失访或者随访时间不足等被排除,最终纳入统计的对象共91例,分娩时停药组50例、分娩后4~12周停药组41例。两组孕妇年龄、乙型肝炎家族史、分娩史、分娩方式、基线HBsAg水平、HBeAg水平、HBV DNA载量、ALT水平差异均无统计学意义(P 均>0.05),见表1。两组孕妇共分娩91例新生儿,无双胎和死胎,均于出生后12 h内接种HBIG及第1针乙肝疫苗。

二、两组孕产妇HBV DNA载量变化特点

本研究中孕妇产前HBV DNA载量均较基线水平显著下降(分娩时停药组基线HBV DNA载量为 $8.09 \log_{10}$ IU/ml,分娩前HBV DNA载量为 $4.20 \log_{10}$ IU/ml,两组孕妇差异有统计学意义($Z = -8.459$ 、 $P < 0.001$);分娩后4~12周停药组基线HBV DNA载量为 $7.87 \log_{10}$ IU/ml,分娩前HBV DNA载量为 $4.51 \log_{10}$ IU/ml,差异有统计学意义($Z = 7.760$ 、 $P < 0.001$)。分娩时停药组孕妇产

表1 两组孕妇产前基线临床资料

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	乙型肝炎家族史 [例(%)]	分娩史 [例(%)]	HBsAg (\log_{10} IU/ml) ^a
分娩时停药组	50	28.57 ± 3.41	22 (44.00)	17 (34.00)	4.54 (4.36~4.68)
分娩后4~12周停药组	41	28.72 ± 4.08	18 (43.90)	14 (34.14)	4.48 (3.72~4.61)
统计量		$t = -0.075$	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 0.000$	$Z = -1.334$
P 值		0.941	0.993	0.988	0.182
组别	例数	HBeAg (S/CO) ^a	HBV DNA (\log_{10} IU/ml) ^a	基线 ALT (U/L) ^a	
分娩时停药组	50	1 389.92 (1 181.37 ~ 1 541.41)	8.09 (7.55 ~ 8.23)	22.50 (15.00 ~ 32.00)	
分娩后4~12周停药组	41	1 406.84 (1 221.23 ~ 1 536.65)	7.87 (7.54 ~ 8.23)	21.00 (12.00 ~ 35.00)	
统计量		$Z = -0.180$	$Z = -0.890$	$Z = -0.184$	
P 值		0.857	0.373	0.854	

注:^a:数据表示采用M(25%~75%IQR)表示

药时HBV DNA载量($4.20 \log_{10}$ IU/ml)高于分娩后4~12周停药组($3.53 \log_{10}$ IU/ml), 差异有统计学意义($Z = 2.242$ 、 $P = 0.025$)。停药后4周两组产妇HBV DNA载量(分娩时停药组: $8.11 \log_{10}$ IU/ml; 分娩后4~12周停药组: $7.86 \log_{10}$ IU/ml)差异无统计学意义($Z = 1.041$ 、 $P = 0.298$), 与基线水平相比差异无统计学意义(分娩时停药组: $Z = 0.155$ 、 $P = 0.877$; 分娩后4~12周停药组: $Z = 0.376$ 、 $P = 0.707$), 见图1。

三、两组孕产妇分娩后ALT水平

对分娩后产妇进行定期随访, 产后4周, 分娩时停药组有13例产妇出现ALT水平升高, 分娩后4~12周停药组有5例产妇出现ALT水平升高, 两组产妇分娩后4周ALT水平升高发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.067$ 、 $P = 0.151$)。停药后24周, 分娩时停药组共有22例产妇出现ALT水平升高, 其中, ALT水平轻度升高11例, ALT水平中度升高11例(ALT水平最高的1例发生在停药后8周, 为140 U/L, ALT水平升高发生最晚的1例在停药后16周); 分娩后4~12周停药组共23例产妇出现ALT水平升高, 其中, ALT水平轻度升高者13例, ALT水平中度升高者10例(ALT水平最高的1例发生于停药后12周, 为212 U/L, ALT水平升高发生最晚的1例为停药后20周); 两组产妇均未出现ALT水平重度升高者。两组产妇停药后24周ALT水平升高发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.319$ 、 $P = 0.251$), ALT水平升高的中位时间点均在停药后4周, 差异无统计学意义($Z = 0.196$ 、 $P = 0.844$)。分娩时停药组产妇ALT水平升高的中位峰值为74.5 U/L, 分娩后4~12周停药组为69 U/L, 差异无统计学意义($Z = 0.068$ 、 $P = 0.946$), 见表2。

发生中度ALT水平升高的产妇中, 分娩时停药

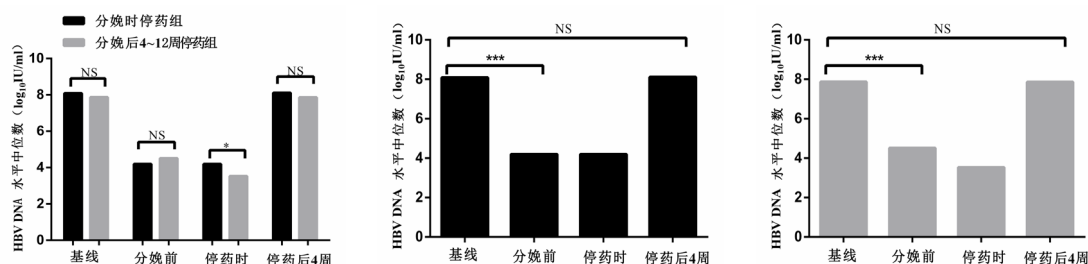
组和分娩后4~12周停药组各有6例产妇在随访期间进行护肝治疗, 随访结束时ALT水平平均恢复至正常, 已停用护肝药物; 其他9例发生ALT水平中度升高的产妇(分娩时停药组5例, 分娩后4~12周停药组4例)则再次进行抗病毒治疗至ALT水平恢复正常。此外, 24例发生ALT水平轻度升高的产妇在无干预的情况下, ALT水平可自行恢复至正常。

四、产妇停药后ALT水平升高危险因素分析

按孕产妇停药后是否出现ALT水平升高分为两组, ALT水平正常组和ALT水平升高组。比较两组产妇年龄、乙型肝炎家族史、分娩史、分娩方式、基线时HBsAg水平、HBeAg水平、HBV DNA载量、停药时HBsAg水平、HBeAg水平、HBV DNA载量、孕期ALT水平升高发生率。结果显示, 两组产妇孕期ALT水平升高发生率分别为0% (0/46) 和26.67% (12/45), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.846$ 、 $P < 0.001$), 提示孕期ALT水平升高的孕妇分娩停药后易发生ALT水平升高, 见表3。对上述临床指标进行二分类Logistic回归分析, 未发现能够预测分娩停药后出现ALT水平升高的独立危险因素。

五、新生儿HBsAg和HBsAb水平

产后4周末接种第2针乙肝疫苗前, 对分娩时停药组产妇的12例新生儿及分娩后4~12周停药组的8例新生儿进行HBsAg和HBsAb定量检测, HBsAg水平均低于0.05 IU/ml, 为阴性; 分娩时停药组新生儿HBsAb滴度平均值、最小值和最大值分别为106.69 mIU/ml、59.76 mIU/ml和153.12 mIU/ml, 分娩后4~12周停药组新生儿HBsAb滴度平均值、最小值和最大值分别为96.14 mIU/ml、56.01 mIU/ml和160.14 mIU/ml。入组91例新生儿在完成全程疫苗接种后检测HBsAg均为阴性, HBsAb均为阳性, HBV DNA载量均低于检测下限。



注: *表示 $P < 0.05$, 差异显著; ***表示 $P < 0.001$, 差异极显著; NS: 无统计学意义

图1 两组孕产妇HBV DNA载量变化

表2 两组产妇停药后 ALT 水平升高特点

组别	例数	产后4周ALT水平升高 [例 (%)]	停药后24周ALT水平升高 [例 (%)]	ALT水平升高出现时间 [周, M (25%~75% IQR)]
分娩时停药组	50	13 (26.00)	22 (44.00)	4.00 (4.00~8.00)
分娩后4~12周停药组	41	5 (12.20)	23 (56.10)	4.00 (4.00~8.00)
统计量		$\chi^2 = 2.067$	$\chi^2 = 1.319$	$Z = 0.196$
P值		0.151	0.251	0.844

组别	例数	ALT水平最高值 [U/L, M (25%~75% IQR)]	停药后24周ALT水平升高程度 [例 (%)]	
			轻度	中度
分娩时停药组	50	74.50 (59.00~103.50)	11 (50.00)	11 (50.00)
分娩后4~12周停药组	41	69.00 (60.00~98.00)	13 (56.52)	10 (43.48)
统计量		$Z = 0.068$	$\chi^2 = 0.192$	
P值		0.946	0.661	

表3 停药后 ALT 水平正常组与 ALT 水平升高组孕妇的临床资料

临床资料	ALT水平正常组 (46例)	ALT水平升高组 (45例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.23 \pm 3.95	28.00 \pm 3.34	$t = 1.613$	0.110
乙型肝炎家族史 [例 (%)]	17 (37.00)	23 (51.11)	$\chi^2 = 1.850$	0.174
分娩史 [例 (%)]	14 (30.43)	17 (37.78)	$\chi^2 = 0.546$	0.460
分娩方式 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.088$	0.767
顺产	31 (67.39)	29 (64.44)		
剖宫产	15 (32.61)	16 (35.56)		
基线水平				
HBsAg (\log_{10} IU/ml) ^a	4.47 (4.30~4.65)	4.45 (4.21~4.53)	$Z = 0.634$	0.526
HBeAg (S/CO) ^a	1 406.84 (1 154.18~1 541.37)	1 389.92 (1 209.01~1 539.06)	$Z = -0.056$	0.955
HBV DNA (\log_{10} IU/ml) ^a	8.09 (7.55~8.23)	7.89 (7.57~8.23)	$Z = 0.544$	0.586
孕期ALT水平升高 [例 (%)]	0 (0.00)	12 (26.67)	$\chi^2 = 13.846$	< 0.001 ^b
停药时水平				
HBsAg (\log_{10} IU/ml) ^a	4.46 (4.27~4.62)	4.45 (3.84~4.54)	$Z = 0.661$	0.509
HBeAg (S/CO) ^a	1 314 (1 112.74~1 506.59)	1 305.18 (1 020.89~1 112.74)	$Z = -0.524$	0.605
HBV DNA (\log_{10} IU/ml) ^a	3.91 (3.37~4.45)	4.21 (3.41~4.80)	$Z = 1.123$	0.261

注: ^a: 数据表示采用 M (25% ~ 75%IQR) 表示; ^b: 表示两组间比较差异具有统计学意义

讨 论

孕妇高载量HBV DNA是联合免疫预防HBV母婴传播失败的重要原因^[12-14]。已有研究表明, TDF可迅速降低HBV DNA载量, 孕期使用TDF抗病毒治疗能有效降低HBV母婴传播率^[8-10]。但母婴阻断使用抗病毒药物疗程尚不明确, 分娩以后选择立即停药或继续用药, 目前达成共识, 并且针对不同停药时间对母婴安全性影响的研究较少。

本研究显示, 两组孕妇分娩前HBV DNA载量均较基线水平显著下降, 入组孕妇所分娩的91例新生儿完成全程疫苗接种后检测HBsAg均为阴性,

提示妊娠期24~28周使用TDF能有效阻断高HBV DNA载量孕妇母婴传播^[2]。

目前国内外指南对抗HBV治疗的停药时间尚未达成共识, 《亚太肝病学会乙型肝炎管理的临床实践指南》^[15]建议分娩后开始哺乳时停药, 而中国、美国和欧洲指南建议产后3个月内停药^[2-3, 16]。但若在产后1~3个月停药, HBsAg阳性的产妇可能就会失去母乳喂养的机会。因此, 探讨新生儿产后接受母乳喂养是否安全具有重要意义。本研究中停药后4周94.5% (86/91) 产妇外周血HBV DNA载量反弹至基线水平, 另5例产妇HBV DNA载量较基线水平仅降低 (1~2) \log_{10} IU/ml, 且在停药后8周均反弹

至基线水平。同时,新生儿出生4周内能否产生保护性抗体亦至关重要,我国第1版《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》^[17]提出血清HBsAb ≥ 10 mIU/ml即具有保护作用。本研究中共20例新生儿于4周龄时成功检测到HBsAb,为55.06~160.14 mIU/ml。由此来看,尽管停药后4周产妇HBV DNA载量已恢复至高水平,但对进行了预防接种的婴儿进行母乳喂养仍是安全的^[18-19],但要注意避免母亲在喂养过程中发生乳头破损^[20]。本研究中共91例新生儿在产后28周检测HBsAg为阴性、HBsAb为阳性,提示并未感染HBV。

不同停药时间对产妇安全性的影响亦需要关注。已有多项临床研究显示,孕期仅短暂抗病毒治疗,分娩后部分产妇会出现转氨酶水平升高^[21-23]。本研究前瞻性地关注了不同停药时间对产妇停药后ALT水平升高的影响,结果表明两组产妇ALT水平升高的中位时间点均在停药后4周,停药后ALT水平升高发生率、ALT水平升高峰值差异均无统计学意义,且无ALT水平重度升高者。本研究显示53.3% (24/45) 产妇出现ALT水平轻度升高,无需特殊干预可恢复至正常范围,这与国内外多项研究结果一致^[22, 24-25]。而两组产妇因ALT水平升高需再次行抗病毒、护肝治疗比例的差异无统计学意义。另外,本研究发现产后4周两组产妇发生ALT水平异常的比例差异也无统计学意义,提示孕产妇产后ALT水平异常并非停药所致。因此,进一步分析发现孕期ALT水平异常波动可能会引起分娩停药后ALT水平升高。由此可见,对于孕期转氨酶异常的孕妇,应酌情考虑是否在分娩后停药。

综上所述,对于HBsAg、HBeAg双阳性且HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/ml的孕妇,在妊娠24~28周开始应用TDF进行HBV母婴阻断,肝功能正常孕妇在分娩后可以停药,不同停药时间对产妇病毒学及生物化学指标变化无显著影响,进行联合免疫的新生儿产后4周能产生保护性抗体。故为能在分娩后尽早行母乳喂养及减轻HBsAg阳性孕妇经济负担,建议仅对行HBV母婴阻断而接受孕期抗病毒治疗的HBsAg阳性孕妇,可分娩后立即停药。

参 考 文 献

- [1] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546-1555.
- [2] Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [3] 中华医学会感染病学分会中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3): 389-400.
- [4] Giles M, Visvanathan K, Lewin S, et al. Clinical and virological predictors of hepatic flares in pregnant women with chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1810-1815.
- [5] Tang L, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: A review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [6] Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(10): 1349-1355.
- [7] 杨敏, 刘映霞. 慢性乙型肝炎母婴传播的影响因素新进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(3): 265-268.
- [8] 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.
- [9] Sellier PO, Maylin S, Bercot B, et al. Prospective interventional study of tenofovir in pregnancy to prevent vertical transmission of hepatitis B in highly viremic women[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(3): 259-263.
- [10] Marcellin P, Zoulim F, Hezode C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(10): 3072-3083.
- [11] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
- [12] Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5): 520-526.
- [13] Chen T, Wang J, Feng Y, et al. Dynamic changes of HBV markers and HBV DNA load in infants born to HBsAg(+) mothers: can positivity of HBsAg or HBV DNA at birth be an indicator for HBV infection of infants? [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 524-531.
- [14] Liu CP, Zeng YL, Zhou M, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis[J]. *Intern Med*, 2015, 54(7): 711-716.
- [15] Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(1): 1-30.
- [16] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
- [17] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(2): 151-154.
- [18] Xiao F, Lan A, Mo W. Breastfeeding from mothers carrying HBV would not increase the risk of HBV infection in infants after proper immunoprophylaxis[J]. *Minerva Pediatr*, 2017. [Epub ahead of print].
- [19] Chen X, Chen J, Wen J, et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *PLoS*

- One,2013,8(1):e55303.
- [20] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. J Hepatol,2013,59(4):814-829.
- [21] Kim HY, Choi JY, Park CH, et al. Outcome after discontinuing antiviral agents during pregnancy in women infected with hepatitis B virus[J]. J Clin Virol,2013,56(4):299-305.
- [22] 盛秋菊, 丁洋, 李佰君, 等. HBV感染免疫耐受期孕妇应用替比夫定阻断母婴传播有效性及停药安全性的研究[J]. 中华肝病杂志,2016,24(4):258-264.
- [23] Liu Y, Wang M, Yao S, et al. Efficacy and safety of telbivudine in different trimesters of pregnancy with high viremia for interrupting perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. Hepatol Res,2016,46(3):E181-E188.
- [24] Nguyen V, Levy MT. Editorial: Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth and the risk of post-partum flare, authors' reply[J]. Aliment Pharmacol Ther,2014,40(1):116.
- [25] 陈蓉, 刘寿荣, 张素英, 等. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播及分娩后停药时间对母亲安全性的影响[J]. 中华肝病杂志,2012,20(9):703-704.

(收稿日期: 2018-05-28)

(本文编辑: 孙荣华)

彭凌, 杨柳青, 彭婷婷, 等. 替诺福韦酯阻断乙型肝炎病毒母婴传播不同停药时间的安全性评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(1):12-18.

