综　述

妊娠期抗乙肝病毒药物使用指南争议性问题的总结和比较

吴　霞[1]，张玉蓉[2]，汪　静[2]
1.西南医科大学 中西医结合学院（泸州 646000）；2.西南医科大学附属中医医院 肝胆病科（泸州 64600）

【摘　要】 围产期母婴垂直传播（mother-to-child transmission，MTCT）是引起慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）传播的主要途径之一，尽管我国慢性HBV感染孕妇所生新生儿采用了标准的乙肝免疫球蛋白（hepatitis B immunoglobulin，HBIG）和乙肝疫苗进行被动、主动免疫预防，但是仍然有5%～10%的新生儿感染HBV，其中孕妇高病毒载量是母婴阻断失败的主要原因。而口服抗病毒药物治疗被证实可进一步降低HBV母婴传播，但是目前各大指南对于高病毒载量孕妇何时使用抗病毒药物、病毒载量阈值、首选抗病毒药物类型、母乳喂养等问题仍然存在争议，在这篇综述中，讨论了这些存在争议的孕期口服抗病毒药物治疗问题，旨在为预防HBV感染MTCT的管理提供理论参考。

【关键词】 乙型病毒性肝炎　母婴垂直传播　抗病毒药物
【中图分类号】 R256.4　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.06.017

Summarization and comparison of controversial issues in guidelines for the use of anti-hepatitis B virus drugs during pregnancy

WU Xia[1], ZHANG Yu-rong[2], WANG Jing[2]
1. *College of Integrated Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 64600, China*; 2. *Department of Hepatobiliary Diseases, the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 64600, China*

【Abstract】 Mother-to-child transmission (MTCT) in the perinatal period is one of the main ways to cause the transmission of chronic hepatitis B virus (HBV), and although standard hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine have been used for passive and active immunization in the neonates born to pregnant women with chronic HBV infection in China, 5%~10% of the neonates are still infected with HBV, with the high viral load of pregnant women as the main reason for the failure of mother-to-child blocking. Evidence has proved that oral antiviral drugs can further reduce the mother-to-child transmission of HBV; however, major guidelines still have controversies over issues such as the timing of the use of antiviral drugs in pregnant women with high viral load, viral load threshold, preferred type of antiviral drugs, and breastfeeding. This review discusses the controversial issues of oral administration of antiviral drugs during pregnancy, in order to provide a theoretical reference for managing MTCT of HBV infection.

【Key words】 Hepatitis B　Mother-to-child transmission　Antiviral drug

基金项目：北京医卫健康公道基金会医学科技研究基金项目（YWJKJJHKYJJ-B17488）
第一作者简介：吴　霞，硕士研究生。
通信作者：汪　静，教授，硕导。E-mail:lywj68@126.com

乙型病毒性肝炎是全球性公共卫生问题，全球约有2.57亿人感染HBV[1]，而我国作为HBV感染高发国之一，目前HBV感染人数超过9 000万，每年HBV新增感染人数超过10万，其中约40%～50%为母婴垂直传播感染[2]，使得MTCT成为我国HBV传播的严峻问题。而围产期感染HBV的婴儿90%将发展为慢性感染，这些将是成人发展为慢性乙肝、肝硬化以及肝癌（Hepatocellular carcinoma，HCC）的主要源头，对母婴健康产生极大威胁[3]。母婴垂直传播的主要危险因素在于孕妇高病毒载量、HBV DNA水平＞2×10^5 IU/mL或者乙型肝炎E抗原（hepatitis Be antigen，HBeAg）阳性，所以降低母亲HBV DNA病毒载量对于预防HBV母婴垂直传播具有重要意义[4]。对于预防MTCT，2018年美国肝病研究协会（AASLD）指南[5]、2017年欧洲肝脏研究协会（EASL）[6]、2015年亚太乙型肝炎管理临床实践（APASL）指南[7]等建议MTCT高风险妇女进行孕期口服抗病毒药物治疗以降低HBV病毒载量进行HBV母婴阻断。而研究发现高病毒载量孕妇口服抗病毒药物治疗是安全的、有效的，可进一步防止HBV的母婴垂直传播[8]。目前各大指南推荐用于孕期抗病毒治疗的药物主要包括核苷（酸）类似物逆转录酶抑制剂，如拉米夫定（Lamivudine，LAM）、替比夫定（Telbivudine，TBV）和富马酸替诺福韦酯（tenofovir disoproxil fumarate，TDF）[9-10]，虽然临床试验已经对上述每一种药物进行了疗效和安全性的评估，但目前对于孕期口服抗病毒药物的HBV DNA阈值、使用时间、药物选择、母乳喂养等问题还没有统一的结论。在本综述中，将对上述问题进行讨论，旨在为孕期口服抗病毒药物进行母婴阻断提供理论支持。

1 妊娠期口服抗病毒药物的HBV DNA阈值

目前各国慢性乙型肝炎防治指南对于妊娠期口服抗病毒药物进行母婴阻断的HBV DNA阈值并没有统一的共识，见表1；NICE、Keeff等指南建议HBV DNA阈值在10^7 IU/mL以上进行抗病毒治疗，我国2015年版慢性乙肝防治指南、EASL、APASL、美国SMFM咨询系列等指南建议HBV DNA阈值在10^6 IU/mL以上可以进行抗病毒治疗，而之后我国2019年版慢性乙肝指南和AASLD指南建议HBV DNA阈值＞2×10^5 IU/mL即可进行抗病毒治疗。但目前有研究认为HBV DNA阈值＜10^6 IU/mL孕妇不建议用抗病毒药物，只需进行HBIG+乙型肝炎疫苗联合免疫即可阻断HBV母婴垂直传播，但是Terrault NA等[16]研究发现，在抗病毒治疗过程中，如果以10^6 IU/mL为截断值，当HBV DNA水平≤10^6 IU/mL时，MTCT阻断的失败率为1.9%，＞10^6 IU/mL时，则失败率为23.4%。胡芳等[17]研究发现孕妇服药前HBV DNA阈值为1×10^5 IU/mL、1×10^6 IU/mL、1×10^7 IU/mL、1×10^8 IU/mL时的新生儿HBsAg阳性的概率分别为0.43%、0.56%、0.55%、0.60%。考虑到HBV DNA水平较低的孕妇仍有可能发生MTCT，所以对于存在MTCT史、先兆流产、先兆早产、侵入性手术指征等MTCT高危因素需要进一步进行深入的评价和讨论[18]。总之，对于HBV DNA载量过高、存在HBV家族感染史以及孕妇一胎HBV感染史的患者来说，可以适当降低病毒载量阈值。

表1 各国慢性乙型肝炎防治指南妊娠期口服抗病毒药物HBV DNA阈值

指南名称	HBV DNA阈值
2015年中国慢性乙肝防治指南[11]	＞2×10^6 IU/mL
2019年中国慢性乙肝防治指南[12]	＞2×10^5 IU/mL
2018美国肝病学会（AASLD）[5]	＞2×10^5 IU/mL
2017欧洲肝病学会（EASL）[6]	＞$2\times10^{6-7}$ IU/mL
Keeff指南[13]	＞1×10^7 IU/mL且ALT升高
英国国家优化卫生与保健研究所（NICE）[14]	＞1×10^7 IU/mL
2015亚太肝病学会（APASL）[7]	＞1×10^6 IU/mL
美国SMFM咨询系列[15]	＞$1\times10^{6-8}$ IU/mL

2 孕期抗病毒药物使用时间

对于孕期抗病毒药物使用时间的问题，NICE建议于妊娠晚期进行，而APASL（2015）、AASLD（2018）等建议于孕28～32周进行，另外我国2019年版乙肝防治指南和EASL（2017）建议于孕24～28周进行。一般而言，抗病毒药物治疗通常在妊娠的中、晚期进行，因为胎儿发育最敏感的时期在妊娠的前三个月，特别是在怀孕的前8周，所以在大多数研究中，抗病毒治疗是在妊娠期28～32周开始。Lin等[19]报道了HBV-DNA ≥ 2×10^5 IU/mL、HBsAg/HBeAg双阳性孕妇于妊娠24周开始使用TDF治疗，持续至分娩后4周，发现TDF治疗后孕妇血清HBV DNA迅速下降，同时无母婴传播事件发生。所以研究者认为在妊娠24周开始的TDF治疗可以在孕期维持较低水平的HBV DNA水平直到分娩，为限制病毒复制和确保胎儿生长提供理想条件。对于一些病毒载量较低的患者来说，孕晚期进行抗病毒治疗，能够降低新生儿不良事件的发生，同时能够阻止MTCT，但是对于一些病毒载量较大或有活动性疾病的孕妇，考虑到抗病毒药物有效抑制HBV需要时间较长，抗病毒

治疗时间需要提前[20-21],所以目前我国指南推荐HBV DNA > 2 × 10^5 IU/mL孕妇于孕24 ~ 28周开始使用抗病毒药物以阻断母婴传播,在尽量减少胎儿发育不良事件的同时,应尽早降低孕妇血清HBV DNA水平,从而提高抗病毒药物在降低HBV母婴传播中的作用。对于何时停药的问题,我国指南中认为分娩结束即可停止,而AASLD(2018)、EASL(2017)建议抗病毒药物需持续至新生儿出生3个月,NICE建议停药时间需新生儿出生后4 ~ 12周。新生儿出生后及时进行主、被动免疫可以预防HBV感染,且继续服用抗病毒药物不利于母乳喂养,增加孕妇经济负担的同时可能出现药物耐受和病毒变异,所以分娩结束即可停止抗病毒药物的使用。

3 孕期口服抗病毒药物的选择

3.1 拉米夫定(lamivudine,LAM)

LAM是一种核苷类抗病毒药物,是我国最早应用于HBV抗病毒治疗的药物,其主要是通过竞争性抑制HBV DNA聚合酶形成,终止HBV新DNA链的合成,并能够通过胎盘屏障,在羊水中浓缩,迅速抑制HBV复制[9]。LAM可以降低高危乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)阳性孕妇分娩时HBV病毒载量,其疗效和安全性已经得到证实[22]。Foaud等[23]观察了73例HBsAg阳性母亲孕期服用LAM的疗效发现,孕期使用LAM可以有效地降低产妇的病毒载量。同时Khaliighinejad等[24]报道了LAM孕期使用的安全性研究,与未服用LAM的孕妇相比,服用LAM的孕妇妊娠并发症包括死胎、低出生体重、脑瘫、畸形的发生率没有显著提高,因此可以认为LAM是一种安全的药物。但是目前研究提示LAM对于胎儿具有一定的危害性[25],只能在确定了对孕妇益处大于胎儿危害的条件下使用,同时目前并没有孕早期使用LAM的安全性证据,而LAM在孕晚期进行治疗同样能够预防MTCT,所以研究认为LAM的治疗应推迟到孕晚期,以尽量减少胎儿接触和耐药。另外,研究发现,LAM治疗慢性肝炎患者最常见的基因突变主要为酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸(YMDD)基序变异突变[26]。所以,LAM治疗可能使患者在以后因临床需要进行抗病毒时,增加了患者的耐药性,LAM的使用将受到限制[27]。基于LAM的耐药性以及对胎儿的不良影响使得其在孕期抗病毒治疗中存在一定的局限性,所以在临床应用中需要多方面考虑,权衡利弊。

3.2 替比夫定(telbivudine,LdT)

LdT是一种L-逆转录酶抑制剂,对人的核苷酸或DNA合成没有任何影响,但能够抑制HBV DNA聚合酶活性,抑制HBV的复制[28]。耐药性是HBV感染治疗过程中最具挑战性的问题之一,而目前关于孕妇中LdT的耐药研究并不多。陶昕彤等[29]发现LdT治疗的突变率相比替诺福韦高,总突变率为13%。对LdT的毒理学研究发现,其没有致癌、致畸、致突变或线粒体毒性[30]。另外,动物研究发现LdT能够穿过胎盘进入羊水中,而LdT最常见的不良事件为血清肌酸激酶(CK)水平升高。有研究发现[31-32]孕期使用LdT只出现了轻微的CK升高,未停药即可自行恢复,不会增加新生儿出生缺陷、自然流产以及新生儿毒性的发生率。但Zhou等[33]研究发现孕期使用LdT治疗孕妇所生新生儿脐带血中CK水平明显升高,同时,妊娠期LdT暴露胎儿存在运动发育延迟的风险增加,与上述研究出现差异的主要原因在于该研究使用的样本量少,同时追踪新生儿发育生长的时间短,以及其他混杂因素的影响所致。总的来说,不管是LAM或是LdT对妊娠晚期的孕妇和胎儿都是安全的,两者均能有效抑制HBV复制,提高阻断MTCT的成功率。但是,在使用LdT应仔细监测CK变化[34]。

3.3 富马酸替诺福韦酯(tenofovirdisoproxil fumarate,TDF)

TDF作为一种新型核苷酸逆转录酶抑制剂,具有抗病毒能力强,耐药屏障高,安全性好,是妊娠安全分类B级药物,迄今尚未发现到临床耐药性[35]。因此,在各国指南中TDF被推荐为妊娠期抗HBV首选药物。TDF是一种口服药物,药物吸收后会转化为替诺福韦(TFV),紧接着在细胞内,TFV被磷酸化为其活性物TFV-二磷酸,阻止乙肝病毒逆转录。Pan[36]报道了200例HBeAg呈阳性、HBV DNA > 2 × 10^5IU/mL于孕30 ~ 32周使用TDF治疗的孕妇情况,分娩时68% TDF组孕妇HBV-DNA < 2 × 10^5IU/mL,对照组只有2%,TDF在降低孕妇HBV-DNA病毒载量方面的作用得到肯定。另外Jia[37]报道了12 740名孕妇的75项研究显示,LAM、LdT以及TDF均显著降低了MTCT率,但是TDF似乎比其他两种药物更有效地预防HBV MTCT。虽然有人在母乳中检测到了TDF,但它的口服生物利用度很低,婴儿暴露于TDF的口服浓度小于推荐剂量的0.03%,所以目前TDF是孕期抗病毒治疗药物的首选[38],但是TDF上市时间短,还需要进一步观察TDF的安全性和疗效。

4 新生儿母乳喂养问题

对于HBsAg阳性孕妇孕期采用抗病毒药物治疗是否能够继续进行母乳喂养的问题,近年来各大指

南的意见不一。2015年中国慢性乙型肝炎防治指南建议，对于孕期服用抗病毒药物仅仅是以降低病毒载量达到阻断HBV宫内感染目的的孕妇，如果肝功能正常且免疫耐受可于产后停药之后进行母乳喂养。虽然，目前哺乳期间抗病毒药物治疗的安全性暂不清楚，但是研究报道已经指出，利用TDF进行抗病毒治疗的妇女乳汁中能够检测到一定浓度的TDF，但是由于生物利用度有限，暴露于婴儿的药物浓度极低[39]。2017年EASL指南建议对于未治疗或者接受TDF治疗者母乳喂养并不是禁忌，但是为了预防孕妇分娩后早期的肝功能异常，产后需要继续服用抗病毒药物3个月后方可停药。2018年AASLD指南建议分娩时即可停止抗病毒药物服用并进行母乳喂养[40]。2020版乙型肝炎病毒母婴传播预防指南[41]鼓励HBV感染母亲对新生儿进行母乳喂养，乳头皲裂、出血和新生儿口腔溃疡者均可以进行母乳喂养。而短期内仍需要进行抗病毒治疗的母亲，仍然可以继续进行母乳喂养，虽然抗病毒药物说明书建议服药期间不能进行哺乳，但是Hu等[42]从剂量角度评估抗病毒药物毒性研究发现，经过母乳喂养的婴儿接触到的TDF剂量只有通过胎盘转移剂量的0.5%～16%，所以TDF母乳暴露剂量极低，母亲进行TDF治疗时应鼓励母乳喂养。对于停药进行母乳喂养的母亲，所有的肝病指南均建议停药6个月内均需要观察母亲肝功能和HBV情况[43]。

5 结语

预防母婴垂直传播是根除HBV感染的关键，HBV母婴垂直传播是继发慢性肝病以及肝癌的高危因素，事实上，乙肝疫苗和HBIG的联合免疫方案仅能在分娩和产后预防感染，但是对于宫内感染的影响不大，所以对于高病毒载量孕妇，尤其HBeAg/HBsAg阳性的孕妇，需要口服抗病毒药物，控制病毒血症，降低母婴传播的风险。总之，HBV感染母亲需要加强孕期管理，及时、合理应用抗病毒药物进行母婴阻断，产后随访，保障母婴围产期安全。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [EB/OL]. (2017-04-13).http://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/255016.

[2] Chen S, Mao WH, Guo L, *et al*. Combating hepatitis B and C by 2030: achievements, gaps, and options for actions in China[J]. BMJ Glob Health, 2020, 5(6): e002306.

[3] Liu J, Liang WN, Jing WZ, *et al*. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.

[4] 李万乐，李博，孙冬梅. 高乙肝病毒载量母亲新生儿乙肝免疫及感染情况分析[J]. 中国妇幼保健，2020，35(8): 1453-1455.

[5] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.

[6] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.

[7] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al*. Asian-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.

[8] Cheung KW, Lao TTH. Hepatitis B-vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020, 68: 78-88.

[9] Funk AL, Lu Y, Yoshida K, *et al*. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(1): 70-84.

[10] Li ZH, Duan XF, Hu YH, *et al*. Efficacy and safety of lamivudine or telbivudine in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B Virus: a real-world study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1374276.

[11] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版)，2015，7(3): 1-18.

[12] 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(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27(12): 938-961.

[13] Martin P, Lau DT, Nguyen MH, *et al*. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 update[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(12): 2071-2087.e16.

[14] Sarri G, Westby M, Bermingham S, *et al*. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2013: 346: f3893.

[15] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, *et al*. #38: hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1): 6-14.

[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] 胡芳，卢建军，林穗方. 孕晚期抗病毒治疗可降低HBV

母婴传播——一项基于肝功能正常、HBV高载量孕妇的Meta分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(3): 321-328.

[18] Hou JL, Cui FQ, Ding Y, *et al*. Management algorithm for interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(10): 1929-1936.e1.

[19] Lin YY, Liu Y, Ding GF, *et al*. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15514.

[20] Wang M, Bian Q, Zhu YX, *et al*. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(2): 211-217.

[21] Lee YS, Lee HS, Kim JH, *et al*. Role of tenofovir disoproxil fumarate in prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus from mother to child: a systematic review and meta-analysis[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(1): 76-85.

[22] Zhao P, Qian XQ, Su C, *et al*. Lamivudine vs placebo or no treatment in preventing the transmission of hepatitis B virus during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2020, 114(2): 121-130.

[23] Foaud HM, Maklad S, Gmal El Din A, *et al*. Lamivudine use in pregnant HBsAg-females effectively reduces maternal viremia[J]. Arab J Gastroenterol, 2019, 20(1): 8-13.

[24] Khalighinejad P, Alavian SM, Fesharaki MG, *et al*. Lamivudine´s efficacy and safety in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B: a meta-analysis[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(1): 66-74.

[25] Williams PL, Yildirim C, Chadwick EG, *et al*. Association of maternal antiretroviral use with microcephaly in children who are HIV-exposed but uninfected (SMARTT): a prospective cohort study[J]. Lancet HIV, 2020, 7(1): e49-e58.

[26] Zhang YM, Zhang H, Zhang JJ, *et al*. Naturally occurring core protein mutations compensate for the reduced replication fitness of a lamivudine-resistant HBV isolate[J]. Antiviral Res, 2019, 165: 47-54.

[27] 冉希, 李伟. 拉米夫定阻断乙型肝炎病毒宫内感染的有效性——荟萃分析[J]. 当代医学, 2019, 25(12): 30-35.

[28] Ren CC, Wang LL, Sun WH, *et al*. Efficacy and safety of telbivudine treatment for the prevention of HBV perinatal transmission[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(24): e20583.

[29] 陶昕彤, 周易, 赵珍珍, 等. 四川大学华西医院乙型肝炎病毒基因分型和耐药突变分析[J]. 华西医学, 2019, 34(8): 890-894.

[30] Wong GLH, Seto WK, Wong VWS, *et al*. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(6): 730-737.

[31] Xu J, Tao LL, Ma LX. Efficacy and safety of telbivudine to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in middle- and late-stage pregnancy with high viral loads[J]. J Med Virol, 2019, 91(12): 2153-2157.

[32] Han LF, Zheng JM, Zheng LQ, *et al*. Telbivudine can safely reduce mother-to-child transmission in chronic hepatitis B women after 12 weeks of gestation[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 614.

[33] Zhou CL, Yu Y, Yang Q, *et al*. Motor development delay in offspring is associated with prenatal telbivudine exposure[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(9): e0053.

[34] 章燕燕, 徐勋, 姜宏伟, 等. 辅酶Q 10联合替比夫定对慢性乙型肝炎患者肌酸激酶的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(6): 372-373.

[35] 王素娜, 连建奇, 贾战生, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1828-1833.

[36] Pan CQ, Duan ZP, Dai EH, *et al*. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2324-2334.

[37] Jia F, Deng FX, Tong SW, *et al*. Efficacy of oral antiviral drugs to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a network meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2020, 14(3): 338-346.

[38] Zeng JY, Zheng CX, Li H. Effectiveness of tenofovir or telbivudine in preventing HBV vertical transmission for pregnancy[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(14): e15092.

[39] Xiao FF, Lan AH, Mo WT. Breastfeeding from mothers carrying HBV would not increase the risk of HBV infection in infants after proper immunoprophylaxis[J]. Minerva Pediatr, 2020, 72(2): 109-115.

[40] 张晶巧, 李苗苗, 祁兴顺, 等.《2018年美国肝病学会乙型肝炎指引声明意见:慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2563-2567.

[41] 周乙华, 杨慧霞, 胡娅莉, 等. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(2020)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1474-1481.

[42] Hu XT, Wang LM, Xu FJ. Guides concerning tenofovir exposure via breastfeeding: a comparison of drug dosages by developmental stage[J]. Int J Infect Dis, 2019, 87: 8-12.

[43] Sirilert S, Tongsong T. Hepatitis B virus infection in pregnancy: an update on evidence-based management[J]. Obstet Gynecol Surv, 2020, 75(9): 557-565.

(2020-08-30 收稿)