

替诺福韦酯对四川地区妊娠中期高HBV载量慢性乙型肝炎孕妇母婴阻断的疗效

毛创杰 胡蓉 曾义岚 张琼 康信通

【摘要】目的 探讨替诺福韦酯(TDF)在四川地区感染高载量不同基因型乙型肝炎病毒(HBV)妊娠中期孕妇中阻断HBV母婴传播的疗效。**方法** 选择2016年8月至2019年8月成都市公共卫生临床医疗中心收治的高HBV载量乙型肝炎孕妇共258例,根据患者意愿分为观察组(156例)和对照组(102例),观察组孕妇于妊娠第24周开始口服TDF至分娩当日停药,对照组孕妇不予抗病毒治疗。两组孕妇所生婴儿均接受规范的乙型肝炎免疫接种,对抗病毒治疗后孕妇及婴儿的安全性及母婴阻断效果进行比较。**结果** 258例孕妇中HBV基因B型213例(82.5%),C型45例(17.5%),差异有显著统计学意义($\chi^2 = 14.616$ 、 $P < 0.001$)。无B/C混合基因型和其他基因型检出。基因B型与基因C型HBV DNA基线载量差异无统计学意义($t = 0.752$ 、 $P = 0.458$)。两组患者的新生儿早产发生率($\chi^2 = 0.018$ 、 $P = 0.904$)、剖宫产率($\chi^2 = 0.038$ 、 $P = 0.813$)和产后24 h出血量($t = 0.153$ 、 $P = 0.703$)差异均无统计学意义。观察组患者分娩时HBV DNA水平较抗病毒治疗前显著降低($t = 19.67$ 、 $P = 0.032$),随访至产后7个月,观察组婴儿HBsAg阳性者2例(阳性率为1.28%),HBeAg、HBV DNA均为阴性;对照组婴儿HBsAg阳性者9例(阳性率为8.82%),其中HBeAg阳性者6例(阳性率为5.88%),HBV DNA阳性者6例(阳性率为5.88%)。两组婴儿HBsAg阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.956$ 、 $P = 0.038$)。观察组HBV基因B型及C型在抗病毒治疗后HBV DNA载量均显著下降,差异无统计学意义($t = 1.043$ 、 $P = 0.491$)。发生母婴传播的11例患者中,8例为基因B型,3例为基因C型,两种基因型母婴传播发生率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.527$ 、 $P = 0.045$)。观察组中3例孕妇出现轻微头晕、乏力,1例孕妇出现轻微恶心、食欲下降,不良反应发生率为2.6%(4/156)。治疗期间无血磷和血肌酐异常。两组患者新生儿头围、身长、体质量差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 四川地区乙型肝炎孕妇HBV基因型以B型为主,TDF用于高HBV载量的妊娠中期乙型肝炎孕妇安全性好,能有效阻断HBV母婴传播。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;替诺福韦酯;基因型;高病毒载量;母婴阻断

Efficacy of tenofovir disoproxil on blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus with high viral load of women in the middle of pregnancy in Sichuan region Mao Chuangjie, Hu Rong, Zeng Yilan, Zhang Qiong, Kang Xintong. First Ward of Public Health Clinical Medical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China

Corresponding author: Hu Rong, Email: 13438452874@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of tenofovir disoproxil (TDF) on blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) in middle pregnant women with high HBV load of different genotypes in Sichuan region. **Methods** Total of 258 pregnant cases of hepatitis B with high HBV load were selected from the Public Health Clinical Center of Chengdu from August 2016 to August 2019, and divided into observation group (156 cases) and control group (102 cases) according to their willingness. The patients in observation group were orally given TDF from 24 gestational weeks until delivery, while patients in control group did not receive antiviral therapy. The infants in both groups were given standardized

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.06.005

基金项目:四川省科技基础条件平台项目:“传染病生物样本资源库与应用平台建设(重点项目)”(No. 2017TJPT0013)

作者单位:610066 成都市,成都市公共卫生临床医疗中心肝病一科

通信作者:胡蓉,Email: 13438452874@126.com

immunizations to hepatitis B. The safety of pregnant women and infants and the effect of mother-to-child blocking after antiviral therapy were analyzed. **Results** There were 213 cases (82.5%) of HBV genotype B and 45 cases (17.5%) of HBV genotype C among the 258 pregnant women, with significant difference ($\chi^2 = 14.616$, $P < 0.001$). No B/C hybrid genotype and other genotype were detected. HBV DNA baseline between genotype B and genotype C were not statistically significant ($t = 0.752$, $P = 0.458$). There were no differences between the two groups on preterm birth rate of patients in newborns ($\chi^2 = 0.018$, $P = 0.904$), the rate of caesarean section ($\chi^2 = 0.038$, $P = 0.813$) and the amount of bleeding in 24 hours after birth ($t = 0.153$, $P = 0.703$). HBV DNA levels decreased significantly of patients in observation group during delivery than before antiviral treatment ($t = 19.678$, $P = 0.032$). Follow-up to 7 months after delivery, two infants in observation group were detected HBsAg positive (with the positive rate of 1.28%), while HBeAg and HBV DNA were both negative. Nine infants in the control group were detected HBsAg positive (with the positive rate of 8.82%), among whom, 6 cases were detected HBeAg positive (with the positive rate of 5.88%) and 6 cases HBV DNA positive (with the positive rate of 5.88%). The positive rates of HBsAg between two groups of infants were statistically significant ($\chi^2 = 4.956$, $P = 0.038$). HBV DNA load after antiviral therapy of HBV genotype B and C infected cases in observation group were significantly reduced, with no significant difference ($t = 1.043$, $P = 0.491$). Among the 11 patients with mother-to-child transmission, 8 were genotype B and 3 were genotype C, and the difference of mother-to-child transmission between the two genotypes was statistically significant ($\chi^2 = 4.527$, $P = 0.045$). In observation group, 3 pregnant women experienced mild dizziness and fatigue, 1 case with mild nausea and decreased appetite, the incidence of adverse reaction was 2.6% (4/156). No serum phosphorus and blood creatinine abnormalities occurred during the treatment. The differences between head circumference, length and body mass of newborns in both groups were not statistically significant (all $P > 0.05$). **Conclusions** HBV genotype of pregnant women with hepatitis B in Sichuan region was mainly genotype B, and the safety of TDF administrated to middle pregnant women with high HBV load and different genotypes was good, also mother-to-child transmission of hepatitis B virus could be effectively blocked.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Tenofovir disoproxil; Genotype; High viral load; Mother-to-child blocking

据2006年全国乙型肝炎血清流行病学调查,我国慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约9 300万,其中慢性乙型肝炎患者约2 000万例^[1]。母婴传播为HBV最重要的传播途径之一。为实现世界卫生组织2016年提出到2030年全面达到消除病毒性肝炎的目标,HBV母婴阻断是非常重要的一环^[2]。新生儿乙肝疫苗接种是阻断HBV母婴传播的有效手段,我国从1992年开始实行新生儿乙肝疫苗接种,使我国人群HBV表面抗原流行率显著降低,根据2011至2016年全国6~22岁人群法定传染病监测数据分析显示乙型肝炎发病率仅为7.69/10万^[3]。但有报道乙型肝炎孕妇所生婴儿即使给予正规乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和乙肝疫苗注射,仍有10%~20%婴儿会发展成为慢性乙型肝炎^[4]。而HBV高载量是HBV母婴阻断失败的独立危险因素^[5]。目前国内外多个乙型肝炎防治指南或共识均建议对HBV DNA高水平的孕妇在妊娠中晚期给予口服抗病毒药物以预防HBV母婴

传播。本研究回顾性分析本院高病毒载量乙型肝炎孕妇在妊娠中期开始口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)进行母婴阻断的实际情况,观察其疗效和安全性,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

收集2016年8月至2019年8月于成都市公共卫生临床医疗中心肝病科及妇产科就诊的四川地区慢性乙型肝炎孕妇共258例,均取得患者知情同意及根据患者自愿选择抗病毒治疗原则分成观察组和对照组。

1. 入组标准:①HBV感染史大于6个月;②年龄20~40岁;③妊娠24周;④HBV DNA $\geq 10^6$ IU/ml。

2. 排除标准:①合并HIV或其他类型病毒性肝炎者;②合并肝硬化、肝功能衰竭者;③合并其他重要脏器功能障碍者;④妊娠期间服用

过其他抗病毒药物或使用过免疫调节、细胞毒及类固醇药物者；⑤丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）异常者；⑥彩色多普勒超声提示胎儿有异常者。

二、方法

1. 治疗方法：对照组定期行产前检查，不予抗病毒治疗。观察组在孕24周时开始服用TDF（商品名：韦瑞德），300 mg/次、1次/d，服用至分娩当日停药。两组孕妇所生婴儿均于出生后12 h内在不同部位注射HBIG 200 IU和重组酵母乙肝疫苗10 μg，并于第1和6个月分别接种第2针和第3针重组酵母乙肝疫苗10 μg。

2. 检测方法：HBV血清标志物采用酶联免疫吸附（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）法检测，HBV载量及HBV基因分型采用实时荧光定量PCR法进行检测，生化检查采用全自动生化分析仪检测。

三、观察指标

1. 乙型肝炎孕妇HBV基因型。
2. 婴儿早产情况（28~36⁺6周）、剖宫产率及产后24 h出血量。
3. 观察组孕妇抗病毒治疗前及停用抗病毒药物时肝功能、HBV载量。
4. 婴儿HBV感染情况：婴儿7月龄时检测HBsAg阳性或HBV DNA阳性。
5. 不同基因型HBV感染者抗病毒疗效以及婴儿感染率。

四、统计学处理

应用SPSS 23.0专用软件进行统计分析，计量资料（年龄、新生儿出生头围、身长、体重、血清HBV DNA载量对数转换）均呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较用配对 t 检验。其余资料（新生儿早产率和母婴传播感染率等）为计数资料，采用百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法，皆为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组乙型肝炎孕妇基线数据及HBV基因型
观察组乙型肝炎孕妇156例，对照组乙型肝炎孕妇102例，两组孕妇的年龄、产次、入组时ALT、HBV DNA等差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。258例乙型肝炎孕妇均进行HBV基因型检测，其中HBV B型患者213例（82.5%），C型患者45例（17.5%），差异有统计学意义（ $\chi^2 = 14.616$ 、 $P < 0.001$ ）。无HBV B/C混合基因型及其他基因型检出。观察组患者中 HBV B型128例，C型28例。HBV基因B型与基因C型患者HBV DNA基线水平差异无统计学意义（ $t = 0.752$ 、 $P = 0.458$ ）。

二、两组乙型肝炎孕妇早产、剖宫产及产后24 h出血量

观察组患者中7例早产，对照组乙型肝炎患者中4例早产，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.018$ 、 $P = 0.904$ ）。观察组中38例乙型肝炎患者行剖宫产术，对照组中26例乙型肝炎患者行剖宫产术，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.038$ 、 $P = 0.813$ ）。产后24 h出血量比较，观察组乙型肝炎患者为（ 261.83 ± 47.61 ）ml，对照组乙型肝炎患者为（ 282.67 ± 51.35 ）ml，差异无统计学意义（ $t = 0.153$ 、 $P = 0.703$ ）。

三、两组乙型肝炎患者孕24周及分娩时ALT和HBV DNA载量

观察组乙型肝炎和对照组乙型肝炎孕妇在孕24周时ALT（ $t = 1.098$ 、 $P = 0.478$ ）及分娩时ALT水平无显著变化（ $t = 1.063$ 、 $P = 0.487$ ），差异均无统计学意义；观察组乙型肝炎孕妇HBV DNA载量抗病毒治疗后较治疗前显著下降，差异有统计学意义（ $t = 19.678$ 、 $P = 0.032$ ），而对照组乙型肝炎孕妇HBV DNA载量无显著变化，分娩时比较差异有统计学意义（ $t = 3.817$ 、 $P = 0.039$ ），见表2。

四、两组乙型肝炎孕妇所生婴儿HBsAg阳性率
分娩后7个月，观察组婴儿HBsAg阳性2

表1 两组乙型肝炎孕妇基线资料（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	年龄（岁）	产次	ALT（U/L）	log ₁₀ HBV DNA（IU/ml）	Cr（μmol/L）	血磷（mmol/L）
观察组	156	26.56 ± 3.51	1.45 ± 0.43	23.41 ± 4.63	5.68 ± 2.54	64.56 ± 11.65	1.26 ± 0.08
对照组	102	25.70 ± 3.93	1.38 ± 0.39	22.79 ± 4.61	5.45 ± 2.67	63.72 ± 12.06	1.24 ± 0.12
t 值		0.361	1.476	1.098	1.262	0.235	0.787
P 值		0.797	0.379	0.478	0.431	0.856	0.577

例（阳性率为1.28%），HBeAg、HBV DNA均阴性，对照组婴儿HBsAg阳性9例（阳性率为8.82%），其中6例HBeAg阳性（阳性率为5.88%），6例HBV DNA阳性（阳性率为5.88%）。两组婴儿HBsAg阳性率差异有统计学意义（ $\chi^2 = 4.956$ 、 $P = 0.038$ ）。

五、不同HBV基因型乙型肝炎孕妇所生婴儿HBV感染率

发生母婴传播的11例乙型肝炎孕妇（对照组9例、观察组2例）中，HBV基因B型8例（3.8%），基因C型3例（6.7%），其中观察组2例均为基因C型。3例发生母婴传播的HBV基因C型乙型肝炎孕妇分娩时HBV DNA均 $> 10^5$ IU/ml。两种HBV基因型感染者母婴传播发生率差异有统计学意义（ $\chi^2 = 4.527$ 、 $P = 0.045$ ）。

六、观察组不同HBV基因型乙型肝炎孕妇抗病毒疗效

观察组HBV基因B型和C型乙型肝炎孕妇

抗病毒治疗前HBV载量差异无统计学意义（ $t = 1.184$ 、 $P = 0.447$ ），治疗后HBV载量均下降，差异无统计学意义（ $t = 1.043$ 、 $P = 0.491$ ），两种基因型HBV感染孕妇抗病毒治疗后HBV载量均下降，差异有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），详见表3。

七、观察组乙型肝炎孕妇抗病毒治疗不良反应

服用TDF治疗期间有3例孕妇出现轻微头晕、乏力，1例孕妇出现轻微恶心、食欲下降，不良反应发生率2.6%，均未出现因TDF不能耐受而停药者。治疗过程中（孕28周）及分娩时血磷及血肌酐均无异常，详见表4。

八、两组乙型肝炎孕妇所生新生儿头围、身长和体质量

两组乙型肝炎孕妇所生新生儿的头围、身长和体质量差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表5。两组均未出现先天性畸形婴儿，观察6个月婴儿均生长发育良好。

表2 两组乙型肝炎孕妇孕24周和分娩时ALT和HBV DNA（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	ALT (U/L)	log ₁₀ HBVDNA (IU/ml)
观察组	156		
孕24周		23.41 ± 4.63	5.21 ± 2.44
分娩时		24.43 ± 4.63	3.12 ± 2.21
<i>t</i> 值		1.081	19.678
<i>P</i> 值		0.479	0.032
对照组	102		
孕24周		22.79 ± 4.61	5.31 ± 2.38
分娩时		23.66 ± 4.35	5.57 ± 2.42
<i>t</i> 值		1.086	1.361
<i>P</i> 值		0.475	0.405

注：ALT：孕24周：观察组 vs. 对照组： $t = 1.098$ 、 $P = 0.478$ ，分娩时：观察组 vs. 对照组： $t = 1.063$ 、 $P = 0.487$ 。Log₁₀HBV DNA：孕24周：观察组 vs. 对照组： $t = 1.272$ 、 $P = 0.424$ ，分娩时：观察组 vs. 对照组： $t = 3.817$ 、 $P = 0.039$

表3 观察组两种基因型HBV感染孕妇抗病毒疗效（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	HBV DNA (log ₁₀)		
		治疗前	治疗第4周	治疗后
基因B型	128	5.23 ± 2.37	4.39 ± 2.31	3.14 ± 2.15
基因C型	28	5.36 ± 2.29	4.32 ± 2.65	3.28 ± 2.36
<i>t</i> 值		1.184	1.542	1.043
<i>P</i> 值		0.447	0.371	0.491

注：基因B型HBV DNA (log₁₀)：治疗前 vs. 治疗后： $t = 19.983$ 、 $P = 0.029$ ，基因C型HBV DNA (log₁₀)：治疗前 vs. 治疗后： $t = 19.176$ 、 $P = 0.035$

表4 两组乙型肝炎孕妇孕28周和分娩时肌酐和血磷水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	血磷 (mmol/L)
观察组	156		
孕28周		65.41 \pm 11.43	1.26 \pm 0.08
分娩时		63.85 \pm 12.67	1.23 \pm 0.09
<i>t</i> 值		0.281	0.785
<i>P</i> 值		0.805	0.468
对照组	102		
孕28周		64.36 \pm 12.18	1.25 \pm 0.09
分娩时		64.68 \pm 13.85	1.24 \pm 0.07
<i>t</i> 值		0.289	0.851
<i>P</i> 值		0.810	0.457

注: Cr: 孕28周: 观察组 vs. 对照组: $t=0.298$ 、 $P=0.816$, 分娩时: 观察组 vs. 对照组: $t=0.271$ 、 $P=0.830$ 。血磷: 孕28周: 观察组 vs. 对照组: $t=0.756$ 、 $P=0.589$, 分娩时: 观察组 vs. 对照组: $t=0.817$ 、 $P=0.559$

表5 两组乙型肝炎孕妇所生新生儿的头围、身长和体质量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	头围 (cm)	身长 (cm)	体质量 (g)
观察组	156	34.5 \pm 1.9	50.3 \pm 1.1	3 486 \pm 360
对照组	102	39.5 \pm 1.8	50.2 \pm 1.2	3 485 \pm 320
<i>t</i> 值		0.261	0.848	0.018
<i>P</i> 值		0.744	0.421	0.983

讨 论

慢性乙型肝炎是导致肝硬化、肝功能衰竭及肝细胞癌发生的主要原因^[6]。我国育龄期女性的HBV表面抗原携带率为6.61%^[7], 2015年10月我国全面开放二胎政策, 慢性HBV感染者中有生育需求的人数随之增多, 因此, 乙型肝炎母婴阻断更为重要。2014年我国对1~14岁人群的HBV血清学流行情况调查显示1~4岁人群HBsAg流行率为0.32%^[8], 提示我国目前推行的乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗计划接种能有效地实现母婴阻断^[9], 但高载量HBV孕妇所生婴儿仍有8%~15%预防接种无效, 导致HBV母婴垂直传播^[10-11]。宫内感染是母婴垂直传播的主要途径, 而HBV载量越高, 宫内感染发生率越高^[12], 多项研究表明分娩时母亲体内HBV DNA载量越高, 发生母婴垂直传播的风险就越大^[5, 13-14]。有研究分析母婴垂直传播与母亲HBV载量的相关性, 结果表明发生母婴垂直传播的孕妇HBV DNA均 $\geq 10^6$ IU/ml^[5], 有研究将HBV DNA $\geq 10^6$ IU/ml定义为高病毒载量^[15], 与本研究入组高病毒载量乙型肝炎患者选取标准一致。因此, 降低母体HBV载量, 能够减少宫内感染发生率, 从而减少HBV母婴垂直传播。

越来越多证据表明, 高HBV载量的孕妇使用核苷(酸)类似物疗效确切, 安全性良好^[16]。TDF是目前乙型肝炎抗病毒治疗一线药物, 抗病毒作用强, 耐药发生率低, 被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)列为妊娠B级药物^[17], 并被我国指南推荐为妊娠期抗病毒治疗一线药物^[13]。本研究显示观察组孕妇HBV DNA水平在分娩时显著低于对照组, 观察组母婴阻断失败率显著低于对照组, 差异均有统计学意义, 因此, 在妊娠中期开始对高HBV载量孕妇使用TDF进行抗病毒治疗是必要的, 能显著降低母亲HBV载量, 有效防止HBV母婴垂直传播。其机制可能是一方面降低HBV载量可降低宫内感染发生率, 另一方面可能是抗病毒药物通过胎盘对已感染HBV的胎儿起到了治疗及预防作用^[18-19], 与周艳等^[20]近期研究一致。本研究观察组使用替诺福韦酯后未增加围产期并发症发生率, 未影响胎儿宫内发育, 未发生新生儿畸形, 未增加孕妇肝功能损伤和剖宫产风险以及产后出血风险, 新生儿早产率与对照组差异无统计学意义, 无明显肾脏损害及低磷血症发生, 不良反应轻微, 发生率低, 提示妊娠中期开始服用替诺福韦酯安全性良好, 这与李丽等^[21]对慢性乙型肝炎女性孕晚期应

用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究一致。

研究发现根据HBV全基因序列差异>8%或S基因片段差异>4%可分为A~J共10种基因型^[22],我国HBV基因型主要以B、C型为主^[23]。本研究同时对本地区孕妇HBV基因型进行检测,发现四川地区乙型肝炎孕妇HBV基因型以B型为主,C基因型次之,C基因型多见于四川省少数民族地区,与我国HBV基因型分布特点及既往文献报道一致^[24]。有研究显示针对不同基因型HBV感染孕妇的抗病毒治疗,在开始用药前4周,TDF或替比夫定对不同基因型HBV均有显著抑制作用,但随着治疗时间的延长,B基因型HBV感染者的HBV RNA较C基因型患者下降更为明显^[25],提示不同基因型HBV感染孕妇长期抗病毒疗效可能存在差异。本研究显示TDF对两种基因型HBV均有显著抑制作用,但3例C基因型HBV感染经抗病毒治疗3月余后HBV DNA下降<3 log₁₀ IU/ml,分娩前HBV DNA均>10⁵ IU/ml,其中有2例发生母婴传播,进一步分析发现此2例患者治疗前HBV DNA>10⁸ IU/ml,HBeAg阴性,分娩当日HBV DNA均>3.0×10⁵ IU/ml,考虑患者可能存在前-C区变异及基本启动子C变异^[26],同时本研究显示即使在孕中期使用TDF行母婴阻断,C基因型HBV相对于B基因型更易发生母婴垂直传播,但因入组病例较少,对C基因型HBV感染孕妇是否需更严密的监测以及更早、更积极地抗病毒治疗,尚需更大样本量的临床观察。本研究样本量较小,尚未对停用TDF后产妇肝功能及HBV DNA进行随访,未监测药物对出生后婴儿可能的长期影响,需进一步扩大样本量,进行更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl)2009,122(1):3-4.
- [2] 尹雪如,刘志华,刘智宏,等.乙型肝炎病毒母婴零传播:理想与挑战[J].中华肝脏病杂志,2018,(4):326-327.
- [3] 孙婕,杨雯雯,曾令佳,等.2011-2016年全国6-22岁学生人群法定传染病监测数据分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(12):1589-1595.
- [4] Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers[J]. J Viral Hepat,2012,19(2):e18-e25.
- [5] 张宝芳,程明亮,张权,等.贵州地区HBeAg阳性乙型肝炎病毒高载量孕妇母婴阻断的临床研究[J].中华肝脏病杂志,2018,26(12):945-950.
- [6] 汪徐林,邵建国,朱永昌,等.江苏省南通地区2005年至2014年慢加急性肝功能衰竭流行病学调查分析[J].中华传染病杂志,2016,34(9):530-535.
- [7] 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(69):496-499.
- [8] 王富珍,郑徽,张国民.中国2014年HBsAg阳性母亲所生1-14岁儿童乙型肝炎血清流行病学特征分析[J].中华流行病学杂志,2017,38(4):191-193.
- [9] Wong TC, Fung JY, Lo CM. Prevention of recurrent hepatitis B infection after liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2013,12(5):465-472.
- [10] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2011,55(1):1215-1221.
- [11] 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.
- [12] Giles ML, Visvanathan K, Leiwin SR, et al. Chronic Hepatitis B infection and pregnancy[J]. Obstet Gynecol Surv,2012,67(1):37-44.
- [13] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [14] Liu CP, Zeng YL, Zhou M, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis[J]. Inter Med,2015,54(7):711-716.
- [15] 王亚萍,刘惠媛,石裕明,等.乙型肝炎病毒感染孕妇561例的临床特征及母婴阻断情况[J].广东医学,2018,39(4):569-572.
- [16] 朱晓红,陈智娴,庄勋,等.不同干预措施预防乙型肝炎病毒母婴传播的网络Meta分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2018,12(4):316-323.
- [17] Ruiz-SANCHO A, Sheodon J, Soriano V. Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Expert Opin Biol Ther,2007,7(5):751-761.
- [18] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B[J]. N Engl J Med,2018,378(10):911-923.
- [19] Kuar P, Perez-Del-Pulgar S, Testoni B, et al. Clinical relevance of the study of hepatitis B virus covalently circular DNA[J]. Liver Int,2016,36(1):72-77.
- [20] 周艳,周华红,林莹玉,等.妊娠中晚期使用替诺福韦阻断HBV母婴传播的临床效果及安全性分析[J].新医学,2018,49(11):807-810.
- [21] 李丽,易为,胡红玉,等.慢性乙型肝炎病毒感染女性孕晚期应用核苷(酸)类似物安全性的回顾性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2016,30(8):393-397.
- [22] Shi YH. Correlation between Hepatitis B virus genotypes and clinical outcomes[J]. Jpn J Infect Dis,2012,65(6):476-482.
- [23] Zeng G, Wang Z, Hou J. Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotype in China[J]. J viral hepatitis,2005,12(2):609-617.
- [24] 田兴珍,陆建刚,邹立新,等.四川部分地区乙型肝炎病毒基因分型分析[J].实用医院临床杂志,2008,5(6):63-64.
- [25] 张宝芳,程明亮,陆爽,等.替诺福韦及替比夫定对贵州地区不同基因型HBeAg阳性乙型肝炎孕妇HBV RNA的影响[J].中华医学杂志,2018,96(43):3503-3508.
- [26] 谷茂林.乙肝病毒标志阴性慢性病毒性肝炎患者HBV DNA及肝组织中HBsAg、HBeAg检测的临床意义[J].医学理论与实践,2005,18(12):1394-1396.

(收稿日期:2019-09-09)

(本文编辑:孙荣华)

毛创杰,胡蓉,曾义岚,等.替诺福韦酯对四川地区妊娠中期高HBV载量慢性乙型肝炎孕妇母婴阻断的疗效[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(6):485-490.