

阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床管理

蒋黎,毛青[△]

(第三军医大学西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

[中图分类号] R512.6+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)01-0001-03



毛青

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是当今世界重大公共卫生问题之一。我国 1~59 岁人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性率高达 7.18%^[1-2]。HBV 感染的传播途径包括经血/血制品传播、母婴传播及性接触传播等,其中母婴传播是最主要的方式,即由 HBV 感染孕妇在围生期将病毒传播至子代,约 30%~50%。HBV 感染者来自母婴传播^[3]。母婴传播的最高危险因素是高病毒载量,血清 HBV DNA $>10^6$ IU/mL 的孕妇的新生儿更易发生母婴传播^[4]。研究表明,仅用重组乙型肝炎疫苗母婴阻断效果为 87.8%,若联合乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)阻断率上升至 91.2%^[5];而妊娠中晚期使用核苷(酸)类药物(NAs)抑制 HBV 复制+新生儿免疫(乙型肝炎疫苗+HBIG)几乎可以完全阻断母婴传播^[6]。我国自 2002 年将乙型肝炎疫苗纳入新生儿计划免疫管理后,儿童 HBV 感染率显著降低。2014 年,中国疾病预防控制中心(CDC)对全国 1~29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查显示,1~4 岁、5~14 岁和 15~29 岁人群 HBsAg 检出率分别为 0.32%、0.94% 和 4.38%^[7],提前实现 WHO 西太区提出的到 2012 年将 5 岁儿童慢性 HBV 感染率降至 2% 以下的地区控制目标。鉴于目前阻断 HBV 母婴传播的方案已起到极好的效果,近期 WHO 提出了新的控制 HBV 感染的目标,即 2030 年新发 HBV 感染比 2010 年减少 90%,2030 年 HBV 母婴传播比 2010 年减少 90%,2050 年 HBV 母婴零传播。2016 年 4 月由中国肝炎防治基金会主办、中华医学会感染病学分会与肝病学会共同提出了“乙型肝炎母婴零传播”的目标,并组建了“妊娠乙型肝炎防治示范基地”,以期达到 HBV 感染育龄女性生育的规范管理,尽早实现预定目标。国内外多个肝病协会 2015 年制订的慢性乙型肝炎防治指南中针对育龄妊娠管理均推荐 NAs+乙型肝炎疫苗+HBIG 的方案,但在实施过程中存在许多问题。本文试图简要归纳阻断 HBV 母婴传播的临床路径,并回答诸如 HBV 感染孕妇抗病毒的时机、分娩方式的选择、分娩后新生儿免疫预防的实施、是否母乳喂养及分娩

后何时停用抗病毒药物等问题,供同行参考和讨论。

1 HBV 感染孕妇抗病毒的基本原则

由于我国育龄女性中约有 8% 为慢性 HBV 感染者,其中 1/3 为慢性乙型肝炎患者,亚太地区 HBsAg 阳性的育龄期女性(20~39 岁)中,HBsAg 阳性率约为 25%~35%。胎儿或 1 岁以内婴儿一旦发生 HBV 感染,90% 以上将发展为慢性感染^[8-10]。因此,育龄期的妇女在孕前均需要到专业医疗机构进行检查,以评估 HBV 母婴传播的可能性,并采取正确的预防阻断措施。

综合多个指南和专家共识,HBV 感染孕妇抗病毒的基本原则是:(1)干扰素不能用于 HBV 感染患者妊娠期的治疗,若干扰素治疗期间意外妊娠者应终止妊娠;(2)可以使用的药物有替比夫定(telbivudine, LdT)、替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)和拉米夫定(lamivudine, LAM);(3)原则上不推荐在使用 NAs 期间妊娠。意外妊娠,若应用的是妊娠 B 级药物(LdT 或 TDF)或 LAM,可继续治疗和妊娠;若应用的是恩替卡韦(entecavir, ETV)和阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV),则需换用 TDF 或 LdT 继续治疗和妊娠,但均应与患者充分沟通;(4)抗病毒的时机为孕 24~28 周;(5)抗病毒的适应证(病毒载量)各指南不一,从 $2 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ IU/mL 不等。考虑到我国实验检验的现状,建议 1×10^5 IU/mL 即可开始抗病毒,病毒载量低者可将抗病毒的时间适当延后至孕 30~32 周。

需要注意的是,无论何种情况,需要使用 NAs 阻断 HBV 母婴传播时,在开始用药前必须与患者进行充分沟通,介绍用药的安全性、可能的获益及风险等。

2 孕妇使用 NAs 抗病毒阻断 HBV 母婴传播的临床路径

为了明确 HBV 感染孕妇的管理和治疗流程,笔者尝试建立抗病毒阻断 HBV 母婴传播的临床路径,见图 1。

首先,由于我国取消了强制婚前体检,因此,育龄妇女在孕前均需筛查乙型肝炎病毒学标志物。若 HBsAg 阴性,且丈夫 HBsAg 也阴性,则正常妊娠;若丈夫 HBsAg 阳性,则需注射乙型肝炎疫苗后方可妊娠。其次,针对孕前筛查 HBsAg 阳性和孕前已知感染 HBV 的育龄妇女,需定期监测肝功能状况。如果孕前为肝硬化患者,且 HBV DNA 可测,在充分医患沟通下可立即启动抗病毒治疗。对于非肝硬化患者,如果仅肝功能异常,且符合抗 HBV 治疗指征,可给予抗病毒治疗,推荐使用妊娠 B 级药物期间原则上不主张妊娠,待抗病毒治疗结束,停药满 6 个月再考虑妊娠;如果出现意外妊娠,在充分沟通的情况

毛青:毛青(1964-)博士、教授、主任医师、博士生导师。第三军医大学西南医院全军感染病研究所所长。现兼任中国研究型医院学会感染病学分会副主任委员、中华医学会感染病学分会和医学病毒学分会常委、中华医学会感染病学分会艾滋病学组委员、全军传染病学专业委员会副主任委员。先后主持了 973 课题、国家科技重大专项课题、国家科技支撑计划、国家自然科学基金及军队和重庆市重点项目等科研课题。作者简介:蒋黎(1974-),副主任医师、副教授,博士,第三军医大学西南医院全军感染病研究所副教授,全军传染病学专业委员会青年委员,重庆市医学会感染病学专业委员会委员,主要从事肝病的诊治和感染动物模型方面研究。△ 通信作者, E-mail: qingmao@tmmu.edu.cn。

下可继续妊娠直至分娩;若肝功能正常,则可考虑妊娠。妊娠期间,根据肝功能和病毒载量变化情况进行处理:(1)若妊娠全程丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常、HBV DNA $<10^5$ IU/mL,则无需干预,正常分娩;(2)若妊娠全程 ALT 正常,孕 24~28 周 HBV DNA $<10^5$ IU/mL,建议在孕 36 周再进行 1 次 HBV DNA 检测,如 HBV DNA $\geq 10^5$ IU/mL,则口服妊娠 B 级药以尽可能降低分娩时孕妇体内病毒载量;(3)若孕 12 周 ALT 正常,孕 24~28 周 HBV DNA $\geq 10^5$ IU/mL,则口服妊娠 B 级药至正常分娩后;(4)若孕 12 周时,只要出现 ALT >5 倍参考值上限(upper limit of normal value, ULN),考虑乙型肝炎发作可能性大,若不尽快控制炎症将影响继续妊娠,故只要 HBV DNA 阳性就应充分与患者沟通后给予口服妊娠 B 级药治疗;(5)若孕 12 周时 ALT 为 2~5 ULN,则 2~4 周复查 1 次,若此后 ALT 恢复正常,且 HBV DNA $<10^5$ IU/mL,则按照上述(1)处理;若随访至 24~28 周时 ALT 仍为 2~5 ULN 之间,HBV DNA $\geq 10^5$ IU/mL,则口服妊娠 B 级药至正常分娩后。最后,HBV 感染者分娩的新生儿均需采用注射乙型肝炎疫苗+HBIG 的阻断措施,母亲待新生儿满月后进行评估以确定是否继续用药。

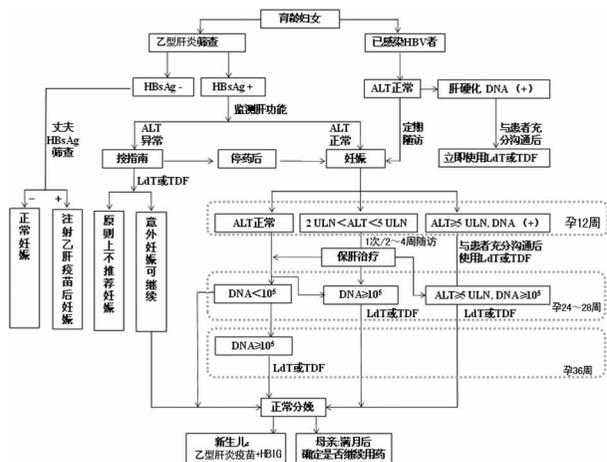


图 1 抗病毒阻断 HBV 母婴传播的临床路径

3 HBsAg 阳性母亲的新生儿免疫相关问题

HBsAg 阳性母亲的新生儿是 HBV 感染的高危人群,尤其是 HBeAg 阳性母亲的新生儿,经正规预防后仍有 5%~15% 发生慢性 HBV 感染^[11]。阻断 HBV 母婴传播,不但要在分娩前用 NAs 抑制病毒复制,同时还需在分娩后给予新生儿免疫预防。目前对孕期注射 HBIG 阻断 HBV 母婴传播的方法已予摒弃,对 HBsAg 阳性母亲的新生儿进行主动和被动免疫预防,即“出生时全程接种乙型肝炎疫苗+HBIG”已被各指南推荐为标准阻断措施。我国 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》明确指出:对 HBsAg 阳性母亲的新生儿,应在出生后 24 h 内尽早(最好在出生后 12 h 内)注射 HBIG,剂量应大于或等于 100 IU;同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗,在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗。然而,尽管这种联合免疫阻断母婴传播的方案已被认可,但仍有诸多存在争议的问题。

3.1 注射乙型肝炎疫苗和 HBIG 的时机 目前包括我国在内的全球多个国家实施的乙型肝炎疫苗全程接种方案采用的是“0、1、6”方案,即第 1 针接种后,间隔 1 个月和 6 个月分别接种第 2 针和第 3 针。而对于注射 HBIG 的时机,笔者建议应该是越早越好,最好在出生 6 h 内接种。HBIG 有效成分是抗 HBs

抗体,肌内注射后 15~30 min 即开始发挥作用,能有效中和分娩时来自母体的少量 HBV。另外对于早产儿,特别是低体重儿,体质量小于 2 000 g 者,鉴于其免疫系统的成熟性,均需及早注射 HBIG;而乙型肝炎疫苗的接种需衡量其体质量水平及生命体征的平稳状态,一般第 1 针疫苗只要生命体征平稳就尽可能早期接种,此后经过 1~2 个月或体质量大于或等于 2 000 g 重新按“0、1、6”方案接种乙型肝炎疫苗。新生儿免疫预防的临床路径见图 2。

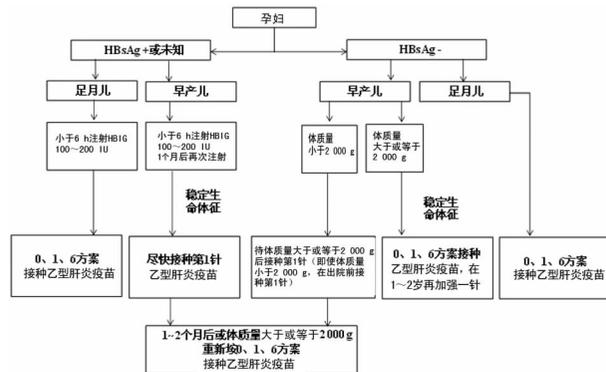


图 2 新生儿免疫预防的临床路径

3.2 注射乙型肝炎疫苗和 HBIG 的剂量 我国目前使用的疫苗为重组酵母乙型肝炎疫苗或重组 CHO 乙型肝炎疫苗,建议使用剂量分别为 10 μ g/次或 20 μ g/次,HBIG 一次注射的剂量应为 100~200 IU。不过,若分娩时产妇产 HBV DNA $\geq 10^7$ IU/mL,或新生儿受污染严重(皮肤黏膜受损、误吸)时,可增加 HBIG 用量,采用 HBIG 一次性注射 200 IU,或出生时注射 HBIG 100 IU,2 周后再注射 100 IU。对免疫功能低下或无应答者,可增加疫苗的剂量和接种次数。

3.3 注射乙型肝炎疫苗和 HBIG 的部位和方法 乙型肝炎疫苗和 HBIG 的注射应选在不同部位,如左右两侧。理论上疫苗皮下组织更利于抗原刺激机体产生免疫应答,诱导产生抗体或致敏淋巴细胞建立主动免疫应答。然而,皮下注射受限于药物的剂量(注射少于 1 mL 的药物)、剂型(不能用油剂或混悬剂),同时还应避免对皮肤的刺激。重组乙型肝炎疫苗剂型均为悬液,含氢氧化铝、氯化钠等辅剂和硫柳汞防腐剂等,加之新生儿皮肤、肌肉细嫩,血管丰富易出血,皮下脂肪、肌肉较薄,注射时进针的深度难以掌握,因此通常采用肌内注射。鉴于 2 岁以下的婴幼儿,尤其是新生儿臀部肌肉一般体积较小,此处注射极易损伤坐骨神经,且疫苗注射于臀部效果较差。而大腿前外侧注射部位面积大,肌肉丰富,更利于肌内注射。因此,笔者建议乙型肝炎疫苗和 HBIG 分别于新生儿左右大腿前外侧肌内注射。

4 HBV 感染孕妇分娩方式的选择

既往认为,孕妇经阴道自然分娩时因每次宫缩,可能会“挤压”胎盘,促使母体内 HBV 进入胎儿,同时因产妇产道与胎儿的皮肤表面均极易发生破损,从而使得含有 HBV 的宫内分泌物、血液及羊水等污染到新生儿^[12],进而增加新生儿感染 HBV 的概率。然而,临床研究证明,HBV 感染孕妇的新生儿经正规预防和及时处理(自然分娩后新生儿应立即流动温水清洗,使其尽快脱离污染环境,减少感染机会等),经阴道自然分娩并不会增加 HBV 母婴传播率。与此同时,目前支持剖宫产分娩有益处的证据并不充分,HBV 感染不推荐作为剖宫产的指征。因此,不能以阻断 HBV 母婴传播为目的而选择剖宫产分娩。笔者认为对于 HBV 感染孕妇,不但要尽可能保证新生

儿免于感染 HBV,而且还要密切关注妊娠分娩的安全性,故分娩方式应个体化选择:(1)肝功能正常且无内科并发症者,建议根据产科情况决定分娩方式;(2)肝功能轻中度异常且无内科并发症者,经保肝治疗肝功能正常且无产科禁忌证者可经阴道试产,但应避免反复尝试致产程过长,增加孕妇分娩的风险;(3)肝功能持续异常者和肝硬化(代偿或失代偿)者,应充分评估肝脏功能及 Child-Pugh 分级,在保证孕妇和胎儿安全的前提下于孕 33 周后适时剖宫产;(4)尽量避免过期妊娠,减少宫内感染的机会^[13]。

5 HBV 感染孕妇产后母乳喂养的相关问题

HBV 感染孕妇的新生儿是否可以母乳喂养一直饱受争议,各指南推荐意见也不一致,且表述含糊。大多数人包括医务工作者都曾认为 HBV 感染孕妇的新生儿不应母乳喂养,其理由是 HBV 感染孕妇的乳汁中可能含有 HBV,而且哺乳过程中易发生乳头皲裂、婴幼儿咬伤乳头等情况,更可能将 HBV 传给婴幼儿,但却缺乏临床证据。然而,研究发现在缺乏免疫预防的情况下,母乳喂养和人工喂养的新生儿 HBV 感染率相差无几^[14]。更多循证医学证据表明,新生儿经过免疫预防后,母乳喂养并未增加母婴传播风险。因此,我国和 APASL 2015 版指南均认为孕期末服用 NAs 的母亲的新生儿经正规免疫预防后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳。

然而,HBV 高病毒载量孕妇妊娠中后期接受 NAs 抗病毒后能否进行母乳喂养是近年来所面临的新问题。目前未能统一认识的是 NAs 通过乳汁使新生儿药物暴露时间延长是否会造成不可预知的后果。我国和 APASL 2015 版指南均建议服用 NAs 的产妇在停药后可以母乳喂养,而 AASLD 2015 版指南认为告知产妇婴儿暴露于低水平抗病毒药物的未知风险的情况下,服用 NAs 的产妇分娩后母乳喂养并非禁忌。尽管民众认同 LAM、LdT 和 TDF 用于阻断母婴传播的安全性,但在服用上述药物的情况下乳汁的安全性却遭人质疑。最近的临床数据显示:LAM 和 TDF 在妊娠和哺乳期用于治疗艾滋病患者时,婴儿的血药浓度低于妊娠期在宫内时所暴露的药物浓度(脐血、羊水)^[15]。小样本的研究显示,接受 TDF 300 mg 治疗的哺乳期产妇母乳中 TDF 的平均浓度仅为 6.8~14.1 ng/mL,而一个 3 kg 的婴儿用于 HIV 的治疗剂量需达 126 μg/d。因此,母乳中的 TDF 浓度只有婴儿口服治疗剂量的 0.03%^[16]。故即使在哺乳期依然使用 LAM 或 TDF 抗病毒治疗的产妇,母乳喂养并不是禁忌。目前尚无 LdT 在乳汁、脐血和羊水中浓度的数据。

6 HBV 感染孕妇产后是否继续使用 NAs 的临床管理

HBV 感染孕妇产后是否继续使用 NAs 也是意见不一和广泛争议的焦点。目前临床现实中分娩后停药的时间点包括分娩后立即,分娩后第 1、3、6 月等,众说纷纭。但总的来说停药应尽可能遵循慢性乙型肝炎的治疗原则,避免病毒学和生化学的反弹,防止肝脏炎症的剧烈活动。Liu 等^[17]报道 241 例基线 HBsAg+, HBeAg+, HBV DNA > 10⁶ IU/mL,应用 LdT 从妊娠 24~28 周开始抗病毒至产后,其中 143 例产后 12 周停药,另 98 例产后 12 周换用 ETV 继续抗病毒。发现在妊娠中后期(12~39 周,平均 20 周)已经出现 ALT 升高者(33.6%, 81/241),产后 12 周内停药者有 11.9%(17/143)再次出现 ALT 升高,而继续抗病毒者产后 24 周和 52 周末发生 ALT 升高。妊娠期 ALT 正常的 160 例孕妇,停药 103 例,仅 7 例出现 ALT 升高,发生率 6.8%(7/103);妊娠期 ALT 不正常的 81 例孕妇,停药 40 例,有 10 例出现 ALT 升高,发生率 25%

(10/40)。因此,对于大多数母亲产后停用 NAs 的安全性良好,但妊娠期曾出现 ALT 升高,产后停药发生 ALT 升高的风险则较高,需密切监测^[17]。Nguyen 等^[18]对 90 例妊娠期 HBV DNA > 10⁷ IU/mL 的孕妇,于孕 32 周起,使用 LAM 或 TDF 抗病毒,以 29 例未抗病毒者作对照,观察产后 4 周内或 12 周内停药对 HBV DNA 和 ALT 的影响。结果显示,早停药组(产后 4 周内)、晚停药组(产后 4 周后,12 周内)和未抗病毒组产后肝炎发作(post-partum flare)发生率差异无统计学意义(P=0.33)。尽管该研究非随机分组,同时对对照组的样本量小,但仍可提示产后即停药或延长抗病毒至产后 12 周,并不影响产后肝炎发作的发生率。

由此,笔者认为,孕妇产后是否继续使用 NAs 应采取个体化的评估:(1)评估时间点为分娩后 1 个月,即继续服药至少 1 个月。因停药过早产妇肝炎发作率较高,同时在 NAs 抑制下 HBV 持续处于低复制状态,也使新生儿在自主产生保护性抗体前更安全;(2)评估的指标包括定量检测 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 和肝功能等;(3)确定使用 NAs 的目标,即开始服用 NAs 时,达到慢性乙型肝炎治疗的标准,这类患者用药的目的是既治疗母亲又阻断传播,且妊娠期 ALT 升高者 HBeAg 血清学转换率较高^[17],因此分娩后应继续用药并按 NAs 治疗普通慢性乙型肝炎进行管理;反之,孕妇在中晚期开始用 NAs 时未达到用药标准,也就是孕妇仍处于免疫耐受期,用 NAs 的目的是降低孕妇体内 HBV 载量,阻断母婴传播。这类患者分娩 1 个月后评估,若 HBsAg 和 HBeAg 下降不明显,则停药;若下降显著,可考虑延长用药至分娩后 6 个月再次进行评估。此外,如分娩后产妇 ALT 持续异常,此时停用 NAs 存在风险,应继续使用,并根据实际情况可加用抗炎药物。并应注意排除其他原因所致的 ALT 增高。

综上所述,彻底阻断 HBV 母婴传播是可以实现的目标,但仍有许多技术性问题有待解决,需要从事传染病学、产科学和公共卫生学的专家协作,在大量循证医学证据的基础上,尽可能统一认识,制订出规范、科学、易行的阻断 HBV 母婴传播的临床路径和防控方案。

参考文献

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. *Vaccine*, 2009, 27(47):6550-6557.
- [2] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1):39-47.
- [3] 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):e18-25.
- [4] Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7):468-473.
- [5] 夏国良, 龚健, 王继杰, 等. 重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(5):362-365.
- [6] Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal(下转第 23 页)

- rhythm to assess the adequacy of ROSE[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2):444-450.
- [55] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):1243-1260.
- [56] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9):1240-1242.
- [57] Lee KH, Goo JM, Park SJ, et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(1):74-82.
- [58] Westcott PM, Halliwill KD, To MD, et al. The mutational of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer [J]. *Nature*, 2015, 517(7535):489-492.
- [59] Schnabel PA, Junker K. Pulmonary neuroendocrine tumors in the new WHO 2015 classification; start of breaking new grounds[J]. *Pathologie*, 2015, 36(3):283-292.
- [60] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013:239-394.
- [61] Tzoulis C, Schwarzmüller T, Gjerde IO, et al. Excellent response of intramedullary Erdheim-Chester disease to vemurafenib; a case report[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8(1):171-172.
- [62] Shum E, Stuart M, Borczuk A, et al. Recent advances in the management of pulmonary sarcomatoid carcinoma[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(4):1-10.
- [63] Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-MET overexpression[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7):721-730.
- [64] Yousem SA. Peripheral squamous cell carcinoma of lung: patterns of growth with particular focus on airspace filling[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(6):861-867.
- [65] Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30):3488-3515.
- [66] Pan Y, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2):121-126.
- [67] Borczuk AC, Allen TC. PD-L1 and lung cancer: the era of precision-ish medicine[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4):351-354.
- (收稿日期:2016-08-22 修回日期:2016-11-17)
- (上接第 3 页)
- transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):468-476.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. *中华肝脏病学杂志*, 2015, 23(12):888-907.
- [8] 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家委员会. 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8(1):104-107.
- [9] Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission; hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1):131.
- [10] Lai CL, Ratzliff V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B[J]. *Lancet*, 2003, 362(9401):2089-2094.
- [11] Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):773-781.
- [12] 周李敏, 廖晓伟. 瑞安市孕妇艾滋病防治知识健康教育的效果评价[J]. *上海预防医学*, 2013, 25(11):610-612.
- [13] 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家委员会. 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8(1):104-107.
- [14] Pol S, Corouge M, Fontaine H. Hepatitis B virus infection and pregnancy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(10):618-622.
- [15] Ehrhardt S, Xie C, Guo N, et al. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2):275-278.
- [16] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(3):1315-1317.
- [17] Liu J, Wang J, Jin D, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic HBV[J/OL]. *J Gastroenterol Hepatol*. [2016-09-06]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13436/epdf>.
- [18] Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1225-1234.
- (收稿日期:2016-08-18 修回日期:2016-11-16)